

RTTN 基因复合杂合变异导致原发性小头畸形家系分析并文献复习

赵晨玥¹, 蒋劲嵩¹, 张莉雪¹, 郭敏¹, 高景波², 孙夏瑜², 郭荣², 卢洪涌², 武坚锐², 薛慧琴²

1. 山西医科大学儿科医学系, 山西 太原 030001; 2. 山西省儿童医院(山西省妇幼保健院)细胞遗传室

摘要: **目的** 分析 *RTTN* 基因变异导致原发性小头畸形(MCPH)家系的基因变异特点和临床表型, 并为其遗传咨询及产前诊断提供参考。**方法** 收集并分析一家系 3 例患儿(包括 2 例胎儿和 2 岁的先证者, 其中 1 例胎儿为临床诊断患儿)及其父母的临床资料, 对其中 2 名患儿及其父母采用家系全外显子组测序(trio-WES)检测, Sanger 测序验证位点, 软件预测其复合杂合变异的危害性。查阅国内外文献数据库, 收集已报道的 *RTTN* 基因突变病例并进行文献复习。**结果** 该家系 3 例患者在胎儿期有透明隔异常, 胼胝体发育不良等脑部畸形, 先证者(G2)、胎儿(G3)表现有孕晚期宫内发育迟缓和原发性小头畸形, G2 出生后全面发育落后。trio-WES 检出 G2 和 G3 的 *RTTN* 基因存在父源性的 c. 2101(exon16)C>T(p. Arg701Ter, 1526)无义变异和母源性的 c. 2863(exon22)G>A(p. Glu955Lys)错义变异, 形成复合杂合变异。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)变异分类指南, 两个变异分别为可能致病性的(LP)和不确定的(VUS)。其中, 位点 c. 2863(exon22)G>A 为新发现的错义变异, 且经过软件预测该变异对基因产物有害。**结论** *RTTN* 基因 c. 2101C>T 和 c. 2863G>A 复合杂合变异为该家系患儿小头畸形的遗传学病因。本报道丰富了 *RTTN* 基因变异谱, 为该家系的产前诊断及再次生育提供了指导, 并为进一步了解该基因突变导致的疾病提供素材和参考。

关键词: *RTTN* 基因; 原发性小头畸形; 全外显子测序; 遗传学分析

中图分类号: R725.9 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)02-0212-06 doi:10.11852/zgetbjzz2023-0521

Family analysis of primary microcephaly caused by complex heterozygous variants of the *RTTN* gene and literature review

ZHAO Chenyue¹, JIANG Jinsong¹, ZHANG Lixue¹, GUO Min¹, GAO Jingbo²,

SUN XiaYu², GUO Rong², LU Hongyong², WU Jianrui², XUE Huiqin²

1. Pediatrics Discipline, Graduate School of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China;

2. Shanxi Provincial Children's Hospital (Shanxi Maternal and Child Health Care Hospital)

Corresponding author: XUE Huiqin, E-mail: pyxhq@163.com

Abstract: **Objective** To analyze the genetic variation characteristics and clinical phenotypes of a family with primary microcephaly (MCPH) caused by *RTTN* gene variation, and to provide reference for genetic counseling and prenatal diagnosis. **Methods** Clinical data of the three patients (including 2 fetuses and 2-year-old proband, and one fetus with clinical diagnosis) and their parents were collected and analyzed. Two of the children and their parents were tested by trio whole exome sequencing (trio-WES), sanger sequencing validation sites, and the hazard of their compound heterozygous variants was predicted. Literature review was conducted through domestic and international databases to collect reported *RTTN* gene mutation cases. **Results** Three patients in this family had anomalies of the septum pellucidum, hypoplasia of the corpus callosum and other brain malformations during fetal period. The proband (G2) and fetus (G3) showed intrauterine growth retardation and MCPH in late pregnancy; besides, G2 was born with global developmental delay. Trio-WES detected a c. 2101(exon16)C>T(p. Arg701Ter, 1526) nonsense and a c. 2863(exon22)G>A(p. Glu955Lys) missense in the *RTTN* gene of G2 and G3, which were inherited from their father and mother, forming a compound heterozygous variant. According to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) variant classification guidelines, two variants were likely to be pathogenic (LP) and uncertain significance (VUS). Among them, c. 2863(exon22)G>A was a newly discovered missense, which was predicted by the software to be harmful to the gene product. **Conclusions** Complex heterozygous variations of *RTTN* gene (c. 2101C>T and c. 2863G>A) are the genetic cause of MCPH in this

基金项目: 国家人口与生殖健康科学数据中心工程项目(No2005DKA32408); 山西省“四个一批”科技兴医创新计划项目——医学遗传学研究委重点实验室项目(2020SYS24)

作者简介: 赵晨玥(1998-), 女, 山西人, 学士学位, 硕士研究生在读, 主要研究方向为儿童遗传性疾病的诊治及机制研究。

通信作者: 薛慧琴, E-mail: pyxhq@163.com

family. This report has enriched the variation spectrum of *RTTN* gene, provided guidance for prenatal diagnosis and reproduction of this family, as well as material and reference for further understanding of the diseases caused by this gene mutation.

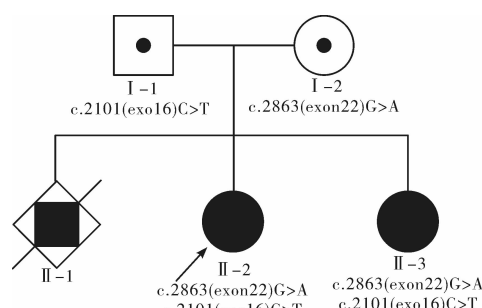
Keywords: *RTTN* gene; primary microcephaly; whole exome sequencing; genetic analysis

原发性小头畸形 (primary microcephaly, MCPH) 是一种先天性遗传异质性神经发育障碍,其特征是大脑发育不良,包括简化脑回、胼胝体异常和智力障碍等^[1,2]。*RTTN* (OMIM # 610436) 作为 MCPH 致病基因之一,其编码的 Rotatin 蛋白是一种人类小头畸形蛋白。*RTTN* 基因突变关联的小头畸形、身材矮小和多小脑回畸形伴或不伴癫痫发作 (microcephaly, short stature, and polymicrogyria with or without seizures, MSSP, OMIM # 614833) 是一种常染色体隐性遗传疾病^[3],小头畸形是其最显著的特征。目前为止仅有国外报道过 *RTTN* 基因突变引起 MCPH 的患者,本研究发现一家系中 *RTTN* 基因复合杂合变异,分析了该家系中患者的临床特征及 *RTTN* 基因突变情况,这将有助于丰富 *RTTN* 基因的变异谱和表型谱。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本家系包括 5 位成员 (见图 1), I-1 为先证者父亲,表型正常; I-2 为先证者母亲,表型正常, G3P1, 有 2 次不良孕产史, 目前孕 24⁺ 周, 夫妻双方否认近亲结婚及相关疾病家族史。 II-1 为胎儿 G1, 胎龄 24 周胎儿颅脑核磁显示: 双侧额叶体积较小, 双侧脑室形态欠规则, 透明隔显示不清, 小脑延髓池形态饱满, 小脑下蚓部小, 上蚓部脑沟宽, 结局为妊娠 32 周引产, 流产组织物未做进一步检测。 II-2 为先证者 G2, 女, 2 岁, 系足月顺产, 出生体重 2.5kg, 身高 47cm (−1s ~ −2s), 患儿智力障碍, 1 岁半时智测 (DQ) 77, 语言发育落后, 仅会说两字词语, 大运动发育落后, 1 岁半会走, 走路不稳, 精细运动能力差, 不能自己吃饭, 目前未有癫痫或抽搐表现; 体格检查: 身高 81cm (−2s), 体重 12kg, 头围 40cm (<−3s), 特殊面容 (小头畸形、小下颌和大耳朵)。见图 2。四肢肌张力偏低; 其母 33 孕周彩超发现胎儿透明隔腔狭窄, 一侧侧脑室增宽, 胎儿发育较孕周小 2 周; 生后头颅核磁显示胼胝体发育不良, 透明隔间腔显示欠佳, 前纵裂池及双侧额颞部脑外间隙增宽, 局灶性皮层发育不良。 II-3 为胎儿 G3, 胎龄 24 周彩超提示: 胎儿透明隔腔显示不清 (胼胝体发育不良?), 双侧大脑外侧裂及脑沟回显示不清, 行产前诊断明确其 *RTTN* 双等位基因变异, 后随访得知胎龄 30 周彩超: 胎儿头围 (−5.7s) 落后于孕周, 胎儿透明隔腔窄 (部分胼胝体发育不良?), 胎儿发育

较孕周小 4 周。本研究经山西省儿童医院伦理委员会批准通过 (伦理批准号: IRB-KYHZ-2019-006), 先证者父母知情同意并签署知情同意书。



注: II-1 为 G1, II-2 为先证者 G2, II-3 为胎儿 G3

图 1 MCPH 患儿家系系谱图

Fig. 1 Family pedigrees of MCPH



图 2 先证者的特殊面容

Fig. 2 Craniofacial features of proband

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 利用 EDTA 抗凝管留取先证者及其父母外周静脉血 3~5mL, 对先证者母亲抽取 3~5mL 羊水, 在 4℃ 环境中保存。使用 DNA 抽取试剂盒 (天根, 中国北京) 提取先证者及其父母的基因组 DNA。使用核酸定量仪 (Nanodrop 2000) 测定 DNA 样本浓度达到 50~250ng/μL, 在 −20℃ 环境中保存。

1.2.2 全外显子组测序 由北京智因东方转化医学研究中心 (北京全谱医学检验实验室) 进行二代测序。全外显子组测序采用 Illumina NovaSeq 6000 系列测序仪 (PE150) 经 IDT The xGen Exome Research Panel v1.0 全外显子捕获芯片测序; 序列测序深度在 110-150X, 且覆盖度为 10X 不低于 99%。测序数据的产出、清理、质检和筛选均使用美国 Illumina 公司提供的软件, 并按说明书建议步骤进行操

作。检出所有基因变异经自动化注释和关联排序后,在智因东方遗传疾病分析云平台(<https://cloud.chigene.org:18081/#/login>)上进行在线分析。

1.2.3 生物信息学分析 高通量测序得到的结果与参考基因组(GRCh37/hg19)比对得到所有变异的文件,对检测到的碱基变异进行筛选,应用 SIFT 和 PolyPhen-2 软件对新变异进行蛋白功能预测,基因变异致病性的解读依据美国医学遗传学与基因组学会(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)指南。

1.2.4 Sanger 测序验证 根据生物信息学分析报告结果,对检出的 *RTTN* 基因(NM_173630)突变位点,应用 NCBI 网站 primer-BLAST 工具软件设计突变位点聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增引物,其中 c. 2101 的正向引物为 5'-TTATCCCCAGCGCCTTCACAG-3';反向引物为 5'-ACAGTATGGAGTGAAAGCCCGAG-3'。

c. 2863 的正向引物为 5'-CAGGTGGACTTTGTGCGTC-3';反向引物为 5'-TCCAAGTGATTTTGTGTCCGAAA-3'。PCR 扩增产物经纯化试剂盒纯化后,上机进行测序(3730DX 型 DNA 测序仪,ABI,美国),应用 SeqMan 软件对测序结果与标准序列进行比对分析,并进行序列绘图。

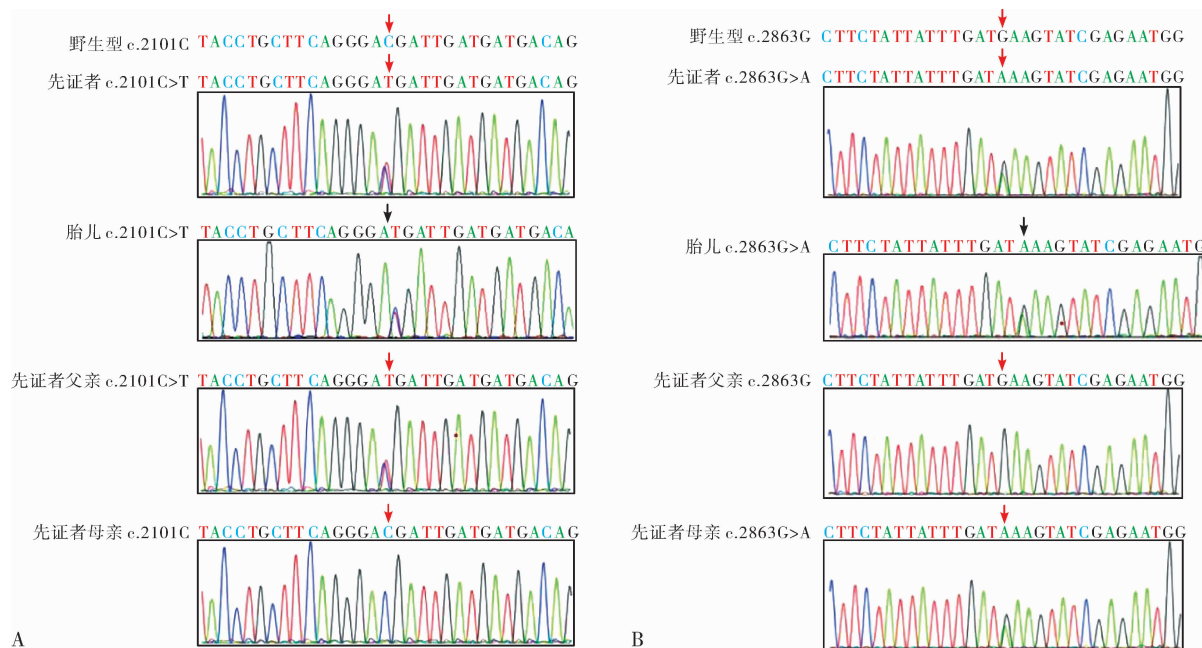
1.2.5 变异位点蛋白质对接及同源序列的保守性分析 利用 SWISS-MODEL 对错义变异位点

p. Glu955Lys 位置的 Rotatin 蛋白野生型和突变型蛋白质结构进行建模。通过 Ensembl 基因浏览器(<https://m.ensembl.org/index.html>)下载人类和不同物种(狗、棱皮海龟、家鼠、挪威鼠及斑马鱼) *RTTN* 基因氨基酸序列进行多重比对,研究 p. Glu955Lys 变体的保守性。

1.2.6 文献复习 在中国知网、万方数据库、Clinver、Omim 和 Pubmed 中进行文献检索,中文检索词为“*RTTN* 基因”,英文检索词为“*RTTN* gene”,共检索到相关病例中文文献 0 篇,英文文献 12 篇(建库至 2023 年 4 月),包括 17 个家系中 32 例患者,回顾分析 32 例患者 *RTTN* 基因位点变异特点及临床表现特点。

2 结果

2.1 全外显子组测序及 Sanger 测序结果 通过全外显子组测序数据分析发现先证者 *RTTN* 基因存在两个突变位点。第一个突变位点为 c. 2101 (exon16) C>T (p. Arg701Ter, 1526) 杂合变异, Sanger 测序验证结果显示患儿父亲为该变异携带者,其母亲为野生型。第二个突变位点为 c. 2863 (exon22) G>A (p. Glu955Lys) 杂合变异, Sanger 测序验证结果显示患儿母亲为该变异携带者,其父亲为野生型。G3 产前诊断的 Sanger 测序结果与先证者的变异位点相同。见图 3。



注:A: *RTTN* 基因 c. 2101 位点变异情况;B: *RTTN* 基因 c. 2863 位点变异情况。

图 3 家系成员 *RTTN* 基因 Sanger 测序结果

Fig. 3 Sanger sequencing results of *RTTN* gene among the family members

2.2 生物信息学分析结果 *RTTN* 基因 c. 2101 (exon16)C>T (p. Arg701Ter) 无义变异, 导致基因功能丧失 (PVS1), $MAF < 0.0005$ 为低频变异 (PM2), 根据 ACMG 指南 (2019 年) PVS1+PM2 归类为可能致病的 (likely pathogenic, LP)。RTTN 基因错义变异 c. 2863 (exon22)G>A (p. Glu955Lys), $MAF < 0.0005$ 为低频变异 (PM2), 与另一个致病突变成复合杂合变异 (PM3)、两种统计方法 (SIFT, PolyPhen-2) 预测出变异有害 (PP3), 根据 ACMG 指南 (2019 年) PM2+PM3+PP3 归类为不确定的 (uncertain significance, VUS)。目前未检索到两变异位点的文献报道, 且 MAF 未收录变异位点 c. 2863 (exon22)G>A, 为新发现的变异位点。

2.3 错义变异位点蛋白质对接及同源序列的保守性分析 蛋白质结构模型显示野生型 Glu955 与 Lys758 形成一个氢键, 突变型 955Lys 与 Leu716 形成一个氢键, 与 955 位点形成氢键的两个氨基酸空

间位置不同且两者距离远, 因此 p. Glu955Lys 对蛋白空间结构具有一定影响或破坏, 进而推测影响蛋白功能。见图 4。通过人类和不同物种 *RTTN* 基因氨基酸序列多重比对, 结果显示 p. Glu955Lys 在物种间高度保守。见图 5。

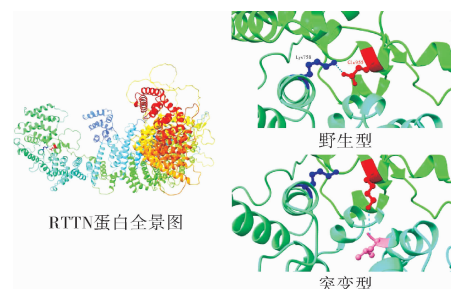


图 4 预测 Rotatin 蛋白 p. Glu955 位点野生型和突变型结构
Fig. 4 Predicted wild-type and mutant structures of the p. Glu955 site of the Rotatin protein

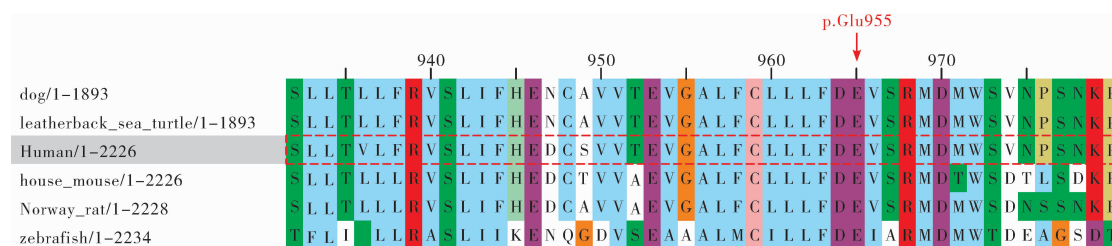


图 5 Rotatin 蛋白 p. Glu955 位点序列保守性分析
Fig. 5 Sequence conservation analysis of Rotatin protein p. Glu955 locus

2.4 文献复习 本研究及文献已报道的 *RTTN* 基因变异位点共 26 种, 其中 15 种错义变异、5 种剪接变异、4 种移码变异、3 种无义变异以及 1 种在码变异, 内含子变异 c. 2885+8A>G 导致 p. Ser963Ter 氨基酸的无义变化, 剪切变异 c. 5648-5T>A 导致 p. Ala1883Glyfs * 6 氨基酸移码突变。MSSP 患者主要临床表现有原发性小头畸形 (31/33)、身材矮小 (24/25)、多小脑回畸形 (6/27)、癫痫发作 (7/25)、巨脑回或简化脑回 (14/26)、脑中线结构发育不良 (透明隔及胼胝体等) (18/28)、宫内发育异常 (21/23) 等^[3-14]。见表 1。

3 讨论

常染色体隐性遗传的原发性小头畸形 (MCPH) 是一种神经发育障碍, 其特征是明显小头围和智力缺陷。已被确定为 MCPH 的致病基因包括 *MCPH1*、*WDR62*、*CEP152*、*CENPJ*、*CEP63* 和 *STIL* 等^[1-2]。其中, 位于染色体 18q22.2 上的 *RTTN* 基因^[15] 变异导致的 MCPH 较为罕见。*RTTN* 基因表达的 Rotatin 蛋白是一种人类小头畸

形蛋白, 包括 2 226 个氨基酸, 2 个 Armadillo 样结构域, 定位于中枢神经系统中广泛存在的初级纤毛中, 作为中心体的组成部分, 调节细胞周期进程并参与细胞信号途径的转导^[3,16]。Rotatin 蛋白介导中心粒的组装, 在 S 期早期通过 STIL 的 N 末端结构域被募集到着丝粒的内腔壁, 与常驻中心体蛋白 PPP1R35 形成复合物, 对构建中心粒远端部分的 CEP295、POC5、POC1B 的招募与组装起重要作用^[17-18]。此外, Rotatin 蛋白与介导细胞粘附的 NMII-B 在近细胞核的胞质中共定位, 很可能与肌球蛋白结合从而作用于神经元的迁移^[13]。

RTTN 基因变异造成的 Rotatin 蛋白功能缺陷使中心粒结构与功能异常, 诱导 γ -微管蛋白分散, 扰乱纺锤体 NuMA、p150Glued 的聚集和定位, 星体微管的数量和长度减少, 导致纺锤体定向与定位错误^[18-19]。Rotatin 蛋白的这些功能进一步解释了 *RTTN* 基因在神经系统发育过程中的重要性, *RTTN* 基因突变造成神经祖细胞有丝分裂缺陷、细胞过早凋亡和神经元迁移缺陷, 引起神经细胞增殖障碍与迁移障碍, 导致复杂且异质的人类疾病表型。

表 1 已报道病例的 *RTTN* 基因突变位点及临床表现Tab. 1 Mutational sites and clinical features of *RTTN* gene in reported cases

参考文献	病例数	基因	氨基酸	小头畸形	身材矮小	多小脑回畸形	癫痫	巨脑回、简化脑回	脑中中线结构发育不良	宫内发育异常
Kheradmand ^[3]	3	c. 2796A>T	p. Leu932Phe	+	+	+	+	—	+	ND
				+	—	+	+	—	+	ND
				ND	ND	ND	+	ND	ND	ND
Shamseldin ^[4]	1	c. 80G>A	p. Cys27Tyr	—	+	+	+	—	+	ND
	3	c. 2885+8A>G	p. Ser963Ter	+	+	—	—	+	—	+
				+	+	ND	—	ND	ND	+
Cavallin、Grandone ^[5-6]				+	+	ND	—	ND	ND	+
	1	c. 3190A>C	p. Lys1064Gln	+	+	—	—	+	—	+
	2	c. 1732G>C, c. 5750A>G	p. Ala578Pro, p. Asp1917Gly	+	+	+	ND	+	+	+
				+	+	—	ND	+	+	+
	3	c. 2953A>G	p. Arg985Gly	+	+	+	—	+	—	+
				+	+	—	—	+	+	ND
Zakaria ^[7]	3	c. 5648-5T>A	p. Ala1883Glyfs * 6	+	+	ND	—	ND	ND	ND
				+	+	—	—	—	—	ND
				+	+	ND	—	ND	ND	ND
Wambach ^[8]	1	c. 190G>T, c. 32-3C>T	p. Val64Phe, [p?]	—	+	—	+	+	+	+
Rump ^[9]	2	c. 4186delC, c. 2594A>G	p. Glu1397Lysfs * 7, p. His865Arg	+	+	—	—	+	+	+
Imran ^[10]	1	c. 5225A>G, c. 6038G>T	p. His1742Arg, p. Cys2013Phe	+	ND	—	+	—	—	ND
Vora ^[11]	1	c. 4480C>T	p. Thr1398Met	+	ND	ND	ND	ND	+	+
Stouffs ^[12]	2	c. 2315G>A, c. 3714A>G	p. Arg772His, p. Lys1229Argfs * 5	+	+	—	—	+	+	+
Vandervore ^[13]	1	c. 1754A>G	p. His13Arg	+	+	+	—	—	+	+
	2	c. 3705C>A, c. 4748-19T>A	p. Tyr1235Ter, p?	+	ND	—	ND	—	—	+
				+	ND	—	ND	+	—	+
	2	c. 2309+1093G>A	p. Ser770_Val771ins10 *	+	+	ND	—	ND	ND	—
Chartier ^[14]	1	c. 2953A>G	p. Trp962_Arg985del, p. Val930_Arg985del	+	+	ND	—	ND	ND	—
	3	c. 1526C>T, c. 6273del	p. Ser509Phe, p. Gln2092Asnfs * 3	+	ND	—	+	—	+	ND
				+	ND	—	ND	+	+	+
				+	ND	—	ND	+	—	+
本研究	3	c. 2101C>T, c. 2863G>A	p. Arg701Ter, p. Glu955Lys	ND	ND	—	ND	ND	+	+
				+	+	—	—	—	+	+
				+	ND	—	ND	—	+	+

注:ND 为未获得数据。

表现较轻的是神经发育迟缓综合征,小头畸形伴皮质发育不良,较严重的是小头畸形型原基性侏儒症,伴有癫痫、不同类型的皮质畸形以及内脏器官畸形^[3-14]。本研究应用 trio-WES 和 Sanger 测序发现先证者(G2)和胎儿(G3)的 *RTTN* 基因存在 c. 2101 (exon16)C>T 和 c. 2863(exon22)G>A 复合杂合变异,分别遗传自其父亲及母亲。先证者的主要临床表现为严重小头畸形,胼胝体发育不良,局灶性皮层发育不良,身材矮小,整体发育迟缓,符合已有文献报道的 *RTTN* 基因变异所致 MSSP 临床特征。

本研究患者突出的脑影像学表现是胼胝体发育不良,查阅文献,超过一半的患者出现脑中中线结构发

育不良(18/28),在 *RTTN* 基因变异所致的脑异常占比很高,这意味着关注脑中中线结构的发育情况有利于识别患者。值得注意的是,Rump 等^[9]报告了来自 1 个家系的 2 名患者,他们在第 33⁺ 孕周出现胎儿明显发育迟缓。Chartier 等^[14]报道了 1 个家系中 3 个 *RTTN* 基因变异的胎儿,均在妊娠 28 周后探测到胎儿明显的发育迟缓,这与本研究中 G2、G3 分别在孕 33 周及 30 周时出现了明显胎儿宫内发育迟缓相似,这表明 *RTTN* 基因变异导致的胎儿发育落后,很可能在孕晚期才可探查到。大部分具有 *RTTN* 基因变异的患者在胎儿期即有异常表现(21/23),因此注意胎儿期的神经系统发育情况以及

胎儿是否有发育落后对于早期识别患者和减少出生缺陷具有重要意义。

综上所述,利用 trio-WES 检测及 Sanger 测序验证在一个 *RTTN* 基因变异的中国家系中发现了 c. 2101(exon16)C>T 和 c. 2863(exon22)G>A 复合杂合变异,明确了本家系患者的致病原因,为该家系的生育提供了指导,同时丰富了 *RTTN* 基因变异谱。新发现的 c. 2863(exon22)G>A 变异位点致病程度为 VUS,本研究对相应突变蛋白进行了危害性及结构分析,后续可继续构建细胞模型及动物模型进行功能试验,进一步明确其致病机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Asif M, Abdullah U, Nurnberg P, et al. Congenital microcephaly: A debate on diagnostic challenges and etiological paradigm of the shift from isolated/non-syndromic to syndromic microcephaly[J]. Cells, 2023,12(4):642.
- [2] Zaqout S, Kaindl AM. Autosomal recessive primary microcephaly: Not just a small brain[J]. Front Cell Dev Biol, 2021,9:784700.
- [3] Kheradmand KS, Verbeek E, Engelen E, et al. *RTTN* mutations link primary cilia function to organization of the human cerebral cortex[J]. Am J Hum Genet, 2012,91(3):533-540.
- [4] Shamseldin H, Alazami AM, Manning M, et al. *RTTN* mutations cause primary microcephaly and primordial dwarfism in humans[J]. Am J Hum Genet, 2015,97(6):862-868.
- [5] Cavallin M, Bery A, Maillard C, et al. Recurrent *RTTN* mutation leading to severe microcephaly, polymicrogyria and growth restriction[J]. Eur J Med Genet, 2018,61(12):755-758.
- [6] Grandone A, Torella A, Santoro C, et al. Expanding the phenotype of *RTTN* variations: A new family with primary microcephaly, severe growth failure, brain malformations and dermatitis[J]. Clin Genet, 2016,90(5):445-450.
- [7] Zakaria M, Fatima A, Klar J, et al. Primary microcephaly, primordial dwarfism, and brachydactyly in adult cases with biallelic skipping of *RTTN* exon 42[J]. Hum Mutat, 2019,40(7):899-903.
- [8] Wambach JA, Wegner DJ, Yang P, et al. Functional characterization of biallelic *RTTN* variants identified in an infant with microcephaly, simplified gyral pattern, pontocerebellar hypoplasia, and seizures[J]. Pediatr Res, 2018,84(3):435-441.
- [9] Rump P, Jazayeri O, van Dijk-Bos KK, et al. Whole-exome sequencing is a powerful approach for establishing the etiological diagnosis in patients with intellectual disability and microcephaly[J]. BMC Med Genomics, 2016,9:7.
- [10] Imran NM, Abdulrahman AA, Yousef MO, et al. Exome sequencing revealed a compound heterozygous mutations in *RTTN* gene causing developmental delay and primary microcephaly[J]. Saudi J Biol Sci, 2021,28(5):2824-2829.
- [11] Vora NL, Powell B, Brandt A, et al. Prenatal exome sequencing in anomalous fetuses: New opportunities and challenges[J]. Genet Med, 2017,19(11):1207-1216.
- [12] Stouffs K, Moortgat S, Vanderhasselt T, et al. Biallelic mutations in *RTTN* are associated with microcephaly, short stature and a wide range of brain malformations[J]. Eur J Med Genet, 2018,61(12):733-737.
- [13] Vandervore LV, Schot R, Kasteleijn E, et al. Heterogeneous clinical phenotypes and cerebral malformations reflected by rotatin cellular dynamics[J]. Brain, 2019,142(4):867-884.
- [14] Chartier S, Alby C, Boutaud L, et al. A neuropathological study of novel *RTTN* gene mutations causing a familial microcephaly with simplified gyral pattern[J]. Birth Defects Res, 2018,110(7):598-602.
- [15] Faisst AM, Alvarez-Bolado G, Treichel D, et al. Rotatin is a novel gene required for axial rotation and left-right specification in mouse embryos[J]. Mech Dev, 2002,113(1):15-28.
- [16] Suci SK, Caspary T. Cilia, neural development and disease[J]. Semin Cell Dev Biol, 2021,110:34-42.
- [17] Sydor AM, Coyaude E, Rovelli C, et al. PPP1R35 is a novel centrosomal protein that regulates centriole length in concert with the microcephaly protein *RTTN*[J]. Elife, 2018,7:e37846.
- [18] Chen HY, Wu CT, Tang CC, et al. Human microcephaly protein *RTTN* interacts with STIL and is required to build full-length centrioles[J]. Nat Commun, 2017,8(1):247.
- [19] Chou EJ, Tang TK. Human microcephaly protein *RTTN* is required for proper mitotic progression and correct spindle position[J]. Cells, 2021,10(6):1441.

收稿日期:2023-05-25 修回日期:2023-07-04 本文编辑:杨媛媛