

Мутационный профиль гена *NSD1* при синдроме Сотоса

Володин И.В., Агеева Ф.А., Калинин А.И., Карандашева К.О., Танас А.С., Анисимова И.В., Мишина И.А., Зинченко Р.А., Бессонова Л.А., Маркова Т.В., Петухова М.С., Руденская Г.Е., Семенова Н.А., Матющенко Г.Н., Гусева Д.М., Демина Н.А., Боровиков А.О., Дадали Е.Л., Левченко О.А., Ефимова И.Ю., Репина С.А., Васильев П.А., Спарбер П.А., Шестопалова Е.А., Стрельников В.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Синдром Сотоса представляет собой редкое аутосомно-доминантное заболевание с частотой встречаемости около 1:14000 новорожденных. Несмотря на ряд характерных клинических проявлений, его диагностика затруднена в связи с высокой степенью перекрытия фенотипа с рядом других наследственных синдромов, таких как синдром Видемана-Беквита или синдром Марфана. Молекулярно-генетической причиной синдрома Сотоса являются мутации в гене *NSD1*, приводящие к дисфункции белка. В статье представлены и охарактеризованы варианты в гене *NSD1*, найденные в ходе диагностики методами высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS) и MLPA.

Ключевые слова: синдром Сотоса, *NSD1*, высокопроизводительное параллельное секвенирование ДНК, MLPA.

Для цитирования: Володин И.В., Агеева Ф.А., Калинин А.И., Карандашева К.О., Танас А.С., Анисимова И.В., Мишина И.А., Зинченко Р.А., Бессонова Л.А., Маркова Т.В., Петухова М.С., Руденская Г.Е., Семенова Н.А., Матющенко Г.Н., Гусева Д.М., Демина Н.А., Боровиков А.О., Дадали Е.Л., Левченко О.А., Ефимова И.Ю., Репина С.А., Васильев П.А., Спарбер П.А., Шестопалова Е.А., Стрельников В.В. Мутационный профиль гена *NSD1* при синдроме Сотоса. *Медицинская генетика* 2021; 20(11): 3-11.
DOI: 10.25557/2073-7998.2021.11.3-11

Автор для корреспонденции: Володин Илья Владимирович, e-mail: ilya.fevral@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на выполнение НИР в 2021 году.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.11.2021.

Spectrum of detected genetic variants in NSD1 gene in Patients with Sotos syndrome

Volodin I.V., Ageeva F.A., Kalinkin A.I., Karandasheva K.O., Tanas A.S., Anisimova I.V., Mishina I.A., Zinchenko R.A., Bessonova L.A., Markova T.V., Petuhova M.S., Rudenskaya G.E., Semenova N.A., Matyushchenko G.N., Guseva D.M., Demina N.A., Borovikov A.O., Dadali E.L., Levchenko O.A., Efimova I.Yu., Repina S.A., Vasilyev P.A., Sparber P.A., Shestopalova E.A., Strelnikov V.V.

Research Centre for Medical Genetics
1 Moskvorechye st., Moscow, 115522, Russian Federation

Sotos syndrome is a rare autosomal dominant disorder with an incidence of about 1 in 14,000 newborns. Despite a number of characteristic clinical manifestations, its diagnosis is difficult due to the high degree of overlap of the phenotype with a number of other hereditary syndromes, such as Beckwith-Wiedemann syndrome or Marfan syndrome. The molecular genetic cause of Sotos syndrome is mutations in the *NSD1* gene, leading to protein dysfunction. The article presents and characterizes variants in the *NSD1* gene found during diagnostics using high-throughput sequencing (NGS) and MLPA.

Keywords: Sotos syndrome, *NSD1*, NGS, MLPA.

For citation: Volodin I.V., Ageeva F.A., Kalinkin A.I., Karandasheva K.O., Tanas A.S., Anisimova I.V., Mishina I.A., Zinchenko R.A., Bessonova L.A., Markova T.V., Petuhova M.S., Rudenskaya G.E., Semenova N.A., Matyushchenko G.N., Guseva D.M., Demina N.A., Borovikov A.O., Dadali E.L., Levchenko O.A., Efimova I.Yu., Repina S.A., Vasilyev P.A., Sparber P.A., Shestopalova E.A., Strelnikov V.V. Spectrum of detected genetic variants in *NSD1* gene in Patients with Sotos syndrome. *Medicinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(11): 3-11. (In Russ.)
DOI: 10.25557/2073-7998.2021.11.3-11

Corresponding author: Ilya V. Volodin, e-mail: ilya.fevral@mail.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 10.11.2021.

Введение

Синдром Сотоса (Sotos syndrome SoS; MIM: 117550) представляет собой редкое наследственное аутосомно-доминантное заболевание с частотой встречаемости около 1:14000 новорожденных с примерно равным распределением пациентов по полу [1]. Основными клиническими проявлениями синдрома являются характерный лицевой дисморфизм (макроцефалия, долихоцефальная форма черепа, широкий выступающий лоб, редкие волосы на лбу и висках, антимонголоидный разрез глаз, узкое лицо, длинный подбородок), нарушения интеллекта и гигантизм. Перечисленные клинические симптомы встречаются более чем у 90% больных. К более редким признакам, встречающимся более чем в 15% случаев, относят опережающий костный возраст (костный возраст опережает паспортный), аномалии мозга, диагностируемые при МРТ/КТ, аномалии сердца и почек, преэклампсию матери во время беременности, судороги, сколиоз, неонатальную гипотонию и гипермобильность суставов. Описанные при синдроме клинические проявления указаны в **табл.1** [2]. Фенотипически синдром Сотоса имеет сходство с другими макросомическими синдромами, такими как синдромы Вивера, Видемана-Беквита, Сильвера-Рассела, Марфана и др. (**табл. 2**), что затрудняет дифференциальную диагностику на клиническом этапе и требует молекулярно-генетического тестирования для уточнения диагноза.

Молекулярно-генетической причиной синдрома являются гетерозиготные патогенные мутации в ге-

не *NSD1*, приводящие к потере его функциональности. Ген *NSD1* располагается в длинном плече хромосомы 5 (5q35.3), кодирует ядерный рецепторсвязывающий SET-домен-содержащий белок (nuclear receptor-binding SET domain protein 1) KMT3B и в каноническом транскрипте состоит из 23 экзонов (**рис. 1**).

KMT3B является уникальным бифункциональным кофактором, включающим в себя два различных домена взаимодействия с ядерными рецепторами (NR): NID^{-L} и NID^{+L}, позволяющих ему действовать и как корепрессор и как коактиватор при взаимодействии с лиганд-связывающими доменами NR [4]. Данные домены способны связываться с рецепторами ретиноевой кислоты (RAR), тиреоидными (TR), ретиноидными X (RXR) или эстрогеновыми (ER) рецепторами, причем NID^{-L} связывает RAR и TR в отсутствие лиганда, а NID^{+L} связывает RAR, TR, RXR и ER при его наличии [5]. Также в белке выделяют SET-домен (обуславливает метилтрансферазную активность), два PWWP-домена (распознавание метилированных участков), пять PHD-доменов (белок-белковые взаимодействия) и домен SAC (фосфатидилинозитол-полифосфат-фосфатазная активность) [6, 7, 8].

KMT3B относится к семейству гистоновых метилтрансфераз, участвует в процессе метилирования гистона H3 в позиции 36 лизина (H3K36) и, рекрутируя РНК-полимеразу II (RNAP II), регулирует экспрессию генов [9]. Сам же белок рекрутирует в метилируемую область ДНК метилтрансферазу DNMT3B, повышающую степень метилирования межгенных обла-

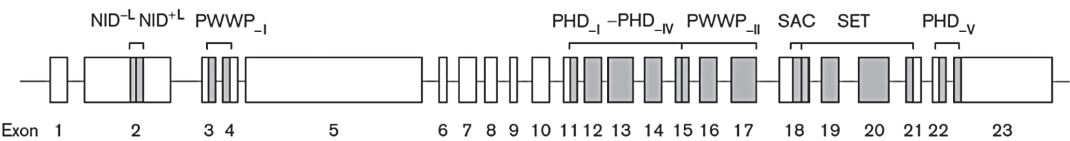


Рис. 1. Структура доменов гена *NSD1* [3].

Таблица 1

Спектр и встречаемость фенотипических проявлений при синдроме Сотоса

Частые (>90%)	Умеренно частые (>15%)
Характерный лицевой фенотип	Опережающий костный возраст
Гигантизм (детский)	Аномалии черепа на КТ/МРТ
Умственная отсталость	Сердечные аномалии
	Почечные аномалии
	Преэклампсия у матери во время беременности
	Судороги
	Сколиоз
	Неонатальная гипотония
	Гипермобильность суставов

Таблица 2

Заболевания с клинической картиной, схожей с синдромом Сотоса

Заболевание	Тип наследования, ген	Перекрывающиеся с синдромом Сотоса клинические проявления	Различающиеся с синдромом Сотоса клинические проявления
<i>Синдром Вивера-Смита</i> OMIM 277590	Аутосомно-доминантный, <i>EZH2</i>	характерный лицевой фенотип гигантизм макроцефалия сколиоз гипотония в младенческом возрасте	круглая форма лица без глазного гипертелоризма проблемы с суставами “хриплый” плач в младенчестве.
<i>Синдром Горлина-Гибсона</i> OMIM 617561	Аутосомно-доминантный, <i>EED</i>	специфический лицевой фенотип гигантизм макроцефалия гипотония в младенческом возрасте	небольшие отличия в лицевом фенотипе признаки, схожие с синдромом Вивера
SUZ12-ассоциированный гигантизм OMIM 618786	Аутосомно-доминантный, <i>SUZ12</i>	специфический лицевой фенотип гигантизм макроцефалия гипотония в младенческом возрасте (может проявляться смешанной центральной гипотонией / периферическим гипертонусом)	схожи с синдромом Вивера
<i>Синдром Видемана-Беквита</i> OMIM 130650	Аутосомно-доминантный, <i>CDKN1C</i>	гигантизм в младенческом возрасте в случае делеции всего гена <i>NSD1</i> синдром Сотоса становится фенотипом синдрома Видемана-Беквита	макроглоссия складки на мочке уха / спиральные ямки омфалоцеле висцеромегалия опухоли детского возраста, в т.ч. опухоль Вильмса
<i>Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля тип 1</i> OMIM 312870	X-сцепленный, <i>GPC3, GPC4</i>	пре- и постнатальный гигантизм умственная отсталость	полидактилия дополнительные соски диафрагмы прямых мышц живота воронкообразная деформация грудной клетки лицевой фенотип отличается
<i>Синдром Баннаяна-Райли-Рубалькабы</i> OMIM 158350	Аутосомно-доминантный, <i>PTEN</i>	макроцефалия схожий лицевой фенотип расстройства аутистического спектра	сосудистые мальформации гамартоматозные полипы дистального отдела подвздошной кишки и толстой кишки пигментированные пятна на стержне полового члена липомы повышенный риск рака щитовидной железы и груди
<i>Синдром ломкой X-хромосомы</i> OMIM 300624	X-сцепленный, <i>FMRI</i>	макроцефалия умственная отсталость лицевой фенотип	у больных мужчин часто встречаются большие уши макроорхизм после полового созревания
<i>Синдром Горлина-Гольца</i> OMIM 109400	Аутосомно-доминантный, <i>PTCH1, PTCH2, SUFU</i>	лицевой фенотип макроцефалия	развитие множественных кератоцист челюсти, часто начинающееся после 20-ти лет базальноклеточная карцинома обычно после 30-ти лет скелетные аномалии (например, раздвоение ребер или клиновидные позвонки)
<i>Синдром Малана</i> OMIM 614753	Аутосомно-доминантный, <i>NFIX</i>	лицевой фенотип сколиоз детский гигантизм умственная отсталость	более частые офтальмологические аномалии гигантизм часто присутствует после детского возраста

стей и увеличивая экспрессию активного участка гена (рис. 2) [10].

Высокий уровень экспрессии *NSD1* наблюдается в нормальном мозге, поджелудочной железе, органах гемопоэза (костный мозг и лимфоидная ткань), а также в органах мужской репродуктивной системы.

Патогенные изменения в гене *NSD1*, приводящие к его дисфункции, довольно специфичны для синдрома Сотоса, ранее их также относили к синдромам Вольфа-Хиршхорна и Вивера [3], однако последующие исследования показали иные причины этих синдромов [11]. Следует упомянуть, что гиперфункция *NSD1*, вызванная, в частности, его дупликацией, ведет к состоянию, называемому обратным синдромом Сотоса и характеризующемуся низким ростом, микроцефалией и умственной отсталостью [12, 13]. Транслокации с вовлечением гена *NSD1* выявлены при миелолейкозе и при раке молочной железы, эпигенетическая инактивация характерна для глиобластом и нейробластом [14, 15, 16].

Согласно данным Gene Reviews, более 100 выявленных патогенных мутаций в гене *NSD1* не кластеризуются в какие-либо горячие области и равномерно распределены по всему гену [2]. Выявляемость патогенных изменений в гене *NSD1* разнится от 35 до 90% в зависимости от исследования [17]. Тип детектируемых вариантов зависит от исследуемой популяции. Так для европейской популяции более характерны однонуклеотидные замены и делеции/инсерции длиной до нескольких пар оснований, тогда как в японской популяции протяженные делеции/инсерции составляют

до 55% [18]. В единичных случаях причинами развития синдрома могут служить транслокации [19].

Лаборатория эпигенетики ФГБНУ «МГНЦ» проводит молекулярную диагностику синдрома Сотоса. В данной работе представлены ее результаты с 2017 по 2021 год.

Материалы и методы

Материалом для исследования были образцы цельной периферической венозной крови пациентов с подозрением на синдром Сотоса. В исследование были включены дети, имеющие клинические проявления, характерные для синдрома Сотоса: избыточный рост (рост и/или окружность головы более 2SD), характерный лицевой фенотип (долichoцефальная форма черепа с выступающим высоким лбом, узкое, треугольной формы лицо, антимонголоидный разрез глаз) в сочетании с задержкой психоречевого развития. Все пациенты или их законные представители дали информированное согласие на участие в исследовании. Выборка составила 79 пациентов. Половой состав: 57% мальчиков и 43% девочек.

Выделение ДНК из биологического материала проводили методом селективной преципитации с использованием высоких концентраций солей (высаливание). Исследование мутационного профиля проводили методом высокопроизводительного полупроводникового параллельного секвенирования ДНК с использованием прибора Ion S5. Для подготовки библиотек целевых участков генома использовали метод, включающий амплификацию со специфических праймеров AmpliSeq

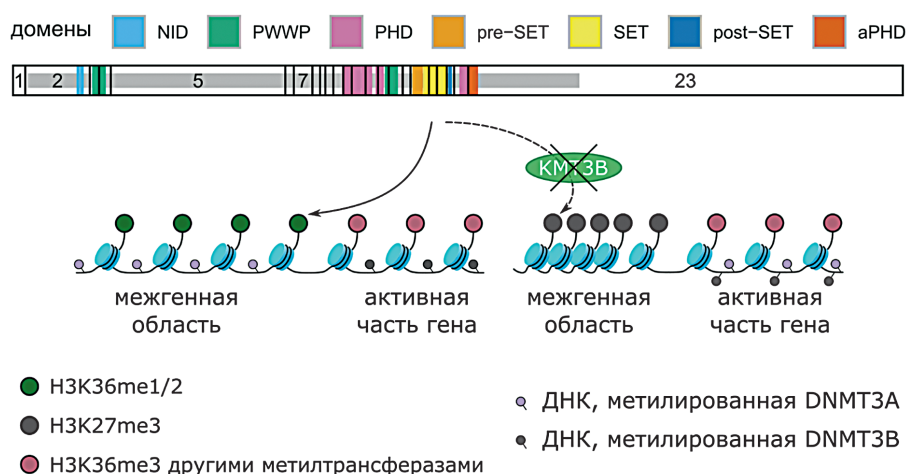


Рис. 2. Механизм работы KMT3B [10]. SET-домен метилирует H3K36me1/2 преимущественно в межгенных областях, позволяя рекрутировать DNMT3A и облегчая процесс метилирования до H3K36me3 другими метилтрансферазами, что в свою очередь позволяет рекрутировать DNMT3B в активные участки генов. Снижение каталитической активности KMT3B приводит к потере H3K36me2 и распространению H3K27me3 в межгенных областях и перераспределению DNMT3A-опосредованного метилирования в активные участки гена.

с использованием набора реактивов Ion AmpliSeq Library Kit 2.0 и кастомной панели праймеров, включающей экзоны и прилегающие к ним интронные участки генов *NSD1*, *NFIX*, *FMRI*, *FMRI-AS1*, *MECP2*, *CDKL5*, *FOXG1*, *UBE3A*, *CDKN1C*, *ZDHHC9*, *RPS6KA3*, *SLC9A6*, *RAI13*, *SHANK3*, *PAR1*, *PAR2*. Анализ результатов секвенирования проводили с использованием программного обеспечения в составе Torrent Suite (TMAP и TVC), ANNOVAR, Integrative Genomic Viewer и сборкой референсного генома GRCh37 (hg19).

Интерпретацию патогенности выявленных генетических вариантов проводили согласно отечественному руководству [20], а также с использованием программного обеспечения и базы данных VarSome.

Пациентам с выявленными патогенными или вероятно патогенными генетическими вариантами при возможности проводили анализ носительства мутации в ядерной семье методом секвенирования по Сэнгеру. У пациентов с отсутствием патогенных изменений по результатам NGS впоследствии проводили поиск протяженных делеций/дупликаций методом MLPA с использованием набора SALSA MLPA Probemix P026 на приборе Applied Biosystems 3500 и пробоподготовкой по протоколу производителя. Для анализа полученных данных использовали программное обеспечение Coffalyser.Net, рекомендованное производителем.

Результаты и обсуждение

Патогенные или вероятно патогенные генетические варианты методом высокопроизводительного по-

луповодникового параллельного секвенирования были обнаружены у 30 пациентов из 79, у 26 из них варианты выявлены в гене *NSD1*, подтверждая клинический диагноз синдрома Сотоса, у 4 пациентов выявлены варианты в гене *NFIX* (синдром Малана, также известный как синдром Сотоса тип 2). На втором этапе тестирования методом MLPA были выявлены протяженные делеции в гене *NSD1* у трех пациентов и у одного — в гене *NFIX* (табл. 3). Эффективность молекулярно-генетической диагностики составила 43%, что, по-видимому, объясняется сложностью клинической диагностики синдрома Сотоса: у 5 пациентов впоследствии были диагностированы и валидированы другие генетические синдромы, такие как синдром микродупликации хромосомы 15q11-q13.1 (OMIM: 608636), недостаточность D-бифункциального белка (OMIM: 261515), X-сцепленная умственная отсталость (OMIM: 300495), синдром множественных врожденных аномалий-гипотонии-судорог, тип 3 (OMIM: 615398) и дупликация района q21.3-q31.2 длинного плеча хромосомы 7.

Из 26 выявленных вариантов гена *NSD1* 18 были описаны впервые, одиннадцать являлись миссенс-заменами, 8 нуклеотидных замен приводили к возникновению преждевременного стоп-кодона, 3 были делециями и 4 — инсерциями со сдвигом рамки считывания.

Анализ выявленных в ходе выполнения работы вариантов показывает, что хотя не было выявлено «горячих точек» (рис. 3), что согласуется с имеющимися литературными данными [17], при стратификации по типу варианта картина меняется. NMD-мутации (варианты, приводящие к образованию стоп-кодона

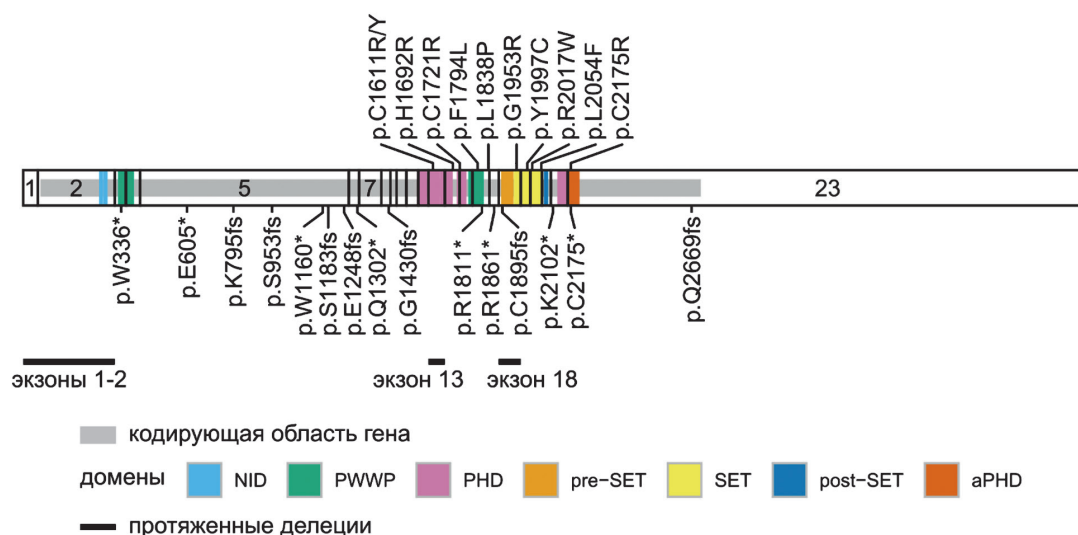


Рис. 3. Распределение выявленных патогенных или вероятно патогенных вариантов.

Выявленные патогенные и вероятно патогенные варианты генов *NSD1* и *NFIX*

Образец	Выявленный вариант нуклеотидной последовательности	Статус (n – описана впервые)
F104	NFIX:NM_001271043:exon2:c.G237A:p.W79*	патогенная
F111	NFIX:NM_001271043:exon2:c.502_503insGCCT:p.G168fs	патогенная
F157	NFIX:NM_001271043:exon6:c.C946T:p.Q316*	патогенная
I151	NFIX:NM_001271043:exon8:c.C1145G:p.T382R	вероятно патогенная
F256	NFIX: NM_002501.4 g.(?_013044852)_(013066928_?)del	патогенная
F173	NSD1:NM_022455:exon3:c.G1007A:p.W336*	патогенная (n)
F128	NSD1:NM_022455:exon5:c.G1813T:p.E605*	патогенная (n)
F61	NSD1:NM_022455:exon5:c.2383_2386del:p.K795fs	патогенная
I134	NSD1:NM_022455:exon5:c.2859dupT:p.S953fs,	патогенная
F153	NSD1:NM_022455:exon5:c.G3480A:p.W1160*	патогенная (n)
F102	NSD1:NM_022455:exon5:c.3549dupT:p.S1183fs	патогенная
I135	NSD1:NM_022455:exon5:c.3743delA:p.E1248fs	патогенная (n)
F110	NSD1:NM_022455:exon6:c.C3904T:p.Q1302*	патогенная (n)
F167	NSD1:NM_022455:exon8:c.4290_4291insCT:p.G1430fs	вероятно патогенная (n)
F100	NSD1:NM_022455:exon13:c.T4831C:p.C1611R	вероятно патогенная (n)
F29	NSD1:NM_022455:exon13:c.G4832A:p.C1611Y	вероятно патогенная (n)
F126	NSD1:NM_022455:exon14:c.A5075G:p.H1692R	вероятно патогенная (n)
F144	NSD1:NM_022455:exon15:c.T5161C:p.C1721R	вероятно патогенная (n)
F25	NSD1:NM_022455:exon16:c.T5380C:p.F1794L	вероятно патогенная (n)
F89	NSD1:NM_022455:exon16:c.C5431T:p.R1811*	патогенная
F165	NSD1:NM_022455:exon17:c.T5513C:p.L1838P	вероятно патогенная (n)
F155	NSD1:NM_022455:exon17:c.C5581T:p.R1861*	патогенная
F138	NSD1:NM_022455:exon18:c.5684dupG:p.C1895fs	патогенная (n)
F190	NSD1:NM_022455:exon18:c.G5857C:p.G1953R	вероятно патогенная
F131	NSD1:NM_022455:exon19:c.A5990G:p.Y1997C	вероятно патогенная
F156	NSD1:NM_022455:exon20:c.C6049T:p.R2017W	патогенная
F170	NSD1:NM_022455:exon21:c.C6160T:p.L2054F	вероятно патогенная (n)
F16	NSD1:NM_022455:exon22:c.A6304T:p.K2102*	патогенная (n)
F24	NSD1:NM_022455:exon23:c.T6525A:p.C2175*	вероятно патогенная (n)
F78	NSD1:NM_022455:exon23:c.T6523C:p.C2175R	вероятно патогенная (n)
F150	NSD1:NM_022455:exon23:c.8005delC:p.Q2669fs	патогенная (n)
F129	NSD1: NM_022455.5 g.(?_176640336)_(176642100_?)del	патогенная
F93	NSD1: NM_022455.5 g.(?_176616671)_(176619619_?)del	патогенная
F198	NSD1: NM_022455.5 g.(?_176492580)_(176495009_?)del	патогенная

Примечание: номера образцов даны согласно регистрации в коллекции лаборатории.

или сдвигу рамки считывания, ведущей к уничтожению транскриптов системой нонсенс-опосредованного распада мРНК или nonsense-mediated mRNA decay) распределены равномерно, однако миссенс-замены значимо чаще ($p = 0,0017$) группируются в участках функциональных доменов белка. Данный факт объясняет группировку миссенс-замен в области экзонов 13–22 (рис. 3), содержащей большую часть функционально значимых доменов белка, изменение аминокислотной последовательности которых с большей вероятностью приведет к нарушению функции KMT3B, в то же время мутации NMD нарушают синтез функционального белка вне зависимости от расположения в гене.

Помимо определения патогенных и вероятно патогенных вариантов, результатом данного исследования является характеристика ряда замен как вероятно доброкачественных (табл. 4).

5 из 7 представленных вариантов были обнаружены в образцах с выявленным патогенным или вероятно патогенным вариантом, что позволяет использовать для них критерий BP5 [20], оставшиеся 2 были обнаружены у здоровых родственников, что позволяет использовать для них критерий BS2 [20].

Заключение

Выявление описание новых патогенных и доброкачественных вариантов является важной частью развития диагностики наследственных синдромов, так как позволяет с большей точностью интерпретировать данные молекулярно-генетического тестирования, однако сложность диагностики синдрома Сотоса исключительно по клиническим признакам негативно сказывается на эффективности его диагностики даже с использованием современных методов анализа ДНК.

Благодарности. Высокопроизводительное параллельное секвенирование ДНК выполнено на оборудовании Центра коллективного пользования (ЦКП) «Геном» ФГБНУ «МГНЦ».

Литература

1. Asadi S. The Role of Mutations on Genes NSD1 and NFIX, In Sotos Syndrome. Clinical Research in Neurology. 2020;3(1):1-4.
2. Tatton-Brown K., Cole T.R.P., Rahman N. Sotos Syndrome. 2004 Dec 17 [updated 2019 Aug 1]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301652.
3. Douglas J., Hanks S., Temple I.K., Davies S., Murray A., Upadhyaya M., Tomkins S., Hughes H.E., Cole T.R., Rahman N. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. Am J Hum Genet. 2003 Jan;72(1):132-43. doi: 10.1086/345647.
4. Kurotaki N., Harada N., Yoshiura K., Sugano S., Niikawa N., Matsumoto N. Molecular characterization of NSD1, a human homologue of the mouse Nsd1 gene. Gene. 2001 Nov 28;279(2):197-204. doi: 10.1016/S0378-1119(01)00750-8.
5. Huang N., vom Baur E., Garnier J.M., Lerouge T., Vonesch J.L., Lutz Y., Chambon P., Losson R. Two distinct nuclear receptor interaction domains in NSD1, a novel SET protein that exhibits characteristics of both corepressors and coactivators. EMBO J. 1998 Jun 15;17(12):3398-412. doi: 10.1093/emboj/17.12.3398.
6. Rona G.B., Eleutherio E.C.A., Pinheiro A.S. PWWP domains and their modes of sensing DNA and histone methylated lysines. Biophys Rev. 2016 Mar;8(1):63-74. doi: 10.1007/s12551-015-0190-6.
7. Dillon S.C., Zhang X., Trievel R.C., Cheng X. The SET-domain protein superfamily: protein lysine methyltransferases. Genome Biol. 2005;6(8):227. doi: 10.1186/gb-2005-6-8-227.
8. Capili A.D., Schultz D.C., Rauscher III F.J., Borden K.L. Solution structure of the PHD domain from the KAP-1 corepressor: structural determinants for PHD, RING and LIM zinc-binding domains. EMBO J. 2001 Jan 15;20(1-2):165-77. doi: 10.1093/emboj/20.1.165.
9. Lucio-Eterovic A.K., Singh M.M., Gardner J.E., Veerappan C.S., Rice J.C., Carpenter P.B. Role for the nuclear receptor-binding SET domain protein 1 (NSD1) methyltransferase in coordinating lysine 36 methylation at histone 3 with RNA polymerase II function. Proc

Таблица 4

Выявленные вероятно доброкачественные варианты

Вариант	Частота по GnomAD	Причина отнесения к доброкачественным вариантам (n – описана впервые)
NSD1:NM_022455:exon5:c.C1561G:p.H521D	н/д	наличие патогенного варианта в образце (n)
NSD1:NM_022455:exon5:c.A4328G:p.N1443S	0,00003228	встретилась у здорового родственника
NM_022455:20_acc:-13	н/д	встретилась у здорового родственника (n)
NSD1:NM_022455:exon23:c.G7317A:p.L2439L	н/д	наличие патогенного варианта в образце (n)
NSD1:NM_022455:exon23:c.T7373C:p.L2458P	н/д	наличие патогенного варианта в образце (n)
NM_022455:c.*471G>A	н/д	наличие патогенного варианта в образце (n)
NM_022455:c.*3340T>C	0.0001	наличие патогенного варианта в образце

- Natl Acad Sci U S A. 2010 Sep 28;107(39):16952-7. doi: 10.1073/pnas.1002653107.
10. Tauchmann S., Schwaller J. NSD1: A Lysine Methyltransferase between Developmental Disorders and Cancer. *Life (Basel)*. 2021 Aug 25;11(9):877. doi: 10.3390/life11090877.
 11. Türkmen S., Gillesen-Kaesbach G., Meinecke P., Albrecht B., Neumann L.M., Hesse V., Palanduz S., Balg S., Majewski F., Fuchs S., Zschieschang P., Greiwe M., Mennicke K., Kreuz F.R., Dehmel H.J., Rodeck B., Kunze J., Tinschert S., Mundlos S., Horn D. Mutations in NSD1 are responsible for Sotos syndrome, but are not a frequent finding in other overgrowth phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2003 Nov;11(11):858-65. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201050.
 12. Dikow N., Maas B., Gaspar H., Kreiss-Nachtsheim M., Engels H., Kuechler A., Garbes L., Netzer C., Neuhaus T.M., Koehler U., Casteels K., Devriendt K., Janssen J.W., Jauch A., Hinderhofer K., Moog U. The phenotypic spectrum of duplication 5q35.2-q35.3 encompassing NSD1: is it really a reversed Sotos syndrome? *Am J Med Genet A*. 2013 Sep;161A(9):2158-66. doi: 10.1002/ajmg.a.36046.
 13. Bernhardt I.T., Gunn A.J., Carter P.J. Growth hormone treatment for short stature associated with duplication of the NSD1 Sotos syndrome gene. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021 Mar 5;2021:20-0033. doi: 10.1530/EDM-20-0033.
 14. Zhao Q., Caballero O.L., Levy S., Stevenson B.J., Iseli C., de Souza S.J., Galante P.A., Busam D., Leversha M.A., Chadalavada K., Rogers Y.H., Venter J.C., Simpson A.J., Strausberg R.L. Transcriptome-guided characterization of genomic rearrangements in a breast cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 10;106(6):1886-91. doi: 10.1073/pnas.0812945106.
 15. Wang G.G., Cai L., Pasillas M.P., Kamps M.P. NUP98-NSD1 links H3K36 methylation to Hox-A gene activation and leukaemogenesis. *Nat Cell Biol*. 2007 Jul;9(7):804-12. doi: 10.1038/ncb1608.
 16. Berdasco M., Roperio S., Setien F., Fraga M.F., Lapunzina P., Losson R., Alaminos M., Cheung N.K., Rahman N., Esteller M. Epigenetic inactivation of the Sotos overgrowth syndrome gene histone methyltransferase NSD1 in human neuroblastoma and glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 22;106(51):21830-5. doi: 10.1073/pnas.0906831106.
 17. Faravelli F. NSD1 mutations in Sotos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005 Aug 15;137C(1):24-31. doi: 10.1002/ajmg.c.30061.
 18. Visser R., Shimokawa O., Harada N., Niikawa N., Matsumoto N. Non-hotspot-related breakpoints of common deletions in Sotos syndrome are located within destabilised DNA regions. *J Med Genet*. 2005 Nov;42(11):e66. doi: 10.1136/jmg.2005.034355.
 19. Waggoner D.J., Raca G., Welch K., Dempsey M., Anderes E., Ostrovskaya I., Alkhateeb A., Kamimura J., Matsumoto N., Schaeffer G.B., Martin C.L., Das S. NSD1 analysis for Sotos syndrome: insights and perspectives from the clinical laboratory. *Genet Med*. 2005 Oct;7(8):524-33. doi: 10.1097/01.GIM.0000178503.15559.d3.
 20. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А., Афанасьев А.А., Залкляминская Е.В., Ребриков Д.В., Савостьянов К.В., Глотов А.С., Костарева А.А., Павлов А.Е., Голубенко М.В., Поляков А.В., Куцев С.И. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика. 2019;18(2):3-23
 - R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 20301652.
 3. Douglas J., Hanks S., Temple I.K., Davies S., Murray A., Upadhyaya M., Tomkins S., Hughes H.E., Cole T.R., Rahman N. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2003 Jan;72(1):132-43. doi: 10.1086/345647.
 4. Kurotaki N., Harada N., Yoshiura K., Sugano S., Niikawa N., Matsumoto N. Molecular characterization of NSD1, a human homologue of the mouse Nsd1 gene. *Gene*. 2001 Nov 28;279(2):197-204. doi: 10.1016/s0378-1119(01)00750-8.
 5. Huang N., vom Baur E., Garnier J.M., Lerouge T., Vonesch J.L., Lutz Y., Chambon P., Losson R. Two distinct nuclear receptor interaction domains in NSD1, a novel SET protein that exhibits characteristics of both corepressors and coactivators. *EMBO J*. 1998 Jun 15;17(12):3398-412. doi: 10.1093/emboj/17.12.3398.
 6. Rona G.B., Eleutherio E.C.A., Pinheiro A.S. PWWP domains and their modes of sensing DNA and histone methylated lysines. *Biophys Rev*. 2016 Mar;8(1):63-74. doi: 10.1007/s12551-015-0190-6.
 7. Dillon S.C., Zhang X., Trievel R.C., Cheng X. The SET-domain protein superfamily: protein lysine methyltransferases. *Genome Biol*. 2005;6(8):227. doi: 10.1186/gb-2005-6-8-227.
 8. Capili A.D., Schultz D.C., Rauscher III F.J., Borden K.L. Solution structure of the PHD domain from the KAP-1 corepressor: structural determinants for PHD, RING and LIM zinc-binding domains. *EMBO J*. 2001 Jan 15;20(1-2):165-77. doi: 10.1093/emboj/20.1.165.
 9. Lucio-Eterovic A.K., Singh M.M., Gardner J.E., Veerappan C.S., Rice J.C., Carpenter P.B. Role for the nuclear receptor-binding SET domain protein 1 (NSD1) methyltransferase in coordinating lysine 36 methylation at histone 3 with RNA polymerase II function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 28;107(39):16952-7. doi: 10.1073/pnas.1002653107.
 10. Tauchmann S., Schwaller J. NSD1: A Lysine Methyltransferase between Developmental Disorders and Cancer. *Life (Basel)*. 2021 Aug 25;11(9):877. doi: 10.3390/life11090877.
 11. Türkmen S., Gillesen-Kaesbach G., Meinecke P., Albrecht B., Neumann L.M., Hesse V., Palanduz S., Balg S., Majewski F., Fuchs S., Zschieschang P., Greiwe M., Mennicke K., Kreuz F.R., Dehmel H.J., Rodeck B., Kunze J., Tinschert S., Mundlos S., Horn D. Mutations in NSD1 are responsible for Sotos syndrome, but are not a frequent finding in other overgrowth phenotypes. *Eur J Hum Genet*. 2003 Nov;11(11):858-65. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201050.
 12. Dikow N., Maas B., Gaspar H., Kreiss-Nachtsheim M., Engels H., Kuechler A., Garbes L., Netzer C., Neuhaus T.M., Koehler U., Casteels K., Devriendt K., Janssen J.W., Jauch A., Hinderhofer K., Moog U. The phenotypic spectrum of duplication 5q35.2-q35.3 encompassing NSD1: is it really a reversed Sotos syndrome? *Am J Med Genet A*. 2013 Sep;161A(9):2158-66. doi: 10.1002/ajmg.a.36046.
 13. Bernhardt I.T., Gunn A.J., Carter P.J. Growth hormone treatment for short stature associated with duplication of the NSD1 Sotos syndrome gene. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021 Mar 5;2021:20-0033. doi: 10.1530/EDM-20-0033.
 14. Zhao Q., Caballero O.L., Levy S., Stevenson B.J., Iseli C., de Souza S.J., Galante P.A., Busam D., Leversha M.A., Chadalavada K., Rogers Y.H., Venter J.C., Simpson A.J., Strausberg R.L. Transcriptome-guided characterization of genomic rearrangements in a breast cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 10;106(6):1886-91. doi: 10.1073/pnas.0812945106.
 15. Wang G.G., Cai L., Pasillas M.P., Kamps M.P. NUP98-NSD1 links H3K36 methylation to Hox-A gene activation and leukaemogenesis. *Nat Cell Biol*. 2007 Jul;9(7):804-12. doi: 10.1038/ncb1608.

References

1. Asadi S. The Role of Mutations on Genes NSD1 and NFIX, In Sotos Syndrome. *Clinical Research in Neurology*. 2020;3(1):1-4.
2. Tatton-Brown K., Cole T.R.P., Rahman N. Sotos Syndrome. 2004 Dec 17 [updated 2019 Aug 1]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon

16. Berdasco M., Roper S., Setien F., Fraga M.F., Lapunzina P., Losson R., Alaminos M., Cheung N.K., Rahman N., Esteller M. Epigenetic inactivation of the Sotos overgrowth syndrome gene histone methyltransferase NSD1 in human neuroblastoma and glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Dec 22;106(51):21830-5. doi: 10.1073/pnas.0906831106.
17. Faravelli F. NSD1 mutations in Sotos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005 Aug 15;137C(1):24-31. doi: 10.1002/ajmg.c.30061.
18. Visser R., Shimokawa O., Harada N., Niikawa N., Matsumoto N. Non-hotspot-related breakpoints of common deletions in Sotos syndrome are located within destabilised DNA regions. *J Med Genet*. 2005 Nov;42(11):e66. doi: 10.1136/jmg.2005.034355.
19. Waggoner D.J., Raca G., Welch K., Dempsey M., Anderes E., Ostrovskaya I., Alkhateeb A., Kamimura J., Matsumoto N., Schaeffer G.B., Martin C.L., Das S. NSD1 analysis for Sotos syndrome: insights and perspectives from the clinical laboratory. *Genet Med*. 2005 Oct;7(8):524-33. doi: 10.1097/01.GIM.0000178503.15559.d3.
20. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslennikov A.B., Stepanov V.A., Afanasyev A.A., Zaklyazminskaya E.V., Rebrikov D.V., Savostianov K.V., Glotov A.S., Kostareva A.A., Pavlov A.E., Golubenko M.V., Polyakov A.V., Kutsev S.I. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh posledovatel'nosti DNK cheloveka, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) (redaktsiya 2018, versiya 2) [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2)]. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]*. 2019; 18(2): 3-24 (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.02.3-24>.