

KAT6B 基因相关谱系障碍疾病基因型-表型关联与产前诊断研究进展

彭小芳^{1#} 程兵^{2#} 萧晓琴^{1*}

1. 中山大学孙逸仙纪念医院 细胞分子诊断中心, 广东 广州 510289; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院 病理科, 广东 广州 510289

【摘要】 KAT6B 基因致病性变异可导致两种综合征, 即生殖器-髌骨综合征 (genitopatellar syndrome, GPS) 和 SBBYSS (say-barber-biesecker-young-simpson syndrome, SBBYSS)。这两种综合征表型多样、遗传异质性显著, 且部分临床表型存在重叠, 部分患者可同时呈现两种综合征的混合表型, 易造成临床诊断混淆。目前主要依据 KAT6B 基因变异的具体位置进行鉴别, 同时因二者与其他遗传性疾病或综合征存在表型相似性, 临床医生难以仅凭症状精准诊断, 需借助基因检测等手段加以鉴别。若胎儿期出现 KAT6B 基因变异相关表型, 更难被发现。产前超声筛查中, 若发现胎儿结构异常或软指标异常, 易引发父母焦虑; 而无法明确病因及预估胎儿预后, 也是临床面临的重要挑战。因此, 及时诊断与鉴别诊断、明确诊断后对于疾病预后评估至关重要。本文总结了 KAT6B 基因不同基因型与表型的关联, 以及该基因变异在产前超声诊断中的研究现状, 旨在为产前遗传咨询提供参考。当胎儿出现非典型生殖器、尿道下裂、马蹄内翻足、羊水量异常、肾脏异常等表型时, 需警惕 KAT6B 基因变异相关疾病。

【关键词】 KAT6B 基因; 产前; 基因型-表型; 生殖器-髌骨综合征; SBBYSS 综合征

【中图分类号】 R715.5

【文献标识码】 A

赖氨酸乙酰转移酶 6B (lysine acetyltransferase 6B, KAT6B) 基因在成体神经干细胞中表达, 编码赖氨酸乙酰转移酶 6B。该酶是组蛋白 H3 乙酰转移酶复合物的组成部分, 属于组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 家族中 MYST 蛋白亚家族成员。KAT6B 基因变异具有明显遗传异质性, 不同致病性变异位点可导致两种疾病, 即生殖器-髌骨综合征 (genitopatellar syndrome, GPS) (OMIM # 606170) 和 SBBYSS (say-barber-biesecker-young-simpson syndrome, SBBYSS) (OMIM # 603736), 其中 SBBYSS 是 Ohdo 综合征 (OMIM: 249620) 的一种变异类型。两种综合征的临床表型存在重叠, 其致病性变异以新发杂合截短变异为主, 最初在 SBBYSS 患者中被检出^[1], 随后在 GPS 患者中也被发现^[2]。此外, 部分表现为 SBBYSS 或

GPS 的患者未检测到 KAT6B 基因变异^[3], 推测可能因检测或分析方法的局限性导致漏检。

由于部分患者可同时表现两种综合征的混合表型, 临床分类困难, 因此有学者建议将其统称为 KAT6B 基因缺陷相关疾病^[4]。因临床表型异质性强, GPS 患者胎儿期可通过超声发现关节挛缩、肝脾体异常等表型; SBBYSS 患者胎儿期超声多无明显异常, 个案报道提示可能出现生殖器模糊、宫内发育迟缓等^[5]。此外, 部分 KAT6B 基因变异患者表现为非致死致残性疾病, 仅存在身材矮小, 智力及面容均正常^[6]。随着全外显子测序 (whole exome sequencing, WES) 和全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS) 技术在产前诊断中的广泛应用, 若胎儿检出 KAT6B 基因致病变异, 产前遗传咨询将面临困难。因此, 深入分析 KAT6B 基因不同基因型与表型的关联具有重要意义。本文总结了二者的关联、相关产前超声研究现状及出生后治疗方案

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.03.008

* 通信作者: 萧晓琴, E-mail: xxqtewq@163.com

为共同第一作者

与效果,旨在为产前遗传咨询提供参考。

1 KAT6B 基因简介

KAT6B 基因 (OMIM*605880) 位于 10q22.2 区域,包含 18 个外显子(NM_012330.4),编码 2073 个氨基酸。该基因编码的赖氨酸乙酰转移酶 6B,N 端含转录抑制结构域,C 端含活性结构域,是组蛋白 H3 乙酰转移酶复合体的关键组成部分。其作为 RUNT 相关转录因子 2(runt-related transcription factor 2, RUNX2)依赖性转录激活的必要因子,可能参与大脑皮层发育,在成体神经干细胞中高表达,在长骨骨干和髌骨中表达强烈^[7,8]。KAT6B 不直接结合 DNA,可能作为转录因子的共激活因子发挥作用,在骨骼发育、神经发育等多种发育过程的调控中发挥关键作用^[9]。小鼠实验显示,KAT6B 缺陷会导致骨骼和大脑发育异常^[10];在人类中,该基因变异与 SBBYSS 或 GPS 相关。

KAT6B 与 KAT6A、KAT5、KAT7 同属 MYST 蛋白家族,该家族成员通过高度保守的 MYST 结构域(含乙酰辅酶 A 结合基序和锌指)区分,在与酰化 H3K14 的蛋白质相互作用中,通过促进 H3K23 乙酰化参与转录激活^[11-13]。MYST 蛋白家族在染色质重塑、基因调控、蛋白翻译、代谢及细胞复制等细胞过程中起重要作用^[14,15]。

2 KAT6B 基因相关疾病

根据 OMIM、Decipher、ClinGen 和 Genereviews

等遗传病数据库收录,KAT6B 基因致病性变异目前可引起 GPS 和 SBBYSS 两种疾病,随着研究深入,不排除未来发现其他相关疾病表型的可能。

SBBYSS 最早 1987 年被报道^[16],临床特征包括智力障碍、面具样面容、眼睑下裂、球状鼻、小嘴巴、小耳朵、低耳位、长拇指、大脚趾、髌骨脱臼或发育不良。GPS 的主要诊断依据为大关节挛缩、生殖器异常、髌骨缺失,且具有与 SBBYSS 不同的特殊面容;其他少见表现包括胼胝体发育不全、肾盂积水、先天性心脏病、甲状腺异常,其中先天性心脏病和甲状腺异常在 SBBYSS 患者中也可出现。GPS 患者的骨骼异常还包括外生骨疣、眼睑下垂等特殊面容;长拇指/大脚趾多见于 SBBYSS 患者,但已有报道显示两种综合征的临床表现存在重叠^[17]。

现有研究表明,KAT6B 基因致病变异引起的 GPS 和 SBBYSS 均为常染色体显性遗传,二者共同表型特征包括全面发育迟缓或智力障碍、男性生殖器异常(隐睾、小阴茎、尿道下裂等)、髌骨发育不全、先天性心脏缺陷、胼胝体发育不全、听力丧失、甲状腺异常,且婴儿期多出现严重肌张力低下和喂养困难。二者的差异表型为:GPS 患者存在髌、膝关节屈曲挛缩、踝关节足部畸形、肾积水或多发性肾囊肿及肛门畸形;SBBYSS 患者则有长拇指(大拇趾)和特殊面部畸形(如球状鼻尖、面具脸、眼睑下垂、泪管异常等)。GPS 和 SBBYSS 均具有完全外显率和临床表型异质性^[18]。两种综合征的共有及特有临床表型(详见表 1)。

表 1 GPS 和 SBBYSS 临床表型差异

类别	GPS	SBBYSS
共同表型	男性:隐生殖器异常(隐睾和阴囊发育不全)	
	髌骨发育不全	
	肌张力减退	
	先天性心脏病	
	牙齿异常(牙齿萌出延迟)	
特异表型	听力损失	
	甲状腺异常	
	全面发育迟缓/智力残疾	
	髌关节和膝关节屈曲挛缩(包括马蹄内翻足)	长拇指/大脚趾
	胼胝体发育不全伴小头畸形	固定的面具状脸
	肾积水和(或)多发性肾囊肿	睑裂狭小/上睑下垂
	肛门异常(闭锁、狭窄或位置前移)	泪管异常
	女性:阴蒂肥大、小阴唇或大阴唇发育不全	腭裂
		膀胱输尿管反流

3 KAT6B 变异相关疾病的产前超声报道

目前关于 KAT6B 基因变异相关的产前表型报道中,部分病例在胎儿期通过超声发现异常后,经产前诊断基因测序确诊;部分则在产后出现临床症状,经基因测序确诊后,回顾发现胎儿期已存在异常表型。本文回顾 10 例提及产前表型的病例报道,携带

KAT6B 基因变异的病例可分为三类:GPS 综合征(4 例)、SBBYSS 综合征(3 例)、介于二者之间或未明确归类的表型(统称为 KAT6B 相关疾病,3 例)。其中,4 例为移码变异,4 例为无义变异,2 例为影响剪切的同义变异(p. Pro1049=),除了一个变异位于 10 号外显子外,其他变异均位于 16~18 号外显子,与既往报道一致(详见表 2)。

表 2 目前文献报道的产前 KAT6B 基因变异病例基因型-表型总结

病例	变异信息 (基因型)	变异 类型	诊断	性别	确诊 年龄	产前超声异常表型	产后表型	参考 文献
1	Exon 18: NM_012330. 3: c. 3747delA (p. Gly1251Glufs * 21)	移码 变异	GPS	男	孕 24 周 3 天	胼胝体发育不全 肾盂扩张 双侧畸形足	胼胝体发育不全 肾盂扩张 双侧畸形足	19
2	Exon 17: NM_012330. 3: c. 3660dup(p. Arg1221 *)	无义 变异	GPS	男	孕 23 周 3 天	胼胝体发育不全 肾盂扩张 畸形足	胼胝体发育不全无透明隔 畸形足	19
3	Exon 18: NM_012330. 3: c. 4543C>T(p. Gln1515 *)	无义 变异	GPS	女	1 月	单侧多囊发育不良 肾 宫内生长受限	颈部有蹼状赘肉、特殊面容(眼距过宽、睑裂小、鼻子宽、耳郭低且发育不良、上颌高、口小、眼脊发育不全)、胸廓窄、足跟发育不全、阴蒂肿大、双侧髋关节挛缩、右膝固定屈曲挛缩和足内翻	20
4	Exon 18: NM_012330. 3: c. 3788_3789del(p. Lys1263 Argfs * 7)	移码 变异	GPS	女	8 岁	羊水过少	小头畸形、特殊面容(鼻子突出、鼻根高、耳朵小、腭后裂)、大阴唇发育不全和突出的小阴唇、肛门未闭合、髋关节和膝关节屈曲挛缩、主动脉瓣狭窄、胼胝体发育不全,精神运动发育迟缓,言语缺失	21
5	Exon 18: NM_012330. 3: c. 5201_5210dupTGCTGCAGC A(p. Gln1737Hisfs * 41)	移码 变异	SBBYSS	男	5 岁	宫内生长发育迟缓 羊水过多	多指、特殊面容(上睑下垂、浓眉、球鼻、扁鼻梁、人中长而扁平、上唇薄、小颌畸形)、腭裂、隐睾(左睾丸萎缩、右睾丸丧失)、小阴囊、长拇指/大脚趾、膝关节屈曲挛缩、髌骨发育不全、生长迟缓、智力障碍	22
6	Exon 16: NM_012330. 3: c. 3147G>A(p. Pro1049=)	同义 变异	SBBYSS	女	8 岁	宫内生长发育迟缓 (无小头畸形)	身材矮小、严重的发育迟缓、严重的智力障碍、语言技能缺失、房间隔缺损、室间隔缺损	23
7	Exon 18: NM_001256468. 1: c. 4943C>G(p. Ser1648 *)	无义 变异	SBBYSS	女	5 岁	羊水过多	长脚趾和长手指,第 4 个脚趾与第 3 个脚趾重叠、房间隔缺损、口咽部狭窄、眼距过宽、倒内眦赘皮和小牙、髓鞘形成不良和胼胝体缩短	24
8	Exon 16: NM_012330. 3: c. 3147G>A(p. Pro1049=)	同义 变异	KAT6B 相关疾病	男	孕 26 周	外生殖器外观异常 阴茎尖钝 郁金香征 轻度羊水过多	鼻梁凹陷、球根鼻、小颌畸形和低耳、尿道下裂、隐睾症	5
9	Exon 18: NM_012330. 3: c. 5385C>A (p. Tyr1795 *)	无义 变异	KAT6B 相关疾病	男	孕 23 周	NT 增厚 小阴茎 羊水过多	特殊面容(眼睑下垂、扁平宽鼻梁、球鼻、下颌后缩以及低位和后旋的耳朵)、小阴茎、隐睾症	5
10	Exon 10: NM_012330. 4: c. 2153_2159del(p. Arg718 Leufs * 3)	移码 变异	KAT6B 相关疾病	男	孕 29 周 4 天	尿道下裂	引产后有明显的尿道下裂	25

GPS 综合征胎儿的产前超声异常表型包括:双侧脑室形态异常(呈“泪滴征”)、透明隔显示不清、

胼胝体发育不全、肾盂扩张、畸形足、宫内生长受限及羊水过少;产后可出现特殊面容、小头畸形、髋关

节和膝关节屈曲挛缩、主动脉瓣狭窄、胼胝体发育不全、精神运动发育迟缓、言语缺失、大阴唇发育不全、肛门异常等典型 GPS 表型^[19-21]。

SBBYSS 相关变异的产前超声可提示生殖器异常、宫内发育迟缓和羊水过多;产后表型包括多指、特殊面容、腭裂、隐睾、小阴囊、身材矮小、发育迟缓、智力障碍、言语缺失、长拇指/大脚趾、膝关节屈曲挛缩、髌骨发育不全、心脏异常等^[22-24]。

3 例诊断为 *KAT6B* 相关疾病的病例均在产前确诊,其产前表型包括外生殖器外观异常(阴茎尖钝、小阴茎、郁金香征)、轻度羊水过多、胎儿颈部透明带(nuchal translucency, NT)增厚、尿道下裂。其中 1 例为新报道的中国胎儿病例,妊娠 29 周时因尿道下裂行羊水家系全外显子测序(trio-whole genome sequencing, Trio-WES),检出 *KAT6B* 基因新发移码变异 c. 2153_2159del(p. Arg718Leufs * 3);妊娠 33⁺5 天时,夫妇经知情同意后引产,引产胎儿存在明显尿道下裂,但无明显面部或腿部异常。该文献进一步总结 PubMed 中所有产前检出 *KAT6B* 突变的病例,发现这些病例产前超声主要表现为生殖器异常、羊水量异常或生长迟缓,而出身后异常症状往往增多;同时总结 9 例中国 *KAT6B* 突变患者,均在儿童期确诊,就诊时表现为发育迟缓和智力障碍等严重症状^[25]。另外 2 例 *KAT6B* 相关疾病病例选择继续妊娠并顺利出生,产后表型包括眼睑下垂、扁平宽鼻梁、球鼻、下颌后缩、低位及后旋耳朵等特殊面容,小阴茎和隐睾^[5]。

综上,当产前超声发现胎儿存在生殖器非典型改变、宫内发育迟缓、羊水量异常,或胼胝体发育不良/缺失时,需警惕 *KAT6B* 基因缺陷相关疾病,建议行产前诊断基因检测以排除潜在严重遗传原因,实现早诊断,早治疗。由于 *KAT6B* 基因变异存在遗传多效性,即使仅单个指标异常(如单纯生殖器异常而羊水量正常),也不能排除 *KAT6B* 突变。上述产前病例的基因型-表型关联(详见表 2)。

4 分子遗传学特点

KAT6B 基因变异的位置与患者表型相关,不同变异位点可导致 GPS 和 SBBYSS 两种疾病。目

前报道的 *KAT6B* 基因变异以无义、移码或剪切变异为主,少数为错义变异^[26,27],另有 1 例影响剪切的同义变异^[28],存在突变热点区域,多位于 16~18 号外显子^[17]。SBBYSS 无性别特异性,临床表型复杂多样;由于 *KAT6B* 基因变异所致的 SBBYSS 和 GPS 表型相似且存在重叠,有学者建议将与典型 *KAT6B* 致病变异相关的表型统称为“*KAT6B* 基因谱系障碍”或“*KAT6B* 基因相关疾病”。

2017 年起,学者开始探讨相关分子机制^[29],提示 SBBYSS 患者的变异多位于第 18 号外显子更远端(3'端, c. 4069-5734),蛋白功能缺失(至少包括 C 端转录激活区域)可能是潜在致病机制;另有研究显示,第 15、16、17 外显子的变异更接近 SBBYSS 典型特征,推测发病机制为单倍体不足或蛋白质功能部分丧失;也有报道称 3、7、11 和 14~17 号外显子的预测功能丧失变异与 SBBYSS 表型相关。大多数 GPS 相关致病变异位于 *KAT6B* 外显子 18(最后一个外显子),可产生截短蛋白,推测其致病机制为功能获得或显性负效应;与更严重 GPS 表型相关的致病性变异位于外显子 18 更近端(5'端, c. 3680-4368)。此外,个案报道发现 *KAT6B* 基因 7 号外显子的错义变异可能通过显性负效应或功能获得,导致与 SBBYSS 和 GPS 不同的独特表型^[26],患者表现为全身发育迟缓、智力障碍、自闭症行为、肌张力减退、面部畸形和癫痫发作。

2017 年报道 1 例 4 岁的非典型 SBBYSS 或 GPS 患儿,存在 14 号外显子 c. 2636T>(p. Leu879 *) 新发杂合无义变异,导致翻译提前终止并产生截短蛋白,但该患儿仅表现为身材矮小,无颜面部异常、智力障碍等典型 SBBYSS 或 GPS 表型^[6]。

16 号外显子的 p. Pro1049=同义变异为已知致病变异,可导致新剪切位点(受体)产生,使 16 号外显子 5'端 127 个碱基丢失,形成新截短蛋白,患者表型与典型 SBBYSS 一致,该位点被认为是 SBBYSS 的热点突变。目前共报道 7 例^[21],其中 2 例提及胎儿产前表型,包括外生殖器异常、轻度羊水过多和宫内生长迟缓,且有 1 例中国病例针对该变异位点进行了产前诊断^[30]。

尽管 SBBYSS 和 GPS 最初被认为是具有独特

遗传和临床特征的等位基因疾病,但有证据表明他们是“*KAT6B* 基因相关疾病”这一系列病症的两个极端^[29]。部分学者建议根据基因型与表型的相关性,将 *KAT6B* 基因变异分为 4 组:第 1 组(密码子 1~1205)与轻度 SBBYSS 相关;第 2 组(密码子 1205~1350)与生殖器-髌骨综合征相关;第 3 组(密码子 1350~1520)多为 GPS/SBBYSS 混合表型;第 4 组(密码子 1520~2073)几乎均为 SBBYSS 表型。也有学者认为,与典型 *KAT6B* 致病变异相关的表型应称为“*KAT6B* 基因谱系疾病”或“*KAT6B* 基因相关疾病”^[31]。

5 *KAT6B* 基因相关疾病的诊断和治疗

GPS 和 SBBYSS 均由 *KAT6B* 基因致病性变异引起,二者主要及次要临床表型高度相似,产前超声难以区分,因此专家建议统称为 *KAT6B* 基因缺陷相关疾病。其诊断主要通过分子遗传学方法检测是否携带 *KAT6B* 基因杂合致病变异,检测方法包括基因靶向检测、WES 和 WGS,再结合基因变异具体位置和表型区分 GPS 和 SBBYSS。目前产前确诊病例因难以区分,几乎均归为 *KAT6B* 相关疾病。目前这两种疾病在产前尚无特异性治疗方法。由于 *KAT6B* 基因缺陷相关疾病表型复杂多样,且所有已报道的携带 *KAT6B* 致病性变异的个体均表现出相关表型,外显率接近 100%,因此一旦发现胎儿携带该基因致病变异,需进一步通过遗传咨询决定是否继续妊娠。若产前发现胎儿携带 *KAT6B* 基因致病性变异,即使为新发变异,后续妊娠也需行产前诊断以排除生殖腺嵌合可能,或直接进行胚胎植入前基因检测。

多数患者在 2 岁左右确诊,因此关于疾病的远期并发症、严重程度及预期寿命的信息较为有限,但已有成年患者的报道,预期寿命取决于疾病表型和精神运动发育迟缓的严重程度。现阶段对 GPS/SBBYSS 患者的随访评估不足,少量文献报道显示,系统规范化的康复干预对患儿运动及语言发育有一定积极作用^[32]。

目前关于 GPS/SBBYSS 综合征治疗的文献较少,国际上尚无具体治疗标准。检索到 1 例中国病

例报道采用甲状腺激素替代治疗追赶身高,疗效和预后均较好^[33]。根据现有文献,*KAT6B* 谱系障碍患者主要采用对症治疗,如根据需要对挛缩关节和马蹄内翻足进行骨科干预,通过物理治疗增加关节活动度。随着病例报道增多和数据积累,疾病治疗和预后评估的参考资料将会进一步完善。

6 总结与展望

本综述对 *KAT6B* 基因的致病分子机制阐述较少,这是本文的局限性,但详细总结了 *KAT6B* 基因型与 GPS/SBBYSS 综合征临床表型的关联,提供了具体的基因变异位置及对应临床表现,并重点回顾了异常胎儿的超声表现,为研究者提供了最新研究动态。

KAT6B 基因变异引起的疾病临床表型谱较广泛且存在遗传异质性,导致临床诊断困难,目前主要依据基因变异具体位置鉴别。从现有文献来看,即使同一变异,部分病例诊断为 SBBYSS,部分为 *KAT6B* 相关疾病,难以明确区分,但无论诊断为何种疾病,通过基因检测明确是否携带 *KAT6B* 基因致病变异至关重要。许多非典型患者或胎儿期超声提示软指标异常的胎儿,因未做基因检测更易漏诊。随着 WES 和 WGS 技术的广泛应用,预计将有更多 *KAT6B* 基因相关疾病(包括产前病例)被诊断,进一步丰富疾病表型谱,实现早诊断、早干预,为产前遗传咨询和生育指导提供依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] SMITH J, SWEENEY E, MANSOUR S, et al. Whole-exome-sequencing identifies mutations in histone acetyltransferase gene *KAT6B* in individuals with the Say-Barber-biesecker variant of Ohdo syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2011,89(5):675-681.
- [2] CAMPEAU PM, KIM JC, LU JT, et al. Mutations in *KAT6B*, encoding a histone acetyltransferase, cause Genitopatellar syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2012,90(2):282-289.
- [3] DAY R, BECKETT B, DONNAI D, et al. A clinical and genetic study of the say-barber-biesecker-young-simpson type of Ohdo syndrome[J]. *Clin Genet*, 2008,74(5):434-444.

- [4] LONARDO F, LONARDO MS, ACQUAVIVA F, et al. say-barber-biesecker-young-simpson syndrome and genitopatellar syndrome: lumping or splitting [J]? Clin Genet, 2019,95(2):253-261.
- [5] YONG-SHAN CHEN, JIE-FU HE, TAO QUAN, et al. Prenatal detection of atypical genitalia: remember KAT6B disorders[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2022,280(2023):191-192.
- [6] GUOQIANG LI, NIU LI, JUAN LI, et al. De novo mutation of KAT6B gene causing atypical say-barber-biesecker-young-simpson syndrome or genitopatellar syndrome[J]. Fetal Pediatr Pathol, 2017,36(2):130-138.
- [7] CAMPEAU PM, KIM JC, LU JT, et al. Mutations in KAT6B, encoding a histone acetyltransferase, cause genitopatellar syndrome[J]. Am J Hum Genet, 2012, 90(2):282-289.
- [8] MERSON TD, DIXON MP, COLLIN C, et al. The transcriptional coactivator querkopf controls adult neurogenesis[J]. J Neurosci, 2006,26(44):11359-11370.
- [9] YANG XJ, ULLAH M. MOZ and MORF, two large MYSTic HATs in normal and cancer stem cells [J]. Oncogene, 2007,26(37):5408-5419.
- [10] THOMAS T, VOSS AK, CHOWDHURY K, et al. A MYST family histone acetyltransferase, is required for normal cerebral cortex development[J]. Development, 2000, 127(12):2537-2548.
- [11] CHAMPAGNE N, PELLETIER N, YANG XJ. The monocytic leukemia zinc finger protein MOZ is a histone acetyltransferase[J]. Oncogene, 2001,20(3):404-409.
- [12] SAPOUNTZI V, CÔTÉ J. MYST-family histone acetyltransferases: beyond chromatin[J]. Cell Mol Life Sci, 2011,68(7):1147-1156.
- [13] KLEIN BJ, JANG SM, LACHANCE C, et al. Histone H3K23-specific acetylation by MORF is coupled to H3K14 acylation[J]. Nat Commun, 2019,10(1):4724.
- [14] AVVAKUMOV N, CÔTÉ J. The MYST family of histone acetyltransferases and their intimate links to cancer [J]. Oncogene, 2007,26(37):5395-5407.
- [15] VOSS AK, COLLIN C, DIXON MP, et al. Moz and retinoic acid coordinately regulate H3K9 acetylation, Hox gene expression, and segment identity[J]. Dev Cell, 2009, 17(5):674-686.
- [16] YOUNG ID, SIMPSON K. Unknown syndrome: abnormal facies, congenital heart defects, hypothyroidism, and severe retardation[J]. J Med Genet, 1987,24(11):715-716.
- [17] LI XIN ZHANG, GABRIELLE LEMIRE, CLAUDIA GONZAGA-JAUREGUI. Further delineation of the clinical spectrum of KAT6B disorders and allelic series of pathogenic variants[J]. Genet Med, 2020,22(8):1338-1347.
- [18] MARÍA JOSÉ PELÁEZ CANTERO, JULIA FERRERO TURRIÓN, SARA FRANCO FREIRE, et al. The KAT6B-related disorders: burying say-barber-biesecker-young-simpson and genitopatellar syndrome[J]. An Pediatr (Engl Ed), 2021,95(5):384-386.
- [19] YANG Y, ZHAO S, SUN G, et al. Genomic architecture of fetal central nervous system anomalies using whole-genome sequencing[J]. NPJ Genom Med, 2022, 7(1):31.
- [20] KIM BR, HAN JH, SHIN JE, et al. Genitopatellar syndrome secondary to de novo KAT6B mutation: the first genetically confirmed case in south Korea[J]. Yonsei Med J, 2019,60(4):395-398.
- [21] FERRANDO MESEGUER E, CUESTA A, PINO L, et al. A further patient with genitopatellar syndrome requiring multidisciplinary management[J]. Clin Dysmorphol, 2020,29(4):193-196.
- [22] NIIDA Y, MITANI Y, KURODA M, et al. A say-barber-biesecker-young-simpson variant of Ohdo syndrome with a KAT6B 10-base pair palindromic duplication: A recurrent mutation causing a severe phenotype mixed with genitopatellar syndrome[J]. Congenit Anom (Kyoto), 2017, 57(3):86-88.
- [23] YILMAZ R, BELEZA-MEIRELES A, PRICE S, et al. A recurrent synonymous KAT6B mutation causes say-barber-biesecker-young-simpson syndrome by inducing aberrant splicing[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(12):3006-3010.
- [24] LUNDGAARD M, LE VQ, ERNST A, et al. De novo KAT6B mutation identified with whole-exome sequencing in a girl with say-barber-biesecker-young-simpson syndrome[J]. Mol Syndromol, 2017,8(1):24-29.
- [25] ZHONG X, LIU M, GAO Q, et al. A novel de novo KAT6B mutation causes hypospadias in a chinese fetus at 29 weeks gestation[J]. Reprod Sci, 2025,32(7):2252-2258.
- [26] NAOTO NISHIMURA, YUMI ENOMOTO, TATSURO KUMAKI, et al. Delineation of a phenotype caused by a KAT6B missense variant not resembling say-barber-biesecker-young-simpson and genitopatellar syndromes[J]. Mol Syndromol, 2022,13(3):221-225.
- [27] WU R, TANG W, QIU K, et al. Identification of a novel missense variant of the KAT6B gene in a child with say-

- barber-biesecker-young-simpson syndrome[J]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi, 2021,38(6):561-564.
- [28] YILMAZ R, BELEZA-MEIRELES A, PRICE S, et al. A recurrent synonymous KAT6B mutation causes say-barber-biesecker-young-simpson syndrome by inducing aberrant splicing[J]. Am J Med Genet A, 2015,167A(12):3006-3010.
- [29] GIUSEPPE MARANGI, MARILENA C DI GIACOMO, SERENA LATTANTE, et al. A novel truncating variant within exon 7 of KAT6B associated with features of both say-barber-biesecker-young-simpson syndrome and genitopatellar syndrome: further evidence of a continuum in the clinical spectrum of KAT6B-related disorders[J]. Am J Med Genet A, 2018,176(2):455-459.
- [30] 刘静,李卓,贾政军,等. KAT6B 基因杂合突变导致典型 say-barber-biesecker-young-simpson 综合征 1 例[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(17):1349-1351.
- [31] RADVANSZKY J, HYBLOVA M, DUROVCIKOVA D, et al. Complex phenotypes blur conventional borders between say-barber-biesecker-young-simpson syndrome and genitopatellar syndrome[J]. Clin Genet, 2017,91(2):339-343.
- [32] 舒丹丹,谭嘉红,顾琴,等. KAT6B 变异致 Genitopatellar 综合征 1 例临床分析及其康复治疗[J]. 江苏医药, 2020,46(10):1076-1078.
- [33] YU YANG, HAI-MENG ZHANG, HUI HUANG. Clinical features and the genetic analysis of KAT6B-related diseases caused by a de novo mutation of the KAT6B gene c. 621+1G>A[J]. Asian J Surg, 2022,45(2):792-794.

(收稿日期:2025-04-02)

编辑:姚红霞

· 视频导读 ·

人工智能解读基因测序结果

马端

(复旦大学)



复旦大学代谢分子医学教育部重点实验室的马端教授,在第十三届中国胎儿医学大会上分享了使用人工智能解读基因测序结果的新进展。面对海量且复杂的基因变异数据,马教授强调,传统方法已难以满足临床快速、精准的需求。为此,他介绍了引入 AI Gene—人工智能遗传分析与咨询系统,通过深度融合多源基因数据库、先进预测软件及丰富临床信息,实现了遗传疾病的智能化、高效化的解读。这一创新不仅极大地提升了诊断效率,更为患者提供了更加个性化、精准的治疗方案,有望开启 AI+精准医疗的新纪元。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.03.013