

Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена *NEUROD1* (MODY6): первое описание в России

О.А. ГИОЕВА*, к.м.н. А.А. КОЛОДКИНА, к.б.н. Е.В. ВАСИЛЬЕВ, к.х.н. В.М. ПЕТРОВ,
д.м.н. А.Н. ТЮЛЬПАКОВ

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

MODY (Maturity-Onset diabetes of the young, «диабет взрослого типа у молодых») — гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся аутосомно-доминантным типом наследования и обусловленная мутациями генов, приводящими к дисфункции β -клеток поджелудочной железы. К настоящему времени известно 13 генов-кандидатов MODY и, соответственно, 13 подтипов MODY. Окончательный диагноз может быть установлен только на основании результатов молекулярно-генетического исследования, являющегося «золотым стандартом» в диагностике данного заболевания. MODY2 и MODY3 являются наиболее распространенными подтипами и ранее неоднократно описаны в нашей стране. Описания редких подтипов MODY в отечественной литературе нет. Мы приводим описание впервые выявленного в России случая MODY6 (дефект гена *NEUROD1*, кодирующего фактор нейрогенной дифференцировки 1, который играет важную роль в нормальной дифференцировке β -клеток и регуляции транскрипции гена инсулина). Молекулярно-генетическое исследование проведено с использованием метода высокопроизводительного параллельного секвенирования, в последнее время широко применяемого для генетической верификации моногенных заболеваний и, в частности, MODY. Технология секвенирования нового поколения для диагностики наследственных нарушений углеводного обмена в отечественной практике применена впервые.

Ключевые слова: сахарный диабет типа MODY, высокопроизводительное параллельное секвенирование, *NEUROD1*, MODY6.

Hereditary variant of diabetes mellitus caused by a defect of the *NEUROD1* gene (MODY6): the first description in Russia

O.A. GIOEVA, A.A. KOLODKINA, E.V. VASILYEV, V.M. PETROV, A.N. TIULPAKOV

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

MODY (Maturity-Onset diabetes of the young) is a heterogeneous group of disorders characterized by autosomal dominant type of inheritance and caused by genetic defects leading to dysfunction of pancreatic β -cells. Currently 13 candidate genes of MODY, and, respectively, 13 MODY subtypes are known. The final diagnosis can be established only on the basis of molecular genetic studies, which is the «gold standard» in the diagnosis of this disease. MODY2 and MODY3 are the most prevalent subtypes and were previously described in our country. Rare MODY subtypes have not been described in Russian literature. In this article we describe the first diagnosed case of MODY6 in Russia (a defect of the *NEUROD1* gene, encoding neurogenic differentiation factor 1, which plays an important role in normal differentiation of β -cells of the pancreas and the regulation of transcription of the insulin gene). Molecular genetic study was conducted using the method of next-generation sequencing, has recently been widely used for genetic verification of monogenic diseases and, in particular, MODY. Technology of next-generation sequencing for diagnosing inherited disorders of carbohydrate metabolism in domestic practice used for the first time.

Keywords: maturity-onset diabetes of the young (mody); next-generation sequencing; *NEUROD1*; MODY6.

doi: 10.14341/probl201662316-20

Впервые термин «maturity-onset diabetes of the young» («диабет взрослого типа у молодых») и аббревиатуру «MODY» использовали R. Tattersall и S. Fajans в 1975 г. для определения наследственного непрогрессирующего или малопрогрессирующего инсулиннезависимого сахарного диабета (СД) у молодых лиц [1, 2]. К настоящему времени известно 13 генов-кандидатов MODY (*HNF4A*, *GCK*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*) и, соответственно, 13 подтипов MODY. Несмотря на значительную вариабельность частоты подтипов MODY в различных популяциях, мутации в генах *GCK* (MODY2) и *HNF1A* (MODY3) существенно преобладают. Другие подтипы MODY встречаются реже. Окончательный диа-

гноз MODY может быть установлен только на основании результатов молекулярно-генетического исследования, являющегося «золотым стандартом» в диагностике данного заболевания. В нашей стране для установления генетической природы MODY до

Сведения об авторах:

Гиоева Олеся Анатольевна — асп. ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия
e-mail: olesyasogma@mail.ru. Тел. 8 (916) 596 42 60
Колодкина Анна Александровна — к.м.н., ст.н.с. ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия
Васильев Евгений Витальевич — к.б.н., ст.н.с. ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия
Петров Василий Михайлович — к.х.н., ст.н.с. ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия
Тюльпаков Анатолий Николаевич — д.м.н., зав. отд. наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2016

настоящего времени использовалась только методика прямого секвенирования исключительно для поиска мутаций в наиболее распространенных генах-кандидатах [3–6]. Однако выраженная генетическая вариабельность заболевания требует расширения методов молекулярно-генетической диагностики. Методы секвенирования нового поколения позволяют проводить одновременный анализ нескольких генов-кандидатов моногенных заболеваний, что значительно упрощает постановку диагноза. Мы впервые в стране использовали технологию секвенирования нового поколения для диагностики наследственных нарушений углеводного обмена, что дало возможность выявить редкий подтип MODY, ранее не описанный в нашей стране — MODY6.

MODY6 обусловлен гетерозиготными мутациями в гене *NEUROD1*. Ген *NEUROD1/BETA2* (Beta-Cell E-Box Transactivator 2) локализован на длинном плече хромосомы 2 в положении 32 (2q32), имеет 2 экзона (первый экзон нетранслируемый) и экспрессируется как в развивающихся, так и в зрелых β -клетках поджелудочной железы (ПЖ) [7]. Экспрессия гена *NEUROD1* начинается после детерминации клеток ПЖ в эндокринные клетки и ареста их пролиферации [8]. Ген кодирует фактор транскрипции NEUROD1 (Neurogenic differentiation 1, фактор нейрогенной дифференцировки 1), который играет важную роль в нормальной дифференцировке β -клеток и регуляции транскрипции гена инсулина [8–11]. У мышей с полным отсутствием *NEUROD1* формирование β -клеток сохранялось, однако их количество постепенно снижалось, так как они подвергались апоптозу еще внутриутробно, что приводило к формированию СД [8, 12]; у животных с гомозиготными мутациями в гене *NEUROD1* была выявлена полная инактивация промотора гена инсулина [12]. Гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации в гене *NEUROD1* приводят к развитию перманентного неонатального СД (ПНСД). Кроме того, ген *NEUROD1* экспрессируется в нейронах центральной и периферической нервной системы, а также в клетках сетчатки [13]. В литературе [14] есть описания пациентов с ПНСД в сочетании с задержкой психомоторного развития, выраженной гипоплазией мозжечка, нейросенсорной тугоухостью и зрительными аномалиями, ассоциированными с гомозиготными мутациями в гене *NEUROD1*. При гетерозиготных мутациях, ассоциированных с MODY6, нарушается экспрессия гена инсулина.

Впервые связь между мутациями в гене *NEUROD1* и СД была описана M. Malecki и соавт. [15] в 1999 г. Авторы выявили две гетерозиготные мутации в гене *NEUROD1* в двух семьях; у больных был клинически диагностирован СД2.

В 2001 г. S. Kristinsson и соавт. [16] установили связь между мутациями в гене *NEUROD1* и диабетом

типа MODY. Авторы исследовали семью с большой концентрацией СД ($n=14$), клинически диагностированного как MODY. У больных из этой семьи ранее мутации в пяти генах-кандидатах MODY обнаружены не были. Средний возраст диагностики СД составил 33 года; 5 членов семьи заболели в возрасте до 25 лет. Четыре человека имели избыточную массу тела, один — ожирение. Из поздних осложнений СД выявлены: ретинопатия ($n=3$), периферическая нейропатия ($n=5$), нефропатия ($n=2$). Методом прямого секвенирования у 12 членов семьи была выявлена ранее неописанная мутация E110K в гене *NEUROD1*. Этот тип СД с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленный мутацией в гене *NEUROD1*, был впервые обозначен как MODY6.

К настоящему времени в литературе [16–20] описано несколько семей с MODY6, подтвержденным молекулярно-генетическим исследованием. В ряде случаев мутации выявлены методом секвенирования нового поколения [19, 20].

Мы приводим описание случая MODY6, впервые выявленного в нашей стране и подтвержденного также впервые использованной в РФ методикой секвенирования нового поколения для диагностики наследственных нарушений углеводного обмена.

Описание клинического случая

В отделение наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ обратилась девочка 17 лет с жалобами на избыточную массу тела, вторичную аменорею. Из анамнеза известно, что девочка от первой нормально протекавшей беременности, срочных самостоятельных родов. При рождении масса тела 3750 г, рост 52 см.

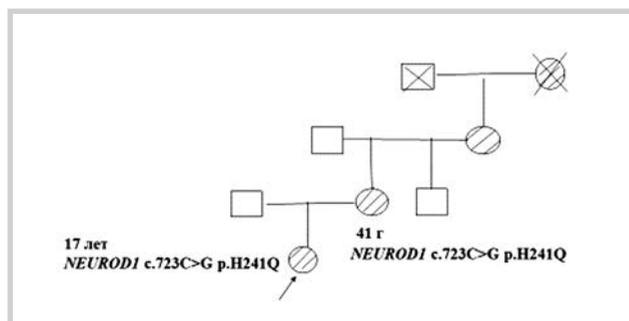
Интенсивная прибавка массы тела с 11 лет (в возрасте 15 лет +25 кг) на фоне низкой физической активности.

Менархе в 13 лет, с 15 лет цикл нерегулярный (1 раз в 6–12 мес) на фоне нормальной УЗ-картины органов малого таза.

С 15 лет гиперпигментация подмышечных областей, шеи, а также оволосение по мужскому типу (на фоне нормальных уровней тестостерона, ДГЭА-С и андростендиона).

При обследовании в 16 лет выявлена гиперинсулинемия (базальный инсулин — 700 пмоль/л при норме 17,8–173 пмоль/л). Назначен метформин в дозе 1000 мг/сут; на фоне лечения уровень инсулина снизился до 340 пмоль/л.

Семейный анамнез отягощен по избыточной массе тела и нарушениям углеводного обмена по линии матери. У матери пациентки (41 год) на фоне избыточной массы тела и клинически выраженной инсулинорезистентности (гиперпигментация области шеи, подмышечных областей) нормогликемия и нормоинсулинемия натощак, уровень HbA_{1c} —



Родословная семьи (схема).

6,48% (норма 4—6%); у бабушки — избыточная масса тела, нарушение толерантности к глюкозе. У прабабушки — избыточная масса тела, СД; получала пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) (см. рисунок).

Объективные данные на момент осмотра: рост — 171 см (SDS +1,47), масса тела — 104 кг, ИМТ — 35,57 кг/м² (SDS ИМТ +3,12). Кожные покровы с выраженным акантозом в подмышечных областях, в области шеи. Выраженное оволосение лица и живота.

Стандартный пероральный глюкозотолерантный тест (75 г глюкозы) выявил диабетический характер сахарной кривой и выраженную гиперинсулинемическую инсулинорезистентность (см. таблицу). При этом уровень HbA_{1c} составил 5,3%.

Индекс НОМА — 7,93 (норма < 3,2).

Через полгода после увеличения дозы метформина до 2000 мг/сут отмечено уменьшение гиперпигментации, снижение базального уровня инсулина до 20,93 мкЕ/мл. Гликемия на этом фоне сохранялась в пределах нормы, уровень HbA_{1c} — 5,6—5,7%.

Учитывая отягощенную по нарушениям углеводного обмена наследственность, не исключалась генетическая природа СД в данной семье. Пациентке проведено молекулярно-генетическое исследование панели генов «Сахарный диабет».

Молекулярно-генетический анализ проведен в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ ЭНЦ Минздрава России. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (Pure Link, Genomic DNA Mini Kit, «Life Technologies», США). Анализ выполнен методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ЭНЦ панель праймеров для мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) и секвенирования с применением технологии Ion Ampliseq Custom DNA Panel («Life Technologies», США). Авторская панель «сахарный диабет» включала 28 генов: *HNFA4*, *GCK*, *HNFA1*, *PDX1*, *HNFA1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK*, *ABCC8*, *KCNJ11*, *AKT2*,

Таблица. Стандартный пероральный глюкозотолерантный тест

Показатель	0 мин	120 мин
Глюкоза (плазма), ммоль/л	5,1 (3,1—6,1)	11,1 (<7,8)
ИРИ, мкЕд/мл	35 (2,3—26)	509

EIF2AK3, *FOXP3*, *GCG*, *GCGR*, *GLIS3*, *GLUD1*, *INSR*, *PPARG*, *PTF1A*, *RFX6*, *SCHAD*, *SLC16A1*, *WFS1*, *ZFP57* (488 ампликонов). Подготовка библиотек и эмульсионная ПЦР проводились в соответствии с рекомендациями производителя. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGM (Ion Torrent, «Life Technologies», США). Биоинформатическая обработка результатов секвенирования проводилась с помощью программного модуля Torrent Suite 4.2.1 (Ion Torrent, «Life Technologies», США) и пакета программ Annovar (версия 2014Nov12) (<http://www.openbioinformatics.org/annovar>) [21]. После анализа полученных данных мутации подтверждались на секвенаторе Genetic Analyzer Model 3130 («Life Technologies», США). В качестве референсных последовательностей генов использовались ссылки Genbank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank>). Неописанные ранее несинонимичные мутации считались «возможно патогенными» при частоте минорного аллеля менее 1% и оценке их как «патогенные» по программе Annovar. Обозначение мутаций проводилось в соответствии с рекомендациями J. den Dunnen и S. Antonarakis [22].

По результатам молекулярно-генетического исследования выявлена ранее описанная гетерозиготная миссенс-мутация в гене *NEUROD1*: во втором экзоне обнаружена замена С на G в кодоне гистидина в положении 241 с образованием кодона глутамина (с.723С>G p.H241Q). Мутация подтверждена методом Сенгера. Верифицирован диагноз — СД MODY6. У матери пациентки выявлена аналогичная мутация.

Заключение

В последние годы бурное развитие молекулярной генетики открыло новые перспективы в диагностике наследственных заболеваний. Так, разработанные методы секвенирования нового поколения позволяют проводить одновременный анализ нескольких генов-кандидатов моногенных заболеваний, что значительно упрощает постановку диагноза. До настоящего времени в отечественной литературе отсутствовали описания подтвержденных случаев редких подтипов MODY. Обнаруженная нами гетерозиготная миссенс-мутация с.723С>G p.H241Q в гене *NEUROD1* впервые была идентифицирована методом прямого секвенирования L. Gonsorcikova и соавт. [18] в 2008 г. у 2 нерод-

ственных пробандов с отягощенной по нарушениям углеводного обмена наследственностью. Возраст выявления нарушений углеводного обмена у этих пациентов был несколько выше (20 и 30 лет), и у них, как и у нашей пациентки, имелись ожирение и высокий базальный уровень инсулина. У обоих пробандов развились поздние осложнения СД, что потребовало назначения инсулинотерапии. Интересно, что у всех членов обеих семей, которые не имели нарушений углеводного обмена, мутация не была найдена, а 2 клинически здоровых человека имели данную мутацию. Больные СД члены данных семей, у которых найдена аналогичная мутация, нуждались в инсулине, имели ожирение и поздние осложнения заболевания. Авторы данного исследования считают, что не мутации в гене *NEUROD1* являются причиной ожирения, поскольку такие мутации были найдены не у всех членов обследованных семей, имеющих ожирение. Однако, по мнению этих авторов, ожирение является важным фактором, способствующим манифестации СД у носителей мутаций. Сопоставляя полученные данные с имеющимися в литературе описаниями, авторы допускают, что ожирение является общим признаком пациентов с MODY6 и, соответственно, считают поддержание массы тела в пределах нормы необходимым для профилактики развития СД у бессимптомных носителей мутаций. В то же время, по данным M. Szopa и соавт. [20], из 11 членов семьи с подтвержденными мутациями в гене *NEUROD1* только один страдал ожирением.

Большинство пациентов с мутациями в гене *NEUROD1* и ожирением имеют инсулинорезистентность. Именно ожирение считается ведущим фактором в формировании инсулинорезистентности у данных пациентов, тогда как мутации в гене

NEUROD1 лишь способствуют развитию относительного дефицита инсулина. Мутации в гене *NEUROD1*, участвующем в регуляции экспрессии гена инсулина [8–11], непосредственно не влияют на формирование инсулинорезистентности. Таким образом, можно предположить, что в механизме развития СД у пациентов с мутациями в гене *NEUROD1* важную роль играют ожирение и инсулинорезистентность. Интересно, что в исследовании M. Szopa и соавт. [20] у 3 бессимптомных носителей мутации членов семьи, не страдавших ожирением, уровень инсулина был нормальным.

Возраст манифестации СД у носителей мутаций в гене *NEUROD1* значительно варьирует. У большинства таких пациентов в конечном итоге развивается потребность в инсулине, но при небольшом стаже СД (как у нашей пациентки) удается компенсировать углеводный обмен приемом ПССП.

Применение методики высокопроизводительного параллельного секвенирования позволяет установить точный диагноз в максимально ранние сроки, что необходимо для выбора оптимальной тактики ведения пациентов, патогенетически обоснованного лечения и медико-генетического консультирования семьи.

Работа выполнена при содействии Фонда поддержки и развития филантропии «КАФ»

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Гиева О.А., Тюльпаков А.Н.; сбор и обработка материала – Гиева О.А., Колодкина А.А., Васильев Е.В., Петров В.М.; написание текста – Гиева О.А.; редактирование – Тюльпаков А.Н

Благодарности

Выражаем благодарность Фонду поддержки и развития филантропии «КАФ» за помощь в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med.* 1974;43(170):339-357.
2. Tattersall RB, Fajans SS, Arbor A. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes.* 1975;24(1):44-53. doi: 10.2337/diab.24.1.44
3. Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., и др. Моду Тип 2: Клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России. *Проблемы Эндокринологии.* 2009;55(3):3-8. [Dedov II, Zubkova NA, Arbatskaya NYu, et al. MODY2: clinical and molecular genetic characteristics of 13 cases of the disease. The first description of MODY in Russia. *Probl Endocrinol. (Mosk.).* 2009;55(3):3-8. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl20095533-7
4. Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., Петрайкина Е.Е., и др. Сахарный диабет типа MODY 3: клиническая и молекулярно-генетическая характеристика 9 случаев заболевания. *Проблемы Эндокринологии.* 2014;60(1):51-56. [Zubkova NA, Arbatskaya NYu, Patryaikina EE, et al. Type 3 Form of MODY: the clinical and molecular-genetic characteristic. Nine cases of the disease. *Probl Endocrinol. (Mosk.).* 2014;60(1):51-56. (In Russ.)]. doi: 10.14341/Probl201460151-56
5. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY 2 и MODY 3 у детей в России. *Проблемы Эндокринологии.* 2015;61(5):14-25. [Kuraeva TL, Sechko EA, Zil'berman LI, et al. Molecular genetic and clinical variants MODY 2 and MODY 3 in children in Russia. *Probl Endocrinol. (Mosk.).* 2014;60(1):51-56. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl201561514-25
6. Сечко Е.А., Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., и др. MODY 3 у детей и подростков: молекулярно-генетическая основа и клинико-лабораторные проявления. *Проблемы Эндокринологии.* 2015;61(3):16-22. [Sechko EA, Kuraeva TL, Zil'berman LI, et al. MODY 3 in children and adolescents: the molecular-genetic

- basis and clinico-laboratory manifestations. *Probl Endocrinol. (Mosk.)*. 2015;61(3):16-22. (In Russ.]. doi: 10.14341/probl201561316-22
7. Tamimi R, Steingrimsson E, Copeland NG, et al. The NEUROD gene maps to human chromosome 2q32 and mouse chromosome 2. *Genomics*. 1996;34(3):418-421. doi: 10.1006/geno.1996.0306
 8. Habener JF, Kemp DM, Thomas MK. Minireview: transcriptional regulation in pancreatic development. *Endocrinology*. 2005;146(3):1025-1034. doi: 10.1210/en.2004-1576
 9. Cerf ME. Transcription factors regulating beta-cell function. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(5):671-679. doi: 10.1530/eje.1.02277
 10. Oliver-Krasinski JM, Stoffers DA. On the origin of the beta cell. *Genes Dev*. 2008;22(15):1998-2021. doi: 10.1101/gad.1670808
 11. Naya FJ, Huang HP, Qiu Y, et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/NEUROD-deficient mice. *Genes Dev*. 1997;11(18):2323-2334. doi: 10.1101/Gad.11.18.2323
 12. Naya FJ, Stellrecht CM, Tsai MJ. Tissue-specific regulation of the insulin gene by a novel basic helix-loop-helix transcription factor. *Genes Dev*. 1995;9(8):1009-1019. doi: 10.1101/Gad.9.8.1009
 13. Miyata T, Maeda T, Lee JE. NEUROD is required for differentiation of the granule cells in the cerebellum and hippocampus. *Genes Dev*. 1999;13(13):1647-1652.
 14. Rubio-Cabezas O, Minton JA, Kantor I, et al. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities. *Diabetes*. 2010;59(9):2326-2331. doi: 10.2337/Db10-0011
 15. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 1999;23(3):323-328. doi: 10.1038/15500
 16. Kristinsson SY, Thorolfsson ET, Talseth B, et al. MODY in iceland is associated with mutations in HNF1-alpha and a novel mutation in NEUROD1. *Diabetologia*. 2001;44(11):2098-2103. doi: 10.1007/S001250100016
 17. Liu L, Furuta H, Minami A, et al. A novel mutation, Ser159Pro in the NEUROD1/Beta2 gene contributes to the development of diabetes in a Chinese potential MODY family. *Mol Cell Biochem*. 2007;303(1-2):115-120. doi: 10.1007/S11010-007-9463-0
 18. Gonsorcikova L, Pruhova S, Cinek O, et al. Autosomal inheritance of diabetes in two families characterized by obesity and a novel H241Q mutation in NEUROD1. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(4 Pt 2):367-372. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00379.x
 19. Chapla A, Mruthyunjaya MD, Asha HS, et al. Maturity onset diabetes of the young in India — a distinctive mutation pattern identified through targeted next-generation sequencing. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(4):533-542. doi: 10.1111/cen.12541
 20. Szopa M, Ludwig-Galezowska AH, Radkowski P, et al. A family with the Arg103Pro mutation in the NEUROD1 gene detected by next-generation sequencing — clinical characteristics of mutation carriers. *Eur J Med Genet*. 2016;59(2):75-79. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.01.002
 21. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(16):e164. doi: 10.1093/nar/gkq603
 22. den Dunnen J, Antonarakis S. Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum Genet*. 2014;109(1):121-124. doi: 10.1007/s004390100505