

KAZUISTIKA

ReNU syndrom – nově popsané prevalentní neurovývojové onemocnění, první případ v České republice

ReNU syndrome – a newly described prevalent neurodevelopmental disorder: first case in the Czech Republic

Kateřina Slabá^{1,2,4,5}, Petra Pokorná^{3,4}, Kateřina Koželková³, Eliška Hloušková³, Robin Jugas³, Jana Kubátová^{5,7}, Regina Demlová^{4,5,7}, Pavlína Danhofer^{4,5,6}, Petr Jabandžiev¹, Tereza Svatoňová^{2,5}, Ondřej Slabý^{3,4,5}

¹Pediatrická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

²Ústav lékařské genetiky a genomiky, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

³Biologický ústav, Lékařská fakulta, CEITEC, Masarykova univerzita, Brno

⁴Centrum precizní medicíny, Fakultní nemocnice Brno

⁵CREATIC, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁶Klinika dětské neurologie, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

⁷Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

SOUHRN

Slabá K, Pokorná P, Koželková K, Hloušková E, Jugas R, Kubátová J, Demlová R, Danhofer P, Jabandžiev P, Svatoňová T, Slabý O. ReNU syndrom – nově popsané prevalentní neurovývojové onemocnění, první případ v České republice

Předkládáme případ 5,5letého chlapce s těžkým globálním vývojovým opožděním, hypotonií, malým proporcionálním vzrůstem, neprospíváním, kraniofaciální dysmorfii a dalšími potížemi, u kterého se podařilo stanovit diagnózu pomocí celogenomového sekvenování (WGS). Diagnostika byla realizována v rámci českého národního projektu BabyFox, který se zaměřuje na zhodnocení diagnostické a klinické využitelnosti rapidního celogenomového sekvenování (rapid trioWGS) u dětí hospitalizovaných na jednotkách intenzivní péče s podezřením na genetickou podstatu jejich potíží. U pacienta byla identifikována patogenní varianta v genu *RNU4-2*, která je od roku 2024 spojována s prevalentním onemocněním RNU4-2 syndromem neurovývojového opoždění, také známým pod názvem ReNU syndrom. Ačkoli se jedná o nově popsané onemocnění, je ReNU syndrom jedním z nejrozšířenějších monogenních neurovývojových onemocnění, přičemž se odhaduje, že patogenní varianty v genu *RNU4-2* jsou příčinou přibližně 0,4 % všech neurovývojových poruch. Tento gen nekóduje protein, ale malou jadernou RNA U4, díky čemuž jeho sekvence není stanovována při standardním celoxomovém sekvenování ani v rámci cílených sekvenčních panelů. Jeho význam tak zůstával až do roku 2024 přehlížen. Případ ReNU syndromu zdůrazňuje význam celogenomového sekvenování pokrývajícího i nekódující části genomu v diagnostice vzácných genetických onemocnění a ukazuje, jak implementace moderních genomických metod může přispět k ukončení diagnostické odyssey pacientů s dosud neobjasněnými neurovývojovými poruchami.

Klíčová slova: neurovývojové onemocnění, diagnostická odyssey, celogenomové sekvenování, nekódující varianta, ReNU syndrom, gen *RNU4-2*

SUMMARY

Slabá K, Pokorná P, Koželková K, Hloušková E, Jugas R, Kubátová J, Demlová R, Danhofer P, Jabandžiev P, Svatoňová T, Slabý O. ReNU syndrome – a newly described prevalent neurodevelopmental disorder: first case in Czech Republic

We present the case of a 5 and half year-old boy with severe global developmental delay, hypotonia, severe growth failure, failure to thrive, craniofacial dysmorphism, and other difficulties, who was diagnosed by whole genome sequencing (WGS). The diagnosis was carried out within the Czech national project BabyFox. A pathogenic variant in the *RNU4-2* gene was identified in the patient, which has been associated with the prevalent disorder known as RNU4-2 neurodevelopmental delay syndrome, also known as ReNU syndrome since 2024. Although it is a newly described diseases, ReNU syndrome is one of the most prevalent monogenic neurodevelopmental disorder, with pathogenic variants in the *RNU4-2* gene estimated to cause approximately 0.4% of all neurodevelopmental disorders. This gene does not encode a protein but rather a small nuclear RNA U4, which means its sequence is not captured by standard whole-exome sequencing or targeted sequencing panels. As a result, its significance remained overlooked until 2024. The case of ReNU syndrome highlights the importance of whole-genome sequencing, which covers non-coding regions of the genome, in the diagnosis of rare genetic disorders. It also demonstrates how the implementation of modern genomic methods can help end the diagnostic odyssey for patients with previously unexplained neurodevelopmental disorders.

Key words: neurodevelopmental disorder, diagnostic odyssey, whole-genome sequencing, non-coding variant, ReNU syndrome, *RNU4-2* gene.

Poděkování
Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705) a grantem LF MU MUNI/A/1591/2023.
Studii BabyFox podporuje společnost Illumina Inc., která poskytuje reagenie a bioinformatická řešení.

Korespondující autor:
prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
Univerzitní kampus Bohunice
Biologický ústav LF MU
Kamenice 5
625 00 Brno
oslaby@med.muni.cz

ÚVOD

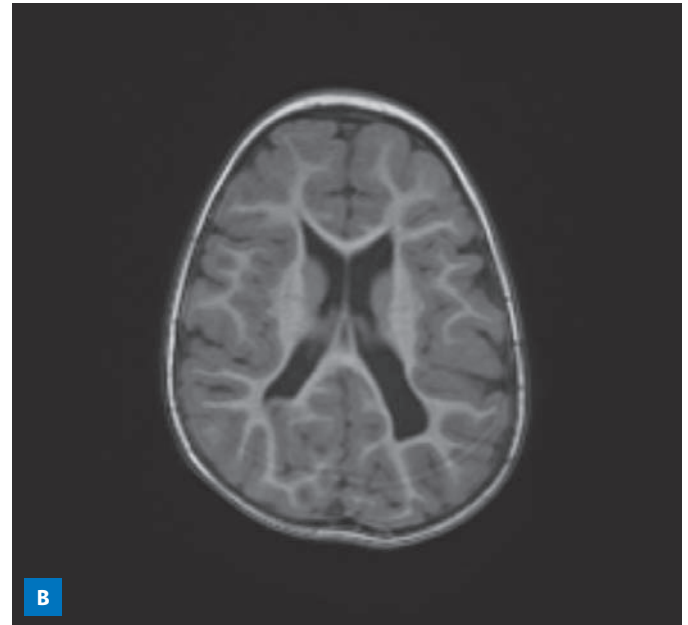
V roce 2024 byly pomocí dvou rozsáhlých studií využívajících celogenomové sekvenování identifikovány patogenní varianty v genu *RNU4-2* pro spliceozomální malou jadernou RNA (snRNA) 4 jako příčina prevalentní autozomálně dominantní syndromické neurovývojové poruchy, tzv. ReNU syndromu či RNU4-2 syndromu neurovývojového opoždění (MIM: 620851).^(1,2) Toto nově popsané onemocnění se vyznačuje širokým spektrem klinických projevů. Chen et al. detailně fenotypově zpracovali 49 pacientů s ReNU synromem ze 115 diagnostikovaných s mediánem věku v době stanovení diagnózy 10 let (rozmezí 2–38 let). Mezi nejčastější příznaky patří hypotonie a středně těžké až těžké globální opoždění vývoje se závažně postiženým vývojem intelektu. Hypotonie se obvykle s věkem zlepšuje a většina dětí ve věku 5 let je schopna samostatné chůze. Typickým projevem je také porucha vývoje řeči, většina pacientů je nonverbální či používá pouze několik funkčních slov. Přibližně u poloviny pacientů je diagnostikována porucha autistického spektra. Časté jsou potíže s příjmem potravy, neprospívání a gastroezofageální reflux již od novorozeneckého či časného kojeneckého věku. Mnoho pacientů s ReNU syndromem má malý vzrůst a mikrocefalii (ve většině případů vrozenou). U většiny probandů jsou zaznamenány mozkové abnormality (ventrikulomegalie, dysgeneze corpus callosum, opožděná myelinizace, postupný úbytek bílé hmoty, abnormity adeno-hypofýzy, hypoplazie mozečku).⁽³⁾ Epilepsie se vyskytuje přibližně u 70 % pacientů, přičemž medián nástupu je tři roky s variabilním rozmezím od prvního roku života až po 10 let a zahrnuje různé typy záchvatů včetně infantilních spasmů, fokálních, generalizovaných tonicko-klonických záchvatů či febrilních křečí.⁽²⁾ Většina dětí má oftalmologické potíže, nejčastěji myopii či hypermetropii, strabismus, nystagmus. U menší části dětí byla zaznamenána hypoplazie zrakového nervu a kortikální zraková porucha (CVI). V menší míře se u jedinců vyskytují potíže se sluchem, endokrinopatie (hypotyreóza, deficit růstového hormonu či panhypopituitarismus) či kostní změny, dysplazie kyčelních kloubů a sialorea.⁽³⁾ Je popisována kraniofaciální dysmorfie společná pro většinu probandů – výrazné čelo, hluboko posazené oči, široký kořen nosu, epikanty, hluboké filtrum, myopatický vzhled obličeje s otevřenými ústy a ústními koutky směřujícími dolů, široké rty, plné tváře, větší ušní boltce.^(3–6) Nejčastější klinické projevy s procentuálním zastoupením jsou shrnuty v tabulce 1. Případy pacientů s touto diagnózou v České republice nebyly dosud v odborné literatuře popsány.

Tab. 1: Prevalence typických znaků popisovaných u pacientů s ReNU syndromem, upraveno dle⁽²⁾

Klinický znak		Procento případů
Růst	IUGR	18 %
	malý vzrůst	76 %
	mikrocefalie (většinou vrozená)	77 %
Neurologické abnormality	globální neurovývojové opoždění (obvykle středně těžké až těžké)	100 %
	mentální postižení (obvykle středně těžké až těžké)	100 %
	různé typy záchvatů	77 %
	porucha autistického spektra	48 %
	potíže s chováním	67 %
	hypotonie	87 %
	schopnost chůze (u dětí nad 5 let)	83 %
	porucha vývoje řeči (většinou nonverbální)	94 %
	porucha spánku	47 %
	anomálie mozku zjištěné na MRI	91 %
Gastrointestinální potíže	zácpa	66 %
	gastroezofageální reflux	49 %
	potíže s krmením	79 %
Porucha sluchu		22 %
Potíže se zrakem		79 %
Endokrinologické potíže		44 %
Kosterní anomálie		64 %
Kraniofaciální dysmorfie		94 %

KAZUISTIKA

Aktuálně 5,5letý chlapec se narodil z druhé gravidity nepřibuzných rodičů jako gemellus A. Jeho starší bratr je sledován pro vývojovou expresivní dysfázii, sestra, gemellus B, je zcela zdravá. Intrauterinně byla u chlapce zjištěna stopová trikuspidální regurgitace, ostatní screeningová vyšetření biochemická i vrozených vývojových vad byla negativní. Od 20. týdne gravidity byl sledován pro intrauterinní růstovou restrikci. Narodil se v 37. týdnu s porodní váhou 2000 g, délkou 44 cm a obvodem hlavy 30 cm (všechny parametry pod 3. percentilem). Porod i poporodní adaptace byly zcela bez komplikací.



Obr. 1: Magnetická rezonance mozku ve věku 12 měsíců s popisem gracilních frontálních laloků a lehkou dysgenezí corpus callosum

Ve 4 měsících věku byl hospitalizován k došetření mikrokefalie, psychomotorického opoždění a neprospívání i přes zavedenou fortifikaci stravy. Laboratorní vyšetření odhalila zvýšenou hladinu tyreotropinu (TSH 20,2 mU/l) při normálních hodnotách periferních hormonů štítné žlázy. Ostatní laboratorní výsledky včetně selektivního screeningu dědičných poruch metabolismu nevykazovaly žádné specifické odchylky. Psychomotorický vývoj odpovídal úrovni novorozence, přetrvávalo flekční držení končetin a také některé novorozenecké reflexy v neurologickém nálezu. Kardiologické vyšetření, oční vyšetření, EEG, UZ mozku a břicha byly s normálním nálezem. Genetickým vyšetřením v kojeneckém věku byl stanoven normální mužský karyotyp, bylo provedeno vyšetření metodou arrayCGH (array-based comparative genomic hybridization) k detekci submikroskopických změn chromozomů a vyšetření MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), zaměřené na nejčastější mikroleční syndromy, avšak bez vysvětlení příčiny potíží.

Na MR mozku ve 12 měsících věku byly popsány gracilní frontální laloky, lehká dysgeneze corpus callosum a gracilní adenohypofýza (obr. 1). Myelinizace bílé hmoty odpovídala věku. V klinickém nálezu dominoval centrální hypotonický syndrom s hypotonií převážně axiální, mikrokefalie (obvod hlavy 41cm, < 0,1 percentil, SDS -3,88), malý proporcionální vzrůst (délka 66,3cm, < 0,1 percentil, SDS -3,37) a opožděný psychomotorický vývoj, který dosahoval úrovně začátku 2. trimenonu. Kontrolní MR mozku ve 26 měsících byla se stacionárním nálezem. Samostatný sed byl zaznamenán ve 23. měsíci věku a od 25. měsíce byl chlapec schopen samostatně stát, od 4 let je schopen chůze s přidržováním. Ve 4 letech bylo genetické vyšetření rozšířeno a provedeno celoxomové sekvenování v režimu trio (trioWES, vyšetření probanda a jeho rodičů), včetně analýzy mitochondriálního

genomu. Nebyla nalezena žádná patogenní varianta, pravděpodobně patogenní varianta ani varianta nejasného významu, která by korelovala s fenotypem chlapce. S odstupem jednoho roku byla provedena bioinformatická reanalýza dat WES také s negativním nálezem. Pro poruchu růstu a nízkou hladinu IGF1 byly ve věku 5 let provedeny funkční endokrinologické testy, které odhalily parciální deficit růstového hormonu a ACTH. U chlapce byla kromě substituce hormonů štítné žlázy zavedena také terapie růstovým hormonem a substituce hydrokortizonem v zátěžových situacích (především v průběhu febrilních stavů). Kromě již výše zmiňovaných potíží byly u chlapce nutné opakované hospitalizace na jednotkách intenzivní péče z důvodu dehydratace, iontového rozvratu a metabolické acidózy, které se velmi rychle rozvinuly během banálních virových infekcí se zvracením. Poslední hospitalizace proběhla v listopadu 2024 na jednotce intenzivní péče pro středně těžkou dehydrataci při akutní gastroenteritidě. Výsledky krevních odběrů ukázaly hypernatremii (Na 151 mmol/l) a středně těžkou metabolickou acidózu (pH 7,19; HCO₃ 10,7; BE -19,4). Na základě dosud negativních genetických vyšetření a hospitalizace na jednotce intenzivní péče byli chlapec a jeho rodiče po podepsání informovaného souhlasu zařazeni do českého národního projektu BabyFox, a bylo tak možné provést celoxomové sekvenování v rapidním režimu (rapid trioWGS). Byla identifikována *de novo* patogenní varianta n.64_65insG v genu *RNU4-2* v heterozygotním stavu a stanovena diagnóza ReNU syndrom již 7 dní od odběru periferní krve. Aktuálně v 5 a půl letech chlapec měří 96,5cm (< 0,1 percentil, SDS -3,2), váží 12,5kg (poměr hmotnost/výška 2,9 percentil, SDS -1,89), obvod hlavy činí 44,5cm (< 0,1 percentil, SDS -4,79). Není schopen samostatné chůze, je nonverbální, porozumění řeči je výrazně omezené, rozumí pouze některým základním pokynům. Má kraniofaciální dysmorfii, která



Obr. 2: Kraniofaciální dysmorfie popsaná u probanda – hluboko posazené oči, naznačený hypotelorismus, širší kořen a hřbet nosu, hluboké krátké filtrum, myopatický vzhled obličeje s pootevřenými ústy, plné tváře a větší normálně posazené ušní boltce

zahrnuje hluboko posazené oči, hypotelorismus, širší kořen a hřbet nosu, hluboké krátké filtrum, pootevřená ústa s ústními koutky směřujícími dolů, větší normálně posazené ušní boltce (obr. 2). Je multioborově sledován na neurologii, endokrinologii, gastroenterologii, v oční ambulanci pro astigmatismus a suspekci na centrální postižení zraku, dále na ortopedii pro valgozitu kotníků a subluxaci levé kyčle. Dle posledního psychologického vyšetření v lednu 2025 jeho vývoj odpovídá hlubokému mentálnímu postižení s mentálním věkem přibližně 6 měsíců. Svým chováním se částečně podobá pacientům s Angelmannovým syndromem, je velmi veselý, kontaktní, má rád hudební hračky, zvukové knížky, lesklé předměty, je fascinován vodou. Rodiče se díky stanovení diagnózy mohli propojit s jinými rodiči prostřednictvím facebookové skupiny „RNU4-2/ReNU Syndrome Family Connect“, která má aktuálně 330 členů, převážně rodičů dětí z USA, Velké Británie, Francie a Španělska. V červenci 2025 se v New Yorku uskuteční první konference na téma ReNU syndrom, kterou rodiče plánují navštívit.

DISKUSE

Sekvenování nové generace se dnes běžně používá jako diagnostický nástroj při výzkumu a diagnostice vzácných onemocnění. Přesto zůstává přibližně 60 % osob s neurovývojovými poruchami bez definitivní diagnózy i po genetickém testování.^(7,8) Současné klinické molekulárně genetické testy se téměř výhradně zaměřují na protein kódující geny, protože většina známých monogenních genetických poruch je spojena s patogenními variantami v těchto oblastech. Protein kódující sekvence, označované jako exom, tvoří přibližně 1,5 % lidského genomu. Naopak význam nekódujících oblastí, které představují zbývajících 98,5 % genomu, v patogenezi genetických onemocnění zůstává dosud

málo probádaný.⁽²⁾ Díky rozsáhlým národním iniciativám a rostoucímu využití celogenomového sekvenování (WGS) namísto sekvenování celoxomového (WES), především v rámci výzkumných projektů, se však význam nekódujících oblastí postupně více odhaluje.

Variety v nekódujících oblastech genomu jsou již dlouho známy jako příčina chorob s mendelovskou dědičností a mohou způsobovat neurovývojová onemocnění prostřednictvím různých mechanismů, například porušením konzervovaných cis-regulačních elementů (enhancerů, promotorů) nebo narušením exprese či funkce nekódujících RNA (např. miRNA, piRNA, snRNA). Nekódující RNA, které nejsou překládány do struktury proteinů, se podílejí na řadě esenciálních buněčných procesů, jako jsou sestřih, translace nebo regulace genové exprese.^(8,9)

Malé jaderné RNA (small nuclear RNA, snRNA) jsou specifickou třídou nekódujících RNA, které hrají klíčovou roli při odstraňování intronů během sestřihu pre-mRNA (prekurzorové messengerové RNA). Ten je v eukaryotických buňkách zajišťován velkým ribonukleoproteinovým komplexem, který je označován jako spliceozom.⁽⁹⁾ Poruchy na úrovni jednotlivých komponent spliceozomu již byly opakovaně popsány jako kauzální u řady lidských onemocnění. Například patogenní varianty v genu *RNU12* způsobují autozomálně recesivní časně rozvíjející se mozečkovou ataxii, zatímco varianty v genu *RNU4ATAC* způsobují autozomálně recesivní multisystémové vrozené poruchy zahrnující mikrocefalii, růstovou retardaci a vývojové opoždění (tyto poruchy jsou známy také jako Taybiho–Linderův, Lowryho–Woodův a Roifmanův syndrom).^(10–12) Gen *RNU4-2* kóduje snRNA U4, která je součástí hlavního spliceozomu, a patogenní varianty v tomto genu jsou příčinou autozomálně dominantní poruchy.^(1,2)

Souvislost mezi genem *RNU4-2* a neurovývojovým onemocněním byla poprvé objevena Greenem et al., kteří zkoumali přítomnost variant ve více než 41 tisících nekódujících

oblastech u 5529 nepříbuzných probandů s neurovývojovými poruchami a 46 401 zdravých kontrol.⁽¹⁾ U 47 případů charakterizovaných poruchou vývoje intelektu, mikrocefalií, malým vzrůstem, hypotonií, záchvaty a motorickým opožděním byly ve dvou oblastech genu *RNU4-2* prokázány *de novo* kauzální varianty. Rozšířením původní kohorty o další veřejně publikované datasety pak zvýšili počet identifikovaných jedinců na 73. Chen et al. identifikovali heterozygotní varianty v tomto genu u 115 probandů s neurovývojovými poruchami, prokázali, že je gen vysoce exprimován ve vyvíjejícím se lidském mozku, a demonstrovali, jak vybrané sekvenční varianty ovlivňují sestřih pre-mRNA.⁽²⁾ Následně Schot et al. reanalýzou 164 celogenomových trií s negativním nálezem našli kauzální variantu u jedné probandky.⁽³⁾ Nejčastější identifikovanou variantou genu *RNU4-2* byla varianta n.64_65insT, a to přibližně v 75–79 %, druhá nejčastější byla varianta n.77_78insT.⁽⁴⁾ Varianta zjištěná u našeho pacienta, n.64_65insG, byla v literatuře popsána u dvou dalších jedinců.

Na základě prevalence ReNU syndromu v těchto studiích se odhaduje, že *de novo* varianty v *RNU4-2* by mohly vysvětlit přibližně 0,4 % všech jedinců s neurovývojovými onemocněními, což činí tuto novou poruchu jednou z nejčastějších vzácných poruch, která však unikala svému objevu, neboť *RNU4-2* stejně jako další nekódující geny, resp. jejich exony, nejsou standardně pokryty pomocí WES.^(1,2) Bez použití WGS ve výše uvedených studiích a sekvenaci nekódujících variant proto nebylo možné tyto rekurentní varianty v genu *RNU4-2* s příslušným fenotypem asociovat. Podíl neurovývojových onemocnění vysvětlený variantami v genu *RNU4-2* by mohl být ještě vyšší, pokud by se omezil na jedince s těžkými syndromickými neurovývojovými poruchami. Bohužel diagnostika může být komplikovaná kvůli vysokým finančním

nákladům na WGS, které navíc není běžně dostupné v diagnostické praxi. Cílené Sangerovo sekvenování genu *RNU4-2* nebo doplnění metody WES o sondy navržené pro nekódující gen *RNU4-2* (tzv. spike-in technologie) by mohlo tuto mezeru částečně zaplnit. Rozpoznatelné klinické rysy popisované u tohoto syndromu mohou napomoci k lepší identifikaci pacientů, kteří jsou nejvhodnější pro některou z variant tohoto testování, a to jak prospektivně, tak u nevyřešených historických případů.

ZÁVĚR

Navzdory stále pokročilejším molekulárně genetickým a bioinformatickým přístupům využívaným v diagnostice vzácných neurovývojových poruch zůstává až 60 % jedinců bez stanovené diagnózy. Nalezení genu *RNU4-2* v souvislosti s ReNU syndromem pomocí celogenomového sekvenování umožnilo vysvětlit příčinu onemocnění u řady pacientů se vzácnými neurovývojovými poruchami a současně poukázalo na dosud nevyužitý diagnostický potenciál nekódujících oblastí genomu. Zjištění, že varianty genu *RNU4-2* mohou přispět k vysvětlení půl procenta neurovývojových onemocnění, naznačuje, že mnoho dalších jedinců stále čeká na diagnózu způsobenou variantami v nekódujících částech genomu. Zařazení genu *RNU4-2* do standardních klinických a diagnostických postupů u jedinců s těžkým globálním neurovývojovým postižením a dalšími typickými symptomy (hypotonie, mikrocefalie, výše popsaná kraniofaciální dysmorfie, porucha růstu, porucha vývoje řeči, porucha autistického spektra, křeče, abnormality CNS a další) by mohlo ukončit diagnostickou odyseu mnoha pacientů a otevřít cestu k výzkumu nových léčebných metod. |

LITERATURA

1. Greene D, Thys C, Berry IR, et al. Mutations in the U4 snRNA gene *RNU4-2* cause one of the most prevalent monogenic neurodevelopmental disorders. *Nat Med* 2024; 30(8): 2165–2169. doi: 10.1038/s41591-024-03085-5
2. Chen Y, Dawes R, Kim HC, et al. De novo variants in the *RNU4-2* snRNA cause a frequent neurodevelopmental syndrome. *Nature* 2024; 632(8026): 832–840. doi: 10.1038/s41586-024-07773-7
3. Schot R, Ferraro F, Geeven G, et al. Re-analysis of whole genome sequencing ends a diagnostic odyssey: Case report of an *RNU4-2* related neurodevelopmental disorder. *Clin Genet* 2024; 106(4): 512–517. doi: 10.1111/cge.14574
4. Burns VF, Radford EJ. ReNU syndrome - a newly discovered prevalent neurodevelopmental disorder. *Trends Genet* 2024 Nov; 40(11): 914–916. doi: 10.1016/j.tig.2024.09.005.
5. Barbour K, Bainbridge MN, Wigby K, et al. The face and features of *RNU4-2*: a new, common, recognizable, yet hidden neurodevelopmental disorder. *Pediatr Neurol* 2024; 161: 188–193. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.09.015
6. Rosenblum J, Beysen D, Jansen AC, et al. *RNU4-2*-related neurodevelopmental disorder is associated with a recognisable facial gestalt. *Clin Genet* 2025; 107(1): 104–112. doi: 10.1111/cge.14628
7. Shin S, Lee J, Kim YG, et al. Genetic diagnosis of children with neurodevelopmental disorders using whole genome sequencing. *Pediatr Neurol* 2023; 149: 44–52. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.09.003
8. Turner TN, Eichler EE. The role of de novo noncoding regulatory mutations in neurodevelopmental disorders. *Trends Neurosci* 2019; 42(2): 115–127. doi: 10.1016/j.tins.2018.11.002
9. Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12(12): 861–74. doi: 10.1038/nrg3074
10. Guguin J, Chen TY, Cuinat S, et al. A Taybi-Linder syndrome-related RTTN variant impedes neural rosette formation in human cortical organoids. *PLoS Genet* 2024; 20(12): e1011517. doi: 10.1371/journal.pgen.1011517
11. Khatri D, Putoux A, Cologne A, et al. Deficiency of the minor spliceosome component U4atac snRNA secondarily results in ciliary defects in human and zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023; 120(9): e2102569120. doi: 10.1073/pnas.2102569120
12. Tabib A, Richmond CM, McGaughan J. Delineating the phenotype of *RNU4-2*-related spliceosomopathy. *Am J Med Genet A*. 2023; 191(4): 1094–1100. doi: 10.1002/ajmg.a.63110