

**UOT 616**

**Z.S.Nəsibova**  
*AMEA Genetik Resurslar İnstitutu*  
*royahuseynova2006@gmail.com*

## **AZƏRBAYCANDA ERKƏN EPİLEPTİK ENSEFALOPATIYA DİAQNOZLU PASİENTİN MOLEKULYAR-GENETİK TƏDQIQI**

**Açar sözlər:** *genetika, molekulyar-genetik analiz, erkən epileptik ensefalopatiya, SPTAN1 geni, polimeraza-zəncir reaksiyası, profilaktika, mutasiya*

Azərbaycanlı erkən epileptik ensefalopatiya diaqnozlu uşaqda SPTAN1 geninin missens mutasiyası identifikasiya edilmişdir. Mutasiya genin 2908-ci vəziyyətində qüanin nukleotidinin adenine nukleotidi ilə əvəzinə səbəb olmuşdur (SPTAN1 2908G>A). Mutasiyanın nəticəsi olaraq biosintez olunan zülalın 970-ci vəziyyətində qlutamin aminturşusu lizin aminturşusu ilə əvəz olunmuşdur (Glu970Lys). Centegene və ACMG – tövsiyələrinə əsasən mutasiya vaciblik dərəcəsinə əsasən 3-cü sinfə aid edilmişdir.

Erkən epileptik ensefalopatiya diaqnozlu pasientin genetik müayinəsindən əldə edilmiş nəticəyə əsasən Azərbaycan Respublikasında oxşar diaqnozlu yeniyetmələrin hamısında SPTAM1 geninin skrininginin aparılması tövsiyə edilir.

**З.С.Насибова**

## **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА ДИАГНОЗОМ РАННЕЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕАЛОПАТИЕЙ ИЗ АЗЕРБАЙДЖАНА**

**Ключевые слова:** *молекулярно-генетический анализ, ранняя эпилептическая энцефалопатия, SPTAN1 ген, полимеразно-цепная реакция, профилактика, мутация*

У больного из Азербайджана с диагнозом ранняя эпилептическая энцефалопатия идентифицирована миссенс мутация гена SPTAN1. Мутация произошла в позиции 2908 заменой нуклеотида гуанин на нуклеотид аденин (SPTAN1 2908G>A). Последствием мутации в составе белка произошла замена в составе белка глутаминовой аминокислоты на лизин (Glu970Lys). По рекомендациям Centegene və ACMG мутация по значимости относится к 3-му классу.

В Азербайджанской Республике с целью профилактики ранней эпилептической энцефалопатии среди подростков схожей клиникой рекомендуем проведение массового скрининга гена SPTAM1.

## MOLECULAR GENETIC STUDY OF EARLY EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY PATIENT FROM AZERBAIJAN

**Keywords:** *Molecular genetic analysis, early infantile epileptic encephalopathy, SPTAN 1 gene, polymerase-chain reaction, prophylaxis, mutation*

Missense mutation of SPTAN 1 gene was identified in patient from Azerbaijan with early infantile epileptic encephalopathy. Mutation happened in position 2908 with nucleotide Guanine change with nucleotide Adenine (SPTAN1 2908G>A). The consequence of this mutation there was a substitution of Glutamine amino acid with Lysine amino acid in protein sequence (Glu970Lys). According to Centogene Laboratories and ACMG recommendations this mutation was considered to be class 3.

To prevent early infantile epileptic encephalopathy we recommend mass screening of SPTAN 1 gene for children with similar clinic manifestation for its prophylaxis in Azerbaijan Republic.

### GİRİŞ

Erkən Epileptik ensefalopatiya (EE) müxtəlif etiologiyalı progressivləşən xəstəliklər qrupuna aid olaraq, elektroforeqrammada neyrokoqnitiv defisiti və epileptik aktivliyi göstərir. EE bütün epilepsiya diaqnozlu uşaqların 15%-də, 3 yaşına qədər epileptik tutmaları olan uşaqların 40%-də təsadüf olunur. EE-nin 10 sindromal forması müəyyən edilmişdir. Genetik faktorlar xəstəliyin patoloji inkişafının səbəbi kimi 70-80% pasientlərdə təsadüf edilir. Bütün idiopatik epilepsiyaların 40%-də monogen təbiətli genetik xəstəliklər durur. EE diaqnozlu pasientlərdə 35 müxtəlif genin patoloji halları identifikasiya edilmişdir. Xəstəliyə səbəb olan genlərin axtarışı davam etdirilir. Erkən EE-da xəstəliyin yüksək genetik heterogenliyi müşahidə edilir. Pasientlərin erkən yaşlarında 16 müxtəlif autosom-dominant irsiyyət tipli gen müşahidə olunur. Həmin dövrdə 13 autosom-recessiv, 4 X-cinsi xromosomla ilişikli recessiv, 2 X-cinsi xromosomla ilişikli dominant patoloji gen identifikasiya edilmişdir. Müxtəlif sindromlu EE xəstələrin diferensiasiya edilmiş müalicə üsulları işlənib hazırlanmışdır. Monogen xəstəliklərinin gen səviyyəsində mutasiyalarının identifikasiyası polimeraza-zəncir reaksiyasına əsaslanan müasir molekulyar-genetik metodlarının kompleksindən istifadə edilərək diaqnostikası aparılır (1; 3; 9; 10).

Hazırda OMİM kataloquna qıcolmalarla müşayiət olunan monogen təbiətli xəstəliklərin 400-dən artıq gen və onların mutasiyaları daxil edilmişdir. Bunlardan başqa qıcolma sindromlarının simptomokompleksinə əhəmiyyətli sayda xromosom sindromları durur. Xromosom sindromları standart kariotip analizi və ya FISH (fluorescence in situ hybridization) metodu vasitəsilə diaqnoz olunur (2; 14).

Genetik testləşmə vacib diaqnostik metodudur. Müasir genetik diaqnostika

xəstəliyə olan genetik meyilliliyi, risk faktorlarına olan həssaslığı aşkar edir (14).

Son illərin nəşrində monogen təbiətli erkən EE diaqnozlu xəstələrin müalicəsində target terapiyanın effektivliyi göstərilir. SCN1A geninin mutasiyasında stiripentolun, SCN8A geninin müalicəsində difeninin, STXBP1 geninin müalicəsində levetirasetamin tətbiq edilir. Erkən EE-nin effektiv profilaktikası və müalicəsi məqsədilə birinci növbədə xəstəliyin gen səviyyəsində genetik variantını dəqiqləşdirmək lazımdır (5; 12).

Tədqiqatımızın məqsədi ilk dəfə olaraq erkən EE diaqnozlu azərbaycanlı pasientin müasir molekulyar-genetik metodların istifadəsilə analizini aparmaq, xəstəliyin genetikasını öyrənmək olmuşdur.

Qohum nığahdan doğulmuş erkən epileptik ensefalopatiya diaqnozlu 2019-cu il təvəllüdlü pasientin və valideynlərinin genetik analizi aparılmışdır. Analiz məqsədilə venoz qan üç müxtəlif DBS kartına (Dry blood spot) hopdurulmuş, qurudulduqdan sonra genetik analizin aparılması üçün xüsusi zərfdə Almanyanın CENTEGENE laboratoriyasına göndərilmişdir. SPTAN1 genin birbaşa sekvenləşdirilməsi Senqer üsulu ilə həyata keçirilmişdir. Metodun istifadəsilə SPTAN1 geninin daxilində mövcud mutasiyanı testləşdirmək mümkün olmuşdur. Whole Exome Sequencing metodundan istifadə edilmişdir (CentoXome®). Metod CENTOGENE laboratoriyasında (Rostok ş., Almaniya) işlənib hazırlanmışdır.

Müasir molekulyar-genetik metodlarının kompleksindən istifadə edərək erkən epileptik ensefalopatiya diaqnozlu 9 aylıq uşaqda SPTAN1 geninin missens mutasiyası: genin 2908-ci vəziyyətində qanın nukleotidinin adenine nukleotidi ilə əvəzi identifikasiya edilmişdir, (SPTAN1 2908G>A). Mutasiyanın nəticəsi olaraq qlutamin aminurşusu zülalın 970-ci vəziyyətində lizin aminurşusu ilə əvəz olunmuşdur (Glu970Lys). Centogene Laboratoriya və ACMG (American College of Medical Genetics) tövsiyələrinə əsasən mutasiya vaciblilik dərəcəsinə əsasən 3-cü sinfə aid edilmişdir.

Azərbaycan Respublikasının əhalisində yeniyetmələr arasında erkən epileptik ensefalopatiya xəstəliyinin profilaktikası məqsədilə oxşar diaqnozlu uşaqlar arasında SPTAM1 geninin skrininqinin aparılması tövsiyə edilir.

### **MATERIAL VƏ METODİKA**

Epileptik ensefalopatiya diaqnozlu pasient H.Z. (2019-cu il təvəllüdlü) qız qohum nığahdan doğulub. Valideynləri əmi uşağıdır (ikinci dərəcəli qan qohumluğu). Xəstə H.Z. ailədə üçüncü uşaqdır. 17 və 19 yaşlı iki sağlam qardaşı var.

Genetik analiz məqsədilə xəstə H.Z və valideynlərindən venoz qan üç müxtəlif DBS kartına (Dry blood spot) hopdurulmuş, bir saat müddətində otaq temperaturunda qurudulduqdan sonra genetik analizin aparılması üçün xüsusi zərfdə Almanyanın CENTOGENE laboratoriyasına göndərilmişdir.

Genetik analiz məqsədilə fluorimetrik metoddan və maye xromatoqrafiyadan istifadə edilmişdir. Genetik analizlər polimeraza-zəncir reaksiyasına əsaslanmışdır. SPTAN1 genin birbaşa sekvenləşdirilməsi Senqer üsulu ilə həyata keçirilmişdir. Metodun istifadəsilə SPTAN1 geninin daxilində mövcud mutasiyanı testləşdirmək mümkün olmuşdur. Whole Exome Sequencing metodundan istifadə edilmişdir (CentoXome®). Metod CENTOGENE laboratoriyasında (Rostok ş., Almaniya) işlənilib hazırlanmışdır (4).

## EKSPERİMENTAL HİSSƏ VƏ MÜZAKİRƏ

Genetik analizin nəticəsi olaraq SPTAN1 geninin 2908-ci vəziyyətində quanin nukleotidi adenine nukleotidi ilə əvəz edilmişdir (SPTAN1 c.2908G>A). Mutasiyanın nəticəsi olaraq, qlutamin amin turşusu lizin amin turşusu ilə zülalın 970-ci vəziyyətində əvəz olunmuşdur (Glu970Lys). HGMD Professional 2019.1 qaydalara əsasən genin bu variantı epileptik ensefalopatiyanın əsas səbəb kimi qeydə alınmışdır (Zhu et al., 2017 (PMID: 29186148). Ailənin molekulyat-genetik analizinin nəticələri 1 sayılı cədvəldə verilmişdir. Mutasiya missens mutasiyalar tipinə aiddir. Pasientdə mutasiyanın homoziqot irsiyyət tipi, valideynlərdə heteroziqot irsiyyət tipi müəyyən edilmişdir (11; 13; 16).

Epileptik ensefalopatiya diaqnozlu pasientdə ilk dəfə SPTAN1 geninin bu mutasiyası identifikasiya edilmiş, mutasiyanın valideynlər tərəfindən xəstəyə irsən ötürülməsi göstərilmişdir. Mutasiya haqqında əlavə məlumat yoxdur. Centogene və ACMG tövsiyələrinə əsasən mutasiya vaciblik dərəcəsinə əsasən 3-cü sinfə aid edilmişdir.

Cədvəl 1. Həmzəyevlər ailəsinin molekulyat-genetik analizinin nəticələri

Pasient və valideynləri	Gen	Gen mutasiyası	Amin turşu dəyişikliyi	İrsiyət tipi	Tip və klassifikasiya
H.Z. uşaq	SPTAN1	2908 G>A	(Glu970Lys)	Homoziqot	Missens, Sınıf 3
H.Ş. ana	SPTAN1	2908 G>A	(Glu970Lys)	Heteroziqot	Missens, Sınıf 3
H.T. ata	SPTAN1	2908 G>A	(Glu970Lys)	Heteroziqot	Missens, Sınıf 3

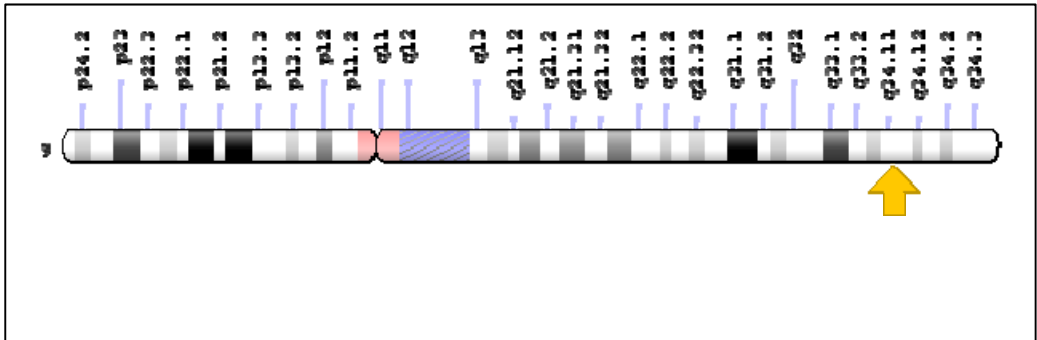
SPTAN1 geninin patogen variantı erkən infantil epileptik ensefalopatiyanın 5-ci tipi kimi assosiasiya edilir. Xəstəliyin bu tipi yenidoğulmuşlarda 1-1,6:100 000-ə olan nisbətdə təsadüf edilir. Qızlara nisbətən oğlan uşaqlarında daha çox təsadüf olunur. Xəstəlik 50-70% hallarda yenidoğulmuşların 3-7 aylarında özünü biruzə verir. Nadir hallarda qıcolma tutmaları beş yaşına kimi davam edir (ORPHA: 3451). Xəstəlik bir qisim pasientlərdə mikrosefaliya ilə xarakterizə olunur, vizual diqqət nəzərə çarpmır,

optik disklər göz kolobomasına bənzər olur, xroniki tonik tutmalar, ağır və dərin əqli zəiflik, nitqin inkişafının geriliyi, diqqətin nəzəri çatışmazlığı, hiperaritmiya, spastik kvadriplegiya, hiperrefleksiya, sərbəst hərəkətin məhdudluğu, hipotoniya, diffuz hipomielinasiya, beyinin geniş atrofiyası, döyənək cismin daralması, serebral atrofiya, beyin kökünün atrofiyası qeyd olunur (OMIM®: 613477) (6; 8; 15).

SPTAN1 geni hüceyrə sitoskeletoninin spektrin zülallar ailəsinin sintezində iştirak edir. Sitoskelet proteinləri əsas tikinti zülalları olduğundan plazma zülallarının stabilizasiyasında və hüceyrə daxili orqanellərin təşkilində iştirak edir. Spektrinlər alfa və beta dimerlərdən ibarət olaraq tetramerlərin formalaşdırılmasında iştirak edir. Qeyri-eritrositar hüceyrələrdə xarakter ekspressiyasını təmin etmək üçün SPTAN1 geni alfa spektrinini kodlaşdırır. Kodlaşdırılmış zülal digər hüceyrə funksiyalarını, DNT reparasiyası və hüceyrənin tənzim olunmasını əldə etmişdir. Gendə mutasiyanın olması erkən epileptic ensefalopatiya-5 səbəb olur. Alternativ splicingin çoxsaylı transcript variantları göstərilmişdir [provided by RefSeq, Sep 2010].

Gen 9 saylı xromosomun uzun çiyində (q), 34.11 sahədə yerləşir (9q34.11). Genom koordinatı: *GRCh38*): 9:128,552,563-128,633,661 (NCBI). Genin molekulyar ərazisini 128,552,564-128,633,662 nukleotid əsası təşkil edir (Homo sapiens Annotasiyanın yenilənmiş versiyası 109.20200228, GRCh38.p13) (NCBI).

1 saylı şəkildə 9 saylı xromosom sxematik şəkili və SPTAN1 geninin yerləşdiyi 9q34.11 gen sahəsi göstərilmişdir.



Şəkil 1. 9 saylı xromosom və SPTAN1 geninin yerləşdiyi 9q34.11 gen sahəsi

Sonradan Cianci və həmkarları (1999) ilk dəfə olaraq SPTAN1 geninin tam uzunluğuna bərabər cDNT-ni insan dölünün beyin hüceyrələrindən alınmış klon kitabxanasından sintez edərək ayırmışlar. cDNT 2,477 aminturşu qalığına uyğun olaraq çəkisi 285 kD uyğun olmuşdur. SPTAN1 geninin 57 ekzondan təşkil olduğu müəyyən edilmişdir.

Bir sıra dünya ölkələrində aparılan genetik tədqiqatlar nəticəsində erkən

epileptik ensefalopatiya diaqnozlu xəstələrdə SPTAN1 geninin müxtəlif mutasiyaları aşkar edilmişdir. Yapon alimləri erkən epileptik ensefalopatiya diaqnozlu xəstələrin düzgün və effektiv müalicələrinin aparılması məqsədilə genetik tədqiqatlara böyük əhəmiyyət verirlər.

Tohyama və həmkarları (2008) və Saitu və həmkarları (2010) iki qohum olmayan Yapon mənşəli ailədə erkən epileptik ensefalopatiya-5 diaqnozlu uşaq aşkar etmişlər. Müəlliflər tərəfindən aparılmış genetik müayinə uşaqlarda SPTAN1 geninin iki yeni müxtəlif mutasiyasını identifikasiya etmişlər. Erkən epileptik ensefalopatiya diaqnozlu digər yapon mənşəli oğlarda SPTAN1 genin 53-cü ekzonunda yeni mutasiyasını – 6 nukleotid əsasının duplikasiyası identifikasiya edilmişdir. SPTAN1 geninin 6923-6928 nukleotidlərinin ikiqat duplikasiyası nəticəsində biosintez olunan zülalın 2308 vəziyyətində arginin, 2309 vəziyyətində metianin aminturşularının duplikasiyası baş verir. Aşkar edilmiş mutasiya yapon mənşəli 500 tədqiq olunan allelin heç birində təsadüf edilməmişdir.

Digər yaponiyalı erkən epileptik ensefalopatiya-5 diaqnozlu qızda SPTAN1 geninin digər mutasiya identifikasiya edilmişdir. Mutasiya 50-ci ekzonun 6619 vəziyyətində üç – GAG nukleotidlərinin delesiya olmuşdur ki, bu da öz növbəsində genin ekspressiyası zamanı gendə çərçivə sürüşməsinə səbəb olur (6619delGAG). Mutasiya nəticəsində zülalın 2207 vəziyyətində qlutamin aminturşusunun çatışmazlığı (delesiya) müşahidə edilir. SPTAN1 genində identifikasiya edilmiş mutasiya kontrol məqsədilə müayinə edilmiş 500 yapon mənşəli allelin heç birində təsadüf edilməmişdir (11).

12 aylıq yaponiyalı erkən epileptic ensefalopatiya-5 diaqnozlu oğlarda SPTAN1 geninin 9 nukleotid ardıcılığının duplikasiyası identifikasiya edilmişdir (SPTAN1 (6908-6916dup). Mutasiyanın nəticəsi olaraq proteinin biosintezində iki aminturşunun duplikasiyası baş verir (Asp2303-Leu2305). Bu mutasiya müayinə olunmuş 250 yapon millətli control qrupa aid olan şəxslərdə aşkar edilməmişdir (9).

9 yaşlı fransız əsilli Kanadalı xəstənin (qız) yumşaq intellektual dəyişikliyə malik qeyri sindromal klinik forması təsvir edilmişdir. Xəstənin genetik analizi SPTAN1 geninin 1697 vəziyyətində G-C nukleotidlərinin transversiyası aşkar edilmişdir. Mutasiyanın nəticəsi olaraq biosintez olan proteinin 566 vəziyyətində arginin aminturşusu prolin aminturşusu ilə əvəz olunmuşdur (Arg566Pro). 190 müayinə olunmuş 190 kanadalı xəstənin müayinəsi bu tip mutasiyanı aşkar edə bilməmişdir. SPTAN1 (1697,G-C) genin in vitro hüceyrə ekspressiyası normal gen ekspressiyasının 86%-ni təşkil etmişdir. Eyni klinikaya malik xəstənin bacısının genetik müayinəsi SPTAN1 geninin (1697 G-C) mutasiyasını aşkar etməmişdir. Kanadada yaşatan digər fransız mənşəli epileptic ensefalopatiya diaqnozlu 11 yaşlı uşaqda SPTAN1 geninin heterozot daşıyıcılıqda yeni mutasiyası identifikasiya edilmişdir (182810.0003). Mutasiyaya uğramış SPTAN1 geni hüceyrədə in vitro yalnız 20% ekspressiyaya malik olmuşdur (6).

Erkən epileptic ensefalopatiya-5 diaqnozlu 8 aylıq Slaveniyalı qızda SPTAN1 geninin öncədən yaponiyalı uşaqlarda aşkar edilmiş mutasiya: genin 6619-cu vəziyyətində üç nukleotidin delesiya (6619-6621del GAG) identifikasiya edilmişdir (15).

Beləliklə, yaponiyalı erkən epileptik ensefalopatiya diaqnozlu uşaqlarda SPTAM1 geninin üç müxtəlif mutasiyası identifikasiya edilmişdir: 1. Genin 53-cü vəziyyətində 6 nukleotid əsasının duplikasiyası (6923-6928), 2. Genin 50-ci ekzonunun 6619 vəziyyətində GAG nukleotidlərinin delesiya (6619delGAG) və 3. Genin 50-ci ekzonunda 9 nukleotid ardıcılığının duplikasiyası (6908-6916dup). Kanadalı fransız əsilli xəstədə SPTAN1 geninin 1697 vəziyyətində G-C nukleotidlərinin transversiyası aşkar edilmişdir.

Bizin tədqiqatlarımızın nəticəsinə əsasən erkən epileptik ensefalopatiya diaqnozlu 9 aylıq uşaqlarda SPTAN1 geninin missens mutasiyası; genin 2908-ci vəziyyətində qüanin nukleotidinin adenine nukleotidi ilə əvəzi identifikasiya edilmişdir. (SPTAN1 2908G>A). Mutasiyanın nəticəsi olaraq qlutamin aminturşusu zülalın 970-ci vəziyyətində lizin aminturşusu ilə əvəz olunmuşdur (Glu970Lys). Centogene və ACMG tövsiyələrinə əsasən mutasiya vaciblik dərəcəsinə əsasən 3-cü sinfə aid edilmişdir.

Erkən epileptik ensefalopatiya diaqnozlu pasientin genetik müayinəsindən əldə edilmiş nəticəyə əsasən xəstəliyin profilaktikası məqsədilə Azərbaycan Respublikasında oxşar diaqnozlu yeniyenmələrin hamısında SPTAN1 geninin skrininginin aparılması tövsiyə edilir.

## ƏDƏBİYYAT

1. *Bailey SD*. Variation at the NFATC2 locus increases the risk of thiazolidinedione-induced edema in the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) study. (PMID: 20628086) DREAM investigators Diabetes care 2013. 6,12-16
2. *Cianci CD, Morrow JS*, Brain and muscle express a unique alternative transcript of alphaII spectrin. (PMID: 10625438) Biochemistry 1999, 3, 4, 23-34
3. *Cianci, C. D., Zhang, Z., Pradhan, D., Morrow, J. S.* Brain and muscle express a unique alternative transcript of alpha-II spectrin. Biochemistry 38: 15721-15730, 1999
4. *Daniel Trujillano, Aida M Bertoli-Avella, Arndt Rolfs*. (2017) Clinical exome sequencing: results from 2819 samples reflecting 1000 families. Eur J Hum Genet. Feb; 25(2): 176–182. Published online 2016 Nov 16
5. *De Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T, et al.* Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. N Engl J Med. 2012;367(20):1921–9
6. *Hamdan, F. F., Saitsu, H., Nishiyama, K., Gauthier, J., Dobrzyńska, S., Spiegelman, D., Lacaille, J.-C., Decarie, J.-C., Matsumoto, N., Rouleau, G. A.,*

- Michaud, J. L.* Identification of a novel in-frame de novo mutation in SPTAN1 in intellectual disability and pontocerebellar atrophy. *Europ. J. Hum. Genet.* 20: 796-800, 2012
7. *McMahon, A. P., Giebelhaus, D. H., Champion, J. E., Bailes, J. A., Lacey, S., Carritt, B., Henschman, S. K., Moon, R. T.* cDNA cloning, sequencing and chromosome mapping of a non-erythroid spectrin, human alpha-fodrin. *Differentiation* 34: 68-78, 1987. Note: Erratum: *Ibid.* 34: 241 only, 1987
  8. *Moon RT, McMahon AP.* Generation of diversity in nonerythroid spectrins. Multiple polypeptides are predicted by sequence analysis of cDNAs encompassing the coding region of human nonerythroid alpha-spectrin. (PMID: 2307671) *The Journal of biological chemistry* 1990. 9. 23
  9. *Nonoda, Y., Saito, Y., Nagai, S., Sasaki, M., Iwasaki, T., Matsumoto, N., Ishii, M., Saito, H.* Progressive diffuse brain atrophy in West syndrome with marked hypomyelination due to SPTAN1 gene mutation. *Brain Dev.* 35: 280-283, 2013
  10. *Rose JE, Uhl GR.* Personalized smoking cessation: interactions between nicotine dose, dependence and quit-success genotype score. (PMID: 20379614) *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)* 2010 , 7, 9, 10-13
  11. *Saito, H., Tohyama, J., Kumada, T., Egawa, K., Hamada, K., Okada, I., Mizuguchi, T., Osaka, H., Miyata, R., Furukawa, T., Haginoya, K., Hoshino, H., and 15 others.* Dominant-negative mutations in alpha-II spectrin cause West syndrome with severe cerebral hypomyelination, spastic quadriplegia, and developmental delay. *Am. J. Hum. Genet.* 86: 881-891, 2010
  12. *Stabach PR, Morrow JS.* Site-directed mutagenesis of alpha II spectrin at codon 1175 modulates its mu-calpain susceptibility. (PMID: 8993318) *Biochemistry* 1997 4, 21-24
  13. *Tohyama, J., Akasaka, N., Osaka, H., Maegaki, Y., Kato, M., Saito, N., Yamashita, S., Ohno, K.* Early onset West syndrome with cerebral hypomyelination and reduced cerebral white matter. *Brain Dev.* 30: 349-355, 2008
  14. *Vissers LE, Gilissen C, Veltman JA.* Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet.* 2016;17(1):9-18
  15. *Writzl, K., Primec, Z. R., Strazisar, B. G., Osredkar, D., Pecaric-Meglic, N., Kranjc, B. S., Nishiyama, K., Matsumoto, N., Saito, H.* Early onset West syndrome with severe hypomyelination and coloboma-like optic discs in a girl with SPTAN1 mutation. *Epilepsia* 53: e106-e110, 2012. Note: Electronic Article.
  16. *X.Zhu, R.Padmanabhan, BCopeland, J.Bridgers, Z.Ren, et al.,* A Case-Control Collapsing Analysis Identifies Epilepsy Genes Implicated in Trio Sequencing Studies Focused on De Novo Mutations. *Genet.* 2017 Nov 29;13(11)

Redaksiyaya daxil olub 24.04.2020