

# Случай синдрома Барайтсера-Винтера, обусловленный мутацией p.Ile136Val в гене ACTB

Гусина А.А.<sup>1</sup>, Куликова С. Л.<sup>2</sup>, Кулак В.Д.<sup>1</sup>, Гусина Н.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Республика Беларусь 220053, г. Минск, ул. Орловская, 66, корп.9.

<sup>2</sup> — Республиканский центр неврологии и нейрохирургии, Республика Беларусь, 220114, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 24

**Введение.** Синдром Барайтсера-Винтера (BWCFF) – очень редкое аутосомно-доминантное наследственное заболевание, обусловленное мутациями в генах *ACTB* и *ACTG1*. Практически все известные случаи этого заболевания обусловлены миссенс-мутациями в генах *ACTB* и *ACTG1*, возникшими *de novo*. В этой работе представлен новый случай синдрома BWCFF, обусловленный мутацией p.Ile136Val в гене *ACTB*.

**Пациенты и методы.** Пробанд – мальчик 6 лет 8 месяцев, из двойни. Фенотип пациента анализировали с использованием приложения Face2Gene. Пробанду и всем членам его семьи проведено секвенирование 1-4 экзонов и прилежащих интронных последовательностей гена *ACTB*.

**Результаты.** У пробанда отмечены характерные симптомы BWCFF: постнатальная пограничная микроцефалия, специфические дизморфии, колобомы радужной оболочки обоих глаз, короткая шея с крыловидными складками, эпилепсия, врожденный порок сердца. В отличие от большинства случаев синдрома у пациента отсутствовали задержка интеллектуального развития, а также грубые изменения коры или других структур головного мозга. В результате секвенирования экзонов гена *ACTB* у пациента была выявлена замена с.406A>G (p.Ile136Val, rs1554329352) в гетерозиготном состоянии. У родителей пробанда и здоровых сибсов мутация не была обнаружена.

**Заключение.** Использование современных технологий фенотипирования позволило предположить клинический диагноз, провести эффективный целенаправленный поиск мутаций в гене *ACTB* и диагностировать новый случай синдрома BWCFF.

**Ключевые слова:** синдром Барайтсера-Винтера, мутации в гене *ACTB*.

**Для цитирования:** Гусина А.А., Куликова С. Л., Кулак В.Д., Гусина Н.Б. Случай синдрома Барайтсера-Винтера, обусловленный мутацией p.Ile136Val в гене *ACTB*. *Медицинская генетика* 2019; 18(5): 44-50.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2019.05.44-50

**Автор для корреспонденции:** Гусина Ася Александровна, e-mail: asya.gusina@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 21.05.2019

## New case of Baraitzer-Winter Cerebrofrontofacial syndrome due to p.Ile136Val mutation in *ACTB* gene

Gusina A.A.<sup>1</sup>, Kulikova S.L.<sup>2</sup>, Kulak V.D.<sup>1</sup>, Gusina N.B.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — The Mother and Child National Research Center, Orlovskaya street, 66, build 9, 220053, Minsk, Belarus.

<sup>2</sup> — Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, 24 F. Skoriny, 220114, Minsk, Belarus

**Introduction** Baraitzer-Winter Syndrome (BWCFF) is a very rare autosomal dominant hereditary disease caused by mutations in the *ACTB* and *ACTG1* genes. Almost all known cases of this disease are caused by *de novo* missense mutations in the *ACTB* and *ACTG1*. In this paper we present a new case of BWCFF syndrome, due to p.Ile136Val mutation in the *ACTB* gene.

**Patients and methods.** Proband — a boy, 6 years 8 months, out of twins. The patient's phenotype was analyzed using the Face2Gene application. Direct sequencing of 1-4 exons and the adjacent intron sequences of the *ACTB* gene was performed in proband and all members of his family.

**Results.** The proband has characteristic symptoms of BWCFF: postnatal borderline microcephaly, facial dysmorphism, iris colobomas of both eyes, short, webbed neck, epilepsy, congenital heart defect. Unlike most cases of the syndrome the patient does not have developmental delay and gross changes in the cortex or other structures of the brain. *ACTB* gene sequencing resulted in detection of heterozygous missense mutation p.406A>G (p.Ile136Val, rs1554329352) in proband. This mutation was not found in his parents and healthy siblings.

**Conclusion** The use of modern phenotyping technologies allowed us to suggest the correct clinical diagnosis, to conduct an effective targeted search for mutations in the *ACTB* gene and diagnose a new case of BWCFF syndrome.

**Key words:** Baraitzer-Winter cerebrofrontofacial syndrome, *ACTB* gene mutations.



тронных последовательностей гена *ACTB*. Амплификация экзонов гена проводилась с использованием олигонуклеотидных праймеров, предложенных Di Donato и соавт. [13].

## Результаты и обсуждение

Наиболее значимые клинические признаки синдрома BWCFF, описанные в литературе [5, 11], и обнаруженные у пробанда, суммированы в **таблице**.

### Черепно-лицевые дизморфии

Для синдрома BWCFF характерны гипертелоризм и врожденный немиепатический птоз, которые при-

сутствуют практически у всех лиц с этим синдромом, в том числе и у нашего пациента. Частыми признаками являются выступающий метопический шов, арковидные брови, длинные глазные щели, антимонгоloedный разрез глаз, короткий нос, с вывернутыми клепреди ноздрями и широким кончиком, длинный фильтр, макростомия, тонкая верхняя и выступающая нижняя губа, микро- и ретрогнатия, высокое арковидное небо, развернутые кзади маленькие диспластичные уши [5, 11]. Все эти черты были отмечены у пробанда. Большинство дизморфий было выявлено при рождении; птоз и выступающий метопический шов - при осмотре в возрасте 1 года 8 месяцев. Тем не менее, в силу неосведомленности врачей об этом редком синдроме предположить правильный диагноз удалось лишь после применения современных технологий фенотипирования.

Таблица

Клинические признаки синдрома BWCFF

| Признаки                                                                         | Пробанд |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Присутствуют более чем у 80% пациентов                                           |         |
| Задержка интеллектуального развития/умственная отсталость (от легкой до тяжелой) | -       |
| Тригоноцефалия/выступающий метопический шов                                      | +       |
| Гипертелоризм/телекант                                                           | +       |
| Птоз                                                                             | +       |
| Арковидные брови                                                                 | +       |
| Присутствуют более чем у 50% пациентов                                           |         |
| Пахигирия /лиссэнцефалия                                                         | -       |
| Эпилепсия                                                                        | +       |
| Длинные глазные щели                                                             | +       |
| Короткий нос, вывернутые вперед ноздри, широкий кончик носа, длинный фильтр      | +       |
| Тонкая верхняя губа, выступающая нижняя губа                                     | +       |
| Диспластичные уши                                                                | +       |
| Короткая шея с крыловидными складками                                            | +       |
| Присутствуют менее чем у 50% пациентов                                           |         |
| Постнатальная микроцефалия                                                       | +/-     |
| Агенезия/утолщение мозолистого тела                                              | -       |
| Колобома радужной оболочки                                                       | +       |
| Микрофтальмия                                                                    | -       |
| Эпикант, частичное отсутствие ресниц верхнего века                               | +       |
| Расщелина губы/неба                                                              | -       |
| Глухота                                                                          | -       |
| Низкорослость                                                                    | -       |
| Кифоз/сколиоз                                                                    | -       |
| Затруднение разгибания в коленных и локтевых суставах                            | -       |
| ВПС                                                                              | +       |

### Нервная система

Задержка интеллектуального развития и трудности с обучением характерны для большинства пациентов с синдромом BWCFF [3—12]. Пахигирия и другие пороки мозга, которые описывают у 60—70% пациентов с синдромом BWCFF, чаще у лиц с мутациями в гене *ACTG1* [13], как правило, сопровождаются развитием умственной отсталости, степень выраженности которой коррелирует с тяжестью порока. Формирование пороков мозга при синдроме BWCFF обусловлено нарушением миграции нейронов и затрагивает обычно передние отделы [6]. Фронтальная или перисильвиальная пахигирия встречается чаще всего. Описаны также случаи лиссэнцефалии/агирии, аномалии мозолистого тела (укорочение, утолщение, гипоплазия или отсутствие). Инфратенториальные структуры обычно не изменены [5, 11].

Умственное развитие описываемого пациента соответствует возрасту, мальчик испытывает трудности с произношением звуков. При магнитно-резонансной томографии головного мозга у ребёнка обнаружили признаки незавершенной ротации левого гиппокампа — такие изменения не упоминаются ни в одном из доступных нам описаний пациентов с синдромом BWCFF, что очевидно связано с небольшим числом случаев синдрома и преобладанием тяжелых пороков мозга у этих лиц. Однако грубых изменений со стороны коры или других структур головного мозга у нашего пациента не выявлено, что объясняет отсутствие задержки интеллектуального развития.

Структурные изменения в головном мозге также ассоциированы с развитием эпилепсии, которая возникает примерно у 50% лиц с синдромом BWCFF. Возраст манифестации судорог может быть различным, однако в среднем составляет 5-6 лет [8]. В данном случае у ре-

бенка появились серийные миоклонические приступы в виде кивков в период пробуждения возрасте 5 лет. Первоначально судороги возникали 1–2 раза в неделю, затем стали ежедневными. На фоне терапии препаратами вальпроевой кислоты, левитирацетамом, этосуксимидом приступы стали менее интенсивными, однако не купировались полностью. При проведении электроэнцефалографии во время ночного сна зарегистрирована эпилептиформная активность в виде высокоамплитудных пик-даблпик волновых разрядов с амплитудным акцентом на лобно-височные отведения без четкой латерализации, индексом выше среднего, возрастающая по индексу и продолжительности в утреннее время. Определение морфологического субстрата эпилепсии у нашего пациента затруднительно. Нарушение ротации гиппокампа описывают у 30–50% пациентов с эпилепсией, а также у лиц с агенезией мозолистого тела, при генетических аномалиях, ассоциированных с нейropsychическими заболеваниями, включая расстройства аутистического спектра и шизофрению [14]. Однако и у здоровых людей этот признак встречается нередко: в 9–24% случаев [15]. Незавершенная ротация левого гиппокампа встречается чаще, чем правого, что связано с особенностями эмбрионального развития мозга, в процессе которого дифференцировка правого гиппокампа завершается быстрее, чем левого. Эти области коры характеризуются асимметрией не только темпов эмбриогенеза, но и функций: с правым гиппокампом в большей степени связано запоминание различных мест на местности (навигация), а левый гиппокамп играет важнейшую роль в эпизодической (автобиографической) памяти. Таким образом, нельзя однозначно утверждать, что незавершенная ротация левого гиппокампа, описанная у нашего пациента, является причиной развития у него эпилепсии. Однако очевидно, что само нарушение формирования гиппокампа в этом случае — признак нарушения дифференцировки коры головного мозга и повышенной чувствительности мозга к различным патологическим воздействиям, в том числе эпилептогенным.

Судорожный синдром при синдромом BWCFF, как правило, оказывается резистентным к терапии, что мы отметили и у нашего пациента. Другие изменения со стороны нервной системы, описанные у пациентов с BWCFF — генерализованная гипотония, спастичность нижних конечностей, тяжелая прогрессирующая дистония [5, 11].

Микроцефалию обычно умеренную, возникшую в постнатальном периоде, описывают у 50% лиц с синдромом BWCFF. У некоторых пациентов с лиссэнцефалией/агирией и мутациями в генах *ACTG1* и *ACTB* отмечена тяжелая микроцефалия [16]. У нашего паци-

ента окружность головы при рождении соответствовала 50-му центиллю для срока гестации, но затем стабильно не превышала 3-го центиля, что было расценено нами как пограничная микроцефалия.

### *Орган зрения*

Одно- или двустороннюю колобому радужной оболочки, иногда в сочетании с колобомой сетчатки обнаруживают у трети пациентов с синдромом BWCFF. В нашем случае также выявлены колобомы радужной оболочки обоих глаз. Кроме того описаны колобома века, микрофтальмия, страбизм, катаракта, глаукома, миопия, смещение зрачка [5, 7].

### *Орган слуха*

У трети пациентов с синдромом BWCFF1 [5] и у 83% лиц с синдромом BWCFF2 [17] снижен слух, и с возрастом нейросенсорная тугоухость прогрессирует [11]. Механизмы, определяющие развитие нарушений слуха при синдроме BWCFF не ясны, однако в исследованиях на животных было показано, что цитоплазматические актины играют важнейшую роль в осуществлении функций стереоцилий волосковых клеток кортиева органа [16]. У описываемого пациента слух, по мнению родителей, не снижен, однако, аудиометрия не проводилась.

### *Костно-мышечная система*

Умеренная или значительная низкорослость является частым признаком синдрома у взрослых, однако рост обсуждаемого пациента соответствует возрастной норме. Весьма типичным симптомом является короткая шея нередко с крыловидными складками [11]. Примечательно, что в описываемом случае этот признак был очевиден уже в первом триместре беременности. Увеличение воротникового пространства у некоторых плодов с синдромом BWCFF отмечено также Verloes с соавт. [5]. Птериgiumы при синдроме BWCFF можно выявить не только в области ключиц, но и в коленных и локтевых суставах. Короткая шея с птериgiumом и порок сердца — значимые клинические признаки синдрома Нунан, который всегда рассматривают в качестве дифференциального диагноза у пациентов с синдромом BWCFF, в том числе и в нашем случае. Грудная клетка лиц с синдромом BWCFF нередко деформирована, соски широко расставлены, гипопластичны, что мы наблюдали у нашего пациента, иногда инвертированы. Встречается атрофия мышц плеча различной степени выраженности. У некоторых пациентов формируется необычная поза с повернутыми вперед плечами и согнутыми локтевыми и коленными суставами [5]. Камптодактилия и клинодактилия — не типичные находки, но у нашего пациента мы отме-

тили клинодактилию пятого пальца обеих кистей. Большие пальцы стоп часто широкие, редко удвоены. Нечасто встречается эквиноварусная деформация стопы [11]. В описываемом случае стопы мальчика не изменены.

## Сердечно-сосудистая система

Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы выявляют примерно у трети лиц с синдромом BWCFF [11]. Наиболее частая аномалия — персистирующий артериальный проток, также описаны дефекты перегородок. Такие пороки (открытый Боталлов проток и множественные дефекты межпредсердной перегородки) были обнаружены у нашего пациента при рождении и потребовали хирургической коррекции. Редкими находками являются бicuspidальный аортальный клапан, стеноз аортального клапана, недостаточность митрального и трикуспидального клапанов.

## Мочеполовая система

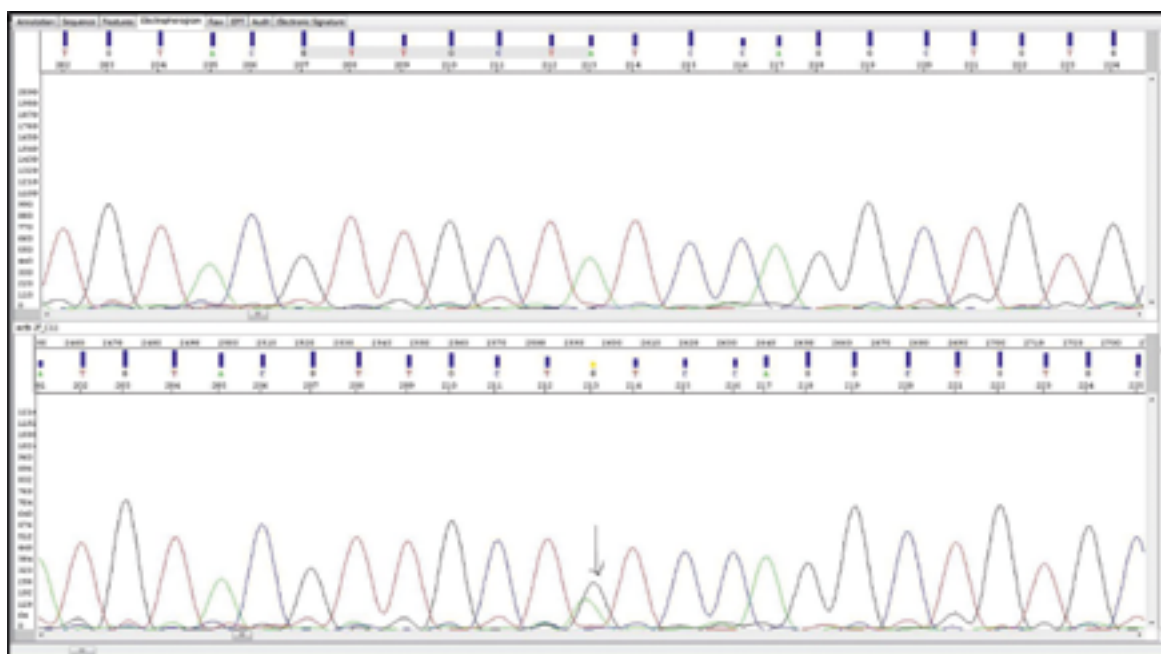
Спектр пороков мочеполовой системы при BWCFF включает гидронефроз, как правило, двусторонний, эктопию почки, удвоение почки, крипторхизм [5, 11]. У нашего пациента выявлена калликопиелэктазия слева, показатели азотовыделительной функции почек и общего анализа мочи не изменены.

В целом наличие пороков внутренних органов более характерно для пациентов с синдромом BWCFF 1, чем для лиц с синдромом BWCFF 2 [6].

Клинические проявления синдрома BWCFF не обнаруженные в данном случае, но описанные в литературе включают: пупочные и паховые грыжи, опухоли кроветворной системы, частичный дефицит гормона роста [5, 9—11].

В результате секвенирования экзонов гена *ACTB* у пробанда была выявлена мутация с.406A>G (p.Ile136Val), rs1554329352. У родителей и здоровых сибсов пациента мутация не была обнаружена. Результаты секвенирования показаны на **рисунке**.

Мутация p.Ile136Val в гене *ACTB* отсутствует контрольных выборках «1000 геномов», ESP6500 и ExAC, однако зарегистрирована в базах данных dbSNP и ClinVar как вариант с неопределенной клинической значимостью. По сведениям, размещенным в ClinVar, замена p.Ile136Val была выявлена у лица африканского происхождения с наследственным заболеванием, которое не было определено заявителями как синдром BWCFF. Подробное описание фенотипа пациента в базе данных отсутствует, однако, отмечены задержка роста и интеллектуального развития, дизморфии, изменения на МРТ, эпилепсия, патология глаз. Мы полагаем, что с учетом наших наблюдений мутация



Результаты секвенирования 3-4 экзонов гена *ACTB* у пробанда (нижняя дорожка) и его матери (верхняя дорожка). Мутация с.406A>G показана стрелкой.

p.Ile136Val может быть классифицирована как вероятно патогенная [18].

В открытых базах данных и доступных авторам источниках литературы описано 60 патогенных, вероятно патогенных мутаций и вариантов с неопределенной клинической значимостью в гене *ACTB*. При синдроме BWCFF 1 наиболее частыми являются изменения в кодоне 196 (p.Arg196His и p.Arg196Cys), которые обнаружили у 39,5% пациентов [5–12]. Более чем у одного пациента с синдромом BWCFF 1 выявлены мутации p.Gly74Ser, p.Thr120Ile и p.Arg183Trp. Практически все мутации в гене *ACTB* при синдроме BWCFF 1 сосредоточены во втором и третьем экзонах гена [5].

Мутации в гене *ACTB* приводят к развитию не только синдрома BWCFF. Мутация p. R183W в гене *ACTB* является также причиной синдрома дистонии-глухоты [19]. В 2017 г. Cuvertino с соавт. описали новый синдром с задержкой развития, умственной отсталостью, множественными врожденными пороками развития и характерными дизморфиями, обусловленный гетерозиготными мутациями потери функции (loss-of function mutation) в гене *ACTB* [20]. В 2018 г. Palumbo с соавт. сообщили, что гаплонедостаточность гена *ACTB* определяет и клинические проявления синдрома микроделений 7p22.1 [21]. Тогда же Latham и соавт. опубликовали статью о том, что мутации в 3'-кодирующей части гена *ACTB* являются причиной заболевания, названного ими синдромом *ACTB*-ассоциированной тромбоцитопении-микроцефалии (*ACTB*-associated Thrombocytopenia Microcephaly Syndrome, *ACTB*-TMS) [2]. Cai с соавт. в 2017 г. обнаружили доминантные соматические мутации в гене *ACTB*, возникшие в постзиготной стадии развития эмбриона, у лиц с невусом Беккера и синдромом невуса Беккера [22].

В гене *ACTG1* описано и зарегистрировано в открытых базах данных 57 патогенных, вероятно патогенных мутаций и вариантов с неопределенной клинической значимостью. У лиц с синдромом BWCFF 2 мутации распределены по всем экзонам гена и образуют три кластера Met153-Ser155, Arg254-Arg256 и Glu334-Arg335 [6]. Мутации в гене *ACTG1* ассоциируются также с изолированной несиндромной глухотой [19] и коллобомой глазного яблока [23].

### Заключение

Синдром BWCFF — крайне редкое наследственное заболевание, которое трудно диагностировать клинически даже при наличии таких характерных симптомов, как в описываемом случае. Использование современных технологий фенотипирования с компьютерным анализом изображения позволило нам предположить

правильный клинический диагноз, провести эффективный целенаправленный поиск мутаций в гене *ACTB* и диагностировать новый случай синдрома BWCFF 1.

*Авторы выражают искреннюю признательность за сотрудничество родителям пациента.*

*Авторы выражают благодарность Наталии Ди Донато за просмотр статьи и полезные советы, которые были учтены при ее доработке.*

### Список литературы

1. Дугина В.Б., Шагиева Г.С., Хромова Н.В. и др. Изоформы актина и неопластическая трансформация. *Успехи молекулярной онкологии*. 2017; 4(1): 8–16. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-1-8-16.
2. Latham S.L., Ehmk N., Reinke P.Y.A. et al. Variants in exons 5 and 6 of *ACTB* cause syndromic thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2018; 9: 4250. doi: 10.1038/s41467-018-06713-0.
3. Baraitser M., Winter R.M. Iris coloboma, ptosis, hypertelorism, and mental retardation: a new syndrome. *Med Genet*. 1988; 25(1): 41–3.
4. Rivière J.-B., van Bon B.W.M., Hoischen A. et al. De novo mutations in the actin genes *ACTB* and *ACTG1* cause Baraitser-Wintersyndrome. *Nat Genet*. 2012; 44(4): 440–444. doi: 10.1038/ng.1091.
5. Verloes A., Di Donato N., Masliah-Planchon J. et al. Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome: delineation of the spectrum in 42 cases. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23: 292–301. doi: 10.1038/ejhg.2014.95.
6. Di Donato N., Kuechler A., Vergano S. et al. Update on the *ACTG1*-associated Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016; 170(10): 2644–51. doi: 10.1002/ajmg.a.37771.
7. Rall N., Leon A., Gomez R. et al. New ocular finding in Baraitser-Winter syndrome (BWS). *Eur J Hum Genet*. 2018; 61(1): 21–23. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.006.
8. Ying Sun, Xuehua Shen, Qiubo Li et al. Child with cerebral malformations and epilepsy. *International Journal of Neuroscience*. 2018; 128(9): 881–885. doi: 10.1080/00207454.2018.1433177.
9. Chentli F., Zellagui H. Baraitser and Winter syndrome with growth hormone deficiency. *J. Pediatr. Neurosci*. 2014; 9(3): 257–9. doi: 10.4103/1817-1745.147583.
10. Cianci P., Fazio G., Casagrande S. et al. Acute myeloid leukemia in Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(2): 546–549. doi: 10.1002/ajmg.a.38057.
11. Yates T.M., Turner C.L., Firth H.V. et al. Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome. *Clin. Genet*. 2017; 92(1): 3–9. doi: 10.1111/cge.12864.
12. Kemerley A., Sloan C., Pfeifer W. et al. A novel mutation in *ACTG1* causing Baraitser-Winter syndrome with extremely variable expressivity in three generations. *Ophthalmic Genet*. 2017; 38(2): 152–156. doi: 10.3109/13816810.2016.1164196.
13. Di Donato N., Rump A., Koenig R. et al. Severe forms of Baraitser-Winter syndrome are caused by *ACTB* mutations rather than *ACTG1* mutations. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22: 179–183. doi: 10.1038/ejhg.2013.130.
14. Cury C., Toro R., Cohen F., et al. Incomplete hippocampal inversion: A comprehensive MRI study of over 2000 subjects. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2015; 9: 160. doi:10.3389/fnana.2015.00160.
15. Rossi M.A. The malrotated hippocampal formation: how often must we judge function by shape? *Epilepsy Currents*. 2017; 17(2): 88–90. doi:10.5698/1535-7511.17.2.88.
16. Patrinostr X., Roy P., Lindsay A. et al. Essential nucleotide- and protein-dependent functions of Actb/β-actin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(31): 7973–7978. doi: 10.1073/pnas.1807895115.
17. Lee C., Jang J., Jin H. A novel missense mutation in the *ACTG1* gene in a family with congenital autosomal dominant deafness: A case report. *Molecular Medicine Reports*. 2018; 17: 7611–7617. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8837>.

18. Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б. и др. Руководство по интерпретации данных, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS). *Медицинская генетика*. 2017;16(7):4-17.
19. Skogseid I.M., Røsbj O., Konglund A. et al. Dystonia-deafness syndrome caused by ACTB p.Arg183Trp heterozygosity shows striatal dopaminergic dysfunction and response to pallidal stimulation. *J Neurodev Disord*. 2018; 10(1): 17. doi:10.1186/s11689-018-9235-z.
20. Cuvertino S., Stuart H.M., Chandler K.E. et al. ACTB loss-of-function mutations result in a pleiotropic developmental disorder. *Am J Hum Genet*. 2017; 101: 1021-1033. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.11.006.
21. Palumbo O., Accadia M., Palumbo P. et al. Refinement of the critical 7p22.1 deletion region: Haploinsufficiency of ACTB is the cause of the 7p22.1 microdeletion-related developmental disorders. 2018; 61(5): 248-252. doi:/10.1016/j.ejmg.2017.12.008
22. Cai E.D., Sun B.K., Chiang A. et al. Postzygotic mutations in beta-actin are associated with Becker's nevus and Becker's nevus syndrome. *J Invest Dermatol*. 2017; 137, 1795-1798. doi: 10.1016/j.jid.2017.03.017.
23. Rainger J., Williamson K.A., Soares D.C. et al. A recurrent de novo mutation in ACTG1 causes isolated ocular coloboma. *Hum Mutat*. 2017; 38(8): 942-946. doi: 10.1002/humu.23246.
24. Cianci P., Fazio G., Casagrande S. et al. Acute myeloid leukemia in Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(2): 546-549. doi: 10.1002/ajmg.a.38057.
25. Yates T.M., Turner C.L., Firth H.V. et al. Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome. *Clin. Genet*. 2017; 92(1): 3-9. doi: 10.1111/cge.12864.
26. Kemerley A., Sloan C., Pfeifer W. et al. A novel mutation in ACTG1 causing Baraitser-Winter syndrome with extremely variable expressivity in three generations. *Ophthalmic Genet*. 2017; 38(2): 152-156. doi: 10.3109/13816810.2016.1164196.
27. Di Donato N., Rump A., Koenig R. et al. Severe forms of Baraitser-Winter syndrome are caused by ACTB mutations rather than ACTG1 mutations. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22: 179-183. doi: 10.1038/ejhg.2013.130.
28. Cury C., Toro R., Cohen F., et al. Incomplete hippocampal inversion: A comprehensive MRI study of over 2000 subjects. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2015; 9: 160. doi:10.3389/fnana.2015.00160.
29. Rossi M.A. The malrotated hippocampal formation: how often must we judge function by shape? *Epilepsy Currents*. 2017; 17(2): 88-90. doi:10.5698/1535-7511.17.2.88.
30. Patrinostru X., Roy P., Lindsay A. et al. Essential nucleotide- and protein-dependent functions of Actb/β-actin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115(31): 7973-7978. doi: 10.1073/pnas.1807895115.
31. Lee C., Jang J., Jin H. A novel missense mutation in the ACTG1 gene in a family with congenital autosomal dominant deafness: A case report. *Molecular Medicine Reports*. 2018; 17: 7611-7617. https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8837.
32. Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prokhorchuk E.B. i dr. Rukovodstvo po interpretatsii dannykh, poluchennykh metodami massovogo parallel'nogo sekvenirovaniya (MPS) [Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants]. *Медицинская генетика [Meditsinskaya genetika]*. 2017;16(7):4-17. (In Russ.)
33. Skogseid I.M., Røsbj O., Konglund A. et al. Dystonia-deafness syndrome caused by ACTB p.Arg183Trp heterozygosity shows striatal dopaminergic dysfunction and response to pallidal stimulation. *J Neurodev Disord*. 2018; 10(1): 17. doi:10.1186/s11689-018-9235-z.
34. Cuvertino S., Stuart H.M., Chandler K.E. et al. ACTB loss-of-function mutations result in a pleiotropic developmental disorder. *Am J Hum Genet*. 2017; 101: 1021-1033. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.11.006.
35. Palumbo O., Accadia M., Palumbo P. et al. Refinement of the critical 7p22.1 deletion region: Haploinsufficiency of ACTB is the cause of the 7p22.1 microdeletion-related developmental disorders. 2018; 61(5): 248-252. doi:/10.1016/j.ejmg.2017.12.008
36. Cai E.D., Sun B.K., Chiang A. et al. Postzygotic mutations in beta-actin are associated with Becker's nevus and Becker's nevus syndrome. *J Invest Dermatol*. 2017; 137, 1795-1798. doi: 10.1016/j.jid.2017.03.017.
37. Rainger J., Williamson K.A., Soares D.C. et al. A recurrent de novo mutation in ACTG1 causes isolated ocular coloboma. *Hum Mutat*. 2017; 38(8): 942-946. doi: 10.1002/humu.23246.
1. Dugina V.B., Shagieva G.S., Hromova N.V. i dr. Izoformy aktina i neoplasticheskaja transformacija. [Actin isoforms and neoplastic transformation]. *Uspehi molekularnoj onkologii [Advances in molecular oncology]*. 2017; 4(1): 8-16. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-1-8-16. (In Russ.)
2. Latham S.L., Ehmke N., Reinke P.Y.A. et al. Variants in exons 5 and 6 of ACTB cause syndromic thrombocytopenia. *Nat Commun*. 2018; 9: 4250. doi: 10.1038/s41467-018-06713-0.
3. Baraitser M., Winter R.M. Iris coloboma, ptosis, hypertelorism, and mental retardation: a new syndrome. *Med Genet*. 1988; 25(1): 41-3.
4. Rivière J.-B., van Bon B.W.M., Hoischen A. et al. De novo mutations in the actin genes ACTB and ACTG1 cause Baraitser-Wintersyndrome. *Nat Genet*. 2012; 44(4): 440-444. doi: 10.1038/ng.1091.
5. Verloes A., Di Donato N., Masliah-Planchon J. et al. Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome: delineation of the spectrum in 42 cases. *Eur J Hum Genet*. 2015; 23: 292-301. doi: 10.1038/ejhg.2014.95.
6. Di Donato N., Kuechler A., Vergano S. et al. Update on the ACTG1-associated Baraitser-Winter cerebrofrontofacial syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016; 170(10): 2644-51. doi: 10.1002/ajmg.a.37771.
7. Rall N., Leon A., Gomez R. et al. New ocular finding in Baraitser-Winter syndrome (BWS). *Eur J Hum Genet*. 2018; 61(1): 21-23. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.006.
8. Ying Sun, Xuehua Shen, Qiubo Li et al. Child with cerebral malformations and epilepsy. *International Journal of Neuroscience*. 2018; 128(9): 881-885. doi: 10.1080/00207454.2018.1433177.
9. Chentli F., Zellagui H. Baraitser and Winter syndrome with growth hormone deficiency. *J. Pediatr. Neurosci*. 2014; 9(3): 257-9. doi: 10.4103/1817-1745.147583.