

# NPHP8分子功能与相关疾病研究: 进展与挑战

王苏慧<sup>1</sup> 徐闯<sup>1</sup> 蒋林<sup>1</sup> 李亚<sup>1</sup> 马翌<sup>1</sup> 张艺馨<sup>1</sup> 惠紫<sup>1</sup> 孟丹<sup>2\*</sup> 王亮<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>江苏师范大学, 生命科学学院, 徐州 221116;

<sup>2</sup>天津商业大学, 生物技术与食品科学学院, 天津市食品生物技术重点实验室, 天津 300134)

**摘要** 肾单位肾癆(nephronophthisis, NPHP)基因家族最初在肾单位肾癆致病基因中被发现, 其成员在人类以及常见纤毛模式生物中高度保守, 迄今已鉴定出数十种, 包括研究较多的NPHP1、NPHP3、NPHP4、NPHP8等。该家族蛋白主要富集于纤毛过渡区(transition zone, TZ), 构成TZ“门控”的核心组件, 调控纤毛内外蛋白的选择性运输。NPHP8(nephronophthisis-8)是该家族的关键成员, 直接参与TZ各组分的组装与结构维持, 从而确保纤毛内组分与结构的完整。此外, NPHP8还通过调控Hh(hedgehog)信号通路与蛋白酶体活性, 进一步影响纤毛介导的信号转导及细胞增殖分化。NPHP8突变引发多种纤毛病, 而其异常表达则与多种肿瘤进展相关, 提示其可作为潜在的肿瘤治疗靶点。该文系统梳理了NPHP8的分子功能及其相关疾病, 旨在为NPHP8基因突变所致纤毛病及肿瘤的精准确防治提供理论依据。

**关键词** 纤毛; 纤毛过渡区; NPHP8; 纤毛病; 肿瘤

## Molecular Functions of NPHP8 and Associated Diseases: Advances and Challenges

WANG Suhui<sup>1</sup>, XU Chuang<sup>1</sup>, JIANG Lin<sup>1</sup>, LI Ya<sup>1</sup>, MA Zhao<sup>1</sup>, ZHANG Yixin<sup>1</sup>, HUI Zi<sup>1</sup>, MENG Dan<sup>2\*</sup>, WANG Liang<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>School of Life Sciences, Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116, China; <sup>2</sup>Tianjin Key Laboratory of Food and Biotechnology,

School of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China)

**Abstract** The NPHP (nephronophthisis) gene family was originally identified in the pathogenic genes of nephronophthisis and is evolutionarily conserved in humans and major ciliary model organisms. To date, dozens of genes in this family, among which NPHP1, NPHP3, NPHP4, and NPHP8 are best characterized, have been described. These proteins mainly locate at the ciliary TZ (transition zone), where they assemble into a core “gate” module that selectively controls protein trafficking in and out of the cilium. NPHP8 (nephronophthisis-8), a core member of this family, directly orchestrates the assembly and architectural maintenance of the TZ complex, thereby preserving the molecular and structural integrity of the cilium. Beyond its structural role, NPHP8 modulates cilium-dependent signaling by regulating both Hh (hedgehog) pathway activity and proteasomal function, consequently influencing cell proliferation and differentiation. Mutations in NPHP8 underlie a spectrum of ciliopathies, whereas its abnormal expression is associated with the progression of multiple cancers, indicating that NPHP8 may serve as a therapeutic target. Here, this paper provides a comprehensive review of the molecular functions of NPHP8 and its involvement in human disease, with the aim of guiding precision prevention and treatment of NPHP8-related ciliopathies and malignancies.

**Keywords** cilium; ciliary transition zone; NPHP8; ciliopathy; tumor

收稿日期: 2025-12-29

接受日期: 2026-02-27

江苏省基础研究计划项目(批准号: BK20231351)、徐州市科技计划项目(批准号: KC23300)和江苏高校优势学科建设工程项目资助的课题

\*通信作者。Tel: 022-26667525, E-mail: mengd@tjcu.edu.cn; Tel: 0516-83656609, E-mail: wangliang@jnsu.edu.cn

Received: December 29, 2025

Accepted: February 27, 2026

This work was supported by the Basic Research Program of Jiangsu (Grant No.BK20231351), the Science and Technology Program of Xuzhou (Grant No.KC23300), and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions

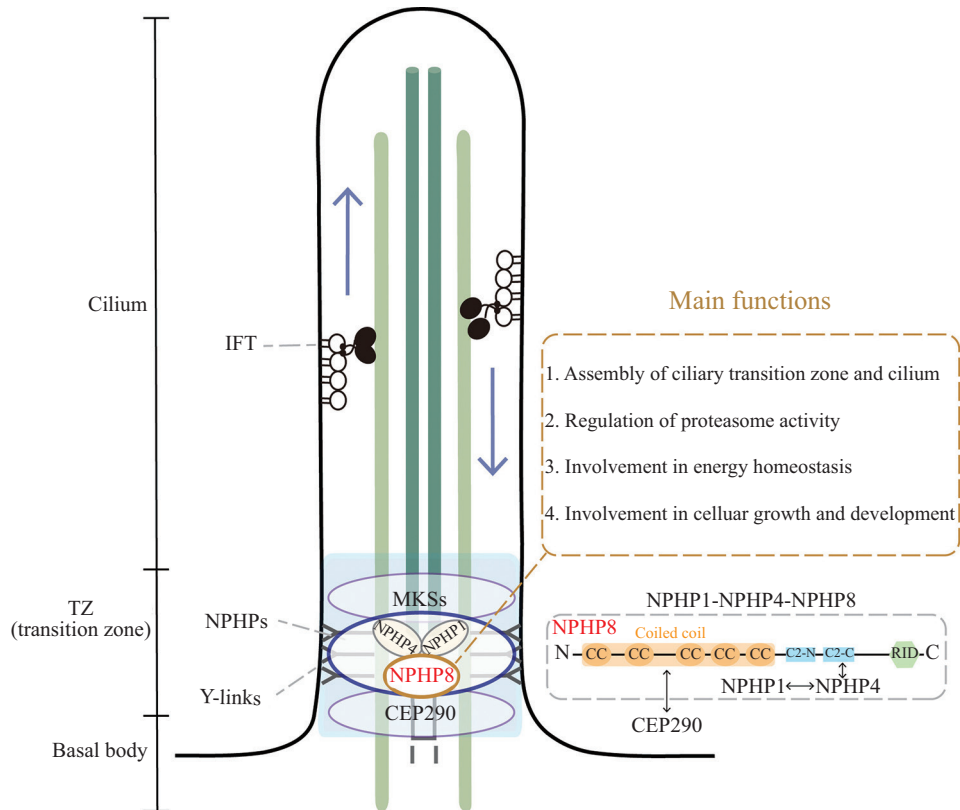
\*Corresponding authors. Tel: +86-22-26667525, E-mail: mengd@tjcu.edu.cn; Tel: +86-516-83656609, E-mail: wangliang@jnsu.edu.cn

1997年,少年型肾单位肾痹(肾单位消耗病, nephronophthisis, NPHP)的第一个致病基因被报道,即 *NPHP1* 基因,从此 *NPHP1* 基因的发现拉开了肾单位肾痹相关致病基因研究的序幕<sup>[1]</sup>。在2003年,OTTO等<sup>[2]</sup>科学家通过位点克隆等策略,克隆了第2个肾单位肾痹相关致病基因,并将其命名为 *NPHP2*。随着研究的深入,科学家们陆续发现了更多导致肾单位肾痹的致病基因,并按照发现顺序将这些基因分别命名为 *NPHP3~NPHP20*<sup>[3-4]</sup>,这些基因多编码纤毛或中心体相关蛋白,提示细胞器纤毛在该疾病中的核心作用。

*NPHP8*(nephronophthisis-8)隶属于NPHP基因家族,是一种高度保守的基因,广泛存在于不同物种(如线虫、莱茵衣藻、小鼠等)中。它的主要功能是

负责编码一种纤毛相关蛋白,该蛋白主要定位于纤毛过渡区(transition zone, TZ),其在纤毛过渡区超微结构组装及“门控”功能发挥、纤毛形成及信号转导等方面担任核心的角色(图1)。

纤毛,是一种高度保守的细胞器,起源于以中心体发出的微管结构,呈现“天线”状,因而通常被形象地比喻为“细胞天线”<sup>[5]</sup>。纤毛通过纤毛膜上受体而感受外界刺激,并调节相关信号通路,影响细胞基因表达,进而作出细胞生理生化反应及细胞行为变化。例如,真核单细胞生物莱茵衣藻可通过纤毛进行运动、趋光性及与异性交配<sup>[6]</sup>。纤毛过渡区是定位于纤毛基部的一个特殊结构区,在电镜下可观察到TZ区内部的Y型分叉状结构(Y-links)铆钉于纤毛轴丝和纤毛膜之间,及该区域的纤毛膜表面呈



典型的纤毛结构示意图。图中展示了纤毛的主要区域和结构组分:过渡区(transition zone, TZ)、基体(basal body)、鞭毛内运输(intraflagellar transport, IFT)复合体和Y型分叉状结构(Y-links),并显示过渡区主要组成模块CEP290(中心体蛋白290)、MKSs及NPHPs的定位。文字框中描述了NPHP8的主要功能。右下角图为NPHP8蛋白结构域:卷曲螺旋(coiled coil, CC)结构域、C2结构域(C2-N和C2-C)、RPGR结合结构域(RPGR interacting domain, RID)及其他NPHP分子互作模块。

Schematic of a typical cilium structure. The illustration depicts its major compartments and components: TZ (transition zone), basal body, IFT (intraflagellar transport) complex, and Y-links. The localization of key modules is indicated, including CEP290, MKSs, and NPHPs. The boxed area highlights the primary function of NPHP8. The lower right area depicts the domain architecture of NPHP8, comprising the CC (coiled-coil) domain, C2 domain (C2-N and C2-C), RID (RPGR interacting domain), and other NPHP-interacting modules.

图1 纤毛结构示意图及NPHP8的结构、定位和功能

Fig.1 Diagram illustrating ciliary structure and the structure, localization, and function of NPHP8

现的“项链”状结构<sup>[7]</sup>(图1)。纤毛TZ区控制着纤毛相关蛋白的进出,行使“门”的分选调控作用,对于纤毛的形态及功能至关重要<sup>[8-9]</sup>。目前发现,TZ区蛋白复合体大致可分为290 kDa的中心体蛋白(centrosomal protein 290 kDa, CEP290)、梅克尔-格鲁贝尔综合征(Meckel-Gruber syndrome, MKS)和NPHP三种复合物模块<sup>[10]</sup>,其中MKS模块主要由MKS1、MKS1/B9D1、MKS2/B9D2、MKS3/TMEM67、MKS6/CC2D2A、TMEM107、TMEM237、TMEM218、TCTN1、TCTN2等组成。NPHP模块主要由NPHP1、NPHP4、NPHP8等组成。因此,TZ区蛋白复合体的精准装配对于维持纤毛过渡区的超微精细结构以及纤毛功能的正常运行具有关键作用。

有研究表明,NPHP8可作为中间桥梁连接NPHP模块和MKS模块,也被命名为MKS5<sup>[11]</sup>。NPHP8这种双重命名本身反映了其跨模块功能属性,突显了NPHP8在TZ组装及结构维持中的重要地位。因此,NPHP8突变的影响并非局限于某一特定模块,而是作为结构性枢纽成分全局地影响TZ超微结构组装和选择性纤毛“门”功能发挥,从而造成严重的纤毛形态及功能的影响。截止目前研究发现,NPHP8基因突变会引发如NPHP、MKS、巴德-毕氏综合征(Bardet-Biedl syndrome, BBS)、朱伯特综合征(Joubert syndrome, JBTS)等多种复杂而严重的综合征,累及视觉、听觉、嗅觉、神经系统以及肾脏等多器官多系统,严重危害人类健康。然而,现阶段对此类疾病尚无根治办法,只能对症进行干预与健康管理,一些具有潜在治疗效果的药物正处于早期研发探索阶段,其长期安全性和疗效仍需进一步验证,但展现了良好的应用前景。

## 1 NPHP8分子结构与功能

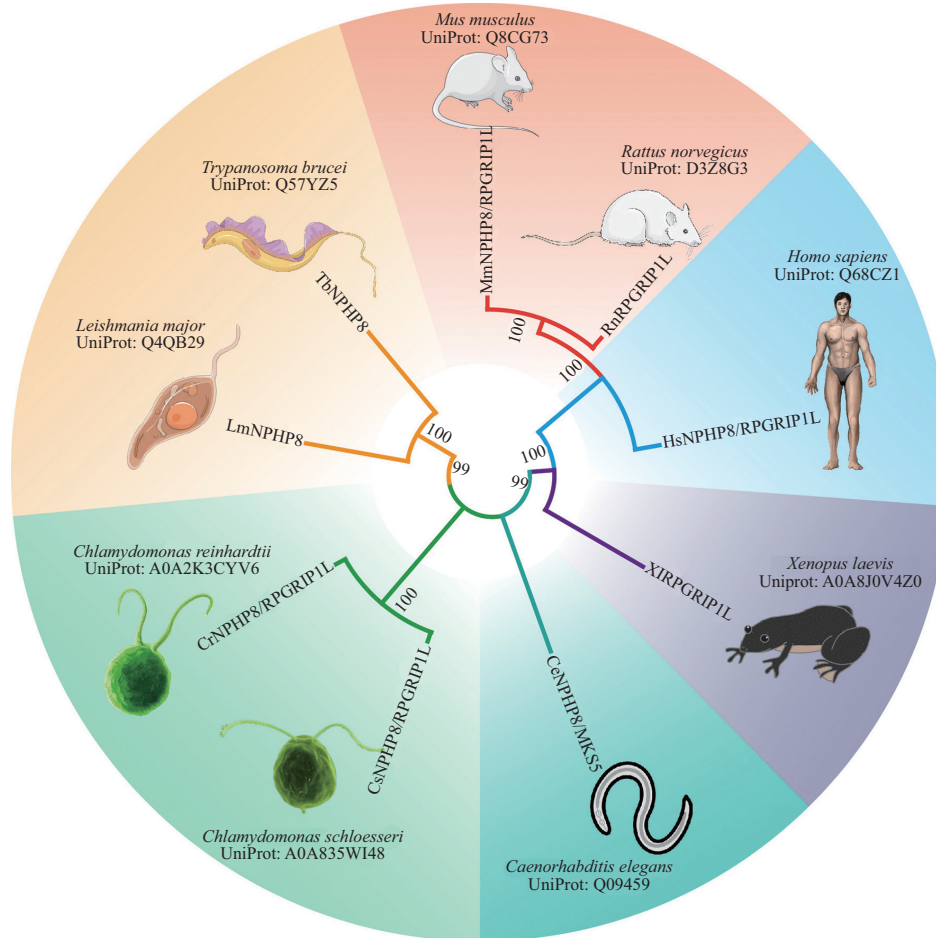
NPHP8基因,在不同物种中名称有所差异,还可被称为MKS5、*Rpgrip1L*、*FTM*、*CORS3*、*JBTS7*、*COACH3*、*PPP1R134*,结构较为保守。通过查阅UniProt蛋白数据库,我们在人(*Homo sapiens*)、大鼠(*Rattus norvegicus*)、小鼠(*Mus musculus*)、布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)、硕大利什曼原虫(*Leishmania major*)、莱茵衣藻(*Chlamydomonas reinhardtii*)、施氏衣藻(*Chlamydomonas schloesseri*)、秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)、非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)等常见纤毛模型生物中选择NPHP8

蛋白,采用软件MEGA11通过邻接算法(neighbor-joining),生成系统进化树,对NPHP8蛋白在以上模式生物中的亲缘关系进行了比较,发现了NPHP8在各物种进化中具有保守性(图2)。

NPHP8基因编码一种大型多结构域蛋白质,NPHP8蛋白包含N-端卷曲螺旋(coiled coil, CC)结构和C-端的蛋白激酶C保守结构域2(C2结构域)<sup>[12-13]</sup>,其中人源NPHP8包含5个CC结构、2个C2结构域及一个C-端RPGR结合结构域(RPGR interacting domain, RID)<sup>[14]</sup>。目前认为NPHP8蛋白主要定位在纤毛过渡区部位,参与过渡区Y-links结构的形成,同时NPHP8对于NPHP模块和MKS模块起着连接作用<sup>[11]</sup>(图1)。在小鼠和人类等脊椎动物中,*Rpgrip1*和NPHP8协同介导了TZ区组装,NPHP8单基因突变并不会完全影响TZ区所有模块的变化与损伤;相反,在秀丽隐杆线虫中,NPHP8同源物则被定义为TZ区蛋白层级的顶端节点<sup>[15]</sup>,提示该蛋白在不同物种间的功能冗余程度存在差异,其不同协同性蛋白联合调控纤毛及过渡区完整性的机制具有谱系特异性。

此外,*Rpgrip1*、*Rpgrip1L*(NPHP8)和*Rpg*(即*Rpgr*)虽然名字相似,但并不是同一个基因家族的成员,而是功能相关但分属不同蛋白质家族的三个独立基因。它们之间的关系主要体现在共同参与纤毛功能,尤其是在视网膜光感受器细胞的纤毛运输和结构维持方面,这三个基因通过纤毛共同调控感光神经元。*Rpgrip1*、NPHP8是重要的同源基因,定位于纤毛过渡区,两者结构较为相似,与纤毛相关功能存在密切联系,且都可以与*Rpgr*基因(视网膜色素变性GTP酶调节基因)发生相互作用。*Rpgrip1*对视网膜光感受器的正常功能至关重要,保证*Rpgr*在光感受器连接纤毛的正确定位<sup>[16]</sup>。大约5%的Leber先天性黑矇(Leber congenital amaurosis, LCA)病例是由*Rpgrip1*基因突变引起的,导致纤毛功能及细胞骨架的异常;在小鼠中*Rpgrip1*基因缺陷会导致视杆细胞发育缺陷、视紫红质定位异常、早期视网膜病变等<sup>[17]</sup>。在小鼠中,NPHP8通过C-端的第三个C2结构域与*Rpgr*结合<sup>[13]</sup>。人类*Rpgr*基因至少包含22个外显子,主要编码3种转录异构体:*Rpgr<sup>ex1-19</sup>*、*Rpgr<sup>skip14/15</sup>*以及*Rpgr<sup>ORF15</sup>*,而NPHP8蛋白被报道与*Rpgr<sup>ex1-19</sup>*和*Rpgr<sup>ORF15</sup>*这两种异构体相互作用<sup>[18]</sup>。

NPHP8主要作用功能为参与TZ区组装,从而调控纤毛的发生及其功能的维持。作为TZ区关键



该进化分枝图树使用了邻接算法(neighbor-joining)进行构建, 数字表示自举值(%) (bootstrap value, %), 所使用的物种及NPHP8的记录编号如下: 人(*Homo sapiens*)(Q68CZ1)、大鼠(*Rattus norvegicus*)(D3Z8G3)、小鼠(*Mus musculus*)(Q8CG73)、布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)(Q57YZ5)、硕大利什曼原虫(*Leishmania major*)(Q4QB29)、莱茵衣藻(*Chlamydomonas reinhardtii*)(A0A2K3CYV6)、施氏衣藻(*Chlamydomonas schloesseri*)(A0A835W148)、秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)(Q09459)、非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)(A0A8J0V4Z0)。模式生物图片来源于网站: <https://scidraw.io/>。模式生物图片来源于网站SciDraw(<https://scidraw.io/>), 遵循CC BY 4.0许可协议。

Cladogram of NPHP8 is conducted using neighbor-joining analysis. Numbers at nodes represent bootstrap values (%). Species and NPHP8 accession numbers are as follows: *Homo sapiens* (Q68CZ1), *Rattus norvegicus* (D3Z8G3), *Mus musculus* (Q8CG73), *Trypanosoma brucei* (Q57YZ5), *Leishmania major* (Q4QB29), *Chlamydomonas reinhardtii* (A0A2K3CYV6), *Chlamydomonas schloesseri* (A0A835W148), *Caenorhabditis elegans* (Q09459), and *Xenopus laevis* (A0A8J0V4Z0). Model organism icons adapted from SciDraw (<https://scidraw.io/>), available under CC BY 4.0.

图2 NPHP8蛋白的进化分枝图

Fig.2 Cladogram of NPHP8 proteins

枢纽分子, NPHP8不仅与NPHP1和NPHP4蛋白相偶联<sup>[19-21]</sup>, 还与纤毛膜及纤毛轴丝结构相连<sup>[22]</sup>。此外, NPHP8还与MKS模块蛋白发生相互作用, 共同形成蛋白质复合物, 进而介导TZ区的分子筛功能, 即阻滞非纤毛蛋白组分进入, 同时允许纤毛相关组分通过<sup>[23]</sup>。NPHP8可协助其他过渡区蛋白的定位, 如在衣藻细胞中, NPHP8基因突变会导致NPHP4无法正确于TZ区定位<sup>[24]</sup>; 在秀丽隐杆线虫中, MKS-5(NPHP8)的卷曲螺旋结构域被证明对CEP-290(CEP290)在TZ定位是必需的, 通过直接招募和稳定CEP-290, 保障过渡区正常组装与功能完整性

<sup>[25]</sup>。以上均暗示了NPHP8在构建纤毛TZ超微结构中的核心地位。然而, 一些数据表明NPHP8的TZ定位也依赖于其他辅助蛋白, 如中心体/纺锤体相关蛋白(CSPP和CSPP-L)<sup>[26]</sup>。综上, NPHP8作为纤毛过渡区核心分子能全局地影响纤毛过渡区及纤毛功能。

尽管NPHP8主要定位在纤毛过渡区, 但由于NPHP8在细胞分裂的过程中随着中心体的复制发生定位的动态变化<sup>[27]</sup>, 其在纤毛的基体、中心体上均有定位, 因此NPHP8具有多种作用(图1), 除纤毛过渡区和纤毛的组装外, 还包括信号通路的调控、自噬及蛋白酶体的激活等<sup>[28]</sup>。例如, NPHP8可通过调

节Notch、Wnt以及Hh(hedgehog)通路参与滤泡角化细胞增殖分化进而调控黑素细胞<sup>[29]</sup>, 如果NPHP8基因突变, 则会间接导致黑素功能异常, 以及可能导致免疫亚基的改变, 影响可溶性蛋白质的降解过程和抗原肽的生成, 从而造成自身免疫紊乱, 引起白癜风<sup>[30]</sup>。此外, 通过模型小鼠海马区初级纤毛的研究发现, NPHP8基因变异可以影响海马CA1区初级纤毛形态与相关信号通路, 推测其可通过影响神经记忆功能从而参与精神分裂症的病理过程<sup>[31]</sup>。在对血管性痴呆(vascular dementia, VaD)遗传关联研究中, 研究人员发现NPHP8基因多态性与血管性痴呆易感性显著相关, NPHP8主要在豆状核和杏仁核中表达, 其基因突变会间接损伤脑血管稳态进而导致血管性痴呆症<sup>[32]</sup>。综上, NPHP8不仅是纤毛过渡区骨架蛋白, 更是横跨皮肤色素、免疫稳态与神经精神多维表型的“枢纽蛋白分子”, 其功能范围极其广泛。因此, NPHP8的调控及失调后引发的疾病会异常复杂。

## 2 NPHP8的其他功能及调控机制

### 2.1 NPHP8介导的能量稳态调控轴

研究表明, NPHP8基因可参与能量稳态调控过程, 该基因缺失会破坏机体能量稳态平衡。通过序列核关联测试(sequence kernel association test, SKAT), 一种用于评估单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与体型及脂质谱相关性的统计模型, 数据显示其内含子4中的rs13334070(一个SNP位点)与体脂含量显著相关, 这为该位点与肥胖之间的关联提供了直接证据<sup>[33]</sup>。NPHP8基因还可通过调控纤毛从而影响瘦素通路以及胰岛素通路, 进而参与肥胖与遗传的代谢基础。瘦素由脂肪细胞分泌, 通过血液被转运至下丘脑, 与瘦素受体结合, 激活JAK2-STAT3通路以及PI3K-AKT通路, 从而抑制食欲<sup>[34]</sup>。纤毛(尤其是初级纤毛)在瘦素信号通路中起着两个方面的重要作用: 一是帮助瘦素受体通过纤毛运输至神经元膜表面, 二是帮助STAT3等下游分子完成磷酸化和核转位<sup>[35]</sup>。而NPHP8突变则会导致纤毛结构与功能异常改变, 纤毛缺陷则会导致瘦素受体无法正确定位及激活, 瘦素的相关信号转导则会受阻, 进而干扰下丘脑前阿片黑皮素原(pro-opiomelanocortin, POMC)神经元对瘦素的感知, 最终导致抑制食欲失败, 从而造成肥胖<sup>[36]</sup>。在Nphp8<sup>+/-</sup>杂合突变小鼠中, NPHP8剂量不足可诱导肥胖表型并

降低下丘脑对肥胖的敏感性<sup>[37]</sup>, 提示NPHP8是能量稳态的调控点, 有望成为防治代谢性肥胖的潜在干预靶点。

### 2.2 NPHP8介导的Hh信号轴

NPHP8可通过调节Hh信号通路, 介导胚胎发育中的组织生长和形态构建。例如, 在小鼠中, Hh/Gli信号通路参与脊髓和端脑的形成以及性腺的发育<sup>[38]</sup>。该信号通路的受体和信号转导分子大都集中在纤毛上, 而NPHP8基因突变则会影响纤毛的形态结构、组分构成, 而使该通路受体异常, 从而影响Hh信号通路<sup>[19]</sup>。Hh信号转导可使Gli转录因子在纤毛内完成关键修饰并运出纤毛, 随后在胞质中被激活为Gli激活形式(GliA), 并被转移至细胞核中激活靶基因的表达; 而在没有配体的情况下, 纤毛底部的Gli2/Gli3受到PKA激酶级联磷酸化等翻译后修饰的调控, 随后被泛素化并经蛋白酶体加工, 通常Gli2主要以全长形式被降解, 而Gli3则被高效剪切为具有强转录抑制活性的短形式Gli3R。一般地, NPHP8蛋白通过与IFT复合体互作, 充当纤毛基部的“闸门”: 介导胞质蛋白向纤毛腔的定向装载, 并耦合IFT“货车”驱动双向运输(图1)。当NPHP8突变时, 该“闸门”失效, 关键信号分子Smo(smoothened)则无法被正确装载并进入纤毛, 造成纤毛内Smo浓度降低, 导致Hh信号通路停滞于Gli抑制状态而使得整个通路失活<sup>[39-41]</sup>。因此, Hh下游Gli转录因子依赖于纤毛中的加工与激活: 即纤毛结构完整性决定了Gli激活型和抑制型的比例, 而NPHP8作为纤毛过渡区关键分子, 则通过维持纤毛结构与功能, 间接地调控Gli激活型和抑制型的平衡, 从而调节Hh信号通路的输出强度和下游信号。在小鼠中, Nphp8基因发生突变, 纤毛内Smo浓度降低, 影响Gli的加工, Gli转录因子无法正常激活, 下调Hh信号通路, 最终可能导致胎儿表现为无眼、下丘脑腹侧减少、间脑核和轴索束组织紊乱<sup>[42]</sup>。NPHP8除了调控脑部及神经发育外, 还通过Hh信号通路调控骨骼以及肾小管的形成, 例如NPHP8突变则可能引起骨骼畸形或多囊肾。

### 2.3 NPHP8介导的蛋白稳态轴

纤毛功能障碍可能通过影响蛋白质酶体途径或自噬途径而导致蛋白异常积累。研究人员在蛋白质降解的研究中发现初级纤毛与自噬-溶酶体蛋白降解机制之间存在联系<sup>[43-45]</sup>。通常, 纤毛过渡区相关蛋白可通过调控蛋白降解以避免异常蛋白的积

累,例如NPHP8为该途径设置了“双重保险”。蛋白酶体是细胞内泛素-蛋白酶体系统的核心部分,其中19S调节亚基Psm2能识别泛素化蛋白底物并启动蛋白降解过程。NPHP8通过与Psm2亚基相互作用,形成稳定的NPHP8-Psm2复合物,可能通过增强“纤毛识别平台”的捕捉能力,而提高蛋白酶体对纤毛内异常蛋白的识别效率,防止其聚集于纤毛内,进而调控纤毛信号转导<sup>[46]</sup>。此外,相关研究表明,初级纤毛通过传递纤毛信号诱导形成自噬小体,随后自噬小体将待降解蛋白包裹与溶酶体结合进而降解蛋白质。NPHP8可以通过调控雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路活性调节自噬通路,在纤毛异常时保持高活性自噬能力,从而有效清除由于纤毛信号异常而积累的蛋白聚集体<sup>[47]</sup>。两条降解通路同时维持纤毛蛋白稳态,NPHP8受损可能引发蛋白酶体途径和自噬途径双重受损,为纤毛病提供可药物干预的“蛋白稳态维持”靶点。

### 3 NPHP8与疾病

#### 3.1 NPHP8突变导致纤毛病

截至目前,纤毛病的致病基因有180多种,已经发现的纤毛疾病约35种<sup>[48]</sup>。由于纤毛功能的重要作用,纤毛相关基因发生突变会导致纤毛结构缺陷,从而诱导一系列的发育代谢疾病,统称为纤毛病(ciliopathy),包括视网膜退化、听觉和嗅觉的衰退、雄性不育以及内脏位置左右颠倒等。因此,纤毛病是一类累及呼吸、感觉、生殖及代谢等功能的多系统遗传性疾病。运动纤毛发生异常基本与原发纤毛运动障碍有关,而初级纤毛(非运动)发生异常会导致多囊肾病、感官异常甚至退化、脑部发育疾病等。较常见的纤毛病有:MKD,主要特征为多囊肾、多指和脑膜炎,最常见症状为枕后脑膨出<sup>[49]</sup>;BBS,是一种最常见的纤毛病<sup>[50]</sup>,具有临床多样性;口面指综合征(orofacioidigital syndrome, OFD),主要特征为身材矮小、骨骼缺陷、多指以及脑部结构异常等<sup>[44,51]</sup>。除此以外,还有一些其他纤毛病类型,其中,NPHP8基因突变主要导致肾单位肾痹(NPHP)、肾单位肾痹-视网膜变性综合征(Senior-Løken syndrome, SLS)、JBTS、MKD等(图3)。

肾单位肾痹(NPHP),又称肾单位消耗病,该病与NPHP模块同名,且在NPHP相关纤毛病中研究较为广泛,是一种较为罕见的常染色体隐性遗传的肾

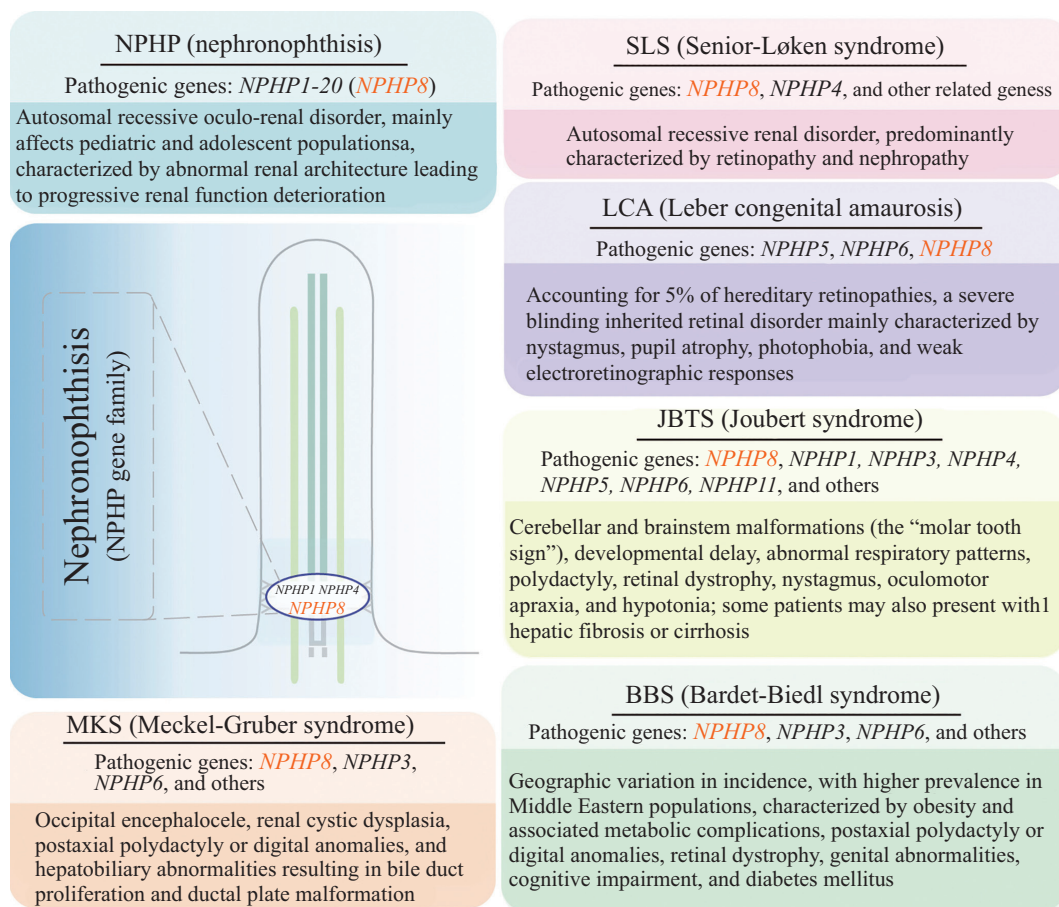
脏疾病,主要影响的人群为儿童和青少年群体,该疾病是导致儿童慢性肾衰竭最常见的疾病之一<sup>[3]</sup>。肾单位肾痹的主要特征为肾脏结构异常,可导致肾功能逐渐衰退,最终进展为终末期肾病。由于临床表现无明显的特异性症状,早期难以被及时发现,因此大多数患者发现时已进展为慢性肾衰竭。囊肿、纤维化以及管状退化是NPHP肾病的三大病理特征,其中,实验表明*Fbxw7*和*Sox9*基因的缺失驱动NPHP肾病的纤维化,并且揭示了纤维化是NPHP病中肾功能下降的主要驱动因素,而SOX9已被确定是纤维化的核心调节因子,可以成为NPHP以及其他常染色体隐性肾病的潜在治疗靶标<sup>[52]</sup>。肾单位肾痹与纤毛过渡区上NPHP基因密切相关,多数NPHP基因致病机理与多种信号通路异常有关,主要包括Hh信号通路、Hippo信号通路、Wnt信号通路,这些通路与纤毛的生物学功能密切相关,并相互影响<sup>[53-54]</sup>。

NPHP8蛋白参与光感受器的发育,对于视网膜正常功能有重要作用,当光感受细胞中NPHP8发生突变时,则会导致SLS<sup>[55-57]</sup>。SLS是一种较为罕见的常染色体隐性遗传病,主要特征为视网膜病变以及肾病,又被称为肾单位肾痹-视网膜变性综合征。实验数据表明,除了NPHP8基因外,还有至少10种基因突变可导致SLS,如NPHP1、NPHP3、NPHP4、CEP290等<sup>[58]</sup>。

NPHP8与NPHP4以及NPHP6共同定位在纤毛基部,当其中两个蛋白发生错义突变则会导致JBTS。JBTS相关致病基因涉及有NPHP1、NPHP3、NPHP4、NPHP5、NPHP8等,该病的主要特征为小脑和脑干畸形、发育迟缓、呼吸异常、多指、眼部视网膜发生病变、眼球震颤、动眼神经失用、肌张力减退等其他症状,部分患者可能伴有肝纤维化或肝硬化<sup>[59-62]</sup>。

当NPHP8蛋白或多个过渡区蛋白发生截断突变时会导致MKD。MKD相关致病基因有NPHP3、NPHP6、NPHP8、NPHP11,该病的主要特征为枕叶脑膨出、肾脏囊肿、多指或指畸形、肝胆异常导致胆管增生及异常等<sup>[63-65]</sup>。

值得注意的是,NPHP8基因突变破坏其编码产物与NPHP4在过渡区的相互作用,导致NPHP4的纤毛过渡区定位继发性减少;这种“蛋白定位继发性缺失”可进一步扰乱过渡区组装与纤毛功能发挥,触发下游信号异常的连锁反应,从而导致多指畸形、脊

图3 *NPHP8*及其家族成员基因突变所导致的疾病类型及临床症状Fig.3 Disease spectrum and clinical manifestations associated with mutations in *NPHP8* and its family members

柱侧弯、垂体发育不全等发育缺陷<sup>[24]</sup>, 其分子机制值得深入思考与研究。

由于NPHP家族成员较多, 除了*NPHP8*突变会导致上述一系列疾病外, 其他NPHP家族成员突变亦可导致相似的疾病, 如LCA<sup>[66-67]</sup>、BBS综合征<sup>[68-70]</sup>等, 本文总结了*NPHP8*及其基因家族所导致的常见纤毛病的类型、致病基因以及疾病的特征(图3), 我们可以看出NPHP家族突变导致的相关纤毛病的致病基因绝大部分都包含*NPHP8*基因, *NPHP8*在NPHP家族中的重要组成地位由此可见。

此外, 纤毛相关基因通过调控初级纤毛的结构与功能, 除导致典型纤毛病外, 还与肿瘤发生密切相关; 部分基因突变甚至可诱发恶性肿瘤, 对人类生命健康构成严重威胁。

### 3.2 *NPHP8*与肿瘤发生

*NPHP8*基因尽管并不是典型的原癌基因或抑癌基因, 但目前研究数据表明其在肿瘤的发生中具有潜在的调控作用。*NPHP8*基因突变可能与多种原

发肿瘤存在密切联系。研究人员对一位有五种不同癌症类型和恶性肿瘤家族史的78岁中国女性的胰腺癌组织以及牙龈鳞状细胞癌组织进行研究, Sanger测序显示*NPHP8*和另外两个基因发生了突变, 随后研究人员使用人类蛋白质图谱分析这三种基因在多种癌症中的蛋白质表达水平, 数据显示, *NPHP8*在多种癌症中高表达, 尤其在胰腺癌组织中有着较高的mRNA和蛋白质表达水平, 此外, 人类蛋白质图谱分析显示*NPHP8*还在肝癌、乳腺癌中高表达<sup>[71]</sup>。

近年来发现*NPHP8*在乳腺癌中的高表达与一系列不良临床病理特征相对应, 包括人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性、雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性、肿瘤分期较晚(T2、T3)以及患者年纪大于60岁。同时, 研究表明, 乳腺癌相关的50个基因和15个蛋白质与*NPHP8*呈正相关, 主要涉及T细胞增殖、免疫应答、细胞因子活性及代谢调节等多生物学过程, 多项实验数据提示*NPHP8*可能具备作为乳腺癌预后评估潜

在生物标志物的价值<sup>[72]</sup>。

*NPHP8*还可能通过调控一些信号通路间接影响肿瘤的进展,如Hh通路等<sup>[71]</sup>。组织中Hh通路被异常激活与肿瘤发生密切相关,如果Hh信号通路相关组分(包括Ptc1和Smo)发生突变,则解除抑制的Smo可以激活Gli转录因子、下游基因异常表达,导致Hh通路的异常激活,促进肿瘤的增殖与快速生长,如基底细胞癌和髓母细胞瘤的发生<sup>[73-74]</sup>。

目前已证实*NPHP8*与多种肿瘤的发生相关,*NPHP8*表达异常会打破细胞稳态,促使肿瘤的发生,且*NPHP8*的表达水平还可以作为肿瘤预后评估的潜在标志物。因此,恢复*NPHP8*的功能有望成为Hh依赖性肿瘤的新型治疗策略,其可作为肿瘤治疗的潜在靶点。

### 3.3 *NPHP8*相关疾病的治疗策略

*NPHP8*相关疾病的病理机制主要与纤毛结构与功能的异常以及Hh信号通路紊乱等有关。目前尚无根治性治疗策略,研究主要聚焦于基因治疗和小分子药物干预两大方向。

*NPHP8*相关疾病为单基因隐性遗传病,理论上基因治疗是一种较为有效的治疗策略,即将*NPHP8*基因递送到基因突变位点以恢复其原有的正常功能。目前,腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)由于低免疫原性和高靶向性成为研究较多的载体。有研究使用病毒载体AAV8将*NPHP8*递送至视网膜中,成功恢复了正常的纤毛结构与功能以及*NPHP8*蛋白的定位,延缓了视网膜中光感受器的退化<sup>[75]</sup>。同时,AAV9载体能够递送miR-29b进入肾脏,减轻肾间质纤维化和炎症反应<sup>[76]</sup>,以及AAV9成功转导了肾小管上皮细胞,这些都为*NPHP8*的基因治疗提供了有效的实践支撑<sup>[77]</sup>。

针对*NPHP8*的核心病理机制还可以通过一些小分子药物进行控制,如维莫德吉(vismodegib)在*NPHP8*小鼠模型中有效抑制了Hh通路过度激活以延缓肾纤维化<sup>[78]</sup>。此外,还有抗纤维化方面的药物如比菲尼酮、修复纤毛功能的药物如锂盐等。同时一些治疗的潜在药物如泽林兰素、前列地尔等仍在研发阶段,这些药物是否能够恢复纤毛功能以及逆转损伤表型,及是否具有较小的副作用等,仍有待研究<sup>[79]</sup>。

## 4 结论与展望

综上所述,*NPHP8*基因是纤毛过渡区中一个不

可或缺的重要基因。*NPHP8*具有多种功能,其主要功能是调控纤毛过渡区的组装以及发挥重要的“门控”作用,维持纤毛组分的稳定以及调控正常纤毛信号转导,如通过Gli转录因子的加工从而调控Hh通路及后续的细胞和个体生长发育。*NPHP8*作为*NPHP*家族基因中关键基因之一,是导致肾单位肾痹(*NPHP*)及其他纤毛病综合征的重要原因,且在肿瘤发生中亦扮演重要角色。目前,*NPHP8*相关的遗传性疾病及肿瘤尚无根治手段,仍以支持性治疗为主,需进一步挖掘其分子病理机制。

转录水平调控是基因表达的上游核心环节,如DNA甲基化在基因调控中起着至关重要的作用,参与多项生理和病理过程。作为研究较为广泛的表观遗传修饰,近期有研究发现DNA甲基化与肾纤维化的发病机制存在密切联系<sup>[80]</sup>,而在上文中提及肾纤维化是*NPHP*肾病的三大病理特征之一,因此推测DNA甲基化可能是调控*NPHP8*基因表达的一种重要表观遗传方式,并且DNA甲基化为黑色素瘤以及膀胱癌等癌症的治疗提示了重要的研究方向<sup>[81-82]</sup>,后续可在*NPHP8*的甲基化水平方面进行深入研究,明确甲基化异常对于*NPHP8*转录沉默或过度激活的分子调控机制。而在转录后调控层面,mRNA的可变剪切、腺苷酸修饰等均是基因表达的关键调节点。例如,已有的*NPHP8*基因表达调控数据显示,*NPHP8*中rs7203525位点调控*NPHP8*基因外显子20的可变剪接,rs7203525变异导致外显子20保留,这可能会影响脑功能<sup>[83]</sup>。未来,可进一步明确转录及转录后调控的异常与*NPHP8*相关疾病临床表现之间的关联。在翻译及翻译修饰调控层面,后续的研究还需明确各种类型的修饰对*NPHP8*蛋白构象、细胞定位以及蛋白相互作用等方面的影响,修饰失衡可能会导致*NPHP8*无法正常参与纤毛的组装与功能的维持,导致相关疾病的发生,但这一病理过程仍有待深入研究验证。此外,*NPHP8*可以通过与Psm2亚基相互作用调控蛋白酶体活性,以调控纤毛信号转导和调节自噬信号,从而维持纤毛蛋白稳态<sup>[47]</sup>。鉴于*NPHP8*在纤毛的基础上能够独立调控自噬和蛋白酶体活性,可以考虑对由*NPHP8*突变引起的纤毛病从调控自噬和调节蛋白酶体活性两方面进行联合治疗。在信号通路调控层面,除Hh信号通路外,*NPHP8*还作为纤毛重要组成部分参与Wnt信号通路、Hippo信号通路等通路,各信号通路相互交叉,

形成重要的信号通路网络, 目前已有多项研究证明 *NPHP8* 突变会扰乱正常的信号通路调控, 其关键在于 *NPHP8* 与信号通路关键因子之间的协同互动, 未来可借助蛋白质组学等技术进一步确定 *NPHP8* 在信号通路中的关键地位。

综合纤毛在生物个体生长发育过程中的关键作用, 以及 *NPHP8* 及其互作复合体作为纤毛过渡区重要“枢纽”的功能, *NPHP8* 基因的突变可引发多种纤毛疾病与肿瘤, 并且 *NPHP8* 可能成为肿瘤预后评估的潜在标志物, 这表明 *NPHP8* 可能成为肿瘤治疗的临床新方向。因此, 深入研究 *NPHP8* 相关纤毛病具有重要的科学研究价值和与广阔的应用前景。随着新一代测序和联合组学技术的进步, *NPHP8* 在分子遗传学方面取得了较大的研究进展, 更多关于 *NPHP8* 致病基因的互作分子逐渐被发现, 对于 *NPHP8* 相关疾病的早期诊断和深入治疗具有重要的理论价值。 *NPHP8* 相关疾病的治疗策略目前主要聚焦于基因疗法和小分子药物的开发, 部分潜在药物尚处于研究阶段, 其疗效和安全性仍有待进一步评估和探讨。除了上文提及的维莫德吉、比菲尼酮等小分子药物外, 还有一些小分子药物已经展现出较为广阔的应用前景, 包括 Rho 相关蛋白激酶抑制剂, 如法舒地尔, 在体外已观察到其对 *NPHP8* 基因突变引起的纤毛突变的有益作用, 但在体内是否能够完全恢复纤毛功能以及对于其他部位的复杂影响, 还未可知<sup>[84]</sup>。而基因治疗是潜在的根治策略, 但目前仍面临诸多挑战, 如高效靶向基因递送载体的匮乏、转基因的长期稳定性与安全性问题、免疫排斥反应等, 未来可聚焦于开发新型的高效基因传递系统, 特异性靶向传递基因, 同时还需展开临床安全性评估, 降低免疫排斥反应等。此外, *NPHP8* 目前作为生物标志物多为单一维度, 可从多组学技术方面考虑筛选组合生物标志物, 从多维度保证相关疾病诊断的准确性。随着更多药物与治疗技术的开发, 为早期诊断和治疗 *NPHP8* 基因缺陷疾病提供了机会, 且靶向基因治疗有望为患者提供个性化治疗。

### 参考文献 (References)

- [1] HILDEBRANDT F, OTTO E, RENSING C, et al. A novel gene encoding an SH3 domain protein is mutated in nephronophthisis type 1 [J]. *Nat Genet*, 1997, 17(2): 149-53.
- [2] OTTO E A, SCHERMER B, OBARA T, et al. Mutations in *INVS* encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination [J]. *Nat Genet*, 2003, 34(4): 413-20.
- [3] SHIBA D, YOKOYAMA T. The ciliary transitional zone and nephrocystins [J]. *Differentiation*, 2012, 83(2): S91-6.
- [4] CHAKI M, AIRIK R, GHOSH A K, et al. Exome capture reveals *ZNF423* and *CEP164* mutations, linking renal ciliopathies to DNA damage response signaling [J]. *Cell*, 2012, 150(3): 533-48.
- [5] WANG C, LI J, MENG Q, et al. Three *Tctn* proteins are functionally conserved in the regulation of neural tube patterning and *Gli3* processing but not ciliogenesis and Hedgehog signaling in the mouse [J]. *Dev Biol*, 2017, 430(1): 156-65.
- [6] WEISE L, WIESE W. Sex cell contact in *Chlamydomonas*, a model for cell recognition [J]. *Symp Soc Exp Biol*, 1978, 32: 83-103.
- [7] ZHANG Z, MOYE A R, HE F, et al. Centriole and transition zone structures in photoreceptor cilia revealed by cryo-electron tomography [J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(3): e202302409.
- [8] O'TOOLE E T, GIDDINGS T H, MCINTOSH J R, et al. Three-dimensional organization of basal bodies from wild-type and delta-tubulin deletion strains of *Chlamydomonas reinhardtii* [J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(7): 2999-3012.
- [9] JANA S C, MENDONÇA S, MACHADO P, et al. Differential regulation of transition zone and centriole proteins contributes to ciliary base diversity [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(8): 928-41.
- [10] CONDUIT S E, DAVIES E M, FULCHER A J, et al. Superresolution microscopy reveals distinct phosphoinositide subdomains within the cilia transition zone [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 634649.
- [11] JENSEN V L, LI C, BOWIE R V, et al. Formation of the transition zone by *Mks5/Rpgrip1L* establishes a ciliary zone of exclusion (CIZE) that compartmentalises ciliary signalling proteins and controls PIP2 ciliary abundance [J]. *EMBO J*, 2015, 34(20): 2537-56.
- [12] GARCIA-GONZALO F R, REITER J F. Scoring a backstage pass: mechanisms of ciliogenesis and ciliary access [J]. *J Cell Biol*, 2012, 197(6): 697-709.
- [13] HE R, CHEN G, LI Z, et al. Structure of the N-terminal coiled-coil domains of the ciliary protein *Rpgrip1l* [J]. *iScience*, 2023, 26(3): 106249.
- [14] ROEPMAN R, LETTEBOER S J, ARTS H H, et al. Interaction of nephrocystin-4 and *RPGRIP1* is disrupted by nephronophthisis or Leber congenital amaurosis-associated mutations [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(51): 18520-5.
- [15] WIEGERING A, DILDROP R, KALFHUES L, et al. Cell type-specific regulation of ciliary transition zone assembly in vertebrates [J]. *EMBO J*, 2018, 37(10): e97791.
- [16] PATIL H, TSERENTSOODOL N, SAHA A, et al. Selective loss of *RPGRIP1*-dependent ciliary targeting of *NPHP4*, *RPGR* and *SDCCAG8* underlies the degeneration of photoreceptor neurons [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(7): e355.
- [17] ALHASANI R H, ZHOU X, BISWAS L, et al. Gypenosides attenuate retinal degeneration in a zebrafish retinitis pigmentosa model [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 201: 108291.
- [18] VÖSSING C, ATIGBIRE P, EILERS J, et al. The major ciliary isoforms of *RPGR* build different interaction complexes with *INPP5E* and *RPGRIP1L* [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3583.
- [19] WOLF M T F, BONSI S M, LARSEN C P, et al. Nephro-

- nophthisis: a pathological and genetic perspective [J]. *Pediatr Nephrol*, 2024, 39(7): 1977-2000.
- [20] BLASIUS T L, TAKAO D, VERHEY K J. NPHP proteins are binding partners of nucleoporins at the base of the primary cilium [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0222924.
- [21] SANG L, MILLER J J, CORBIT K C, et al. Mapping the NPHP-JBTS-MKS protein network reveals ciliopathy disease genes and pathways [J]. *Cell*, 2011, 145(4): 513-28.
- [22] OMRAN H. NPHP proteins: gatekeepers of the ciliary compartment [J]. *J Cell Biol*, 2010, 190(5): 715-7.
- [23] WILLIAMS C L, LI C, KIDA K, et al. MKS and NPHP modules cooperate to establish basal body/transition zone membrane associations and ciliary gate function during ciliogenesis [J]. *J Cell Biol*, 2011, 192(6): 1023-41.
- [24] ARTS H H, DOHERTY D, VAN BEERSUM S E, et al. Mutations in the gene encoding the basal body protein RPGRIP1L, a nephrocystin-4 interactor, cause Joubert syndrome [J]. *Nat Genet*, 2007, 39(7): 882-8.
- [25] LI C, JENSEN V L, PARK K, et al. MKS5 and CEP290 dependent assembly pathway of the ciliary transition zone [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(3): e1002416.
- [26] PATZKE S, REDICK S, WARSAME A, et al. CSPP is a ciliary protein interacting with Nephrocystin 8 and required for cilia formation [J]. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(15): 2555-67.
- [27] DELOUS M, BAALA L, SALOMON R, et al. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome [J]. *Nat Genet*, 2007, 39(7): 875-81.
- [28] WIEGERING A, RÜTHER U, GERHARDT C. The ciliary protein Rpgrip11 in development and disease [J]. *Dev Biol*, 2018, 442(1): 60-8.
- [29] CHEN J, LACLEF C, MONCAYO A, et al. The ciliopathy gene Rpgrip11 is essential for hair follicle development [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(3): 701-9.
- [30] HU M, WANG T M, DONG Y Y, et al. Rs3213758 in the RPGRIP1L gene associated with susceptibility to segmental vitiligo in a Chinese Han population [J]. *Chin Med J*, 2018, 131(24): 3022-4.
- [31] SHIWAKU H, UMINO A, UMINO M, et al. Phencyclidine-induced dysregulation of primary cilia in the rodent brain [J]. *Brain Res*, 2017, 1674: 62-9.
- [32] WOO J, LEE C. Genetic association of the gene encoding RPGRIP1L with susceptibility to vascular dementia [J]. *Gene*, 2012, 499(1): 160-2.
- [33] JAVANROUH N, SOLTANIAN A R, TAPAK L, et al. A novel association of rs13334070 in the RPGRIP1L gene with adiposity factors discovered by joint linkage and linkage disequilibrium analysis in Iranian pedigrees: Tehran Cardiometabolic Genetic Study (TCGS) [J]. *Genet Epidemiol*, 2019, 43(3): 342-51.
- [34] DONATO J, Jr, FRAZÃO R, ELIAS C F. The PI3K signaling pathway mediates the biological effects of leptin [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010, 54(7): 591-602.
- [35] SUN J S, YANG D J, KINYUA A W, et al. Ventromedial hypothalamic primary cilia control energy and skeletal homeostasis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): e138107.
- [36] STRATIGOPOULOS G, MARTIN CARLI J F, O'DAY D R, et al. Hypomorphism for RPGRIP1L, a ciliary gene vicinal to the FTO locus, causes increased adiposity in mice [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(5): 767-79.
- [37] CARLI J F M, LEDUC C A, ZHANG Y, et al. The role of Rpgrip11, a component of the primary cilium, in adipocyte development and function [J]. *FASEB J*, 2018, 32(7): 3946-56.
- [38] DILOWER I, NILOY A J, KUMAR V, et al. Hedgehog signaling in gonadal development and function [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 358.
- [39] YANG C, CHEN W, CHEN Y, et al. Smoothed transduces Hedgehog signal by forming a complex with Evc/Evc2 [J]. *Cell Res*, 2012, 22(11): 1593-604.
- [40] ANDREU-CERVERA A, CATALA M, SCHNEIDER-MAUNOURY S. Cilia, ciliopathies and hedgehog-related forebrain developmental disorders [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 150: 105236.
- [41] GUPTA S, OZIMEK-KULIK J E, PHILLIPS J K. Nephronophthisis-pathobiology and molecular pathogenesis of a rare kidney genetic disease [J]. *Genes*, 2021, 12(11): 1762.
- [42] ANDREU-CERVERA A, ANSELME I, KARAM A, et al. The ciliopathy gene Ftm/Rpgrip11 controls mouse forebrain patterning via region-specific modulation of Hedgehog/Gli signaling [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(13): 2398-415.
- [43] PAMPLIEGA O, ORHON I, PATEL B, et al. Functional interaction between autophagy and ciliogenesis [J]. *Nature*, 2013, 502(7470): 194-200.
- [44] TANG Z, LIN M G, STOWE T R, et al. Autophagy promotes primary ciliogenesis by removing OFD1 from centriolar satellites [J]. *Nature*, 2013, 502(7470): 254-7.
- [45] RIVAGORDA M, ROMEO-GUITART D, BLANCHET V, et al. A primary cilia-autophagy axis in hippocampal neurons is essential to maintain cognitive resilience [J]. *Nat Aging*, 2025, 5(3): 450-67.
- [46] GERHARDT C, LIER J M, BURMÜHL S, et al. The transition zone protein Rpgrip11 regulates proteasomal activity at the primary cilium [J]. *J Cell Biol*, 2015, 210(1): 115-33.
- [47] STRUCHTRUP A, WIEGERING A, STORK B, et al. The ciliary protein RPGRIP1L governs autophagy independently of its proteasome-regulating function at the ciliary base in mouse embryonic fibroblasts [J]. *Autophagy*, 2018, 14(4): 567-83.
- [48] REITER J F, LEROUX M R. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(9): 533-47.
- [49] AHDAB-BARMADA M, CLAASSEN D. A distinctive triad of malformations of the central nervous system in the Meckel-Gruber syndrome [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1990, 49(6): 610-20.
- [50] FEISTEL K, BLUM M. Three types of cilia including a novel 9+4 axoneme on the notochordal plate of the rabbit embryo [J]. *Dev Dyn*, 2006, 235(12): 3348-58.
- [51] SINGLA V, ROMAGUERA-ROS M, GARCIA-VERDUGO J M, et al. OFD1, a human disease gene, regulates the length and distal structure of centrioles [J]. *Dev Cell*, 2010, 18(3): 410-24.
- [52] PATEL M M, GERAKOPOULOS V, LETTENMAIER B, et al. SOX9-dependent fibrosis drives renal function in nephronophthisis [J]. *EMBO Mol Med*, 2025, 17(6): 1238-58.
- [53] OSBORNE L D, LI G Z, HOW T, et al. TGF- $\beta$  regulates LARG and GEF-H1 during EMT to affect stiffening response to force and cell invasion [J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(22): 3528-40.
- [54] WU X, WANG H, CHEN H, et al. Overexpression of smad7 inhibits the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway and EMT in NPHP1-

- defective MDCK cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 582: 57-63.
- [55] JIANG S T, CHIOU Y Y, WANG E, et al. Essential role of nephrocystin in photoreceptor intraflagellar transport in mouse [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(9): 1566-77.
- [56] LOUIE C M, CARIDI G, LOPES V S, et al. AHI1 is required for photoreceptor outer segment development and is a modifier for retinal degeneration in nephronophthisis [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(2): 175-80.
- [57] KHANNA H, DAVIS E E, MURGA-ZAMALLOA C A, et al. A common allele in RPGRIP1L is a modifier of retinal degeneration in ciliopathies [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(6): 739-45.
- [58] RONQUILLO C C, BERNSTEIN P S, BAEHR W. Senior-Løken syndrome: a syndromic form of retinal dystrophy associated with nephronophthisis [J]. *Vision Res*, 2012, 75: 88-97.
- [59] BASHFORD A L, SUBRAMANIAN V. Mice with a conditional deletion of *Talpid3* (KIAA0586)-a model for Joubert syndrome [J]. *J Pathol*, 2019, 248(4): 396-408.
- [60] MÉGARBANÉ A, HMAIMESS G, BIZZARI S, et al. A novel PDE6D mutation in a patient with Joubert syndrome type 22 (JBTS22) [J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(11): 103576.
- [61] SROUR M, HAMDAN F F, MCKNIGHT D, et al. Joubert syndrome in French Canadians and identification of mutations in CEP104 [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 97(5): 744-53.
- [62] SLAATS G G, ISABELLA C R, KROES H Y, et al. MKS1 regulates ciliary INPP5E levels in Joubert syndrome [J]. *J Med Genet*, 2016, 53(1): 62-72.
- [63] FRASER F C, LYTWYN A. Spectrum of anomalies in the Meckel syndrome, or: "maybe there is a malformation syndrome with at least one constant anomaly" [J]. *Am J Med Genet*, 1981, 9(1): 67-73.
- [64] BLANKENBERG T A, RUEBNER B H, ELLIS W G, et al. Pathology of renal and hepatic anomalies in Meckel syndrome [J]. *Am J Med Genet Suppl*, 1987, 3: 395-410.
- [65] SERGI C, ADAM S, KAHL P, et al. Study of the malformation of ductal plate of the liver in Meckel syndrome and review of other syndromes presenting with this anomaly [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2000, 3(6): 568-83.
- [66] KOENNEKOOP R K. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development [J]. *Surv Ophthalmol*, 2004, 49(4): 379-98.
- [67] STONE E M. Leber congenital amaurosis-a model for efficient genetic testing of heterogeneous disorders: LXIV Edward Jackson Memorial Lecture [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144(6): 791-811.
- [68] CABA L, FLOREA L, BRAHA E E, et al. Monitoring and management of bardet-biedl syndrome: what the multi-disciplinary team can do [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2022, 15: 2153-67.
- [69] POMEROY J, KRENTZ A D, RICHARDSON J G, et al. Bardet-Biedl syndrome: weight patterns and genetics in a rare obesity syndrome [J]. *Pediatr Obes*, 2021, 16(2): e12703.
- [70] MELLUSO A, SECONDULFO F, CAPOLONGO G, et al. Bardet-Biedl syndrome: current perspectives and clinical outlook [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2023, 19: 115-32.
- [71] GUO J, YANG Y, JI Z, et al. Case Report: novel RPGRIP1L gene mutations identified by whole exome sequencing in a patient with multiple primary tumors [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 620472.
- [72] YI J, LIU L, CHEN Y, et al. RPGRIP1L as a new biomarker for prognosis and tumor immune of breast cancer [J]. *FASEB J*, 2024, 38(9): e23624.
- [73] JIANG J, HUI C C. Hedgehog signaling in development and cancer [J]. *Dev Cell*, 2008, 15(6): 801-12.
- [74] JIANG J. Hedgehog signaling mechanism and role in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 107-22.
- [75] PAWLYK B S, BULGAKOV O V, LIU X, et al. Replacement gene therapy with a human RPGRIP1 sequence slows photoreceptor degeneration in a murine model of Leber congenital amaurosis [J]. *Hum Gene Ther*, 2010, 21(8): 993-1004.
- [76] ZHANG J H, LI J, YE Y, et al. rAAV9-mediated supplementation of miR-29b improve angiotensin-II induced renal fibrosis in mice [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 89.
- [77] CHUNG D C, FOGELGREN B, PARK K M, et al. Adeno-associated virus-mediated gene transfer to renal tubule cells via a retrograde ureteral approach [J]. *Nephron Extra*, 2011, 1(1): 217-23.
- [78] BERQUEZ M, DEVUYST O. Tubular cell plasticity-new hope for autosomal dominant polycystic kidney disease [J]? *Kidney Int*, 2022, 102(1): 6-8.
- [79] PETZOLD F, BILLOT K, CHEN X, et al. The genetic landscape and clinical spectrum of nephronophthisis and related ciliopathies [J]. *Kidney Int*, 2023, 104(2): 378-87.
- [80] CHENG Y, LIU P, XIE G, et al. DNA methylation in chronic kidney disease [J]. *BMC Nephrol*, 2025, 26(1): 455.
- [81] DESHMUKH M G, BROOKS V T, ROY S F, et al. DNA methylation in melanoma immunotherapy: mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Clin Epigenetics*, 2025, 17(1): 71.
- [82] PUJA D, IVĂNUȚĂ M, PRICOP C. DNA methylation in bladder cancer: Diagnostic and therapeutic perspectives-a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(15): 7507.
- [83] REBLE E, FENG Y, WIGG K G, et al. DNA variant in the RPGRIP1L gene influences alternative splicing [J]. *Mol Neuropsychiatry*, 2020, 5(Suppl 1): 97-106.
- [84] BENMERAH A, BRISEÑO-ROA L, ANNÉREAU J P, et al. Repurposing small molecules for nephronophthisis and related renal ciliopathies [J]. *Kidney Int*, 2023, 104(2): 245-53.