

Клиническая и генетическая гетерогенность *SATB2*-ассоциированного синдрома

C.Э. Нагиева¹, Н.А. Семенова¹, А.Р. Моргуль¹, Ж.Г. Маркова¹, Т.И. Янова², Н.А. Воробьев², О.С. Грознова^{3,4}, М.В. Воронцова⁵⁻⁷, Н.А. Бодунова²

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Россия;

⁴Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», Москва, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁶ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», Долгопрудный, Россия;

⁷ФГНУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Clinical and genetic heterogeneity of *SATB2*-associated syndrome

S.E. Nagieva¹, N.A. Semenova¹, A.R. Morgul¹, Zh.G. Markova¹, T.I. Yanova², N.A. Vorobyov², O.S. Groznova^{3,4}, M.V. Vorontsova⁵⁻⁷, N.A. Bodunova²

¹Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Charity Fund Life Genome, Moscow, Russia;

⁵Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁶Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia;

⁷National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

SATB2-ассоциированный синдром (SAS; OMIM: 612313), ранее известный как синдром Гласс, — редкое наследственное заболевание, характеризующееся интеллектуальным дефицитом, черепно-лицевыми аномалиями, особенностями лицевого фенотипа и аномалиями зубов. Это заболевание обусловлено патогенными генетическими вариантами в гене *SATB2* или интерстициальными делециями, затрагивающими регион 2q32–q33. В статье представлены два клинических случая *SATB2*-ассоциированного синдрома. Пациент 1 — трехлетняя девочка с задержкой развития, нарушением речи, характерным лицевым фенотипом и аномалиями зубов. Полное секвенирование экзома выявило *de novo* гетерозиготный патогенный миссенс-вариант с. 1165C>T в гене *SATB2* (NM_001172509.2, p.Arg389Cys). Пациент 2 — девочка 3 лет 9 мес, у которой имелись более выраженные фенотипические особенности, включая дефицит массы тела, задержку развития, микроцефалию, расщелину неба, паховую грыжу и аномалии развития зубов и нижней челюсти. Полногеномное секвенирование и хромосомный микроматричный анализ выявили делецию 2q33.1–q34 (12,97 Mb) в гетерозиготном состоянии. Вариабельность клинических признаков в этих случаях, по-видимому, обусловлена различными типами генетических вариантов. Нами представлены подробные клинические характеристики пациентов, проведен сравнительный анализ генотип-фенотип-корреляции между различными формами одного и того же заболевания по данным наших пациентов и ранее описанных в литературе.

Ключевые слова: дети, *SATB2*-ассоциированный синдром, делеция 2q33.1–q34, задержка развития.

Для цитирования: Нагиева С.Э., Семенова Н.А., Моргуль А.Р., Маркова Ж.Г., Янова Т.И., Воробьев Н.А., Грознова О.С., Воронцова М.В., Бодунова Н.А. Клиническая и генетическая гетерогенность *SATB2*-ассоциированного синдрома. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(6): 27–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-27-33

SATB2-associated syndrome (SAS; OMIM: 612313), previously referred to as Glass syndrome, is a rare genetic disorder characterized by intellectual disability, craniofacial anomalies, distinctive facial features, and dental abnormalities. The disorder is caused by pathogenic variants in the *SATB2* gene or by interstitial deletions affecting the 2q32–q33 region. This paper presents two clinical cases of *SATB2*-associated syndrome. Patient 1 is a 3-year-old girl with developmental delay, speech impairment, characteristic facial features, and dental anomalies. Whole exome sequencing identified a *de novo* heterozygous pathogenic missense variant c.1165C>T in the *SATB2* gene (NM_001172509.2, p.Arg389Cys). Patient 2 is a 3-year-9-month-old girl with more pronounced phenotypic features, including underweight, developmental delays, microcephaly, cleft palate, inguinal hernia, and dental and mandibular abnormalities. Whole genome sequencing and chromosomal microarray analysis revealed a 2q33.1–q34 (12.97 Mb) deletion in the heterozygous state. The clinical variability observed in these cases appears to stem from different types of genetic variants. We provide detailed clinical descriptions of the patients, along with a comparative genotype-phenotype correlation analysis, using data from our patients and previously reported cases in the literature.

Key words: children, *SATB2*-associated syndrome, 2q33.1–q34 deletion, development delay.

For citation: Nagieva S.E., Semenova N.A., Morgul A.R., Markova Zh.G., Yanova T.I., Vorobyov N.A., Groznova O.S., Vorontsova M.V., Bodunova N.A. Clinical and genetic heterogeneity of *SATB2*-Associated Syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2024; 69:(6): 27–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-6-27-33

SATB2-ассоциированный синдром (SAS; OMIM: 612313) — наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание с дебютом до двухлетнего возраста и характеризующееся задержкой моторного, психоречевого развития, лицевыми дисморфиями и аномалиями развития зубов и нередко патологией скелетной системы [1]. Распространенность SAS не установлена. Однако по результатам двух недавних исследований распространенность SAS в больших выборках людей с неуточненной умственной отсталостью и задержкой развития составляет примерно 0,24–0,3% [2, 3].

I.A. Glass и соавт. [4] впервые сообщили о 16-летнем молодом человеке с тяжелой умственной отсталостью, эпилепсией, микроцефалией, расщелиной неба, низким ростом и черепно-лицевыми аномалиями с интерстициальной делецией хромосомы, вовлекающей регион 2q32.2–q33.1. После этого было описано еще несколько случаев делеции хромосомы 2q, в которых обнаружено, что ген SATB2 входит в утерянный регион и может быть ключевым в развитии характерного фенотипа у пациентов [5–10]. Все описанные случаи с делециями, охватывающими ген SATB2,

имеют клинические признаки задержки психомоторного развития с нарушением речи. У большинства из них отмечались челюстно-лицевые аномалии.

К развитию SATB2-ассоциированного синдрома приводят различные типы патогенных вариантов. Чаще всего причиной заболевания служат гетерозиготные точковые варианты в гене SATB2 (61%) с потерей функции (loss-of-function), на делеции или транслокации с вовлечением хромосомного района 2q33.1, включающего ген SATB2, приходится 22%. Кроме того, описаны внутригенные делеции/дупликации в гене SATB2 (9%), а пациенты с хромосомными транслокациями с точкой разрыва в 2q33.1 составляют 8% от всех пациентов с SAS [1, 11, 12]. Сообщалось о случаях гонадного/соматического мозаичизма [13, 14]. Наиболее вероятный механизм развития заболевания — гаплонедостаточность, при этом описано несколько случаев нонсенс-мутации с доминант-негативным эффектом (gain-of-function) c.715C>T:p.(Arg239*) [15, 16].

Клиническая картина вариабельна в зависимости от типа мутации. При крупных делециях в регионе 2q32–q33, помимо описанной симптоматики, наблюдаются аномалии мочеполовой системы (гипоспадия, паховые грыжи), пороки сердца (дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки). Кроме того, у некоторых пациентов зарегистрированы эктодермальные нарушения (тонкая кожа, редкие и ломкие волосы) и уменьшение толщины подкожной жировой клетчатки. Отмечено, что микроцефалия, задержка пре- и постнатального физического развития при хромосомных делециях встречаются чаще, чем при точковых внутригенных мутациях [1].

Ген SATB2 содержит 11 экзонов и имеет длину 191 Кб (NM_001172509.2). Он расположен на длинном плече хромосомы 2 в локусе 2q32–q33 [17]. SATB2 кодирует ДНК-связывающий транскрипционный фактор, который регулирует экспрессию генов через ремоделирование хроматина, взаимодействие с другими белками и связывание с рецепторами лигандов [18]. Активная экспрессия SATB2 наблюдается в головном мозге и костной ткани [19]. Он также играет важную роль в дифференцировке остеобластов и регуляции развития черепно-лицевой системы [20]. Белок содержит высококонсервативные домены CUT1, CUT2 и С-концевой гомеодомен. Патогенные миссенс-варианты в CUT1 и CUT2 нарушают связывание и диссоциацию хроматина, что приводит к нарушению функции белка в целом [2]. Общий спектр ранее выявленных патогенных миссенс-вариантов в доменах CUT1 и CUT2 гена SATB2 представлен на рис. 1.

В статье описаны клинические случаи двух неродственных пациентов с гетерозиготным вариантом с. 1165C>T в гене SATB2 и делецией 2q33.1–q34 и проведена сравнительная оценка фенотип-генотип-корреляции у пробандов с SATB2-ассоциированным синдромом.

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Нагиева Сабина Эльмановна — ординатор по специальности «Генетика», науч. сотр. лаборатории редактирования генома Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-8837-4722

Семенова Наталия Александровна — к.м.н., врач-генетик, вед. науч. сотр. консультативного отдела Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0001-7041-045X

Моргуль Анна Романовна — ординатор по специальности «Генетика» Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0002-2637-7485

Маркова Жанна Геннадьевна — к.б.н., биолог лаборатории молекулярной цитогенетики Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000-0003-2941-2861

115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

Янова Татьяна Ивановна — врач-генетик центра персонализированной медицины Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, ORCID: 0000-0001-5146-6925

Воробьев Никита Анатольевич — врач клинической лабораторной диагностики центра персонализированной медицины Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, ORCID: 0009-0005-4979-4301

Бодунова Наталья Александровна — к.м.н., зав. центром персонализированной медицины Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ, ORCID: 0000-0002-3119-7673

1111238 Москва, ул. Новогиреевская, д. 1, кор. 1

Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева; дир. благотворительного фонда «Геном жизни», ORCID: 0000-0002-7511-3240

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Воронцова Мария Владимировна — к.м.н., зав. лабораторией молекулярной эндокринологии Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, зав. лабораторией терапии орфанных заболеваний Центра живых систем Московского физико-технического института, вед. науч. сотр. Института детской эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, ORCID: 0000-0002-9124-294X

119991 Москва, ул. Ленинские горы, д. 1

Характеристика пациентов и методы исследования

Нами подробно описаны две неродственные девочки из российских семей, проживающих в Московской области. Пациентки обследованы в ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова», клинические данные получены из медицинской документации и со слов родителей пробандов. От всех законных представителей пациентов получено информированное согласие перед консультацией и проведением генетического тестирования.

Полное экзомное секвенирование (WES) проводилось с использованием считывания спаренных концов парного (2×75 п.н.) на секвенаторе IlluminaNextSeq 500. Библиотеки созданы с помощью набора IlluminaTruSeq Exome. Обнаруженные варианты аннотированы в соответствии со стандартной номенклатурой: [http://varnomen.JournalofGenetics\(2020\)99:29](http://varnomen.JournalofGenetics(2020)99:29), а также с использованием российских рекомендаций по интерпретации вариантов [21]. Данные секвенирования проанализированы с помощью стандартного пайплайна Illumina <https://basespace.illumina.com>. Среднее покрытие для данного образца составило $\times 102,4$, при этом 3% фрагментов имели покрытие менее 10. Для валидации варианта, обнаруженного у probanda, и подтверждения его наличия у родителей проведено секвенирование по Сэнгеру.

Полногеномное секвенирование (WGS) проводили на высокопроизводительных секвенаторах NGS DNBseq-T7 и DNBseq-G400 (MGI, Шэньчжэнь, Китай). Все последующие этапы, включая секвенирование PE150 (paired-end 2×150 bp), проводили в соответствии со стандартными протоколами производителя. Средняя глубина прочтений составляла $30 \times$. Идентификацию генетических вариантов осуществляли с помощью ускорителей биоинформационного анализа MegaBOLT (MGI, Шэньчжэнь, Китай).

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА) проводили на платформе Affymetrix с использованием олигонуклеотидных микрочипов высокой плотности Cytoscan HD в соответствии с протоколом производителя (Affymetrix, США). Полученные данные анализировали с помощью программы Chromosome Analysis Suite — ChAS (версия 4.0). Патогенность выявленных вариантов оценивали с использованием баз данных OMIM, DECIPHER и DGV. Результат хромосомного микроматричного анализа указан в соответствии с Международной цитогенетической номенклатурой ISCN.

Для анализа фенотипов лица пациентов использовали программу face2gene (FDN Inc., Boston, MA, USA; <https://www.face2gene.com>).

Результаты

Пациент 1. Пробанд девочка 3 года 1 мес с задержкой психоречевого развития. Семейный анамнез не отягощен. Брак неблизкородственный. Единственный ребенок в браке от первой беременности (рис. 2, а). Роды в срок. При рождении масса 3260 г ($-0,44$ SDS), длина 52 см ($-1,18$ SDS), оценка по шкале АПГАР 8/8 баллов. Перинатальный период протекал без особенностей. С раннего возраста отмечается задержка моторного, позже — речевого развития. Голову держит с 4 мес, ходит с 14 мес. На момент осмотра речи у ребенка нет.

Данные инструментальных исследований: при магнитно-резонансной томографии головного мозга структурная патология не выявлена; по результатам электроэнцефалографии данных, подтверждающих эпилепсию, нет; при стимуляционной электронейромиографии признаки первично-мышечного дефекта не обнаружены; по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружена гепатомегалия, повторная диагностика не проводилась. Уровень креатинкиназы в норме.

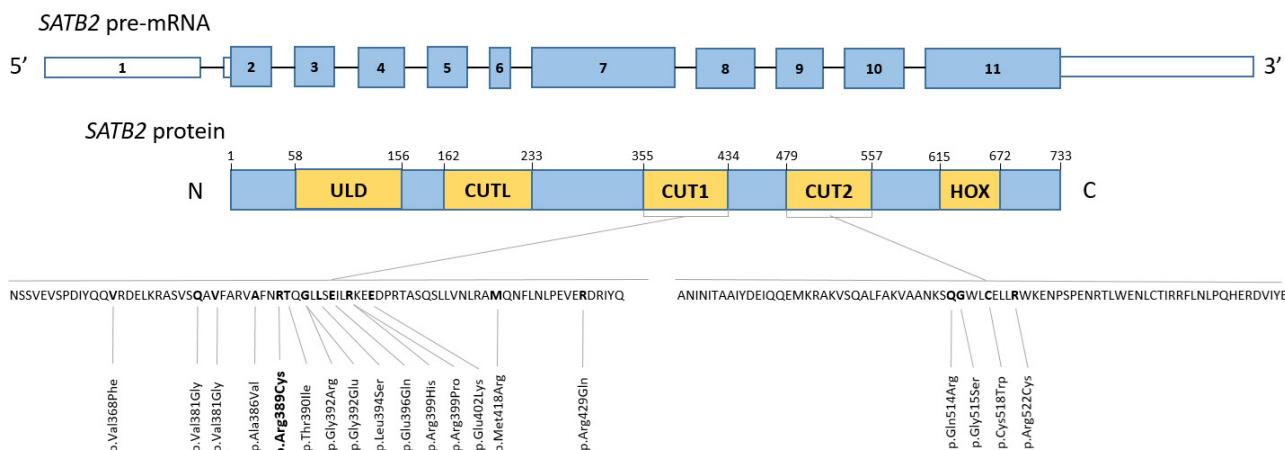


Рис. 1. Структура гена SATB2 и спектр миссенс-вариантов в доменах CUT1 и CUT2, выявленных ранее у пациентов с SAS. Вариант, обнаруженный у пациента 1, выделен жирным шрифтом.

Fig. 1. The SATB2 gene structure and the spectrum of missense variants in CUT1 and CUT2 domains detected earlier in patients with SAS. The variant detected in patient 1 is highlighted in bold.

В связи с гепатомегалией у ребенка с задержкой развития для исключения лизосомных болезней накопления проводилась ферментная диагностика болезни Гоше, Ниманна–Пика типов А/В и С, дефицита кислой липазы; биохимическая диагностика болезни Вильсона–Коновалова (определение уровня церулоплазмина в крови, меди в моче). Патологии не выявлено. Определялся уровень аминокислот и ацилкарнитинов крови методом tandemной масс-спектрометрии крови, патологии не выявлено.

При осмотре отмечается выступающий лоб, гипоплазия надбровных дуг, антимонголоидный разрез глаз, короткий сложенный фильтр, тонкая верхняя губа, скученный рост зубов на нижней челюсти (удалены три молочных зуба), микрогнатия. Окружность головы 50 см (0,41 SDS). Анализ фенотипа пациента 1 с помощью программы face2gene выявил SATB2-ассоциированный синдром с низкой и умеренной степенью выраженности (рис. 2, б, в).

Рекомендовано клиническое секвенирование экзома. Выявлен ранее описанный как патогенный вариант в гетерозиготном состоянии в 8-м экзоне гена SATB2 c. 1165C>T, приводящий к замене аминокислоты в позиции 389 белка (p.Arg389Cys, NM_001172517.1). Данный генетический вариант ассоциирован с синдромом Glass (OMIM#612313). Анализ сегрегации в семье методом секвенирования по Сэнгеру подтвердил *de novo* происхождение варианта.

На основании данных объективного осмотра, лабораторных и инструментальных обследований, а также молекулярно-генетического исследования ребенку установлен диагноз SATB2-ассоциированный синдром.

Пациент 2. Поводом для обращения семьи к генетику в ФГБНУ «МГНЦ» стала выраженная задержка моторного и психоречевого развития у дочери. Семейный анамнез не отягощен, у probanda есть здоровый полусибс (брать) по отцу 15 лет (рис. 3, а). Брак не родственный. Ребенок от третьей беременности (первая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на 5-й неделе, вторая — неразвивающаяся беременность на 9-й неделе гестации). Данная беременность протекала на фоне токсикоза, повышенного тонуса матки в I триместре, во II триместре при плановом ультразвуковом исследовании диагностировали истмико-цервикальную недостаточность, на 20–21-й неделе были наложены швы на шейку матки. На 32-й неделе гестации, со слов матери, диагностировали гипоксию плода, в связи с этим получала дневное стационарное лечение, назначался актовегин, с 34-й недели гестации получала клексан по поводу тромбофилии. Также с 34-й недели у матери отмечалась артериальная гипертензия (артериальное давление 160/100 мм рт. ст.), преэклампсия. Роды на 36-й неделе гестации путем кесарева сечения. Масса тела при рождении 2180 г (−1,18 SDS), длина тела 45 см (−0,52 SDS), окружность головы 31 см (−3,62 SDS), оценка по шкале АПГАР 7/7 баллов. Ребенок закричал не сразу, после родов была переведена в отделение реанимации, девочка нуждалась в реанимационной поддержке, проводилась искусственная вентиляция легких в течение 5 сут, на 9-е сутки переведена в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в тяжелом состоянии. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательной недостаточностью

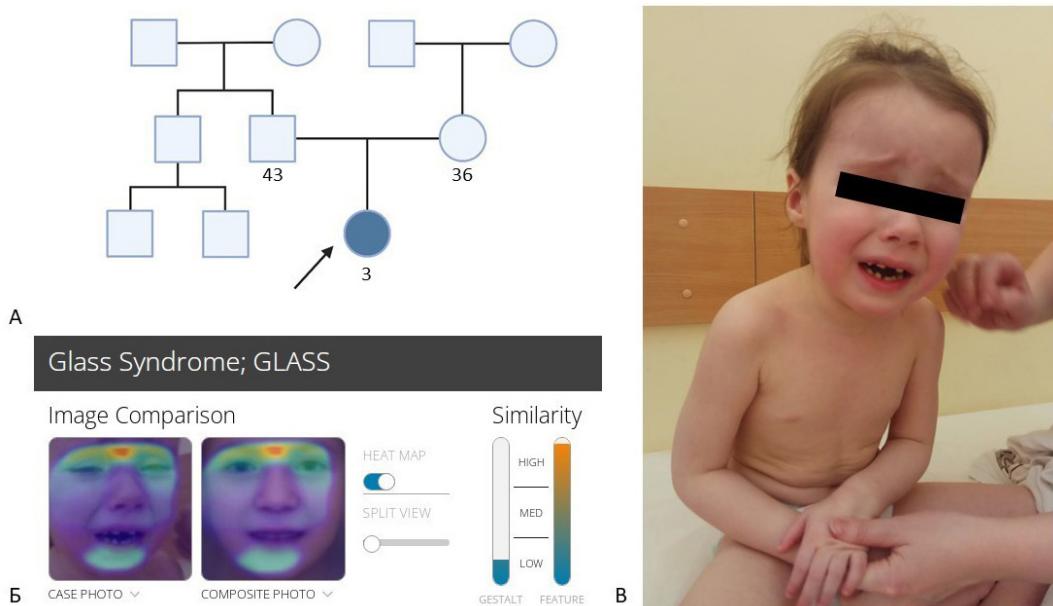


Рис. 2. Семейная родословная (а), фенотип пациента 1 (б) и результаты анализа (в) с помощью программы face2gene (FDN Inc., США; <https://www.face2gene.com>).

Fig. 2. A: Family pedigree. B and B: phenotype of patient 1 and results of analysis using “face2gene” software (FDN Inc., USA; <https://www.face2gene.com>).

в связи с течением врожденной пневмонии, а также неврологической симптоматикой в виде синдрома угнетения центральной нервной системы за счет церебральной депрессии на фоне недоношенности. Выписана на 22-е сутки в удовлетворительном состоянии. В грудном возрасте обращали внимание частые срыгивания. Раннее нервно-психическое развитие с задержкой: голову держит с 7 мес, переворачивается с 7 мес, сидит с 1 года 3 мес, ходит с 2 лет. С возраста 2 лет 5 мес появился бруксизм; с 2 лет — замирания с тоническим напряжением конечностей до 1 мин, терапия не назначалась. В настоящее время ребенок не говорит. Наблюдается у офтальмолога по поводу сходящегося альтернирующего косоглазия, гиперметропии слабой степени с астигматизмом обоих глаз, а также поражения зрительных путей.

Проведено хирургическое лечение: зондирование носослезного канала обоих глаз на 1-м месяце жизни, лапароскопическая герниопластика с двух сторон в связи с двусторонней паховой грыжей на 10-м месяце жизни, первичная хейлориносептопластика под эндо-трахеальной анестезией по поводу врожденной неполной левосторонней расщелины верхней губы, позиционной plagiocephалии на 11-м месяце жизни. Удалены зубы 5.1, 5.2 в 1 год 11 мес, периosteотомия верхней челюсти и экстракция зуба 6.1 в возрасте 2 лет.

Результаты лабораторных исследований: повышенный уровень щелочной фосфатазы до 452 МЕ/л (норма 142–335 ед/л), прокальцитона 0,11 нг/мл (норма 0–0,05 нг/мл), паратиреоидного гормона 65,9 пг/мл (норма 15–62 пг/мл), пониженный уровень инсулина 1,5 мМЕ/мл (норма от 6 мМЕ/мл), глюкозы натощак 3,91 мМоль/л

(норма 4–5,7 мМоль/л). При анализе уровня аминокислот и ацилкарнинов методом tandemной масс-спектрометрии данных, подтверждающих наследственные аминоацидопатии, органические ацидурии и нарушения митохондриального бета-окисления жирных кислот, не выявлено.

Результаты инструментальных исследований: по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены умеренные резидуальные постишемические изменения в перивентрикулярном белом веществе лобно-теменных областей; ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило гепатомегалию; с помощью дуплексного сканирования экстракраниальных сосудов брахиоцефальных отделов шеи определялась непрямолинейность хода сосудов экстракраниального отдела — гемодинамически незначимая деформация позвоночных артерий в сегменте V1–3, деформация внутренней сонной артерии в дистальном отделе, признаки дисциркуляции в каротидном бассейне в виде снижения кровотока по общей сонной артерии, в вертебробазилярном бассейне гемодинамика ускорена слева, умеренный гипертонус слева; по результатам электроэнцефалографии эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Проведенные ранее генетические исследования: цитогенетическое исследование (кариотип) нормальный женский 46, XX; обследована на делецию в районе 22q11.2 методом FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*) — изменений не обнаружено.

При осмотре probanda отмечено гиперактивное поведение. Фенотип: микроцефалия, высокий лоб, гипоплазия надбровных дуг, удлиненный

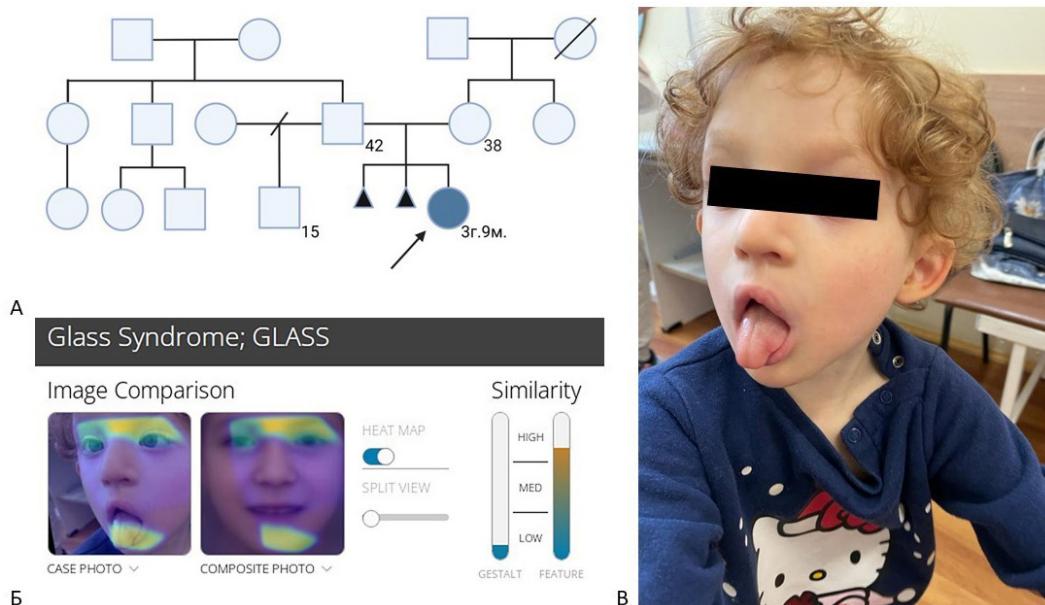


Рис. 3. Семейная родословная (а), фенотип пациента 2 (б) и результаты анализа (в) с использованием программного обеспечения face2gene (FDN Inc., Boston, MA, USA; <https://www.face2gene.com>).

Fig. 3. Family pedigree (a), B and C: phenotype of patient 2 and results of analysis using “face2gene” software (FDN Inc., Boston, MA, USA; <https://www.face2gene.com>).

разрез глаз, широкая переносица, высокая спинка носа, короткий фильтр, гипертелоризм, ротированные низко посаженные ушные раковины, рубец от операции по поводу неполной левосторонней расщелины верхней губы, гипертелоризм сосков, эквивалентно-вальгусные установки стоп и нарушение осанки по типу сколиоза (рис. 3, б, в). При первом обращении в 1 год 8 мес рост ребенка составлял 82 см ($-0,26$ SDS), масса тела 9 кг ($-2,42$ SDS), окружность головы 43 см ($-3,26$ SDS). На повторном приеме в возрасте 3 лет 9 мес рост 95 см ($-0,87$ SDS), масса тела 10 кг ($-4,24$ SDS), окружность головы 45,5 см ($-3,51$ SDS).

При полногеномном секвенировании выявлена делеция в гетерозиготном состоянии структурного генетического варианта chr2:198500000–211500000 размером около 13 Mb, захватывающая область 23 морбидных генов (*SATB2, CASP8, CASP10, CSPI, UNC80* и др.). Хромосомный микроматричный анализ подтвердил наличие делеции размером 12,9 млн п.н. участка 2q33.1q34 в гетерозиготном состоянии — arr[hg19] 2q33.1q34(199358250_212327695) x1.

При использовании программы face2gene для анализа фенотипа пациента 2 не было предложено синдромов, соответствующих фенотипу probanda (см. рис. 3, б). Молекулярно-генетические и цитогенетические исследования позволили подтвердить диагноз *SATB2*-ассоциированный синдром данному probанду.

Обсуждение

В настоящем исследовании мы описали два клинических случая *SATB2*-ассоциированного синдрома: с миссенс-вариантами и крупной хромосомной делецией. Мы сравнили клинические симптомы наших пациентов с ранее описанными данными двух больших когорт пациентов с SAS [1, 2] и разделили всех

пациентов на две группы: 1) пациенты с хромосомными перестройками, затрагивающими несколько генов, включая *SATB2*; 2) пациенты с генетическими вариантами, затрагивающими только ген *SATB2*. Сравнительные данные представлены в таблице.

В обеих группах повторяющимися клиническими признаками были задержка нервно-психического развития и нарушения речи. При сравнении клинических характеристик пациентов из двух описанных групп в первой наблюдалась статистически значимая ассоциация с пре- или постнатальной задержкой роста (см. таблицу). В частности, вероятность задержки роста у лиц первой группы была значительно выше, а отношение шансов (ОШ) составило 21,60 (95% доверительный интервал 4,15–122,83), что свидетельствует о сильной ассоциации между крупными хромосомными перестройками, затрагивающими несколько генов, включая *SATB2*, и этим клиническим проявлением. Это наблюдение выдвигает гипотезу о том что соседние с *SATB2* гены играют роль в формировании фенотипа пре- или постнатальной задержки роста.

H. Bengani и соавт. [2], используя в своем исследовании сравнительный анализ фенотипов пациентов с различными мутациями, пришли к выводу, что существенных различий между группами с миссенс-вариантами и с вариантами с потерей функции не было. В нашем описании пациент 2 отличался от пациента 1 и имел более выраженные фенотипические признаки. Нельзя исключить вероятный вклад в клиническую картину у пациента 2 гаплонедостаточности других генов, входящих в утраченный вследствие deleции регион.

Заключение

Таким образом, мы представили двух пациентов с *SATB2*-ассоциированным синдромом, данные кото-

Таблица. Сравнительная характеристика клинических особенностей наших пациентов и клинических данных в научной литературе

Характеристики	Хромосомные перестройки, затрагивающие множество генов, включая <i>SATB2</i> (N пациентов = 17 [1]), %	Генетические варианты, влияющие только на ген <i>SATB2</i> (N пациентов = 24 [1] + 19 [2] = 43), %	Скорректированное значение p	Пациент 1	Пациент 2
Нарушение психомоторного развития	16/16 (100,0%)	43/43 (100%)	1,000	+	+
Нарушения речи	16/16 (100,0%)	38/43 (88,4%)	0,620	+	+
Пре- или постнатальная задержка физического развития	12/17 (70,6%)	4/40 (10,0%)	6,000e–005	–	–
Расщелина неба	8/17 (47,1%)	25/43 (58,1%)	0,850	–	+
Слюнотечение	НД	12/19 (63,2%)	–	–	–
Зубные аномалии	15/16 (93,8%)	23/37 (62,2%)	0,066	+	+
Микроцефалия	6/17 (35,3%)	4/17 (23,5%)	0,850	–	+

Примечание. Скорректированное значение p рассчитывали по оригинальному методу FDR Бенджамина и Хохберга ($Q=1\%$). НД — нет данных.

Adjusted p-value was calculated by the original FDR method of Benjamini and Hochberg ($Q=1\%$).

рых демонстрируют клиническую и генетическую гетерогенность заболевания. Оценка корреляции между генотипом и фенотипом помогает улучшить диагностику и в будущем применять более персонализирован

ванный подход к лечению и уходу за пациентами с этим заболеванием. Оценка генотип-фенотип корреляции позволяет расширить наши представления о возможном патогенезе SATB2-ассоциированного синдрома.

Благодарим Андрея Марахонова за помощь в проведении статистического анализа.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Zarate Y.A., Fish J.L. SATB2-associated syndrome: Mechanisms, phenotype, and practical recommendations. *Am J Med Genet A* 2017; 173(2): 327–337. DOI: 10.1002/ajmg.a.38022
- Bengani H., Handley M., Alvi M., Ibitoye R., Lees M., Lynch S.A. et al. Clinical and molecular consequences of disease-associated de novo mutations in SATB2. *Genet Med* 2017; 19(8): 900–908. DOI: 10.1038/gim.2016.211
- Zarate Y.A., Kalsner L., Basinger A., Jones J.R., Li C., Szymbowska M. et al. Genotype and phenotype in 12 additional individuals with SATB2-associated syndrome. *Clin Genet* 2017; 92(4): 423–429. DOI: 10.1111/cge.12982
- Glass J.A., Swindlehurst C.A., Aitken D.A., McCrea W., Boyd E. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2 with normal levels of isocitrate dehydrogenase. *J Med Genet* 1989; 26(2): 127–130. DOI: 10.1136/jmg.26.2.127
- Van Buggenhout G., Van Ravenswaaij-Arts C., Mc Maas N., Thoelen R., Vogels A., Smeets D. et al. The del(2)(q32.2q33) deletion syndrome defined by clinical and molecular characterization of four patients. *Eur J Med Genet* 2005; 48(3): 276–289. DOI: 10.1016/j.ejmg.2005.05.005
- de Ravel T.J., Balikova I., Thiry P., Vermeesch J.R., Frijns J.P. Another patient with a de novo deletion further delineates the 2q33.1 microdeletion syndrome. *Eur J Med Genet* 2009; 52(2–3): 120–122. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.01.002
- Urquhart J., Black G.C., Clayton-Smith J. 4.5 Mb microdeletion in chromosome band 2q33.1 associated with learning disability and cleft palate. *Eur J Med Genet* 2009; 52(6): 454–457. DOI: 10.1016/j.ejmg.2009.06.003
- Balasubramanian M., Smith K., Basel-Vanagaite L., Feingold M.F., Brock P., Gowans G.C. et al. Case series: 2q33.1 microdeletion syndrome—further delineation of the phenotype. *J Med Genet* 2011; 48(5): 290–298. DOI: 10.1136/jmg.2010.084491
- Mc Cormack A., Taylor J., Gregersen N., George A.M., Love D.R. Delineation of 2q32q35 deletion phenotypes: two apparent «proximal» and «distal» syndromes. *Case Rep Genet* 2013; 2013: 823451. DOI: 10.1155/2013/823451
- Yu N., Shin S., Lee K.A. First Korean case of SATB2-associated 2q32–q33 microdeletion syndrome. *Ann Lab Med* 2015; 35(2): 275–278. DOI: 10.3343/alm.2015.35.2.275
- Zhu Y.Y., Sun G.L., Yang Z.L. SATB2-associated syndrome caused by a novel SATB2 mutation in a Chinese boy: A case report and literature review. *World J Clin Cases* 2021; 9(21): 6081–6090. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i21.6081
- Liedén A., Kvarnung M., Nilsson D., Sahlin E., Lundberg E.S. Intragenic duplication—a novel causative mechanism for SATB2-associated syndrome. *Am J Med Genet A* 2014; 164A(12): 3083–3087. DOI: 10.1002/ajmg.a.36769
- Grelet M., Mortreux J., Alazard E., Sigaudy S., Philip N., Misirian C. SATB2-associated syndrome: first report of a go-
- nadal and somatic mosaicism for an intragenic copy number variation. *Clin Dysmorphol* 2019; 28(4): 205–210. DOI: 10.1097/MCD.0000000000000293
- Qian Y., Liu J., Yang Y., Chen M., Jin C., Chen P. et al. Paternal Low-Level Mosaicism-Caused SATB2-Associated Syndrome. *Front Genet* 2019; 10: 630. DOI: 10.3389/fgene.2019.00630
- Leoyklang P., Suphapeetiporn K., Srichomthong C., Tongkobpatch S., Fietze S., Dorward H. et al. Disorders with similar clinical phenotypes reveal underlying genetic interaction: SATB2 acts as an activator of the UPF3B gene. *Hum Genet* 2013; 132(12): 1383–1393. DOI: 10.1007/s00439-013-1345-9
- Döcker D., Schubach M., Menzel M., Spaich C., Biskup S., Bartholdi D. Further delineation of the SATB2 phenotype. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(8): 1034–1039. DOI: 10.1038/ejhg.2013.280
- Machado R.D., Pauciulo M.W., Fretwell N., Veal C., Thompson J.R., Vilariño Güell C. et al. A physical and transcript map based upon refinement of the critical interval for PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Genomics* 2000; 68(2): 220–228. DOI: 10.1006/geno.2000.6291
- Dobreva G., Chahrour M., Dautzenberg M., Chirivella L., Kanzler B., Fariñas I. et al. SATB2 is a multifunctional determinant of craniofacial patterning and osteoblast differentiation. *Cell* 2006; 125(5): 971–986. DOI: 10.1016/j.cell.2006.05.012
- Краснощекова Е.И., Зыкин П.А., Ткаченко Л.А., Козубенко Е.А., Костин Н.А., Цветков Е.А. и др. Особенности развития коры мозга человека во втором триместре гестации. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова 2021; 71(5): 605–619. [Krasnoshekova E.I., Zykin P.A., Tkachenko L.A., Kozubenko E.A., Kostin N.A., Tsvetkov E.A. et al. Features of differentiation of the human cerebral cortex during the second trimester of gestation. Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti im. I.P. Pavlova. 2021; 71(5): 605–619. (in Russ.)] DOI: 10.31857/S0044467721040043
- Dowrey T., Schwager E.E., Duong J., Merkuri F., Zarate Y.A., Fish J.L. Satb2 regulates proliferation and nuclear integrity of pre-osteoblasts. *Bone* 2019; 127: 488–498. DOI: 10.1016/j.bone.2019.07.017
- Рыжкова О.П., Кардымон О.Л., Прохорчук Е.Б., Коновалов Ф.А., Масленников А.Б., Степанов В.А. и др. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (mps) (редакция 2018, версия 2). Медицинская генетика 2019; 18(2): 3–23 [Ryzhkova O.P., Kardymon O.L., Prohorchuk E.B., Konovalov F.A., Maslenников А.Б., Stepanov V.A. et al. Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2). Meditsinskaya genetika 2019; 18(2): 3–23. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073–7998.2019.02.3–23

Поступила: 06.08.24

Received on: 2024.08.06

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.