

Редкий генетический синдром Хельсмуртел-ван дер Аа у пациента с эпилепсией, задержкой развития, нарушением поведения и выявленной мутацией в гене *ADNP*

Кожанова Т.В.^{1,2}, Жилина С.С.^{1,2}, Мещерякова Т.И.¹, Лукьянова Е.Г.¹,
Осипова К.В.¹, Айвазян С.О.¹, Заваденко Н.Н.², Притыко А.Г.^{1,2}

1 — ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» ДЗ г. Москвы
119620, г. Москва, ул. Авиаторов, 38

2 — ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Синдром Хельсмуртел-Ван дер Аа (OMIM #615873) – аутосомно-доминантная умственная отсталость, тип 28, которая характеризуется наличием черепно-лицевых дисморфий, нарушением поведения и расстройствами аутистического спектра. Развитие редкого синдрома связано с мутациями в гене *ADNP*. В статье представляется клиническое наблюдение пациентки с задержкой психомоторного и речевого развития, специфическими лицевыми дисморфиями, нарушением поведения и выявленной мутацией в гене *ADNP*. При проведении таргетного экзомного секвенирования выявлен ранее неописанный вариант нуклеотидной последовательности в гене *ADNP* (p.Ala1017fs). Мутации в гене *ADNP* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с синдромом Хельсмуртел-Ван дер Аа (Helsmoortel-van der Aa syndrome; MIM:#615873). Мутации в гене *ADNP* могут быть генетической причиной расстройств аутистического спектра у 0,17% пациентов. Целесообразно при интерпретации данных NGS у пациентов с эпилептической энцефалопатией, расстройством аутистического спектра и характерным фенотипом учитывать, что ген *ADNP* относится к ключевым генам эмбрионального развития нервной системы.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия, таргетное экзомное секвенирование, расстройства аутистического спектра.

Для цитирования: Кожанова Т.В., Жилина С.С., Мещерякова Т.И., Лукьянова Е.Г., Осипова К.В., Айвазян С.О., Заваденко Н.Н., Притыко А.Г. Редкий генетический синдром Хельсмуртел-ван дер Аа у пациента с эпилепсией, задержкой развития, нарушением поведения и выявленной мутацией в гене *ADNP*. *Медицинская генетика* 2020; 19(11): 47-53.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.47-53

Автор для переписки: Кожанова Татьяна Викторовна; e-mail: vkozhanov@bk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 20.08.2020.

Helsmoortel-van der Aa syndrome syndrome in a patient with epilepsy, developmental delay, intellectual disability and autism spectrum disorder

Kozhanova T.V.^{1,2}, Zhilina S.S.^{1,2}, Meshcheryakova T.I.¹, Lukyanova E.G.¹,
Osipova K.V.¹, Ayvazyan S.O.¹, Zavadenko N.N.², Prityko A.G.^{1,2}

1 — St. Luka's Clinical Research Center for Children
Aviatorov str. 38, Moscow, 119620, Russia

2 — Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str. 1, Moscow, 117997, Russia

Helsmoortel-van der Aa syndrome (OMIM # 615873) is an autosomal dominant mental retardation 28 type, which is characterized by dysmorphic craniofacial features, impaired behavior and autism spectrum disorders. The development of a rare syndrome is associated with mutations in the *ADNP* gene. The clinical case is presented in patient with a development delay (psychomotor and speech), characteristic facial dysmorphia, impaired behavior and a detected mutation in the *ADNP* gene. Previously undescribed variant of the nucleotide sequence in the *ADNP* gene (p.Ala1017fs) was detected by targeted exome sequencing. Heterozygous mutations in the *ADNP* gene have been described in patients with Helsmoortel-van der Aa syndrome (MIM: # 615873). Mutations in the *ADNP* gene can be a genetic cause of autism spectrum disorders in 0,17% of patients. It is advisable to take into account that the *ADNP* gene is one of the key genes for embryonic neurodevelopment when interpreting NGS data in patients with epileptic encephalopathy, autism spectrum disorder and characteristic facial dysmorphia.

Keywords: epilepsy, epileptic encephalopathy, targeted exome sequencing, autism spectrum disorder.

For citation: Kozhanova T.V., Zhilina S.S., Meshheriyakova T.I., Lukyanova E.G., Osipova K.V., Ayvazyan S.O., Zavadenko N.N., Prityko A.G. Helsmoortel-van der Aa syndrome syndrome in a patient with epilepsy, developmental delay, intellectual disability and autism spectrum disorder. *Medical genetics*. 2020; 19(11): 47-53. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.11.47-53

Corresponding author: Kozhanov Tatyana Viktorovna; **e-mail:** vkozhanov@bk.ru

Funding. The study was carried out without sponsorship.

Conflict of interest information. Author declare no conflicts of interest.

Accepted: 20.09.2020.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению РАС, опубликованным в России в 2015 г., представляют собой группу комплексных дезинтегративных нарушений психического развития, характеризующихся отсутствием способности к социальному взаимодействию, коммуникации, стереотипностью поведения, приводящих к социальной дезадаптации [1]. Проявления РАС у пациентов включают в себя различной степени выраженности нарушения речи вплоть до ее отсутствия, психического развития от умственной отсталости до нормального интеллекта, эпилепсию, малые аномалии развития.

В настоящее время РАС рассматривается как генетически детерминированное нейropsychическое заболевание, обусловленное хромосомными перестройками или мутациями в генах, которые ассоциированы с нарушением развития мозга и его пластичностью [2]. Различные хромосомные аномалии обнаруживаются в 7-8% случаев аутизма [3].

Проведенные исследования вариации числа копий последовательности ДНК (CNV) и однонуклеотидных вариантов (SNP) у пациентов с аутизмом выявили от 200 до 1000 генов-кандидатов [4]. В исследовании, выполненном Iossifov I. с соавт., при секвенировании экзонов членов семей, имеющих одного больного ребенка, страдающего РАС, и здорового, показано, что частота мутаций в генах, ассоциированных с РАС, составила 43% [5].

Синдром Хельсмуртел-Ван дер Аа (OMIM #615873), который также известен как аутосомно-доминантная умственная отсталость, тип 28, характеризуется черепно-лицевыми дисморфиями, нарушением поведения и РАС [6]. Молекулярная основа данного синдрома была установлена относительно недавно и связана с мутациями в гене *ADNP* (OMIM #611386), кодирующем транскрипционный фактор, необходимый для развития головного мозга.

На сегодняшний день в мире описаны 7 случаев синдрома Хельсмуртел-Ван дер Аа, при этом у всех пациентов наблюдались характерные черты лица и сопутствующий когнитивный дефицит [7–11].

В настоящей статье представляется клинический случай пациента психоневрологического отделения с криптогенной генерализованной эпилепсией, задержкой психомоторного и речевого развития, нарушением поведения с выявленной мутацией в гене *ADNP*.

Материалы и методы

С целью описания клинической картины заболевания проведены подробная фенотипическая оценка, видео-ЭЭГ и МРТ головного мозга. Молекулярно-генетические исследования проводились методом NGS (таргетное экзомное секвенирование – панель генов «Наследственная эпилепсия»). У родителей пациента получено информированное согласие на проведение генетического тестирования.

Клинический случай

В психоневрологическом отделении ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» наблюдалась девочка Х., 2 года 1 мес., с диагнозом эпилепсия криптогенная генерализованная, задержка психомоторного и речевого развития.

Ребенок от II беременности (I беременность – м/аборт), протекавшей без особенностей. Роды первые, в срок, самостоятельные. Масса при рождении 4350г, длина 53 см. По шкале Апгар 8/9 баллов.

Дебют заболевания в 3 месяца эпилептическими приступами по типу тонических спазмов, заведения взгляда вверх со вскидыванием рук и регрессом психомоторного развития. Терапия вальпроевой кислотой и окскарбазепином без эффекта. Регресс приступов наблюдался на фоне приема ламотриджина. При оценке статуса в возрасте 2 лет выявлены гипомимия, полуоткрытый рот, кратковременная фиксация взгляда в глаза, функция черепных нервов без разницы сторон, диффузная мышечная гипотония, гипермобильность суставов, походка атактико-паретическая с недостаточно развитыми физиологическими синкинезиями. Речи нет. Девочка гиперактивна, раздражительна. Ос-

мысленный контакт затруднен. Действует по собственной мотивации. Жестовый диалог формируется медленно, навыков самообслуживания и опрятности нет.

Видео-ЭЭГ-мониторинг (6 часов с записью дневного сна) в 2г. 1 мес: регулярная эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных (300-600 мкВ) комплексов острая-медленная волна, пик-медленная волна, регистрирующихся мультирегионально, биокципитально с диффузным распространением, а также в виде генерализованных разрядов. На большинстве эпох формирует картину модифицированной гипсаритмии. По сравнению с бодрствованием индекс представленности эпилептиформной активности уменьшается. Зарегистрировано 2 приступа по типу тонических спазмов в бодрствовании. Иктальный паттерн не поддается описанию ввиду обильных двигательных аппаратных артефактов. Однократно во сне также зарегистрирован тонический спазм, сопровождавшийся низкоамплитудной полиспайковой активностью с заднепроекционным акцентом. Также отмечено 2 эпизода, не имеющих эпилептического характера: 1 – миоклонус сна, 2-й – спонтанная двигательная активность.

МРТ головного мозга: участков патологического изменения МР-сигнала от суб- и супратенториальных структур не выявлено. Рисунок коры больших полушарий правильный, демаркация мозгового вещества на серое и белое удовлетворительная. Смещения срединных структур нет. Желудочковая система не расширена. Перивентрикулярных изменений нет. Водопровод мозга проходим. Субарахноидальные пространства не изменены. Прицельное исследование гиппокампа патологии не выявляет. Припухлость мягких тканей в области лба вероятнее обусловлена посттравматическими изменениями. Заключение: патологии головного мозга не выявлено.

Консультация генетика: у пациентки осмысленный контакт затруднен, гиперактивна, поведение полевое, фон настроения чаще повышен, действует по собственной мотивации, речи нет, формируется жестовый диалог, навыков самообслуживания и опрятности нет, гипотония. Фенотипические особенности: клиновидный рост волос на лбу, низкий рост волос в области висков, выступающие надбровья, нависающие веки, короткие глазные щели, эпикант, миндалевидный удлинённый разрез глаз, короткий широкий нос, вздернутый кончик носа, утолщенные ноздри, короткий фильтр, вздернутая верхняя губа, опущенные книзу углы рта, пухлые губы и щеки, утолщенные ушные раковины, пухлые кисти с удлинёнными конусовидными пальцами (рис. 1).

Принимает окскарбамазепин, ламотриджин, вальпроевую кислоту. Достигнута медикаментозная ремиссия по приступам.

Проведено таргетное экзомное секвенирование панели генов «Наследственные эпилепсии». Выявлен ранее неописанный вариант нуклеотидной последовательности в гене *ADNP* в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания начиная с 1017 кодона (p.Ala1017fs).

Мутации в гене *ADNP* в гетерозиготном состоянии описаны у пациентов с синдромом Хельсмуртел-Ван дер Аа (Helsmoortel-van der Aa syndrome; OMIM:# 615873). Частота выявленного варианта нуклеотидной последовательности в контрольной выборке gnomAD составляет 0,0008216%. Так как выявленный вариант нарушает синтез полноразмерного белка, его следует расценивать как вероятно патогенный, который может иметь отношение к фенотипу пациента. От родителей не получено информированного согла-



Рис. 1. Внешний вид девочки X. в возрасте 2, 3 и 4 лет. Фотографии публикуются с разрешения родителей ребенка.

сия для подтверждения выявленного варианта у пробанда и исследования его происхождения. В семье есть один здоровый ребенок.

При повторном осмотре в возрасте 5 лет рост 116 см, масса 21 кг, речи нет, игры примитивные, стереотипии. Макросомия. Фон настроения повышен. Не гневлива. Нет протестных реакций на требования. Появились элементы подражания. Пытается коммуницировать с младшим sibсом. Действует по собственной мотивации. Простые команды выполняет после многократного повтора и показа. Гиперактивна. Навыков опрятности и самообслуживания нет. Не слушает сказки. Не рассматривает картинки. Мотивации к обучению нет (рис. 2).

Обсуждение

Учитывая фенотипические особенности пробанда, проведено таргетное экзомное секвенирование панели генов, ассоциированных с эпилептической энцефалопатией методом NGS. Выявлен ранее неописанный, вероятно патогенный, нарушающий синтез полнофункционального белка вариант нуклеотидной последовательности в гене *ADNP*.

Helsmoortel с соавт. показали, что изменения в гене *ADNP* (OMIM # 611386) являются причиной особой формы синдромального интеллектуального дефицита с аутистическими чертами и поражением глаз, названным синдром Хельсмуртел-Ван дер Аа [6]. Данный синдром включает общую задержку развития, нарушение поведения и сна, гипотонию, судороги, проблемы с питанием, патологию зрения, врожденные пороки сердца, дисморфические черты лица (выпуклый



Рис. 2. Внешний вид девочки X. в 5 лет. Фотография публикуется с разрешения родителей ребенка.

лоб с высокой передней линией волос, блефарофимоз, пальпебральный птоз, гипертелоризм, плоский кончик носа, широкая переносица, гладкий и длинный фильтр, тонкая верхняя губа и небольшой рот) и аномалии рук. Helsmoortel с соавт. установлено, что, по крайней мере, в 0,17% от всех случаев PAC, мутации выявляются в гене *ADNP* [6].

Ген *ADNP* состоит из пяти экзонов, кодирующих белок из 1102 аминокислоты, содержащий 9 цинковых пальцев, регион богатый пролином, двусторонний сигнал ядерной локализации, частичный гомеобоксный домен, активный сайт глутаредоксина (GLRX; OMIM # 600443) и богатую лейцином последовательность ядерного экспорта [12]. *ADNP* является гомеодоменным белком с транскрипционной активностью, который взаимодействует с комплексом BAF (SWI/SNF), являющимся модулятором ремоделирования хроматина. Фактор транскрипции также участвует в клеточной секреции и процессах поглощения, обнаруженных во внеклеточном пространстве астроцитов, стимулированных вазоактивным кишечным пептидом [13-14]. Кроме того, *ADNP* действует как нейропротекторный фактор, возможно с участием ключевого регулятора клеточного апоптоза p53. Ген *ADNP* относится к ключевым генам эмбрионального нейроразвития [15].

Была предположена специфическая генотип-фенотипическая корреляция, так как все пациенты с вариантами нуклеотидной последовательности в гене *ADNP* и аномалией глаз, включающей блефарофимоз, имели мутации, локализующиеся в одной и той же специфической области гена – двустороннем сигнале ядерной локализации [1, 6, 10,12,16]. Эти мутации – p.Thr718Glyfs*12, p.Tyr719X и p.Arg730X. В представленном нами случае, у пациента была найдена нуклеотидная замена, приводящая к нарушению синтеза полнофункционального белка (p.Ala1017fs) и описан фенотип со специфическими лицевыми дисморфиями и задержкой развития. У пациентов, описанных ранее, были выраженные аномалии глаз и типичные лицевые дисморфии (таблица).

Было высказано предположение, что мутации в гене *ADNP* следует учитывать при дифференциальной диагностике синдрома блефарофимоза/умственной отсталости или Охдо-подобного синдрома, и клинически и генетически гетерогенных состояний, проявляющихся отличительными чертами лица, задержкой развития и пороками развития головного мозга [7, 17–19].

Обзор клинических случаев, включая представленный в данной статье, показывает, что синдром Хельсмуртел-Ван дер Аа следует подозревать у пациентов со специфическими черепно-лицевыми дисморфиями, включая птоз, и интеллектуальным дефицитом

Таблица 1

Клинические и молекулярно-генетические характеристики пациентов с мутациями в гене ADNP

Фенотип	Pascolini G. et al, 1 [12]	Pascolini G. et al, 2 [12]	Helmsmoortel C. et al, 3 [6]	Helmsmoortel C. et al, 4 [6]	Helmsmoortel C. et al, 5 [6]	Helmsmoortel C. et al, 6 [6]	Pescosolido M. et al [10]	Krajewska-Walasek M. et al [7]	Takeuchi T. et al [16]	Пациент X.
Задержка развития	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Аутизм	+	н/д	+	+	+	+	+	н/д	н/д	+
Гипотония	+	+	+	+	+	+	+	-	н/д	+
Судороги	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Церебральная мальформация	н/д	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Краниосиностоз	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Лицевые аномалии	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Блефарофимоз	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Эпикант	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+
Птоз	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Гипертелоризм	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Широкая спинка носа	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+
Маленький рот	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+
Расщелина неба	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Аномалии зубов	-	+	-	-	-	-	-	н/д	н/д	-
Проблемы с питанием	-	+	+	+	+	+	+	н/д	-	+
Пороки сердца	-	+	-	-	-	-	-	+	-	булимия
Аномалии рук	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-
Аномалии мочеполовой системы	+	-	-	н/д	н/д	н/д	-	+	+	-
Избыточный вес	+	-	-	+	+	+	-	+	-	+
Ген	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP	ADNP
Мутация	c.2157C>G p.Tyr719X	c.2188C>T p.Arg730X	c.2153_2165delCTT ACGAGCAAAAT p.718Glyfs*12	c.2157C>G p.Tyr719X	c.2156_2157insA p.Tyr719X	c.2157C>G p.Tyr719X	c.2188C>T p.Arg730X	c.2157C>G p.Tyr719X	c.2157C>G p.Tyr719X	c.3047insT p.Ala1017fs

*н/д – нет данных.

с аутистическими особенностями. Поведенческие нарушения, проявляющиеся во взаимодействии с взрослыми и радостном отношении к людям, могут также помочь в диагностическом поиске. Эти особенности не часто наблюдаются при типичной картине РАС, но описаны при синдроме Хельсмуртел-Ван дер Аа. Более того, мутации в гене *ADNP* могут приводить к специфическим фенотипам РАС, но синдром Хельсмуртел-Ван дер Аа с глазными аномалиями, напоминающими синдром блефарофимоза/умственной отсталости, связан с мутациями, локализующимися в регионе двустороннего сигнала ядерной локализации [12].

Заключение

В статье представлен клинический случай редко-генетического синдрома Хельсмуртела-Ван дер Аа у пациента с эпилепсией, задержкой психомоторного и речевого развития и специфическим лицевыми дисморфиями, обусловленного мутацией в гене *ADNP*. Мутации в гене *ADNP* могут быть причиной РАС у 0,17% пациентов. Целесообразно при интерпретации данных NGS у пациентов с эпилептической энцефалопатией, РАС и характерным фенотипом учитывать, что ген *ADNP* относится к ключевым генам эмбрионального нервной системы [16].

Литература

1. Российское общество психиатров. Расстройство аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения) – 2015. – 50 с. [http://www:psychiatry.ru](http://www.psychiatry.ru)
2. Chaste P., Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012;14(3):281-292.
3. Liao H.M., Gau S.S., Tsai W.C., Fang J.S., Su Y.C., Chou M.C., Liu S.K., Chou W.J., Wu Y.Y., Chen C.H. Chromosomal abnormalities in patients with autism spectrum disorders from Taiwan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162B(7):734-741.
4. Berg J.M., Geschwind D.H. Autism genetics: searching for specificity and convergence. *Genome Biol.* 2012;13:247.
5. Iossifov I., O’Roak B.J., Sanders S.J. et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature.* 2014;525(7526):216-221.
6. Helsmoortel C., Vulto-van Silfhout A.T., Coe B.P., et al. A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in *ADNP*. *Nat Genet.* 2014;46:380e4.
7. Krajewska-Walasek M., Jurkiewicz D., PiekutowskaAbramczuk D., et al. Additional data on the clinical phenotype of Helsmoortel-Van der Aa syndrome associated with a novel truncating mutation in *ADNP* gene. *Am J Med Genet A.* 2016;170:1647e50.
8. Coe B.P., Witherspoon K., Rosenfeld J.A., et al. Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat Genet.* 2014;46:1063e71.
9. De Rubeis S., He X., Goldberg A.P., et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* 2014;515:209e15.

10. Pescosolido M.F., Schwede M., Johnson Harrison A., et al. Expansion of the clinical phenotype associated with mutations in activity-dependent neuroprotective protein. *J Med Genet.* 2014;51:587e9.
11. Vandeweyer G., Helsmoortel C., Van Dijck A., et al. The transcriptional regulator *ADNP* links the BAF (SWI/SNF) complexes with autism. *Am J Med Genet C.* 2014;166:315e26.
12. Pascolini G., Agolini E., Majore S., Novelli A., Grammatico P., Digilio M.C. Helsmoortel-Van der Aa Syndrome as emerging clinical diagnosis in intellectually disabled children with autistic traits and ocular involvement. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018 May;22(3):552-557.
13. Zamostiano R., Pinhasov A., Gelber E., et al. Cloning and characterization of the human activity-dependent neuroprotective protein. *J Biol Chem.* 2001;276:708e14.
14. Magen I., Gozes I. Davunetide: peptide therapeutic in neurological disorders. *Curr Med Chem.* 2014;21:2591e8.
15. Pinhasov A., Mandel S., Torchinsky A. et al. Activity-dependent neuroprotective protein: a novel gene essential for brain formation. *Brain Res Dev Brain Res.* 2003;144:83e90.
16. Takenouchi T., Miwa T., Sakamoto Y., Sakaguchi Y., Uehara T., Takahashi T., et al. Further evidence that a blepharophimosis syndrome phenotype is associated with a specific class of mutation in the *ADNP* gene. *Am J Med Genet A.* 2017;173:1631e4.
17. Verloes A., Bremond-Gignac D., Isidor B., et al. Blepharophimosis-mental retardation (BMR) syndromes: a proposed clinical classification of the so-called Ohdo syndrome, a delineation of two new BMR syndromes, one xlinked and one autosomal recessive. *Am J Med Genet.* 2006;140:1285e96.
18. Clayton-Smith J., O’Sullivan J., Daly S., et al. Whole-exome sequencing identifies mutation in histone acetyltransferase gene *KAT6B* in individuals with the Say-Barber-Biesecker variant of Ohdo syndrome. *Am J Hum Genet.* 2011;89:675e81.
19. Vulto-van Silfhout A.T., De Vries B.B.A., van Bon B.W.M., et al. Mutations in *MED12* cause X-linked Ohdo syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013;92:401e6.

References

1. Rossijskoe obshhestvo psichiatrov. Rasstrojstvo autisticheskogo spektra: diagnostika, lechenie, nabljudenie. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija) – 2015. – 50p. <http://www:psychiatry.ru> (In Russ.)
2. Chaste P., Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci.* 2012;14(3):281-292.
3. Liao H.M., Gau S.S., Tsai W.C., Fang J.S., Su Y.C., Chou M.C., Liu S.K., Chou W.J., Wu Y.Y., Chen C.H. Chromosomal abnormalities in patients with autism spectrum disorders from Taiwan. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2013;162B(7):734-741.
4. Berg J.M., Geschwind D.H. Autism genetics: searching for specificity and convergence. *Genome Biol.* 2012;13:247.
5. Iossifov I., O’Roak B.J., Sanders S.J. et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature.* 2014;525(7526):216-221.
6. Helsmoortel C., Vulto-van Silfhout A.T., Coe B.P., et al. A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in *ADNP*. *Nat Genet.* 2014;46:380e4.
7. Krajewska-Walasek M., Jurkiewicz D., PiekutowskaAbramczuk D., et al. Additional data on the clinical phenotype of Helsmoortel-Van der Aa syndrome associated with a novel truncating mutation in *ADNP* gene. *Am J Med Genet A.* 2016;170:1647e50.
8. Coe B.P., Witherspoon K., Rosenfeld J.A., et al. Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat Genet.* 2014;46:1063e71.

9. De Rubeis S., He X., Goldberg A.P., et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 2014;515:209e15.
10. Pescosolido M.F., Schwede M., Johnson Harrison A., et al. Expansion of the clinical phenotype associated with mutations in activity-dependent neuroprotective protein. *J Med Genet*. 2014;51:587e9.
11. Vandeweyer G., Helsmoortel C., Van Dijk A., et al. The transcriptional regulator ADNP links the BAF (SWI/SNF) complexes with autism. *Am J Med Genet C*. 2014;166:315e26.
12. Pascolini G., Agolini E., Majore S., Novelli A., Grammatico P., Digilio M.C. Helsmoortel-Van der Aa Syndrome as emerging clinical diagnosis in intellectually disabled children with autistic traits and ocular involvement. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 May;22(3):552-557.
13. Zamostiano R., Pinhasov A., Gelber E., et al. Cloning and characterization of the human activity-dependent neuroprotective protein. *J Biol Chem*. 2001;276:708e14.
14. Magen I., Gozes I. Davunetide: peptide therapeutic in neurological disorders. *Curr Med Chem*. 2014;21:2591e8.
15. Pinhasov A., Mandel S., Torchinsky A. et al. Activity-dependent neuroprotective protein: a novel gene essential for brain formation. *Brain Res Dev Brain Res*. 2003;144:83e90.
16. Takenouchi T., Miwa T., Sakamoto Y., Sakaguchi Y., Uehara T., Takahashi T., et al. Further evidence that a blepharophimosis syndrome phenotype is associated with a specific class of mutation in the ADNP gene. *Am J Med Genet A*. 2017;173:1631e4.
17. Verloes A., Bremond-Gignac D., Isidor B., et al. Blepharophimosis-mental retardation (BMR) syndromes: a proposed clinical classification of the so-called Ohdo syndrome, a delineation of two new BMR syndromes, one xlinked and one autosomal recessive. *Am J Med Genet*. 2006;140:1285e96.
18. Clayton-Smith J., O'Sullivan J., Daly S., et al. Whole-exome sequencing identifies mutation in histone acetyltransferase gene KAT6B in individuals with the Say-Barber-Biesecker variant of Ohdo syndrome. *Am J Hum Genet*. 2011;89:675e81.
19. Vulto-van Silfhout A.T., De Vries B.B.A., van Bon B.W.M., et al. Mutations in MED12 cause X-linked Ohdo syndrome. *Am J Hum Genet*. 2013;92:401e6.