

В МЕДИЦИНЕ СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ ТЕРМИНОВ «ДОМИНАНТНЫЙ» И «РЕЦЕССИВНЫЙ» ИЗ-ЗА РАЗВИТИЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

А. М. Гамисония ✉, Д. В. Ребриков

Российский национальный исследовательский медицинский университет (Пироговский Университет), Москва, Россия

Понимание устройства системы ведет к оптимизации описывающей ее модели. Модель движения небесных тел Птолемея многократно усложнялась с целью подгонки под реальность, пока точка зрения исследователей кардинально не изменилась. Аналогично и «фенотипическая генетика» до сих пор пытается описывать наблюдаемое в терминах XIX в.: доминантность, рецессивность, пенетрантность, экспрессивность, комплементарность, эпистаз и т. д. Сегодня мы не просто понимаем устройство Солнечной системы, но видим Вселенную на четырнадцать миллиардов световых лет. Использовать в клинической генетике описательную фенотипическую терминологию — то же самое, что определять расположение небесных тел по гороскопу. В статье рассмотрено соотношение некоторых молекулярных механизмов наследования и их фенотипических проявлений. На фоне возрастающей роли геноредактирующей, генозаместительной и генокомпенсаторной терапии использование фенотипических терминов «доминантный» и «рецессивный» становится нежелательным, поскольку не отражает молекулярный профиль заболевания и может вводить врачей в заблуждение при выборе метода лечения.

Ключевые слова: доминантный, рецессивный, генотип, фенотип, потеря функции, возрастание функции, гаплонедостаточность, доминантно-негативный эффект, клиническая генетика, генозаместительная терапия, генокомпенсаторная терапия, геномное редактирование

Финансирование: работа выполнена в рамках Государственного задания МЗ РФ Рег № 123021500064-0 «Разработка технологии персонализированных генотерапевтических лекарственных препаратов на платформе AAV и препаратов для лечения синдрома Санфилиппо и множественной эпифизарной дисплазии».

Благодарности: авторы признательны Сергею Глаголеву за критические комментарии.

Вклад авторов: А. М. Гамисония — анализ и обобщение данных литературы, написание текста и оформление рукописи; Д. В. Ребриков — критический пересмотр и редактирование текста рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Алина Мухадиновна Гамисония
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия; amgamisoniya@mail.ru

Статья получена: 23.10.2025 **Статья принята к печати:** 30.10.2025 **Опубликована онлайн:** 31.10.2025

DOI: 10.24075/vrgmu.2025.055

Авторские права: © 2025 принадлежат авторам. **Лицензиат:** РНИМУ им. Н. И. Пирогова. Статья размещена в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

THE TERMS "DOMINANT" AND "RECESSIVE" SHOULD BE AVOIDED DUE TO GENE THERAPY

Gamisonia AM ✉, Rebrikov DV

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

The accumulation of scientific data can conflict with theoretical propositions, requiring their revision. Ptolemy's model of celestial motion was repeatedly "upgraded" until the paradigm fundamentally changed. Today, we not only understand the structure of the solar system but also see the universe across fourteen billion light-years. Similarly, phenotype-based medical genetics still operates with concepts such as dominance, recessiveness, penetrance, expressivity, complementarity, epistasis, and so on. These are descriptive terms of limited accuracy, which are redundant and often confounding in clinical settings. This opinion article re-examines the relationship between molecular inheritance and its phenotypic manifestations in light of the growing role of gene editing and gene therapy. We believe that the use of the classical terms "dominant" and "recessive" in a medical context should be avoided as non-informative and possibly misleading in terms of clinical decisions and treatment choices.

Keywords: dominant, recessive, genotype, phenotype, loss-of-function, gain-of-function, haploinsufficiency, dominant-negative effect, clinical genetics, compensatory gene therapy, genome editing

Funding: This work was supported by the State Assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation, Registration No. 123021500064-0, "Development of technology for personalized gene therapy drugs based on the AAV platform and drugs for the treatment of Sanfilippo syndrome and multiple epiphyseal dysplasia."

Acknowledgements: The authors are grateful to Sergey Glagolev for his critical comments

Author contribution: Gamisoniya AM — analysis and summary of literature data, manuscript writing, manuscript design; Rebrikov DV — critical revision and editing of the manuscript.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alina Mukhadinovna Gamisoniya
Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russia; amgamisoniya@mail.ru

Received: 23.10.2025 **Accepted:** 30.10.2025 **Published online:** 31.10.2025

DOI: 10.24075/brsmu.2025.055

Copyright: © 2025 by the authors. **Licensee:** Pirogov University. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Установление взаимосвязи между генотипом и его реализацией (фенотипом) является ключевой задачей генетики, что для диплоидных организмов осложняется взаимодействием двух полных наборов (различающейся) генетической информации. Проявляющийся в потомстве родительский признак Грегор Мендель называл доминирующим (доминантным), а «исчезающий» — рецессивным. На сегодняшний день мы знаем, что признаки представляют собой реализацию функции белков (или регуляторных РНК), закодированных в ДНК, а доминантный фенотип может быть следствием как повышенной, так и пониженной активности/концентрации белка за счет различных генетических и эпигенетических факторов: аллельного полиморфизма белок-кодирующей последовательности, профиля метилирования ДНК, модификации гистонов и активности промотора, малых регуляторных РНК, посттрансляционной модификации белка, полигенных взаимодействий и т. п.

В медицинской генетике мутации, приводящие к снижению или потере функции (loss-of-function, LOF), как правило, ассоциируют с рецессивным наследованием, а приводящие к «избытку функции» (gain-of-function, GOF) — с доминантным. Однако существует множество исключений из этого упрощенного правила, что указывает на важность понимания функционального контекста и биологической роли затрагиваемого белка или соответствующего регуляторного механизма, особенно в контексте назначения врачами современных генотерапевтических препаратов.

Бурное развитие технологий управления генетической программой (включая изменение активности генов за счет доставки дополнительных копий, CRISPR-редактирования или воздействия малых РНК) привело к появлению широкого спектра высокотехнологичных лекарственных препаратов, назначаемых с целью компенсации генетического нарушения (если функции не хватает — очевидно, что ее необходимо усилить, если же она избыточна — ослабить). При этом в описании заболевания, клинических рекомендациях по лечению заболевания, заключениях по результатам лабораторных исследований и даже в инструкциях к генопрепарату продолжают встречаться фенотипические термины середины XIX в. До 8% лабораторных заключений по исследованию молекулярных причин моногенного наследственного заболевания неправильно интерпретируются врачом-генетиком из-за путаницы с фенотипическими терминами (на основании собственного анализа литературы).

Терминологическая база: типы наследования и молекулярные механизмы

Для диплоидных организмов (включая X-хромосому для женского пола) в контексте наследственных заболеваний аутосомно-доминантное (АД) и аутосомно-рецессивное (АР) наследование — два основных варианта проявления мутаций в родословной. При АД-наследовании для развития заболевания достаточно одной мутантной копии гена (гетерозиготное состояние), что характеризуется 50% риском вертикальной передачи болезни из поколения в поколение (примеры — болезнь Хантингтона, болезнь Томсена, болезнь Крейтцфельда-Якоба и еще более 4000 заболеваний) [1–3].

При АР-наследовании для развития заболевания необходима поломка обеих копий гена (гомозиготное/компаунд-гетерозиготное состояние). Родители при этом обычно являются здоровыми носителями, а заболевание у

потомства возникает за счет совпадения нефункциональных аллелей с вероятностью 25% (примеры — наследственная тугоухость, муковисцидоз, фенилкетонурия и еще более 3000 заболеваний) [4–6].

В случае X-сцепленного рецессивного наследования у лиц мужского пола заболевание или признак фенотипически проявляется в гемизиготном состоянии, в то время как для проявления заболевания у лиц женского пола необходима гомозиготность/компаунд-гетерозиготность по мутации. Классическими примерами данной группы заболеваний являются гемофилия А и дальтонизм, а всего известно более 100 подобных заболеваний [7, 8].

При X-сцепленном доминантном наследовании для проявления патологии достаточно наличия единственного мутантного аллеля. Данный тип наследования характеризуется более тяжелыми последствиями для лиц мужского пола, у которых мутация часто оказывается летальной на ранних стадиях развития. Больная женщина с вероятностью 50% передает заболевание потомству обоего пола, в то время как больной мужчина передает мутантный аллель всем своим дочерям и ни одному из сыновей. Ярким примером заболевания с таким механизмом наследования служит синдром Ретта (в большинстве случаев, однако, возникающий *de novo*) и еще около 40 заболеваний [9]. При этом необходимо учитывать, что у женщин в результате случайной инактивации одной из X-хромосом патогенный аллель в каждой конкретной клетке будет либо активен, либо инактивирован. Соотношение этих клеток может варьировать, что объясняет феномен различной выраженности симптомов у гетерозиготных носительниц (мозаицизм).

В классическом менделевском наследовании предполагается 100% фенотипическое проявление любого аллеля (пенетрантность) с одинаковой силой (экспрессивность), а наличие мутантного варианта (при соответствующем числе копий) однозначно приводит к развитию ожидаемого фенотипа. На практике же для многих наследственных заболеваний, как аутосомно-доминантных, так и X-сцепленных, наблюдается так называемая неполная пенетрантность (когда у части носителей патогенного аллеля заболевание клинически не проявляется на протяжении всей жизни из-за геномного окружения и факторов внешней среды). Неполная пенетрантность создает значительные трудности для медико-генетического консультирования, так как фенотипически здоровый индивид может передать мутантный аллель потомкам, у которых внезапно проявится заболевание. Чтобы окончательно запутать студентов, дополнительно выделяют возраст-зависимую пенетрантность и переменную экспрессивность (хотя очевидно, что проявление любого признака возраст-зависимо и вариативно по силе, даже у монозиготных близнецов). Например, для аутосомно-доминантного нейрофиброматоза 1-го типа или наследственных онкологических синдромов, вызываемых мутациями в генах-супрессорах опухолей (таких как BRCA1 или TP53), пенетрантность считают возраст-зависимой, а экспрессивность — переменной [10].

Условность доминантности и рецессивности в контексте GOF- и LOF-мутаций

С молекулярной точки зрения разные типы наследования, как правило, связаны с разными типами мутаций. Мутации типа GOF наделяют белок новой или усиленной (до уровня

токсичной) функцией, что патогенно даже при нормальном втором аллеле. Такой механизм, чаще всего, лежит в основе доминантных заболеваний. При этом заболевание, как правило, встречается только у гетерозигот, поскольку гомозиготность по столь критичным нарушениям приводит к гибели эмбриона на ранних стадиях развития.

Мутации типа LOF приводят к полной или частичной утрате функции белка (например, вследствие выключения промотора или грубого нарушения структуры белка) и обычно ассоциированы с рецессивными заболеваниями [11, 12].

Однако при определенных условиях LOF-мутации могут приводить к доминантным (для гетерозигот) патологиям. Это происходит через два основных механизма: гаплонедостаточность и доминантно-негативный эффект.

Гаплонедостаточность возникает, когда уровня нормального белка, синтезируемого с единственного функционирующего аллеля, недостаточно для реализации необходимых функций в полном объеме, что приводит к развитию заболевания (примеры — синдром Марфана, синдром Ди Джорджи, синдром Уильямса и еще около 500 заболеваний) [13–15], а на фоне неполной пенетрантности гаплонедостаточность может давать предрасположенность к заболеванию (примеры — гены-супрессоры опухолей, например, p53 при синдроме Ли-Фраумени, BRCA1 при раке яичников и др.) [16, 17].

Доминантно-негативный эффект наблюдается, когда LOF-мутантный белок не просто теряет функцию, но и активно нарушает работу внутриклеточных систем, например, за счет включения в мультимерные комплексы, изменения титра рецептора и иных способов конкурентного ингибирования. Таким образом, LOF-мутация может проявляться как по рецессивному, так и по доминантному типу (примеры — синдром Бругада, синдром Каллера–Джонса и еще около 700 заболеваний) [18, 19].

Таким образом, сравнивая гетерозиготный GOF-эффект гиперактивности/сверхконцентрации белка и гетерозиготный же доминантно-негативный LOF-эффект конкурентного ингибирования мультиметных комплексов, можно утверждать, что ключевым фактором для понимания молекулярных механизмов патологии и выбора корректной патогенетической терапии (доставки гена или геномного редактирования) является именно нехватка или избыток функции, а не гомо/гетерозиготность (и тем более не фенотип).

Неполная пенетрантность добавляет неопределенности в принятие решения о применении генопрепарата, особенно при назначении лечения до клинического проявления моногенного наследственного заболевания [20]. В таких случаях необходимо взвешивать обратимость патологических процессов с отсроченным фенотипическим проявлением и безопасность генопрепарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной медицинской генетике фенотипические термины «доминантный» и «рецессивный» утрачивают свою диагностическую и прогностическую ценность. Их использование может вводить в заблуждение клиницистов при интерпретации результатов генетического тестирования и, что критически важно, при выборе терапевтической стратегии. В условиях бурного развития методов генозаместительной, генокомпенсаторной терапии и геномного редактирования акцент должен смещаться с классификации типа наследования на точное определение молекулярного патогенеза — является ли причина заболевания следствием недостатка или избытка конкретной макромолекулы (белка, тРНК и др.). Такой функциональный подход является необходимым условием для назначения патогенетически обоснованной и персонализированной терапии.

Литература

- McColgan, P., & Tabrizi, S. J. (2018). Huntington's disease: a clinical review. *European journal of neurology*. 25 (1): 24–34. Available from: <https://doi.org/10.1111/ene.13413>.
- Suetterlin K, Matthews E, Sud R, McCall S, Fialho D, Burge J, et al. Translating genetic and functional data into clinical practice: a series of 223 families with myotonia. *Brain: a journal of neurology*. 2022; 145 (2): 607–20. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awab344>.
- Chen C, Dong XP. Epidemiological characteristics of human prion diseases. *Infectious diseases of poverty*. 2016; 5 (1): 47. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0143-8>.
- Sommen M, Schrauwen I, Vandeweyer G, Boeckx N, Comeveaux JJ, van den Ende J, et al. DNA Diagnostics of Hereditary Hearing Loss: A Targeted Resequencing Approach Combined with a Mutation Classification System. *Human mutation*. 2016; 37 (8): 812–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/humu.22999>.
- Polgreen PM, Comellas AP. Clinical Phenotypes of Cystic Fibrosis Carriers. *Annual review of medicine*. 2022; 73: 563–74. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042120-020148>.
- van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nature reviews. Disease primers*. 2021; 7 (1): 36. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>.
- Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. *Nature reviews. Disease primers*. 2021; 7 (1): 45. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x>.
- Iarossi G, Coppè AM, Passarelli C, Maltese PE, Sinibaldi L, Cappelli A, et al. Blue Cone Monochromatism with Foveal Hypoplasia Caused by the Concomitant Effect of Variants in OPN1LW/OPN1MW and GPR143 Genes. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22 (16): 8617. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22168617>.
- Renieri A, Meloni I, Longo I, Ariani F, Mari F, Pescucci C, Cambi F. Rett syndrome: the complex nature of a monogenic disease. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2003; 81 (6): 346–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00109-003-0444-9>.
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25 (11): 1329–33. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
- Jiao SY, Yang YH, Chen SR. Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/mutated mice. *Human reproduction update*. 2021; 27 (1): 154–89. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa034>.
- Malik I, Kelley CP, Wang ET, Todd PK. Molecular mechanisms underlying nucleotide repeat expansion disorders. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2021; 22 (9): 589–607. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00382-6>.
- Judge DP, Biery NJ, Keene DR, Geubtner J, Myers L, Huso DL, et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2004; 114 (2): 172–81. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI20641>.
- Lindsay EA, Vitelli F, Su H, Morishima M, Huynh T, Pramparo T, et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature*. 2001; 410 (6824): 97–101. Available from: <https://doi.org/10.1038/35065105>.

15. Metcalfe K, Simeonov E, Beckett W, Donnai D, Tassabehji M. Autosomal dominant inheritance of Williams-Beuren syndrome in a father and son with haploinsufficiency for FKBP6. *Clinical dysmorphology*. 2005; 14 (2): 61–65.
16. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33 (21): 2345–52. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5728>.
17. Chu DT, Vu Ngoc Suong M, Vu Thi H, Vu TD, Nguyen MH, Singh V. The expression and mutation of BRCA1/2 genes in ovarian cancer: a global systematic study. *Expert review of molecular diagnostics*. 2023; 23 (1): 53–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2168190>.
18. Doisne N, Grauso M, Mougnot N, Clergue M, Souil C, Coulombe A. In vivo Dominant-Negative Effect of an SCN5A Brugada Syndrome Variant. *Frontiers in physiology*. 2021; 12: 661413. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.661413>.
19. Bertolacini CD, Ribeiro-Bicudo LA, Petrin A, Richieri-Costa A, Murray JC. Clinical findings in patients with GLI2 mutations — phenotypic variability. *Clinical genetics*. 2012; 81 (1): 70–75. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01606.x>.
20. Shubina J, Tolmacheva E, Maslennikov D, Kochetkova T, Mukosey I, Sadelov I, et al. WES-based screening of 7,000 newborns: A pilot study in Russia. *HGG Adv*. 2024; 10; 5 (4): 100334. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2024.100334>.

References

1. McColgan P, & Tabrizi S. J. (2018). Huntington's disease: a clinical review. *European journal of neurology*. 25 (1): 24–34. Available from: <https://doi.org/10.1111/ene.13413>.
2. Suetterlin K, Matthews E, Sud R, McCall S, Fialho D, Burge J, et al. Translating genetic and functional data into clinical practice: a series of 223 families with myotonia. *Brain: a journal of neurology*. 2022; 145 (2): 607–20. Available from: <https://doi.org/10.1093/brain/awab344>.
3. Chen C, Dong XP. Epidemiological characteristics of human prion diseases. *Infectious diseases of poverty*. 2016; 5 (1): 47. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0143-8>.
4. Sommen M, Schrauwen I, Vandeweyer G, Boeckx N, Comeveaux JJ, van den Ende J, et al. DNA Diagnostics of Hereditary Hearing Loss: A Targeted Resequencing Approach Combined with a Mutation Classification System. *Human mutation*. 2016; 37 (8): 812–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/humu.22999>.
5. Polgreen PM, Comellas AP. Clinical Phenotypes of Cystic Fibrosis Carriers. *Annual review of medicine*. 2022; 73: 563–74. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042120-020148>.
6. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nature reviews. Disease primers*. 2021; 7 (1): 36. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00267-0>.
7. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. *Nature reviews. Disease primers*. 2021; 7 (1): 45. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x>.
8. Iarossi G, Coppè AM, Passarelli C, Maltese PE, Sinibaldi L, Cappelli A, et al. Blue Cone Monochromatism with Foveal Hypoplasia Caused by the Concomitant Effect of Variants in OPN1LW/OPN1MW and GPR143 Genes. *International journal of molecular sciences*. 2021; 22 (16): 8617. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms22168617>.
9. Renieri A, Meloni I, Longo I, Ariani F, Mari F, Pescucci C, Cambi F. Rett syndrome: the complex nature of a monogenic disease. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2003; 81 (6): 346–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00109-003-0444-9>.
10. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25 (11): 1329–33. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
11. Jiao SY, Yang YH, Chen SR. Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/ mutated mice. *Human reproduction update*. 2021; 27 (1): 154–89. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa034>.
12. Malik I, Kelley CP, Wang ET, Todd PK. Molecular mechanisms underlying nucleotide repeat expansion disorders. *Nature reviews. Molecular cell biology*. 2021; 22 (9): 589–607. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00382-6>.
13. Judge DP, Biery NJ, Keene DR, Geubtner J, Myers L, Huso DL, et al. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome. *The Journal of clinical investigation*. 2004; 114 (2): 172–81. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI20641>.
14. Lindsay EA, Vitelli F, Su H, Morishima M, Huynh T, Pramparo T, et al. Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature*. 2001; 410 (6824): 97–101. Available from: <https://doi.org/10.1038/35065105>.
15. Metcalfe K, Simeonov E, Beckett W, Donnai D, Tassabehji M. Autosomal dominant inheritance of Williams-Beuren syndrome in a father and son with haploinsufficiency for FKBP6. *Clinical dysmorphology*. 2005; 14 (2): 61–65.
16. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman JM, Charbonnier C, Fermey P, Belotti M, et al. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015; 33 (21): 2345–52. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5728>.
17. Chu DT, Vu Ngoc Suong M, Vu Thi H, Vu TD, Nguyen MH, Singh V. The expression and mutation of BRCA1/2 genes in ovarian cancer: a global systematic study. *Expert review of molecular diagnostics*. 2023; 23 (1): 53–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2168190>.
18. Doisne N, Grauso M, Mougnot N, Clergue M, Souil C, Coulombe A. In vivo Dominant-Negative Effect of an SCN5A Brugada Syndrome Variant. *Frontiers in physiology*. 2021; 12: 661413. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.661413>.
19. Bertolacini CD, Ribeiro-Bicudo LA, Petrin A, Richieri-Costa A, Murray JC. Clinical findings in patients with GLI2 mutations — phenotypic variability. *Clinical genetics*. 2012; 81 (1): 70–75. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01606.x>.
20. Shubina J, Tolmacheva E, Maslennikov D, Kochetkova T, Mukosey I, Sadelov I, et al. WES-based screening of 7,000 newborns: A pilot study in Russia. *HGG Adv*. 2024; 10; 5 (4): 100334. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2024.100334>.