

СИНДРОМ ЛЮСКАН-ЛЮМИШ КАК РЕДКОЕ РАССТРОЙСТВО АУТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Савинова А.В.¹, Шаравии В.Б.², Шнайдер Н.А.³, Насырова Р.Ф.³

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: alina.v.savi@gmail.com;

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, e-mail: victoriasharavii@mail.ru;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: naschnaider@yandex.ru

Расстройство аутического спектра (РАС) – редкое расстройство нейropsychического развития у детей, характеризующееся специфическим поведенческим фенотипом, сниженной социализацией и стереотипными поведенческими реакциями. РАС является одной из актуальных проблем современной психиатрии и неврологии ввиду высокой частоты встречаемости, клинической и генетической гетерогенности. Дифференциальная диагностика РАС – сложная задача, требующая наличия навыков фенотипирования и молекулярно-генетической диагностики. В структуру заболеваний, имеющих фенотип РАС, включено орфанное заболевание – синдром Люскан-Люмиш (СЛЛ). СЛЛ (ОМIM: 616831) – синдром чрезмерного роста, развивающийся в результате мутации гена *SETD2*, который характеризуется макроцефалией, задержкой интеллектуального и речевого развития, низким уровнем социализации, РАС. Целью данного обзора является анализ современных представлений о роли мутации гена *SETD2* в развитии СЛЛ как редкого фенотипа РАС. Проведен анализ доступных публикаций с глубиной поиска 5 лет по ключевым словам (РАС, генетика, СЛЛ, ген *SETD2*, диагностика) в русскоязычной литературе (e-library) и англоязычных базах данных (PubMed, Scopus, Web of Science). СЛЛ является редким заболеванием с фенотипом РАС и характеризуется специфическими классическими нейрорадиологическими и нейropsychическими особенностями, что важно учитывать при фенотипировании детей с фенотипом РАС.

Ключевые слова: расстройства аутического спектра (РАС), генетика, синдром Люскан-Люмиш (СЛЛ), ген *SETD2*, диагностика.

LUSCAN-LUMISH SYNDROM AS RARE DISORDER OF AUTISTIC SPECTRUM IN PRESCHOOL CHILDREN

Savinova A.V.¹, Sharavii V.B.², Shnyder N.A.³, Nasyrova R.F.³

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University. St. Petersburg, e-mail: alina.v.savi@gmail.com;

²Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: victoriasharavii@mail.ru;

³V. M. Bekhterev National Research Medical Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, e-mail: naschnaider@yandex.ru

Autism Spectrum Disorder (ASD) is rare disorder of the neuropsychic development of children, characterized by a specific behavioral phenotype, low sociability and stereotyped behavioral responses. ASD is one of the urgent problems of modern psychiatry and neurology due to the high frequency of occurrence, clinical and genetic heterogeneity. Differential diagnosis of ASD is a complex task that requires the phenotyping and molecular genetic diagnosis skills. The structure of diseases with the ASD phenotype includes orphan disease - Luscan-Lumish syndrome (LLS). LLS (OMIM: 616831) – is overgrowth syndrome with the clinical characteristics of macrocephaly, intellectual disability, speech delay, low sociability and ASD. The purpose of this review is to analyze current views about the role of the *SETD2* gene mutation in the development of LLS as a rare ASD phenotype. The analysis of available publications with a search depth of 5 years by key words (ASD, genetics, LLS, *SETD2* gene, diagnostics) in Russian-language literature (e-library) and in English-language databases (PubMed, Scopus, Web of Science). LLS is a rare disease with the ASD phenotype and is characterized by specific classical neuroradiological and neuropsychiatric features, which is important to consider when phenotyping children with the ASD phenotype.

Keywords: Autism Spectrum Disorders (ASD), genetics, Luscan-Lumish syndrome (LLS), *SETD2* gene, diagnostics.

Расстройство аутического спектра (РАС) является одной из актуальных проблем современной психиатрии и неврологии ввиду высокой частоты встречаемости, клинической

и генетической гетерогенности (таблица 1). РАС – расстройство нейropsychического развития, обычно наблюдаемое у детей, характеризующееся специфическим поведенческим фенотипом, сниженной социализацией и стереотипными поведенческими реакциями [1; 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), оценки распространенности РАС известны по Европейскому региону и региону стран Америки, которые не различаются между собой в статистическом отношении: для Европы медианный показатель составляет 61,9:10000 (диапазон 30,0 – 116,1/10000), а для стран Америки – 65,5:10000 (диапазон 34,0 – 90,0/10000). Соотношение встречаемости РАС у мальчиков и у девочек находится в пределах от 2,6:1 до 4:1 [3].

По мере бурного развития медицинской генетики в последние годы показано, что РАС могут быть ассоциированы с широким кругом хромосомных [4; 5], моногенных [6-8], мультифакторных [9; 10] заболеваний.

Поэтому дифференциальная диагностика РАС в повседневной клинической практике является сложной задачей и требует от врача невролога и психиатра не только хороших навыков фенотипирования, но и включения в арсенал диагностических мероприятий современных молекулярно-генетических и цитологических методов диагностики. На фоне бурного развития медицинской генетики и трансляции её достижений в клиническую практику расширилось наше представление о РАС, а в структуру заболеваний, имеющих фенотип РАС, включаются всё новые и новые нозологии. К одному из недавно описанных заболеваний группы РАС относится синдром Люскан-Люмиш (СЛЛ), описанный Армеллией Люскан (2014) [7] и Хейди С. Люмиш (2015) [8].

Целью данного обзора является освещение редкого фенотипа РАС – синдрома Люскан-Люмиш для повышения настороженности практикующих врачей неврологов и психиатров в ранней диагностике СЛЛ у детей дошкольного возраста; также в статье рассматривается оценка важности трансляции современных методов молекулярно-генетической диагностики при ведении детей с РАС на примере СЛЛ.

Дефиниция

Синдром Люскан-Люмиш (ОМIM: 616831) – синдром чрезмерного роста, развивающийся в результате мутации гена *SETD2*, и характеризуется макроцефалией, задержкой интеллектуального и речевого развития, низким уровнем социализации, расстройством аутистического спектра (РАС). Более вариабельные характеристики включают: постнатальный чрезмерный рост, ожирение, избыточную карпальную оксификацию, задержку психомоторного развития, эпилептические припадки [7; 8]. Кроме того, выделяют СЛЛ с Сотос-подобным фенотипом, для которого характерны вышеописанные клинические проявления, но без чрезмерного роста и избыточного веса [11].

Краткая история

Впервые мутация гена *SETD2* на хромосоме 3p21 была описана В.Д. О'Роак и соавт. (2012) при экзомном секвенировании образцов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) членов семей со спорадическими случаями РАС (всего выявлено 2 мутации среди 677 больных РАС) [12; 13]. Iossifov I. и соавт. (2014) при экзомном секвенировании более 2500 семей, в которых были дети с РАС, также выявили двух пациентов с гетерозиготной мутацией (миссенс, делеция) в гене *SETD2* [14].

Luscan A. и соавт. (2014), используя таргетное секвенирование нового поколения, при исследовании ДНК пациентов с синдромом Вивера (ОМIM: 277590), Сотоса (ОМIM: 117550), и Сотос-подобного синдрома (ОМIM: 612778.0002, 612778.0003) выявили мутацию (нонсенс, миссенс) в гене *SETD2* [7]. Годом спустя Н.С. Lumish и соавт. (2015) при полноэкзомном секвенировании ДНК 17-летней девушки с синдромом Люскан-Люмиш выявили фреймшифт мутацию *de novo* в гене *SETD2* [8], а позднее van M.C. Rij и соавт. (2018) описали два новых случая заболевания [11].

Патогенез

SETD2 – это фермент гистоновая метилтрансфераза, который триметилирует лизин гистона H3K36me3 в нуклеосомах (рисунок 1), являющегося специфическим ярлыком для эпигенетической активации транскрипции [15]. Считается, что данный фермент помогает восстановить нормальную структуру хроматина после транскрипции, тем самым подавляя ложную внутригенную транскрипцию. Он является ключевым регулятором восстановления несоответствия цепей дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с помощью гомологичной рекомбинации в G1 и ранней S-фазе путем генерации H3K36me3; необходим для восстановления двухцепочечной поломки ДНК в ответ на её повреждение. Кроме того, он участвует в регуляции альтернативного сплайсинга [8; 16].

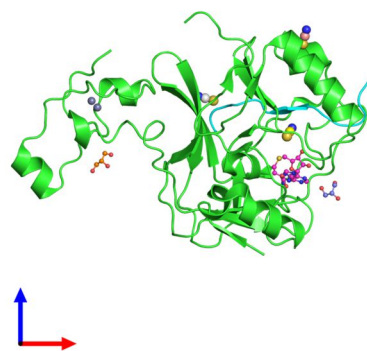


Рис. 1. Кристаллическая структура белка *SETD2*, связанного с пептидом гистона H3K3 [17]. Примечания: депонированная структура *SETD2*, связанного с пептидом гистона H3K3,

раскрашенная по цепочкам. Вид спереди: 1) одна копия гистон-лизин-N-метилтрансферазы SETD2; 2) одна копия гистона H3.3; 3) четыре неполимерных объекта (1 копия S-аденозил-L-гомоцистеина, 3 копии иона тиоционата, 2 копии глицерола, 3 копии иона цинка)

Помимо вышеуказанных ключевых функций, SETD2 участвует в других биологических процессах: стимулирует дифференцировку эмбриональных стволовых клеток в направлении энтодермы; вместе с гистонами управляет метилированием других белков, таких как тубулины и STAT1 [18]; вовлечен в интерферон-альфа-индуцированную противовирусную защиту, катализируя H3K36me3 на промоторах некоторых интерферон-стимулированных генов для активации транскрипции генов [19].

Биологические процессы, в которые вовлечен фермент SETD2: регуляция восстановления двухцепочечного разрыва ДНК с помощью гомологичной рекомбинации [20]; регулирование экспорта матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) из ядра; регуляция локализации белка в хроматине; регуляция транскрипции; нуклеосомная организация; организация цитоскелета микротрубочек, участвующих в митозе; дифференцировка энтодермальных клеток; морфогенез мезодермы; развитие стволовых клеток; дифференцировка стволовых клеток; эмбриональный морфогенез плаценты; эмбриональный морфогенез черепного скелета; развитие переднего мозга; закрытие нервной трубки; морфогенез коронарной сосудистой сети; развитие перикарда; положительная регуляция продукции интерферона-альфа; регуляция цитокинеза [16].

Фермент SETD2 кодируется геном *SETD2* (альтернативные названия: *HYPB*; *HBP231*; *HSPC069*; *HIF-1*; *HIP-1*; *KIAA1732*; *FLJ23184*; *KMT3A*) [21], который располагается на хромосоме 3p21.31 (рисунок 2), и включает 26 экзонов.

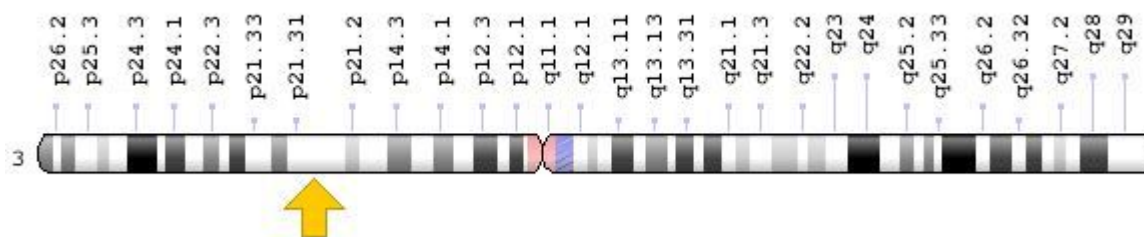


Рис. 2. Локализация гена SETD2 на хромосоме 3p21.31

Описано несколько заболеваний, которые могут быть вызваны различными мутациями, затрагивающими ген *SETD2*:

1) синдром Люскан-Люмиш (OMIM:616831); заболевание возникает при гетерозиготной мутации в гене *SETD2*; тип наследования заболевания – аутосомно-доминантный [8];

2) почечно-клеточная карцинома (OMIM:144700); дефекты *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 [22];

3) острый лимфобластный лейкоз (OMIM:613065); заболевание может быть вызвано мутациями, затрагивающими различные генетические локусы, включая ген *SETD2* [23].

В настоящее время описаны следующие типы мутаций: нонсенс (образование неинформативных последовательностей и невозможность процесса транскрипции или синтез укороченных полипептидных цепей с нарушенной функцией); миссенс (изменение последовательности нуклеотидов в кодоне, что приводит к изменению состава аминокислот в синтезируемом полипептиде); фреймшифт (мутация сдвига рамки считывания - тип мутации в последовательности ДНК, для которого характерна вставка или делеция нуклеотидов, в количестве не кратном трём; в результате происходит сдвиг рамки считывания при транскрипции матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК)) [11-13]; делеция (хромосомная aberrация, при которой выпадает внутренний участок хромосомы) [14].

Выделяют 4 аллельных варианта СЛЛ (таблица 1), которые внесены в базу данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) [24], однако по мере изучения генетики заболевания число патогенных мутаций, ответственных за фенотип СЛЛ и зарегистрированных в базе данных MalaCards: The human disease database [25], превышает 250, что может затруднять поиск патогенных мутаций у конкретного ребёнка с фенотипом РАС. Однако внедрение современных методов секвенирования позволяет провести поиск не только ранее описанных мутаций, но и новых, выявляемых в раннем диагностическом поиске.

Таблица 1

Аллельные варианты синдрома Люскан-Люмиш [24]

Номер	Фенотип	Мутация	ОИП	Клинический вариант
.0001	СЛЛ	<i>SETD2, 1-BP DEL, 6341A</i>	[rs869025569]	[RCV000208546]
.0002	СЛЛ	<i>SETD2, LEU1815TRP</i>	[rs869025570]	[RCV000208561]

.0003	СЛЛ	<i>SETD2, GLN274TER</i>	[rs869025571]	[RCV000208536]
.0004	СЛЛ	<i>SETD2, 1-BP DEL, 2028T</i>	[rs869025572]	[RCV000208551]

Примечания: ОНП - однонуклеотидный полиморфизм.

Клинические проявления

Классический фенотип, описанный А. Luscan и соавт. (2014) [7], включает: чрезмерный постнатальный рост; макроцефалию; ожирение; задержку речевого развития; прогрессирующую повышенную оссификацию запястий; удлинённые и крупные конечности. Характерная для СЛЛ краниофациальная дисморфия включает: выступающий большой лоб с высокой линией роста волос; антимонголоидный разрез глаз; длинный нос; длинное лицо; гипоплазию скуловых костей; выступающую нижнюю челюсть (прогнатию). Поведенческие расстройства характеризуются синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), конверсионными приступами, агрессивностью, РАС, которые ведут к нарушению обучаемости и трудовой деятельности. Кроме того, при СЛЛ возможны задержка психомоторного развития, интеллектуальный дефицит, тревожное расстройство, генерализованные тонико-клонические припадки, мальформация Арнольда-Киари 1 типа, синингомиелия [8]. Также Н.S. Lumish и соавт. (2015) [8] описали пациента с ранее диагностированным РАС [12], у которого наблюдались задержка развития, афебрильные судороги, дебютировавшие в 4-летнем возрасте, сниженный уровень невербального интеллекта, макроцефалия.

Диагностика

Диагностика СЛЛ базируется на фенотипировании с выделением классических и дополнительных признаков заболевания (таблица 2), а также результатах нейрорадиологических (КТ, МРТ), нейрофизиологических (видеомониторинг ЭЭГ) и нейропсихологических (тестирование уровня интеллекта, внимания, речи и др.) исследований.

Таблица 2

Клинико-лабораторная диагностика синдрома Люскан-Люмиш

Признаки	Характеристика
Классические клинические	Краниофациальная дисморфия: макроцефалия; выступающий большой лоб с высокой линией роста волос; антимонголоидный разрез глаз; длинный нос; длинное лицо; гипоплазия скуловых костей; выступающая нижняя челюсть.

	Задержка интеллектуального и речевого развития, расстройство аутистического спектра
Дополнительные клинические	Постнатальный чрезмерный рост, ожирение, удлиненные и крупные конечности, избыточная карпальная оссификация. Задержка психомоторного развития, интеллектуальный дефицит, тревожное расстройство, эпилептические припадки
Нейрорадиологические классические	Узловые и точечные гиперинтенсивные сигналы в передних отделах лучистого венца и в полуовальном центре, гидроцефалия третьего и боковых желудочков, прогрессирующая макроцефалия
Нейрорадиологические дополнительные	Мальформация Арнольда-Киари 1 типа, синингомелия, фокальная корковая дисплазия
Нейropsychологические	Нарушения внимания, речи, задержка психомоторного развития, переменное снижение невербального интеллекта
Лабораторные (молекулярно-генетические)	Мутации гена <i>SETD2</i> на хромосоме 3p21

Заключение

СЛЛ является редким и недостаточно изученным клиническим вариантом РАС. В настоящее время найдены немногочисленные описания клинических случаев СЛЛ, а само заболевание включено в ОМIM в 2016 году. В связи с этим настороженность практикующих врачей неврологов и психиатров в отношении ранней диагностики СЛЛ низкая. Однако ряд авторов [7; 8; 14] считают целесообразным включение поиска наиболее распространенных мутаций в гене *SETD2* в генетическую панель «Расстройства аутистического спектра» при проведении клинического секвенирования экзона у детей с фенотипом РАС, а в случае отсутствия позитивного результата клинического секвенирования экзона – возможно проведение полноэкзомного секвенирования ДНК или прямого секвенирования гена *SETD2* по Сенгеру для поиска более редких мутаций, в том числе *de novo*.

Список литературы

1. Емелина Д. А., Макаров И. В. Задержки психического развития у детей (аналитический обзор) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2018. № 1. С. 4-12.
2. Mukherjee S.B. Autism Spectrum Disorders - Diagnosis and management. *Indian J. Pediatr.* 2017. no 84. P. 307-314.
3. Fisch G.S. Nosology and epidemiology in autism: classification counts. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2012. no 160C (2). P. 91-103.
4. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res.* 2011. no 1380. P. 42-77.
5. Vorstman J.A.S., Parr J.R., Moreno-De-Luca D., Anney R.J.L., Nurnberger J.I.Jr., Hallmayer J.F. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nat. Rev. Genet.* 2017. no 18 (6). P. 362-376.
6. Vicari S., Napoli E., Cordeddu V., Menghini D., Alesi V., Loddo S., Novelli A., Tartaglia M. Copy number variants in autism spectrum disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* 2019. no 92. P. 421-427.
7. 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. no 51. P. 512-517.
8. Lumish H.S., Wynn J., Devinsky O., Chung W.K. SETD2 mutation in a child with autism, intellectual disabilities and epilepsy. *J. Autism. Dev. Disord.* 2015. no 45. P. 3764-3770.
9. Jin D., Liu H.X., Hirai H., Torashima T., Nagai T., Lopatina O., Shnayder N.A., Yamada K., Noda M., Seike T., Fujita K., Takasawa S., Yokoyama S., Koizumi K., Shiraishi Y., Tanaka S., Hashii M., Yoshihara T., Higashida K., Islam M.S., Yamada N., Hayashi K., Noguchi N., Kato I., Okamoto H., Matsushima A., Salmina A., Munesue T., Shimizu N., Mochida S., Asano M., Higashida H. CD38 is critical for social behavior by regulating oxytocin secretion. *Nature.* 2007. no 446 (7131). P. 41-45.
10. Human Gene Module // SFARI Gene. [Электронный ресурс]. URL: <https://gene.sfari.org/database/human-gene> (дата обращения: 15.05.2019).
11. van Rij M.C., Hollink I.H.I.M., Terhal P.A., Kant S.G., Ruivenkamp C., van Haeringen A., Kievit J.A., van Belzen M.J. Two novel cases expanding the phenotype of SETD2-related overgrowth syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2018. no 176 (5). P. 1212-1215.
12. 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. no 338. P. 1619-1622.

13. 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. no 485. P. 246-250.

14. Iossifov I., O'Roak B.J., Sanders S.J., Ronemus M., Krumm N., Levy D., Stessman H.A., Witherspoon K.T., Vives L., Patterson K.E., Smith J.D., Paepfer B., Nickerson D.A., Dea J., Dong S., Gonzalez L.E., Mandell J.D., Mane S.M., Murtha M.T., Sullivan C.A., Walker M.F., Waqar Z., Wei L., Willsey A.J., Yamrom B., Lee Y.H., Grabowska E., Dalkic E., Wang Z., Marks S., Andrews P., Leotta A., Kendall J., Hakker I., Rosenbaum J., Ma B., Rodgers L., Troge J., Narzisi G., Yoon S., Schatz M.C., Ye K., McCombie W.R., Shendure J., Eichler E.E., State M.W., Wigler M. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*. 2014. no 515. P. 216-221.

15. 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. no 280 (42). P. 35261-71.

16. UniProtKB - Q9BYW2 (SETD2_HUMAN) // The Universal Protein Resource (UniProt). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9BYW2> (дата обращения: 15.05.2019).

17. Crystal structure of SETD2 bound to histone H3.3 K36I peptide // Protein Data Bank in Europe. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/5jlb> (дата обращения: 01.06.2019).

18. 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. no 166 (4). P. 950-962.

19. 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. no 170 (3). P. 492-506.

20. 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. 3:e02482. [Электронный ресурс]. URL: <https://elifesciences.org/articles/02482> (дата обращения: 15.05.2019).

21. SET domain-containing protein 2; SETD2 // Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.omim.org/entry/612778> (дата обращения: 01.06.2019).
22. Renal cell carcinoma, nonpapillary; RCC // Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.omim.org/entry/144700> (дата обращения: 01.06.2019).
23. Leukemia, acute lymphoblastic; ALL // Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.omim.org/entry/613065> (дата обращения: 01.06.2019).
24. SET domain-containing protein 2. Allelic Variants // Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). [Электронный ресурс]. URL: <http://omim.org/allelicVariant/612778> (дата обращения: 15.05.2019).
25. Luscan-Lumish Syndrome (LLS) // MalaCards: The human disease database. [Электронный ресурс]. URL: https://www.malacards.org/card/luscan_lumish_syndrome (дата обращения: 01.06.2019).