

# РОЛЬ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА SETD2 В ВОЗНИКНОВЕНИИ РАССТРОЙСТВ НЕЙРОПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И АУТИСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ДЕТЕЙ

Д.А. Емелина<sup>1</sup>, А.В. Савинова<sup>1</sup>, И.В. Макаров<sup>1, 2</sup>, Н.А. Шнайдер<sup>1</sup>,  
Р.Ф. Гасанов<sup>1</sup>, Р.Ф. Насырова<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> *Национальный медицинский исследовательский центр  
психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева*

<sup>2</sup> *Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова*

<sup>3</sup> *Казанский федеральный университет*

Расстройства нейropsychического развития (РНПР, neurodevelopmental disorders) представляют собой обширный спектр заболеваний, возникающих в детстве, и характеризующийся нарушением формирования головного мозга в процессе развития, что приводит к психическим нарушениям разной степени выраженности. По данным зарубежной литературы в эту группу состояний входит умственная отсталость, расстройства аутистического спектра и шизофрения [25].

Последние десятилетия можно отметить усиление интереса к проблеме детского аутизма (его распространенности, классификаций, терапии, понимания его феноменологии и мн. др.), что свидетельствует об актуальности темы и необходимости дальнейших исследований [1]. При этом, несмотря на увеличивающееся количество научных изысканий, значительно продвинувшись в понимании этиологии и патогенеза данного расстройства до сих пор не удалось.

Возможная причина этой неудачи кроется в том, что данные расстройства возникают как синдромы со сложными клиническими проявлениями, что затрудняет точное определение их диагностической принадлежности. У таких детей в клинической картине встречается сочетание разнообразных симптомов – отставание в умственном развитии, нарушения поведения и адаптации, нарушения коммуникации, судороги [13, 24]. Такой широкий спектр фенотипических проявлений отражает крайнюю неоднородность в этиопатогенезе расстройств нейropsychического развития, и детского аутизма в частности. Результаты проводимых исследований свидетельствуют о том, что этиология расстройств нейropsychического развития, включая аутистические синдромы

и умственную отсталость, имеет мультифакториальный характер со значительным влиянием генетических факторов [11, 12, 16, 25].

Внедрение и широкое применение секвенирования нового поколения ознаменовали начало новой эры в понимании генетики РНПР. К списку уже известных хромосомных aberrаций или генных мутаций стали добавляться новые редкие мутации, как наследственные, так и де-ново (например, дупликации/делеции, изменение количества копий гена, однонуклеотидные мутации) [38]. Эти новые данные оказываются чрезвычайно полезными для формирования представления о молекулярных механизмах нарушений психического развития и, соответственно, определения новых целей для терапевтического воздействия.

Неожиданным результатом проводимых исследований явились данные, что большой массив новых, редких мутаций, обнаруживающихся при РНПР, затрагивают гены, кодирующие синтез хроматин-ремоделлирующих факторов, подтверждая таким образом значение эпигенетики в патогенезе РНПР [12, 16, 30]. Растущее количество исследований указывает на важность эпигенетического механизма регуляции для развития и поддержания центральной нервной системы индивидуума [4, 5, 10, 11].

Одним из эпигенетических механизмов регуляции является модификация гистонов [25]. Гистоновые белки могут быть ковалентно модифицированы на специфических окончаниях, особенно в их N- или C-концах (или хвостах), что приводит к изменению функционального состояния хроматина и соответственно, изменению экспрессии генов [34]. Эти модификации возникают вследствие каскада биохимических

мических превращений аминокислот на гистоновых окончаниях и включают ацетилирование и множественное метилирование лизина, моно- и диметилирование аргинина, серин/треонин фосфорилирование и другие. Эти модификации представляют собой определенный гистоновый код [34, 36]. Также как для метилирования ДНК, для осуществления этих биохимических превращений необходимы специализированные ферменты, осуществляющие динамическую регуляцию и интерпретацию этого кода в зависимости от типа клеток и окружающей среды.

Недавние исследования показали тесную связь между этим уровнем эпигенетической регуляции с развитием и дифференцировкой ЦНС. Сбой регуляции в гистоновых посттрансляционных модификациях может приводить к выраженным нарушениям нервно-психического развития у людей. Более того, недавние крупные исследования помогли выявить новые полиморфные варианты генов, кодирующих хроматин-моделирующие ферменты, приводящие к развитию аутизма и/или умственной отсталости [12, 14, 17, 26, 27, 31]. Ген SETD2 является одним из большого числа генов, продукты которых связаны с ремоделированием хроматина, мутации в которых ведут к развитию РНПР [12, 16, 19].

**Целью** данного обзора явилось освещение роли носительства полиморфных вариантов гена SETD2 в развитии РНПР, в том числе аутистических синдромов.

**Функция кодируемого белка.** Фермент SETD2 кодируется геном SETD2 (альтернативные названия: NUPB; NBP231; HSPC069; HIF-1; HIP-1; KIAA1732; FLJ23184; KMT3A) [32], который располагается на хромосоме 3p21.31.

Белок SETD2 представляет собой гистоновую метилтрансферазу, которая триметилирует лизин 36 гистона H3 в нуклеосомах, являющийся ярлыком для эпигенетической регуляции транскрипции [2, 3, 15, 35]. Предположительно его функция заключается в восстановлении нормальной структуры хроматина после транскрипции, что подавляет ложную внутригенную транскрипцию [8, 20].

В свою очередь белок H3K36me3 является основным регулятором восстановления несоответствия цепей ДНК с помощью гомологичной рекомбинации в G1 и ранней S-фазе, что необходимо для репарации двухцепочечной структуры ДНК после её повреждения [2, 3, 7]. Также он участвует в регуляции направления альтернативного сплайсинга.

Кроме того, у гена SETD2 имеется множество других функций: участвует в процессах метилирования других белков, таких как тубулины и STAT1 [2, 29], играет роль в организации цитоскелета микротрубочек, участвующих в митозе [29], действует как супрессор опухолей [39]; влияет на развитие и дифференцировку различных тканей организма (стимулирует дифференцировку эмбриональных стволовых клеток в направлении энтодермы, участвует в эмбри-

ональном морфогенезе плаценты, эмбриональном морфогенезе черепного скелета, развитии переднего мозга, закрытии нервной трубки, коронарном ангиогенезе, развитии перикарда) [2, 33]. Описано участие гена SETD2 в индуцированной интерфероном-альфа противовирусной защите, как через монометилирование STAT1 по Lys-525, так и через катализирование H3K36me3 на промоторах некоторых интерферон-стимулированных генов (ISG) для активации транскрипции генов [9].

Такое разнообразие биологических процессов, в которых участвует белок SETD2, обуславливает фенотипическое разнообразие заболеваний, ассоциированных с дефектом в кодирующем его гене.

**Заболевания, связанные с мутациями в гене SETD2.** На сегодняшний день можно выделить две основные группы заболеваний, возникающих в результате мутаций в гене SETD2: онкологические заболевания и психоневрологические расстройства. Однако, в литературе можно встретить описание сочетанных нарушений – у пациентов с РНПР вследствие мутаций в SETD2 нередко имеет место рост злокачественных новообразований [3].

**Онкологические заболевания.** Острый лимфобластный лейкоз – это злокачественное поражение системы кроветворения, сопровождающееся неконтролируемым увеличением количества лимфобластов. Проявляется анемией, симптомами интоксикации, увеличением лимфоузлов, печени и селезенки, повышенной кровоточивостью и дыхательными расстройствами. Из-за снижения иммунитета при остром лимфобластном лейкозе часто развиваются инфекционные заболевания. Заболевание может быть вызвано мутациями, затрагивающими различные генетические локусы, в том числе ген SETD2 [23]. Острый миелобластный лейкоз (также ОМЛ, острый нелимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз) – это злокачественная опухоль миелоидного роста крови, при которой быстро размножаются измененные белые кровяные клетки. Накапливаясь в костном мозге, они подавляют рост нормальных клеток крови, что приводит к снижению количества эритроцитов, тромбоцитов, и нормальных лейкоцитов. Болезнь проявляется быстрой утомляемостью, одышкой, частыми мелкими повреждениями кожи, повышенной кровоточивостью, частыми инфекционными поражениями [39]. Почечно-клеточный рак – это гетерогенная группа спорадического или наследственного рака, происходящая из клеток проксимального почечного канальцевого эпителия. Он подразделяется на светлоклеточную почечную карциному (непапиллярную карциному), папиллярную почечно-клеточную карциному, хромофобную почечно-клеточную карциному и неклассифицированную почечно-клеточную карциному [6]. Изменения в гене SETD2 связаны с прекращением метилирования ДНК в непромоторных областях, что приводит к aberrантному и уменьшенному

уплотнению нуклеосом и хроматиновой ассоциации ключевых белков репликации, таких как MCM7 и дельта ДНК-полимеразы, что в свою очередь замедляет развитие вилки репликации, делая невозможной гомологичную рекомбинацию при разрывах ДНК [18].

**Психоневрологические расстройства.** Расстройства нейроразвития, связанные с мутациями в SETD2, носят название синдрома Люскан-Люмиш (СЛЛ). СЛЛ характеризуется макроцефалией, задержкой интеллектуального и речевого развития и аутистическими чертами. СЛЛ возникает при гетерозиготной мутации в гене SETD2; тип наследования заболевания – аутосомно-доминантный [2, 3, 21, 22].

Число аллельных вариантов гена SETD2 в базах данных NCBI (National Center for Biotechnology Information Search data base) на данный момент составляет более 200, что может затруднить поиск патогенных мутаций у конкретного ребёнка с фенотипом РАС [32]. Однако зарегистрированные аллельные варианты имеют различное клиническое значение: противоречивые интерпретации, вероятно, патогенные, являются фактором риска и т.д. Вари-

анты аллелей гена SETD2, предрасполагающий к развитию СЛЛ, представлены в табл. 1.

**История изучения проблемы.** Впервые минорные варианты гена SETD2 были описаны В. J. O’Roak и соавт. [27, 28] при экзомном секвенировании образцов ДНК членов семей, в которых были выявлены спорадические случаи расстройств аутистического спектра (РАС). В дальнейшем, А. Luscan и соавт. [22], используя таргетное секвенирование нового поколения, при исследовании ДНК пациентов с РАС, а именно с синдромом Сотоса (OMIM: 117550), Вивера (OMIM: 277590), Сотос-подобным синдромом (OMIM: 612778.0002, 612778.0003) выявили изменения (нонсенс, миссенс) в гене SETD2.

Годом спустя Н. S. Lumish и соавт. [21] при полноэкзомном секвенировании ДНК 17-летней девушки с РАС, задержкой психического развития, судорогами и прогрессирующей макроцефалией выявили фреймшифт изменение de novo в гене SETD2. РНПР с аутистическим синдромом, связанные с изменениями в гене SETD2, получили название синдрома Люскан-Люмиш. Позднее, van M. C. Rij и соавт. [37] описали два новых случая заболевания. Заболевание

Таблица 1

**Варианты аллелей гена SETD2, предрасполагающий к развитию СЛЛ**

№	Фенотип	Мутация	Вариант	Идентификационный номер
1.	Синдром Люскан-Люмиш	(SETD2):c.6341del (p.Asn2114fs)	rs869025569	224672
2.	Синдром Люскан-Люмиш	(SETD2):c.5444T>G (p.Leu1815Trp)	rs869025570	224673
3.	Синдром Люскан-Люмиш, гипоплазия червя мозжечка, агенезия мозолистого тела	(SETD2):c.5218C>T (p.Arg1740Trp)	rs1057523157	367600
4.	Вентрикуломегалия, Синдром Люскан-Люмиш, мальформация Денди-Уокера	(SETD2):c.4997A>G (p.Tyr1666Cys)	rs1559720382	621022
5.	Врожденное генетическое заболевание	(SETD2):c.4457_4460delAGAA	rs1553699115	511493
6.	Синдром Люскан-Люмиш	(SETD2):c.2028del (p.Pro677fs)	rs869025572	224675
7.	Синдром Люскан-Люмиш	(SETD2):c.820C>T (p.Gln274Ter)	rs869025571	224674

Таблица 2

**Клинико-инструментальная диагностика синдрома Люскан-Люмиш**

Клинические признаки	
Классические	Дополнительные
Макроцефалия, выступающий большой лоб с высокой линией роста волос, антимонголоидный разрез глаз, длинный нос, длинное лицо, гипоплазия скуловых костей, выступающая нижняя челюсть, интеллектуальные нарушения, аутистический синдром	Чрезмерный постнатальный рост, ожирение, удлиненные и крупные конечности, избыточная карпальная оссификация, тревожное расстройство, эпилептические припадки
Нейрорадиологические признаки	
Классические	Дополнительные
Узловые и точечные гиперинтенсивные сигналы в передних отделах лучистого венца и в полуовальном центре, гидроцефалия третьего и боковых желудочков, прогрессирующая макроцефалия	Мальформация Арнольда-Киари 1 типа, сириномиелия, фокальная корковая дисплазия

включено в базу данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) в 2016 году.

**Клинические проявления.** Классический фенотип, описанный A.Luscan и соавт. [22], включает чрезмерный постнатальный рост, макроцефалию, ожирение, задержку речевого развития, прогрессирующую повышенную оксификацию запястий, удлинённые и крупные конечности. Также для СЛЛ характерна краниофациальная дисморфия – выступающий большой лоб с высокой линией роста волос, антимонголоидный разрез глаз, длинный нос, удлинённое лицо, гипоплазия скуловых костей, выступающая нижняя челюсть (прогнатия).

Поведенческие расстройства, наблюдающиеся при СЛЛ, включают синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), конверсионные расстройства, агрессивность, аутистическую симптоматику (стереотипное, повторяющееся поведение, нарушение социального взаимодействия), которые ведут к нарушению обучаемости и трудовой деятельности. Интеллектуальное развитие пациентов с СЛЛ варьирует от пограничных нарушений до различных степеней интеллектуальной недостаточности. Также в клинической картине состояния описываются тревожное расстройство, генерализованные тонико-клонические припадки, мальформация Арнольда-Киари 1 типа, сириномиелия [21]. В целом, все проявления СЛЛ можно условно разделить на клинические и нейрорадиологические [2, 3]. А.В.Савинова и соавт. [2] также подразделяют эти две группы признаков на классические и дополнительные (табл. 2).

### Заключение

Доказательства связи между носительством полиморфных вариантов генов, ответственных за ремоделирование хроматина, и развитием РНПР нашли подтверждение во многих исследованиях. В частности, ранее уже описывались мутации в белках,

ответственных за посттрансляционные модификации гистонов у пациентов с РАС [4, 10–12, 16, 23]. Ремоделирование хроматина может играть роль в формировании нервных связей, в том числе в нейрогенезе и нейронной дифференцировке.

Белок SETD2 триметилирует лизин 36 гистона H3 в нуклеосомах. Следовательно, мутации, приводящие к потере функции этого белка, приводят к снижению метилирования лизина 36 гистона 3 – эффект, сходный с таковым при мутациях в KDMs на лизине 4 гистона 3 [21]. Как правило, SETD2 подавляет инициацию транскрипции, стимулируя деацетилирование открытых рамок считывания с помощью RPD3 [21]. Таким образом, мутации в SETD2 обуславливают aberrантную инициацию транскрипции и нарушение нейрогенеза или дифференцировки нервной ткани, что в свою очередь приводит к развитию СЛЛ.

СЛЛ является одним из многочисленных генетических заболеваний, обусловленных нарушениями эпигенетической регуляции, и проявляющихся интеллектуальной недостаточностью и аутистическим синдромом. Внедрение и широкое применение секвенирования нового поколения при обследовании пациентов с интеллектуальной недостаточностью и аутистическими синдромами позволит не только диагностировать уже известные генетические заболевания, но и изучить механизмы развития детского аутизма и других РНПР у детей.

По данным литературы, СЛЛ относится к нейродегенеративным заболеваниям [3, 21, 22]. Однако темп его прогрессирования недостаточно изучен в связи с малым количеством описанных клинических случаев у детей дошкольного возраста. Диагностика этого состояния с использованием современных молекулярно-генетических методов исследования и последующее динамическое наблюдение за пациентами позволит уточнить клиническую картину, течение заболевания и прогноз.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров И.В., Автениук А.С. Диагностика детского аутизма: ошибки и трудности // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. № 3. С. 74–81.
2. Савинова А.В., Шаравии В.Б., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Синдром Люскан-Люмиш как редкое расстройство аутистического спектра у детей дошкольного возраста // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28974>.
3. Шнайдер Н.А., Петряева О.В., Логинова И.О. Роль молекулярно-генетической диагностики при расстройствах аутистического спектра у детей: синдром Люскан-Люмиш // Боткинские чтения. Сборник тезисов Всероссийского конгресса / Под ред. В.И.Мазурова, Е.А.Трофимова. 2018. С. 437–438.
4. Bjornsson H.T., Benjamin J.S., Zhang L., Weissman J., Gerber E.E., Chen Y.C., Vaurio R.G., Potter M.C., Hansen K.D., Dietz H.C. Histone deacetylase inhibition rescues structural and functional brain deficits in a mouse model of Kabuki syndrome // Sci. Transl. Med. 2014. Vol. 6. P.135.
5. Broccoli V., Colasante G., Sessa A., Rubio A. Histone modifications controlling native and induced neural stem cell identity // Curr. Opin. Genet. Dev. 2015. Vol. 34. P. 95–101.
6. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma // Nature. 2013. Vol. 499. P. 43–49.
7. Carvalho S., Raposo A.C., Martins F.B., Grosso A.R., Sridhara S.C., Rino J., Carmo-Fonseca M., de Almeida S.F. Histone methyltransferase SETD2 coordinates FACT recruitment with nucleosome dynamics during transcription // Nucleic Acids Res. 2013. Vol. 41. P. 2881–2893.
8. Carvalho S., Vitor A.C., Sridhara S.C., Martins F.B., Raposo A.C., Desterro J.M., Ferreira J., de Almeida S.F. SETD2 is required for DNA double-strand break repair and activation of the p53-mediated checkpoint // Elife. 2014. N 3. P. e02482.
9. Chen K., Liu J., Liu S., Xia M., Zhang X., Han D., Jiang Y., Wang C., Cao X. Methyltransferase SETD2-Mediated Methylation of STAT1 Is Critical for Interferon Antiviral Activity // Cell. 2017. Vol. 170. P. 492–506.
10. Cohen A.S., Yap D.B., Lewis M.E., Chijiwa C., Ramos-Arroyo M.A., Tkachenko N., Milano V., Fradin M. et al. Weaver syndrome associated EZH2 protein variants show impaired histone methyltransferase function in vitro // Hum. Mutat. 2016. Vol. 37. P. 301–307.
11. Cotney J., Muhle R.A., Sanders S.J., Liu L., Willsey A.J., Niu W., Liu W., Klei L., Lei J. et al. The autism-associated chromatin modifier CHD8

- regulates other autism risk genes during human neurodevelopment // *Nat. Commun.* 2015. N 6. P. 6404.
12. De Rubeis S., He X., Goldberg A.P., Poultney C.S., Samocha K., Cicek A.E., Kou Y. et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism // *Nature*. 2014. Vol. 515. P. 209–215.
  13. Geschwind D.H. Advances in autism // *Ann. Rev. Med.* 2009. Vol. 60. P. 367–380.
  14. Gilissen C., Hehir-Kwa J.Y., Thung D.T., van de Vorst M., van Bon B.W., Willemsen M.H. et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability // *Nature*. 2014. Vol. 511. P. 344–347.
  15. Hahn M.A., Wu X., Li A.X., Hahn T., Pfeifer G.P. Relationship between gene body DNA methylation and intragenic H3K9me3 and H3K36me3 chromatin marks // *PLoS One*. 2011. N 6. P. e18844.
  16. Iossifov I., O’Roak B.J., Sanders S.J., Ronemus M., Krumm N., Levy D., Stessman H.A., Witherspoon K.T., Vives L. et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder // *Nature*. 2014. Vol. 515. P. 216–221.
  17. Iossifov I., Ronemus M., Levy D., Wang Z., Hakker I., Rosenbaum J., Yamrom B., Lee Y.H., Narzisi G., Leotta A. et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum // *Neuron*. 2012. Vol. 74. P. 285–299.
  18. Kanu N., Grönroos E., Martinez P., Burrell R.A., Yi Goh X., Bartkova J., Maya-Mendoza A., Mistrík M., Rowan A.J., Patel H., Rabinowitz A., East P., Wilson G., Santos C.R., McGranahan N., Gulati S., Gerlinger M., Birkbak N.J., Joshi T., Alexandrov L.B., Stratton M.R., Powles T., Matthews N., Bates P.A., Stewart A., Szallasi Z., Larkin J., Bartek J., Swanton C. SETD2 loss-of-function promotes renal cancer branched evolution through replication stress and impaired DNA repair // *Oncogene*. 2015. Vol. 34. P. 5699–708.
  19. Lasalle J.M. Autism genes keep turning up chromatin // *OA Autism*. 2013. Vol. 1, N 2. P. 14.
  20. Li F., Mao G., Tong D., Huang J., Gu L., Yang W., Li G.M. The mark H3K36me3 regulates human DNA mismatch repair through its interaction with MutS- $\alpha$  // *Cell*. 2013. Vol. 153. P. 590–600.
  21. Lumish H.S., Wynn J., Devinsky O., Chung W.K. SETD2 mutation in a child with autism, intellectual disabilities and epilepsy // *J. Autism Dev. Dis.* 2015. Vol. 45. P. 3764–3770.
  22. Luscan A., Laurendeau I., Malan V., Francannet C., Odent S., Giuliano F., Lacombe D., Touraine R., Vidaud M., Pasmant E., Cormier-Daire V. Mutations in SETD2 cause a novel overgrowth condition // *J. Med. Genet.* 2014. Vol. 51. P. 512–517.
  23. Mar B.G., Bullinger L.B., McLean K.M., Grauman P.V., Harris M.H., Stevenson K., Neuberger D.S., Sinha A.U., Sallan S.E., Silverman L.B., Kung A.L., Lo Nigro L., Ebert B.L., Armstrong S.A. Mutations in epigenetic regulators including SETD2 are gained during relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia // *Nat. Commun.* 2014. N 5. P. 3469.
  24. Maski K.P., Jeste S.S., Spence S.J. Common neurological comorbidities in autism spectrum disorders // *Curr. Opin. Pediatr.* 2011. Vol. 23. P. 609–615.
  25. Mastrototaro G., Zaghi M., Sessa A.J. Epigenetic Mistakes in Neurodevelopmental Disorders // *Mol. Neurosci.* 2017. Vol. 61. P. 590.
  26. Neale B.M., Kou Y., Liu L., Ma’ayan A., Samocha K.E., Sabo A. et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders // *Nature*. 2012. Vol. 485. P. 242–245.
  27. O’Roak B.J., Vives L., Fu W., Egertson J.D., Stanaway I.B., Phelps I.G., Carvill G., Kumar A., Lee C., Ankenman K., Munson J., Hiatt J.B., Turner E.H., Levy R., O’Day D.R., Krumm N., Coe B.P., Martin B.K., Borenstein E., Nickerson D.A., Mefford H.C., Doherty D., Akey J.M., Bernier R., Eichler E.E., Shendure J. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders // *Science*. 2012. Vol. 338. P. 1619–1622.
  28. O’Roak B.J., Vives L., Girirajan S., Karakoc E., Krumm N., Coe B.P., Levy R., Ko A., Lee C., Smith J.D., Turner E.H., Stanaway I.B., Vernot B., Malig M., Baker C., Reilly B., Akey J.M., Borenstein E., Rieder M.J., Nickerson D.A., Bernier R., Shendure J., Eichler E.E. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations // *Nature*. 2012. Vol. 485. P. 246–250.
  29. Park I.Y., Powell R.T., Tripathi D.N., Dere R., Ho T.H., Blasius T.L., Chiang Y.C., Davis I.J., Fahey C.C., Hacker K.E., Verhey K.J., Bedford M.T., Jonasch E., Rathmell W.K., Walker C.L. Dual Chromatin and Cytoskeletal Remodeling by SETD2 // *Cell*. 2016. Vol. 166. P. 950–962.
  30. Pinto D., Delaby E., Merico D., Barbosa M., Merikangas A., Klei L., Thiruvahindrapuram B. et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders // *Am. J. Hum. Genet.* 2014. Vol. 94. P. 677–694.
  31. Rauch A., Wieczorek D., Graf E., Wieland T., Ende S., Schwarzmayr T. et al. Range of genetic mutations associated with severe nonsyndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study // *Lancet*. 2012. Vol. 380. P. 1674–1682.
  32. SETD2 [gene] – ClinVar // NCBI. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
  33. SET domain-containing protein 2; SETD2 // Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). URL: <http://www.omim.org/entry/612778>
  34. Strahl B.D., Allis C.D. The language of covalent histone modifications // *Nature*. 2000. Vol. 403. P. 41–45.
  35. Sun X.J., Wei J., Wu X.Y., Hu M., Wang L., Wang H.H., Zhang Q.H., Chen S.J., Huang Q.H., Chen Z. Identification and characterization of a novel human histone H3 lysine 36-specific methyltransferase // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. P. 35261–35271.
  36. Sweatt J.D. The emerging field of neuroepigenetics // *Neuron*. 2013. Vol. 80. P. 624–632.
  37. van Rij M.C., Hollink I.H.I.M., Terhal P.A., Kant S.G., Ruivenkamp C., van Heringen A., Kievit J.A., van Belzen M.J. Two novel cases expanding the phenotype of SETD2-related overgrowth syndrome // *Am. J. Med. Genet.* 2018. Vol. 176. P. 1212–1215.
  38. Vissers L.E.L.M., Gilissen C., Veltman J.A. Genetic studies in intellectual disability and related disorders // *Nat. Rev. Genet.* 2015. Vol. 17. P. 9–18.
  39. Zhu X., He F., Zeng H., Ling S., Chen A., Wang Y., Yan X., Wei W., Pang Y., Cheng H., Hua C., Zhang Y., Yang X., Lu X., Cao L., Hao L., Dong L., Zou W., Wu J., Li X., Zheng S., Yan J., Zhou J., Zhang L., Mi S., Wang X., Zhang L., Zou Y., Chen Y., Geng Z., Wang J., Zhou J., Liu X., Wang J., Yuan W., Huang G., Cheng T., Wang Q.F. Identification of functional cooperative mutations of SETD2 in human acute leukemia // *Nat. Genet.* 2014. Vol. 46. P. 287–293.

## РОЛЬ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА SETD2 В РАЗВИТИИ РАССТРОЙСТВ НЕЙРОПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И АУТИСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У ДЕТЕЙ

Д.А. Емелина, А.В. Савинова, И.В. Макаров, Н.А. Шнайдер, Р.Ф. Гасанов, Р.Ф. Насырова

В статье приводится обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной роли носительства полиморфных вариантов гена SETD2 в развитии аутистических синдромов и нарушений психического развития у детей. Описывается значение эпигенетической регуляции для нормального развития и дифференцировки нервной ткани, освещается возможный патогенетический механизм развития нейropsychических расстройств при мутациях в гене SETD2. Также в статье описываются основные клинические признаки, характерные для ассоциированного с этим геном синдрома Люскан-Люмиш.

Имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости применения секвенирования нового поколения при обследовании пациентов с интеллектуальной недостаточностью и аутистическими синдромами, как в целях улучшения диагностики синдрома Люскан-Люмиш, так и в целях дальнейшего изучения патогенетических механизмов аутизма и умственной отсталости у детей.

**Ключевые слова:** расстройства нейropsychического развития, аутизм, эпигенетика, SETD2, полиморфный вариант, синдром Люскан-Люмиш, аутистический синдром, интеллектуальная недостаточность.

# CONTRIBUTION OF SINGLE-NUCLEOTIDE VARIANTS OF SETD2 GENE TO THE GENESIS OF NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS AND AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS IN CHILDREN

D.A. Emelina A.V. Savinova, I.V. Makarov, N.A. Shnaider, R.F. Gasanov, R.F. Nasyrova

The paper provides a review of Russian and foreign scientific literature on the contribution of single-nucleotide variant (SNV) of SETD2 gene to the genesis of autistic spectrum disorders and intellectual disability in children. The article describes the importance of epigenetic regulation for neuron differentiation and brain development, highlights possible pathogenetic way of neurodevelopmental disorders resulting from mutations in SETD2. The authors also define main clinical features observed in SETD2 associated Luskan-Lumish syndrome. Available information demonstrates

the necessity of application of high-throughput sequencing platforms to diagnose patients with intellectual disability and autistic spectrum disorders, in order to improve the identification of Luskan-Lumish syndrome and explore pathogenetic basis of autistic spectrum disorders and intellectual disability in children.

**Key words:** neurodevelopmental disorders, autism, epigenetic, SETD2, polymorphic variant, Luskan-Lumish syndrome, autistic syndrome, intellectual disability

---

**Емелина Дарья Андреевна** – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения детской психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; e-mail: dashaberkos@mail.ru

**Савинова Алина Валерьевна** – клинический ординатор отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; e-mail: alina.v.savi@gmail.com

**Макаров Игорь Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения детской психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, главный внештатный детский специалист-психиатр МЗ РФ в Северо-Западном федеральном округе; e-mail: ppsy@list.ru

**Шнайдер Наталья Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; e-mail: nataliashnayder@gmail.com

**Гасанов Рауф Фаикович** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения детской психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; e-mail: raufgasanov@mail.ru

**Насырова Регина Фаритовна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник и руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории OpenLab «Генные и клеточные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; e-mail: nreginaf77@gmail.com