

家族性小睑裂综合征致病候选基因的相关研究

谭 欣¹, 矫立南¹, 普贤芳^{1,2}, 李云琴^{1,2}, 邹 悅^{1,2}, 康剑书^{1,2}

引用: 谭欣, 矫立南, 普贤芳, 等. 家族性小睑裂综合征致病候选基因的相关研究. 国际眼科杂志, 2026, 26(1): 142-147.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.82360213); 云南省眼科疾病临床医学中心项目(No.YZXZ-31)

作者单位: (650021) 中国云南省昆明市, 云南大学附属医院(云南省第二人民医院)¹眼科; ²云南省眼科疾病临床医学研究中心

作者简介: 谭欣, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病、眼整形。

通讯作者: 康剑书, 博士, 副主任医师, 研究方向: 白内障、眼整形。601475967@qq.com

收稿日期: 2025-07-07 修回日期: 2025-11-21

摘要

目的: 对 3 个小睑裂综合征家系进行全外显子组测序(WES)分析, 确定其致病基因位点, 寻找新的致病突变, 进一步丰富该疾病有关致病基因的突变谱。

方法: 回顾性研究。收集 2021 年 1 月至 2021 年 8 月就诊于云南省第二人民医院眼科的小睑裂综合征患者共 3 个家系 30 名参与者(小睑裂综合征诊断标准: 出生时即有双侧睑裂狭小、上睑下垂、逆向型内眦赘皮以及内眦间距过宽的典型眼睑四联征), 其中包括 8 例患者和 22 名未受影响的正常成员。采集患者及相关家系成员外周血样本并提取基因组 DNA 进行全外显子组测序, 对测序结果筛选并锁定候选基因致病位点, 采用 Sanger 测序技术进行验证。

结果: WES 在 3 个小睑裂综合征家系中鉴定出致病基因突变: 家系 1(共 6 名成员, 3 例患者, 连续三代发病)患者携带 PIEZO2 基因一个新发杂合突变(位于 11 号外显子上游 36 bp 处, G>C), 经 Sanger 测序验证, 该突变存在于所有患者而未见于家系内正常成员, 且为首次报道; 家系 2(共 14 名成员, 2 例患者)和家系 3(共 10 名成员, 3 例患者)患者则携带已知的 FOXL2 基因杂合突变, 分别为错义突变 c.313A>C (p.N105H) 和 整码突变 c.672_701dup AGCGGCTGCAGCAGCTGCGCTGCAGCCGC (p.A225_A234 dupAAAAAA)。

结论: WES 成功鉴定了两个家族性小睑裂综合征家系的致病原因(分别为已知的 FOXL2 基因突变和新发现的 PIEZO2 基因突变), 为其遗传咨询与生育指导提供了理论依据; 其中, 家系 1 中检出的 PIEZO2 基因突变(位于 11 号外显子上游 36 bp, G>C)为首次报道, 是该家系发病的重要因素。对此新突变的深入研究, 不仅可拓宽小睑裂综合征的基因突变谱, 更有助于深化对其发病机制的认识。

关键词: 小睑裂综合征; 全外显子组测序; FOXL2 基因; PIEZO2 基因

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.1.25

Related research on pathogenic candidate genes for familial blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome

Tan Xin¹, Jiao Linan¹, Pu Xianfang^{1,2}, Li Yunqin^{1,2}, Zou Yue^{1,2}, Kang Jianshu^{1,2}

Foundation items: National Natural Science Foundation of China Project (No.82360213); Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Ocular Diseases Project (No.YZXZ-31)

¹Department of Ophthalmology; ²Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Ocular Diseases, Affiliated Hospital of Yunnan University (The Second People's Hospital of Yunnan Province), Kunming 650021, Yunnan Province, China

Correspondence to: Kang Jianshu. Department of Ophthalmology; Yunnan Provincial Clinical Medical Center for Ocular Diseases, Affiliated Hospital of Yunnan University (The Second People's Hospital of Yunnan Province), Kunming 650021, Yunnan Province, China. 601475967@qq.com

Received: 2025-07-07 Accepted: 2025-11-21

Abstract

• AIM: To conduct whole exome sequencing (WES) analysis on three pedigrees with blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome (BPES) to identify the pathogenic gene loci, uncover novel mutations, and expand the mutation spectrum of the disease-associated genes.

• METHODS: Retrospective study. A total of 3 pedigrees and 30 patients with BPES (with criteria of bilateral blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus and wider inner canthal distance at birth) treated in the Ophthalmology Department of the Second People's Hospital of Yunnan Province were collected from January 2021 to August 2021, including 8 patients and 22 unaffected family members. Peripheral blood samples were collected from patients and related family members, and genomic DNA was extracted for whole exome sequencing. The sequencing results were screened to identify potential pathogenic gene loci, and candidate mutations were validated using Sanger sequencing.

• RESULTS: WES analysis identified pathogenic gene mutations in 3 BPES pedigrees: pedigree 1 (6 members, 3 affected individuals, with a history of disease across three generations) harbored a novel heterozygous mutation in the PIEZO2 gene (located 36 bp upstream of exon 11, G>C). Sanger sequencing confirmed that this mutation was present in all affected individuals and

absent in normal family members, and it represents the first report of this mutation. Pedigree 2 (14 members, 2 affected individuals) and pedigree 3 (10 members, 3 affected individuals) carried known heterozygous mutations in the FOXL2 gene, namely the missense mutation c.313A>C (p.N105H) and the in-frame mutation c.672_701dupAGCGGCTGCAGCTGGCTGCCGC (p.A225_A234dupAAAAAAAAAA), respectively.

• CONCLUSION: WES successfully identified the pathogenesis of familial congenital BPES in two families, including a known FOXL2 gene mutation and a newly discovered PIEZO2 gene mutation. These findings provide a theoretical basis for genetic counseling and reproductive guidance. Notably, the PIEZO2 gene mutation (located 36 bp upstream of exon 11, G>C) discovered in the pedigree 1 is reported for the first time and plays a critical role in the onset of the disease in this family. Further investigation of this new mutation could not only expand the mutation spectrum of BPES, but also enhance our understanding of its pathogenic mechanisms.

• KEYWORDS: blepharophimosis – ptosis – epicanthus inversus syndrome; whole – exome sequencing; FOXL2 gene; PIEZO2 gene

Citation: Tan X, Jiao LN, Pu XF, et al. Related research on pathogenic candidate genes for familial blepharophimosis – ptosis – epicanthus inversus syndrome. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(1):142–147.

0 引言

小睑裂综合征 (blepharophimosis – ptosis – epicanthus inversus syndrome, BPES)，又称为睑裂狭小–上睑下垂–逆向型内眦赘皮综合征，是一种罕见的常染色体显性遗传性疾病^[1]。根据流行病学研究，每 50 000 名新生儿中约有 1 例患此病^[2]。BPES 临幊上可分为两种类型：I 型表现为明显的眼睑畸形，女性患者通常伴随不孕，而男性患者生育功能正常；II 型则主要表现为眼睑发育不良，男女患者均可生育^[3]。FOXL2 基因已被确认为 BPES 的主要致病基因，并与上述两种表型的发病密切相关^[4]。

小睑裂综合征不仅导致眼部畸形，影响外貌美观，更严重的是，由于持续性上睑下垂遮挡瞳孔，造成视觉剥夺，进而引发弱视、斜视和屈光不正等并发症^[5]。研究显示，印度地区 BPES 儿童屈光不正的发生率高达 94%，弱视约 60%，斜视约 40%^[6]。这些数据突显了早期诊断和治疗的迫切性。然而，由于手术时机的选择需要个体化评估，因此在治疗过程中必须权衡早期干预的益处与低龄患儿由于眼睑发育不完全可能导致矫正不足或复发的风险。

全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES) 是一种广泛应用于遗传性疾病与肿瘤学研究中的高通量基因组学技术，在揭示疾病的分子机制与提供临床诊断支持方面发挥着重要作用^[7-8] (38609993, 37749078)。近年来，部分研究者通过 WES 技术对 BPES 患者及其家族进行遗传分析，发现 FOXL2 基因中的 c.672_701dup 变异体与该家族的致病变异密切相关，从而进一步扩展了 FOXL2 基因的表型谱^[9-10]。本研究采用全外显子组测序技术对 3 个

BPES 家系进行筛查，旨在拓宽小睑裂综合征的基因突变谱，深化对该病发病机制的理解。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。收集 2021 年 1 月至 2021 年 8 月就诊于云南省第二人民医院眼科的小睑裂综合征患者共 3 个家系 30 名参与者（小睑裂综合征诊断标准：出生时即有双侧睑裂狭小、上睑下垂、逆向型内眦赘皮以及内眦间距过宽的典型眼睑四联征），其中包括 8 例患者和 22 名未受影响的正常成员。本研究遵循《赫尔辛基宣言》，通过云南省第二人民医院伦理委员会批准（伦理审查编号：2020134），所有参与者均自愿签署知情同意书。

1.2 方法 收集参与者临床资料，询问相关既往史、家族史以及女性患者的婚育史、月经史，采集静脉血 3 mL，EDTA 抗凝，-20 ℃ 保存备用。

1.2.1 DNA 的提取和质检 采用全血基因组 DNA 提取试剂盒分离 DNA，经 Nanodrop 2000 (Thermo Fisher) 质检。质量不合格样本 (D 级) 予以剔除，合格样本 ($\geq 3 \mu\text{g}$) 用于文库构建。

1.2.2 基因组文库构建 使用 Illumina 标准方案制备文库。通过雾化法将 $3 \mu\text{g}$ 基因组 DNA 片段化，之后将一个“A”连接到 3' 端进行末端修复，然后与 Illumina PE 接头寡核昔酸混合物连接，并且选择样品大小以获得 350–400 bp 产物。选择大小的产品进行 PCR 扩增（每个样品在此过程中用一个唯一的索引标记），并使用安捷伦生物分析仪进行检测。选择大小在 350–450 bp 之间的 DNA 片段和载体序列的片段作为 DNA 文库。

1.2.3 目标区域捕获 采用 GenCap 试剂盒 (MyGenostics) 进行外显子捕获：杂交：DNA 文库与生物素探针于 65 ℃ 杂交过夜；磁珠富集：链霉亲和素磁珠结合目标片段，经缓冲液洗涤；PCR 扩增：15 循环扩增后 SPRI 磁珠纯化。

1.2.4 测序与数据分析 富集文库于 DNBSEQ-T7 测序仪进行双端测序（读长 150 bp）。测序所得原始数据经 FASTQ 格式存储后，进行生物信息学分析：首先采用 cutadapt 过滤测序接头并截除低质量读段 (<80 bp)；质控后使用 BWA 将数据比对至 hg19 参考基因组。通过 Picard 去除重复序列，应用 GATK HaplotypeCaller 检测 SNP/InDel 变异，经 VQSR 筛选后获得变异集。利用 ANNOVAR 注释变异位点，并关联 1000 Genomes、dbSNP、ExAC 等群体数据库及 HGMD 致病突变库，辅以 REVEL、PolyPhen-2 等算法进行致病性预测。

1.2.5 Sanger 测序验证 采用 Sanger 测序验证 DNBSEQ-T7 鉴定的突变位点。提取家系成员基因组 DNA，经 PCR 扩增目标片段后，使用 ABI 3730 遗传分析仪进行双向测序，所得序列与参考基因组比对确认变异。

2 结果

2.1 家系 1 检测结果 家系 1 含 3 代 6 名成员（3 例患者，3 名正常对照）（图 1A, B）。全外显子组测序未发现与该疾病表型相关的明确致病性变异。然而，在先证者中检测到 PIEZO2 基因 chr18:10800509 G>C 杂合突变。该突变位于 10 号内含子区，距 11 号外显子剪接受体位点 36 bp。Sanger 测序验证显示，该突变在所有 3 例患者中均呈杂合状态，但在所有正常成员中均未检出（图 1C, D）。

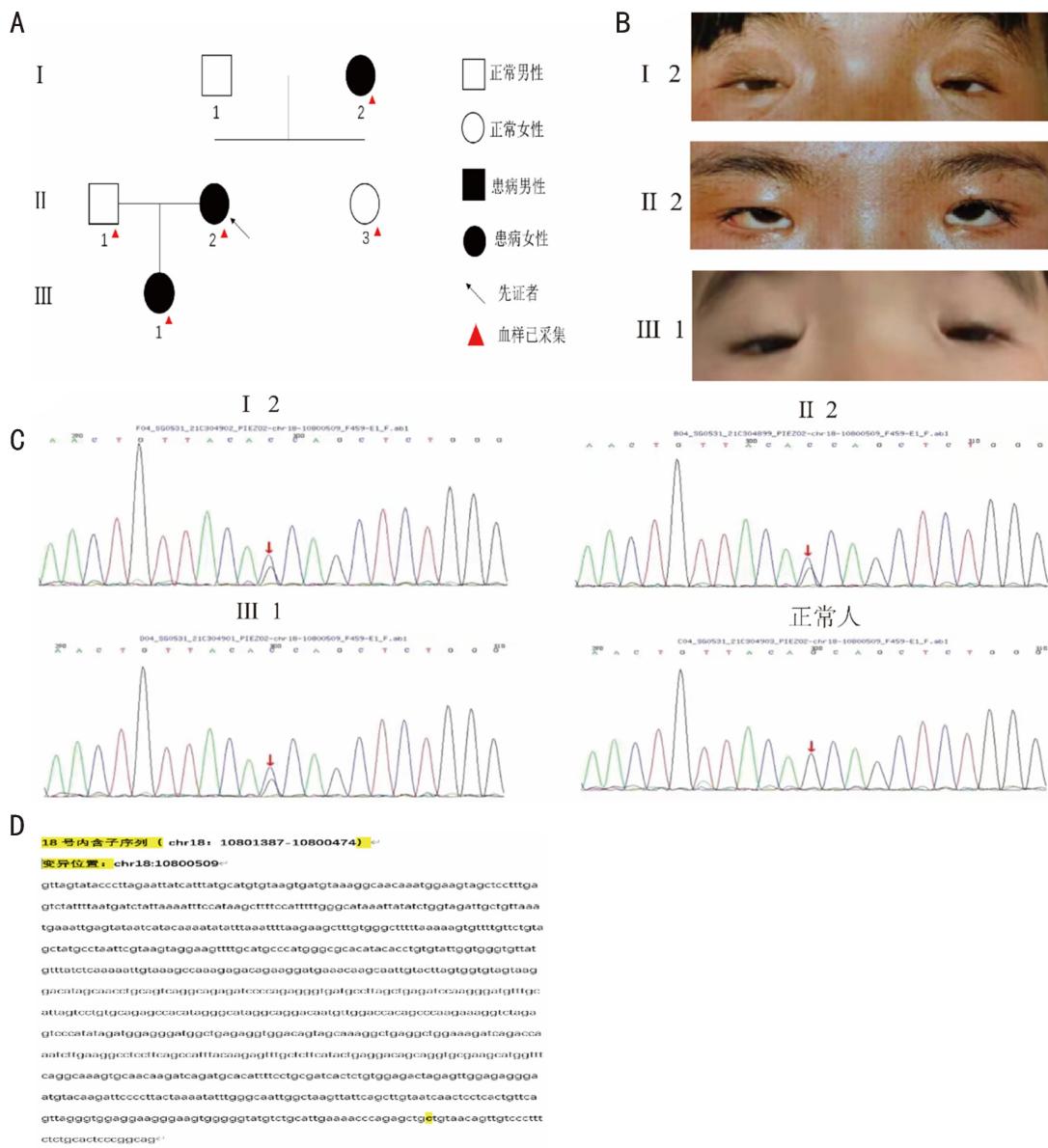


图1 家系1检测结果 A:家系1的家系图;B:家系1中3例患者眼部照片;C:家系1 PIEZO2 基因一代测序图(红色箭头所指处为突变位点);D:18号染色体的PIEZO2基因10号内含子突变位点。

2.2 家系2检测结果 家系2包含3代14名成员(2例患者,12名正常对照)(图2A,B)。全外显子组测序结合生物信息学分析,在患者中鉴定出FOXL2基因c.313A>C(p.N105H)杂合错义突变。依据ACMG指南,该变异被判定为疑似致病性(PS4,PM1,PM2,PP3):PS4:文献报道该位点为致病突变(DM)(24265544);PM1:位于突变热点区域;PM2:正常人群数据库中频率极低(-);PP3:多种蛋白功能预测软件(REVEL,SIFT,PolyPhen-2,MutationTaster,GERP++)一致预测有害。

家系分析显示,先证者父亲携带该杂合突变,母亲未携带。Sanger测序验证证实,该突变存在于所有2例患者中(均为杂合状态),但在所有12名正常成员中均未检出(图2C)。

2.3 家系3检测结果 家系3包含3代10名成员(3例患者,7名正常对照)(图3A,B)。全外显子组测序结合生物信息学分析,在患者中鉴定出FOXL2基因杂合整码突变:c.672_701dupAGCGGCTGCAGCAGCTGGGCTGCCAGCCGC(p.A225_A234dupAAAAAA)。该突变导致框内氨基酸重复。依据ACMG指南,该变异被判定为疑似致病

性(PS4,PM2,BP3):PS4:ClinVar数据库已有致病性报告;PM2:正常人群数据库中频率极低(-);BP3:位于重复序列区,为框内小重复(功能影响存疑)。

家系分析显示,先证者母亲携带该杂合突变,父亲未携带。Sanger测序验证证实,该突变存在于所有3例患者中(均为杂合状态),但在所有7名正常成员中均未检出(图3C)。

3 讨论

本研究通过全外显子组测序联合Sanger验证,对3个BPES家系的先证者及其家系成员进行了致病基因筛查与分析。研究结果显示,家系2与家系3分别携带FOXL2基因的错义突变(p.N105H)与框内整码突变(p.A225_A234dup),而家系1在未检出FOXL2致病突变的情况下,发现了PIEZO2基因内含子区(第11号外显子上游36 bp)新的G>C突变。该发现提示PIEZO2可能为家系1致病的候选基因,拓宽了BPES的潜在致病谱。这一结果与既往BPES研究多聚焦于FOXL2突变的报告基本一致,但也呈现出新的差异性,尤其是发现PIEZO2这一非传统候选基因,为BPES分子异质性提供了新的证据。

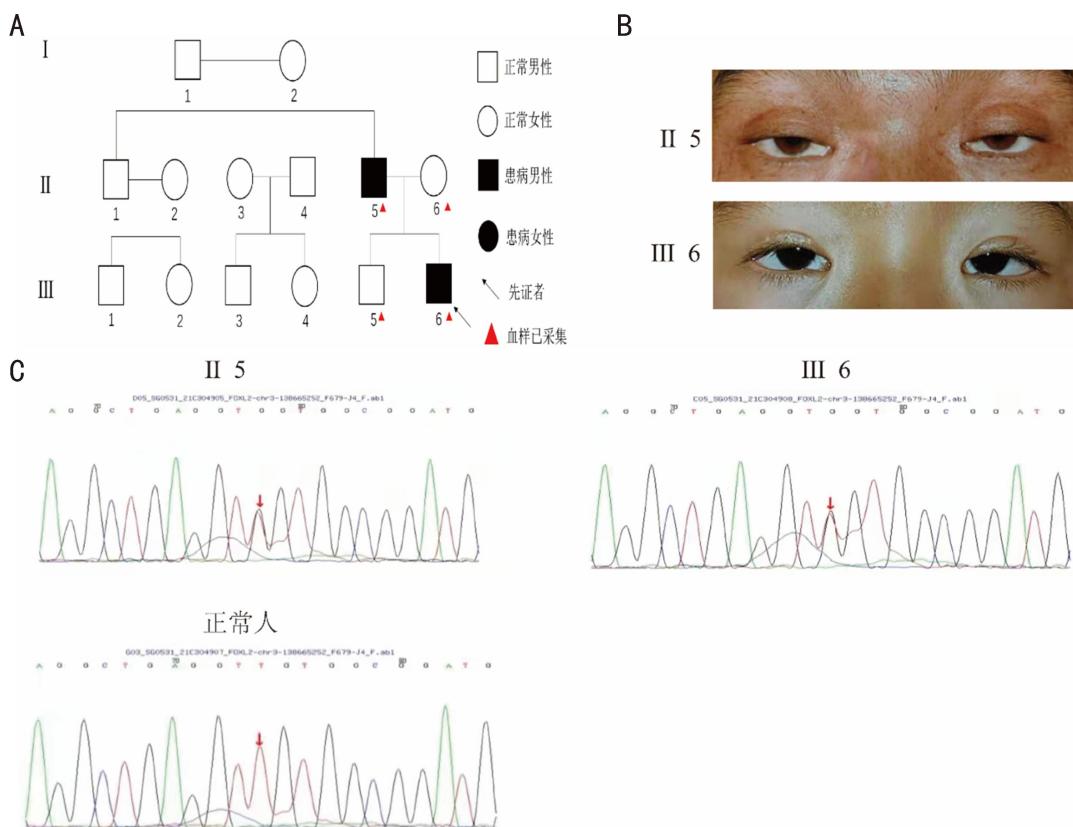


图2 家系2 检测结果 A:家系2的家系图;B:家系2中2例患者的眼部照片;C:家系2基因一代测序图[红色箭头所指处为突变位点c.313A>C(p.N105H)]。

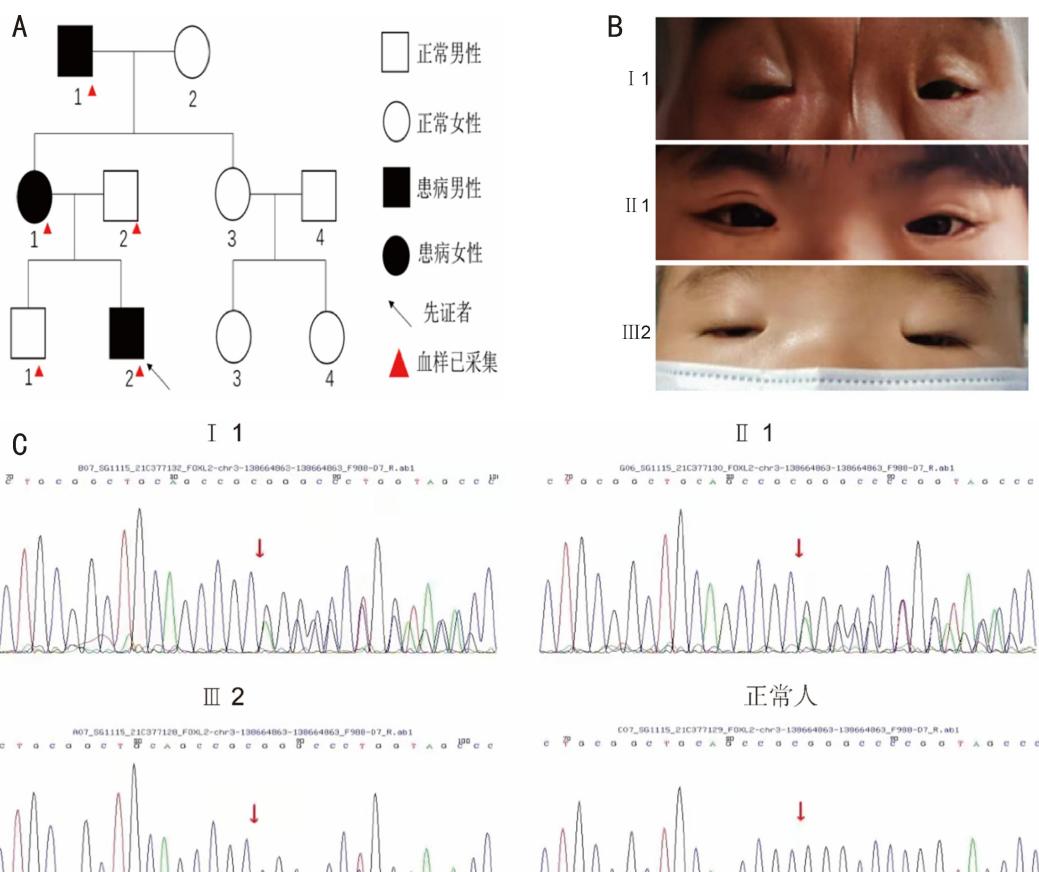


图3 家系3 检测结果 A:家系3的家系图;B:家系3中3例患者眼部照片;C:家系3 FOXL2 基因一代测序图[红色箭头所指处为突变位点c.672_701dupAGCGGCTGCAGCAGCTGCGGCTGCAGCCGC(p.A225_A234dupAAAAAA)]。

FOXL2 是 BPES 最主要的致病基因, 其突变类型包括错义、缺失、重复及移码突变等, 通常导致蛋白结构、定位或转录调控功能的异常^[1]。家系 2 的错义突变 (c.313A>C, p.N105H) 位于 DNA 结合结构域内, 已有研究表明该位点可能通过影响 FOXL2 的糖基化修饰而降低其稳定性和转录调控能力^[11]。家系 3 的框内整码突变 [c.672_701dup AGCGGCTGCAGCAGCTGCCGCTGCAGCCGC (p.A225_A234dup AAAA.....)] 位于多聚丙氨酸区域, 是 FOXL2 的突变热点之一, 可导致蛋白核定位障碍, 损害其转录调控功能^[12]。这些突变类型与国内外报道的 FOXL2 突变谱具有较高一致性, 表明本研究纳入的家系具有典型的遗传学特征。与此同时, 家系 3 的表型较部分文献报道的多聚丙氨酸整码突变表现更轻, 提示不同遗传背景或修饰因子可能导致功能损伤程度的差异。

近年的研究发现, 部分 FOXL2 错义突变(包括 N105H 位点)会引起蛋白核质分布异常及聚集, 提示该突变虽不完全丧失功能, 但可能改变其与下游靶基因(如 StAR、OSR2)的结合效率, 从而导致部分表型型别(如 BPESII 型)^[1]。多例家系研究中指出, 错义突变^[13]、插入变异^[10]、缺失突变^[14]等导致的 FOXL2 核定位障碍与 BPESI 型中睑裂狭小及卵巢功能障碍密切相关。本研究中家系 2 与家系 3 的突变及其推测功能损伤, 与上述功能研究结果具有较强一致性;但在表型表现上仍存在一定差异, 可能与表观遗传调控、剂量效应或个体发育阶段的差异性有关, 这也是目前 BPES 研究中的普遍难点。与这些研究相比, 本研究不仅再次验证了 FOXL2 在 BPES 发病中的核心作用, 而且通过不同突变类型的家系对照, 为“突变型别—功能损伤—临床表型”之间的对应关系提供了进一步证据。这一比较分析进一步强化了本研究的科学价值, 使结果在既有知识体系中具有明确定位。

在家系 1 中未检出 FOXL2 致病突变, 但发现了 PIEZO2 基因内含子区的罕见 G>C 突变。PIEZO2 编码一种机械敏感性离子通道, 广泛表达于神经元、感觉上皮及骨骼组织, 参与机械信号的转导与组织发育调控^[15]。已有研究证实, PIEZO2 的功能获得性突变可导致 Gordon 综合征 (GS)^[16]、5 型远端关节挛缩症 (DA5)^[17] 及 Marden-Walker 综合征 (MWS)^[18] 等疾病, 这些综合征在表型上与 BPES 存在一定重叠, 如上睑下垂、小睑裂、眼外肌麻痹及关节挛缩等。然而, 目前尚无文献将 PIEZO2 与 BPES 直接关联。因此, 本研究首次在 FOXL2 阴性 BPES 家系中发现 PIEZO2 突变, 具有明显的创新性和探索价值。

近年来的研究进一步揭示了 PIEZO2 在眼组织中的功能。PIEZO1/PIEZO2 在小鼠房水引流结构和视网膜神经节层中呈差异性表达, 提示其在眼部机械稳态维持中具有重要作用^[19]。另外, PIEZO2 通道的功能增强可通过异常离子流和神经肌肉放电模式改变, 影响眼睑及面部肌肉的发育过程^[20]。结合这些研究, 本研究推测家系 1 中的 PIEZO2 内含子突变可能通过影响 RNA 剪接或离子通道活性, 引发局部发育异常, 从而导致典型 BPES 表型。需要指出的是, 该突变的致病性仍需进一步功能验证。PIEZO2 突变的这一潜在作用机制, 可能

解释既往部分 FOXL2 阴性 BPES 病例无法归因的分子基础, 是本研究的重要突破点。我们拟采用 minigene 实验体系, 验证其是否导致异常剪接和移码突变, 从而改变 PIEZO2 蛋白结构与功能。这一探索性发现为机械敏感离子通道参与 BPES 发病提供了新的假设框架, 也为后续研究提供了方向。

BPES 的发病机制主要聚焦于 FOXL2 介导的转录调控异常^[1], 但本研究提示, 机械敏感信号通路可能也在眼睑发育中发挥作用。PIEZO2 通道的激活可能通过影响 Notch 通路或细胞张力感应途径干扰 FOXL2 的表达与下游信号, 从而引发复合性表型^[21-22]。这种“转录调控—机械信号交互”模式, 可能解释部分 FOXL2 阴性 BPES 家系的分子基础。从机制层面看, 这一观点与既往研究以转录调控异常为唯一主线的结论存在差异, 体现了本研究的理论创新性, 为 BPES 发病研究提供了新的跨通路解释模型。此外, 本研究亦强调 RNA 剪接异常在发育性疾病中的潜在作用。若 PIEZO2 内含子突变改变正常剪接模式, 导致提前终止密码子或触发无义介导的 mRNA 降解 (NMD), 则可造成蛋白表达不足, 从而引发发育异常。这种机制已在多种遗传性发育障碍中被证实^[23], 提示 PIEZO2 的剪接异常可能是值得关注的方向。

另外, 本研究样本量较小, 尚未进行突变功能实验, PIEZO2 突变的致病性仍需体外及动物模型验证。此外, 本研究未对家系的完整临床量化指标进行系统性关联分析, 也未纳入更大规模的 FOXL2 阴性 BPES 队列进行比较, 这些均可能限制结果的外推性。未来可通过以下途径进一步完善:(1)采用 minigene 报告系统验证剪接效应;(2)利用细胞及动物模型评估突变对通道功能及眼睑发育的影响;(3)结合单细胞转录组或空间转录组技术, 探索 FOXL2 与 PIEZO2 在眼睑发育过程中的表达共谱与信号交互。

综上所述, 本研究通过全外显子组测序系统鉴定了三个 BPES 家系的致病基因变异, 明确了 FOXL2 基因突变 (p.N105H, p.A225_A234dup) 在家系 2 与家系 3 的致病基础, 并首次在家系 1 中发现 PIEZO2 内含子 G>C 新突变。该突变可能通过影响 RNA 剪接或离子通道活性参与眼睑发育异常, 从而拓展了 BPES 的致病基因谱。研究结果不仅强化了 FOXL2 的经典致病作用, 也为机械信号转导通路在 BPES 发病机制中的潜在作用提供了新的证据。未来通过功能实验和机制研究, 有望进一步阐明 PIEZO2 突变在 BPES 发病中的分子作用, 为临床诊断和遗传咨询提供新思路。更重要的是, 该研究为 FOXL2 阴性 BPES 患者的遗传诊断提供了新的候选基因方向, 有望推动基因检测手段的优化, 并为临床遗传咨询提供更精确的信息。未来若通过功能研究得到验证, 本研究的发现将具有明确的临床转化潜力和应用价值。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 谭欣论文选题与修改, 初稿撰写; 矫立南数据收集与分析; 普贤芳文献检索; 李云琴、邹悦论文修改及审阅; 康剑书选题指导, 协调研究经费。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Shen BY, Chen X, Zhu XY, et al. Functional analysis of a novel FOXL2 mutation in blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome type II and elucidation of the genotype–phenotype correlation. *Hum Genomics*, 2025, 19(1):41.
- [2] Shen Q, Zhao XJ, Ji YR, et al. Deletion of Cis-regulatory element in FOXL2 promoter in a Chinese family of type II blepharophimosis–ptosis–epicanthus inversus syndrome with polydactyly. *J Craniofac Surg*, 2024, 35(1):e52–e56.
- [3] Jordan P, Verebi C, Hervé B, et al. Shifting the landscape: Dominant C-terminal rare missense FOXL2 variants in non-syndromic primary ovarian failure etiology. *Clin Genet*, 2024, 106(1):102–108.
- [4] Zhao MY, Meng XL, Wang JQ, et al. Novel FOXL2 variants in two Chinese families with blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome. *Front Genet*, 2024, 15:1343411.
- [5] May E, Arach P, Kishiki E, et al. Learning to see after early and extended blindness: a scoping review. *Front Psychol*, 2022, 13:954328.
- [6] Chawla B, Bhadange Y, Dada R, et al. Clinical, radiologic, and genetic features in blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome in the Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(4):2985–2991.
- [7] Kong DS, Wu Y, Liu QY, et al. Functional analysis and validation of oncodrive gene AP3S1 in ovarian cancer through filtering of mutation data from whole-exome sequencing. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1):231.
- [8] Fontana D, Crespiatico I, Crippa V, et al. Evolutionary signatures of human cancers revealed via genomic analysis of over 35,000 patients. *Nat Commun*, 2023, 14(1):5982.
- [9] Lin ZB, Chen ZJ, Yang H, et al. Expanded phenotypic spectrum of FOXL2 Variant c.672_701dup revealed by whole-exome sequencing in a rare blepharophimosis, ptosis, and epicanthus inversus syndrome family. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1):446.
- [10] Rong WN, Yang W, Yuan SQ, et al. Identification of a novel FOXL2 mutation in a fourth – generation Chinese family with blepharophimosis – ptosis – epicanthus inversus syndrome. *Int J Ophthalmol*, 2021, 14(4):504–509.
- [11] Zhang L, Wang LM, Han RF, et al. Identification of the forkhead transcription factor 2 (FOXL2) gene mutations in four Chinese families with blepharophimosis syndrome. *Mol Vis*, 2013, 19:2298–2305.
- [12] Moumné L, Batista F, Benayoun BA, et al. The mutations and potential targets of the forkhead transcription factor FOXL2. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 282(1–2):2–11.
- [13] Wang S, Ge S, Zhuang A. A Novel Forkhead Box L2 Missense Mutation, c. 1068G>C, in a Chinese Family With Blepharophimosis/ Ptosis/ Epicanthus Inversus Syndrome. *J Craniofac Surg*, 2022, 33(3):e238–e240.
- [14] Chai P, Li F, Fan J, Jia R, Zhang H, Fan X. Functional Analysis of a Novel FOXL2 Indel Mutation in Chinese Families with Blepharophimosis– Ptosis – Epicanthus Inversus Syndrome Type I. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(8):1019–1028.
- [15] Szczot M, Pogorzala LA, Solinski HJ, et al. Cell-type-specific splicing of Piezo2 regulates mechanotransduction. *Cell Rep*, 2017, 21(10):2760–2771.
- [16] McMillin MJ, Beck AE, Chong JX, et al. Mutations in PIEZO2 cause Gordon syndrome, Marden – Walker syndrome, and distal arthrogryposis type 5. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(5):734–744.
- [17] Ma S, Dubin AE, Romero LO, et al. Excessive mechanotransduction in sensory neurons causes joint contractures. *Science*, 2023, 379(6628):201–206.
- [18] Seidahmed MZ, Maddirevula S, Miqdad AM, et al. Confirming the involvement of PIEZO2 in the etiology of Marden-Walker syndrome. *Am J Med Genet Part A*, 2021, 185(3):945–948.
- [19] Zhu Y, Garcia-Sánchez J, Dalal R, et al. Differential expression of PIEZO1 and PIEZO2 mechanosensitive channels in ocular tissues implicates diverse functional roles. *Exp Eye Res*, 2023, 236:109675.
- [20] Nie XG, Abbasi Y, Chung MK. Piezo1 and Piezo2 collectively regulate jawbone development. *Development*, 2024, 151(9):dev202386.
- [21] Pei F, Guo TW, Zhang MY, et al. FGF signaling modulates mechanotransduction/WNT signaling in progenitors during tooth root development. *Bone Res*, 2024, 12(1):37.
- [22] Pampols – Perez M, Fürst C, Sánchez – Carranza O, et al. Mechanosensitive PIEZO2 channels shape coronary artery development. *Nat Cardiovasc Res*, 2025, 4(7):921–937.
- [23] Bellardita M, Romano F, Menta L, et al. Functional characterization of a novel intronic variant in PIEZO2 in a recessive form of distal arthrogryposis with impaired proprioception and touch (DAIPT). *Mol Genet Genomic Med*, 2025, 13(8):e70126.