



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.14.1.012>
УДК 579.6:616.99



Скоповец Е.Я.✉, Макаревич О.О., Любушкин А.В., Гурьянова И.Е., Серафимович А.С., Солнцева А.В., Дубовик Е.А., Киселева А.Е., Альшевская И.П.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Молекулярно-генетический анализ генов TSC1, TSC2 у пациентов с туберозным склерозом в Республике Беларусь: опыт Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, проведение молекулярно-генетических исследований – Скоповец Е.Я.; редактирование, сбор материала, обработка клинических данных, написание текста – Макаревич О.О.; проведение молекулярно-генетических исследований, редактирование – Любушкин А.В.; редактирование – Гурьянова И.Е., Серафимович А.С., Солнцева А.В.; обработка клинических данных – Дубовик Е.А., Киселева А.Е., Альшевская И.П.

Подана: 07.10.2025

Принята: 12.01.2026

Контакты: Skopovets@yandex.ru

Резюме

Цель. Провести молекулярно-генетический анализ генов TSC1 и TSC2 у пациентов детского возраста с клиническими признаками туберозного склероза.

Материалы и методы. В исследование включены 14 пациентов с клиническим диагнозом туберозного склероза, находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). В качестве материала для молекулярно-генетического исследования использовалась периферическая венозная кровь с антикоагулянтом К2ЭДТА. Кровь подвергалась первичной обработке для лизиса эритроцитов и получения цельной суспензии лейкоцитов. Из полученной суспензии клеток методом фенол-хлороформной экстракции выделялась геномная ДНК. Высокопроизводительное секвенирование проводилось на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием коммерческой панели для секвенирования (G2M, Индия), включающей 83 гена.

Результаты. Молекулярный анализ TSC1 и TSC2 был выполнен 14 белорусским пациентам с клиническими признаками туберозного склероза. Аллельные варианты в генах TSC1, TSC2 были выявлены у 10 пациентов (71,42%). В 9 из 10 случаев альтернативные варианты были выявлены в гене TSC2, и лишь у одного пациента генетическое изменение было в гене TSC1. У 4 пациентов с гетерозиготными делециями в гене TSC2 отмечался более тяжелый неврологический фенотип, связанный с возникновением приступов фокальной симптоматической эпилепсии, генерализованными приступами судорог.

Заключение. Современные исследования направлены на улучшение чувствительности диагностики, выявление новых генетических маркеров и понимание механизмов мозаичности туберозного склероза. Разрабатываются методы одновременного анализа экспрессии генов и эпигенетических изменений, что может расширить возможности персонализированной медицины при туберозном склерозе. Генотип-фенотипические корреляции при туберозном склерозе имеют важное значение для прогнозирования течения заболевания и выбора терапии.

Ключевые слова: туберозный склероз, секвенирование, диагностика, ген, гамартин, туберин

Skapavets K.✉, Makarevich A., Guryanova I., Liubushkin A., Serafimovich A., Solntseva A., Dubovik E., Kiseleva A., Alshevskaya I.

Republican Scientific and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Molecular Genetic Analysis of TSC1, TSC2 Genes in Patients with Tuberous Sclerosis in the Republic of Belarus: Experience of the Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, collection of data, processing, writing the text, conducting molecular genetic studies – Skapavets K.; editing, collection of data, processing of clinical data, writing the text – Makarevich A.; conducting molecular genetic studies, editing – Liubushkin A.; editing – Guryanova I.; Serafimovich A., Solntseva A.; collection of data – Dubovik E., Kiseleva A., Alshevskaya I.

Submitted: 07.10.2025

Accepted: 12.01.2026

Contacts: Skopovets@yandex.ru

Abstract

Purpose. To conduct a molecular genetic analysis of the TSC1 and TSC2 genes in pediatric patients with clinical features of tuberous sclerosis.

Materials and methods. The study included 14 patients with a clinical diagnosis of tuberous sclerosis who were treated at the Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Republic of Belarus). Peripheral venous blood from 14 patients with clinical manifestations of tuberous sclerosis treated with the anticoagulant K2EDTA was used for the molecular genetic study. The blood was pre-processed to lyse red blood cells and obtain a whole leukocyte suspension. Genomic DNA was extracted from the resulting cell suspension using phenol-chloroform extraction. High-throughput sequencing was performed on a MiSeq genetic analyzer (Illumina, USA) using a commercial sequencing panel (G2M, India), which includes 83 genes.

Results. Allelic variants in the TSC1 and TSC2 genes were detected in 10 patients (71.42%). However, this does not exclude the possibility of large genetic rearrangements in the TSC1 and TSC2 genes in the remaining patients, which can only be verified using the multiplex sample-dependent amplification method. In 9 of 10 cases, alternative variants were



identified in the TSC2 gene, and only one patient had a genetic change in the TSC1 gene. Four patients with heterozygous deletions in the TSC2 gene demonstrated a more severe neurological phenotype associated with the occurrence of focal symptomatic epilepsy and generalized seizures.

Conclusion. Current research aims to improve diagnostic sensitivity, identify new genetic markers, and understand the mechanisms of mosaicism in tuberous sclerosis. Methods for the simultaneous analysis of gene expression and epigenetic changes are being developed, which may expand the possibilities of personalized medicine for tuberous sclerosis. Genotype-phenotypic correlations in tuberous sclerosis are important for disease prognosis and treatment selection.

Keywords: tuberous sclerosis, sequencing, diagnostics, gene, hamartin, tuberin

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберозный склероз (ТС) – это аутосомно-доминантное наследственное мульти-системное заболевание, характеризующееся возникновением доброкачественных опухолевидных образований (гамартом) в различных органах, включая головной мозг, кожу, глаза, почки и сердце. Клинические проявления ТС могут возникать в любом возрасте, но чаще всего диагноз ставится в детском возрасте, обычно до 5 лет [1, 2].

По данным различных исследований, распространенность ТС составляет примерно 1 на 6000–10 000 новорожденных во всем мире [3]. Заболеваемость не зависит от пола, расы или этнической принадлежности, что подтверждается исследованиями в различных популяциях. В разных странах и регионах отмечаются незначительные вариации в частоте выявления, что связано скорее с уровнем диагностики и доступностью медицинской помощи, чем с истинной разницей в распространенности [4, 5].

Заболевание обусловлено генетическими нарушениями в двух основных генах: TSC1 [OMIM #191100] и TSC2 [OMIM #613254], которые кодируют белки гамартин и туберин соответственно. Эти белки участвуют в регуляции клеточного роста и пролиферации через путь mTOR.

Гены TSC1 (хромосома 9q34) и TSC2 (хромосома 16p13.3) являются основными генетическими маркерами заболевания. Аллельные варианты в TSC2 встречаются примерно в 60–70% случаев, а в TSC1 – в 20–30%. В 10–15% случаев генетические нарушения в этих генах не выявляются при использовании капиллярного секвенирования по Сэнгеру и метода высокопроизводительного секвенирования (NGS), что связано с возможными крупными генетическими нарушениями или соматической мозаичностью. Молекулярные исследования показывают, что альтернативные варианты в генах TSC1, TSC2 могут быть представлены как нуклеотидными заменами, так и делециями, вставками или другими сложными генетическими перестройками. Для молекулярно-генетической диагностики ТС применяются метод NGS, метод мультиплексной пробозависимой амплификации (MLPA), капиллярное секвенирование по Сэнгеру и др. NGS-секвенирование позволяет выявлять широкий спектр мутаций в TSC1 и TSC2 с высокой чувствительностью и специфичностью. Капиллярное секвенирование по Сэнгеру применяется для подтверждения генетических

нарушений, выявленных методом NGS, а также для анализа отдельных экзонов. MLPA используется для выявления крупных делеций и дупликаций, которые не всегда обнаруживаются при секвенировании. Анализ соматической мозаичности важен для пациентов с клиническими признаками ТС, но без выявленных герминальных клинически значимых вариантов [6, 7].

Ген TSC1 кодирует белок гамартин, содержит 23 экзона (hg38: g.9:132891348-132946874; NM_000368.5). Данный белок (~130 kDa) участвует в регуляции клеточного роста и взаимодействует с туберином (продуктом TSC2). Основные функциональные домены гамартина: N-концевой домен взаимодействия с белком (экзоны 4–8), домен взаимодействия с туберином (экзоны 17–21), TBCD7 (экзоны 22–23) и домен взаимодействия с HSP90 (экзон 23) [7]. По состоянию на сентябрь 2025 года в базе данных открытых вариаций LOVD перечислено 1442 уникальных варианта в гене TSC1 [8]. Варианты, приводящие к заболеванию, распространены по всей кодирующей области, за исключением экзона 23 [9].

Ген TSC2 состоит из 41 экзона, которые кодируют белок туберин длиной 1807 аминокислот (hg38: g.16:2047985-2089491; NM_000548.5). Функциональные домены включают N-концевой домен взаимодействия с гамартином (экзоны 1–23) и активирующий ГТФазу домен (GAP) (экзоны 35–40) [1, 8]. В отличие от TSC1, спектр генетических нарушений в TSC2 более разнообразен: наиболее распространены небольшие вставки/делеции (37,7%), за которыми следуют миссенс-варианты (25,7%), варианты сайта сплайсинга (16,6%) и крупные делеции (5,4%). У 2% процентов пациентов наблюдается делеция смежных генов TSC2 и PKD1, что приводит к сочетанию проявлений туберозного склероза и аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек [10, 11].

Основные закономерности генотип-фенотипа. Туберозный склероз характеризуется высокой клинической гетерогенностью, что связано с разнообразием генетических нарушений в генах TSC1 и TSC2 и их влиянием на экспрессию белков гамартина и туберина, регулирующих путь mTOR. Изучение генотип-фенотипических корреляций помогает прогнозировать тяжесть заболевания и индивидуализировать подход к лечению.

Клинически значимые аллельные варианты в TSC1 обычно приводят к более мягкому течению заболевания, с менее выраженными неврологическими симптомами и более поздним началом проявлений. Патогенные варианты в TSC2 ассоциируются с более тяжелым фенотипом, включая раннее начало симптомов заболевания, более выраженные неврологические проявления (эпилепсия, умственная отсталость), а также более частое развитие почечных ангиомиолипом и легочных лейомиом [12–14]. Тип генетических нарушений (миссенс, нонсенс, делеции) влияет на фенотип: нонсенс-мутации и крупные делеции чаще ассоциируются с тяжелым течением, тогда как миссенс-мутации могут приводить к более вариабельным проявлениям [14].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести молекулярно-генетический анализ генов TSC1 и TSC2 у пациентов с клиническими признаками туберозного склероза.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 14 пациентов с клиническим диагнозом туберозного склероза, находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). В качестве материала для молекулярно-генетического исследования использовалась периферическая венозная кровь с антикоагулянтом К2ЭДТА. Кровь подвергалась первичной обработке для лизиса эритроцитов и получения цельной суспензии лейкоцитов. Из полученной суспензии клеток методом фенол-хлороформной экстракции выделялась геномная ДНК. Выполнение молекулярно-генетических исследований проводилось с использованием метода высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS) на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием коммерческой панели для секвенирования (G2M, Индия), включающей 83 гена. Биоинформатическая обработка данных проводилась с использованием алгоритмов BWA, GATK на основе генома человека GRCh37/hg19, для аннотации вариантов был применен ANNOVAR. Использовались минимальный порог в 20 прочтений и частота аллельных вариантов (VAF) >30%. Полученные в ходе секвенирования данные анализировались при помощи специализированного программного обеспечения IGV. Выявленные олигонуклеотидные отличия от референсной последовательности (GRCh37) сравнивали с публичными базами данных ENSEMBL, gnomAD (the Genome Aggregation Database), Varsome. Неописанные однонуклеотидные варианты анализировали с применением онлайн-программ предсказания патогенности PolyPhen2, MutationTaster, SIFT, Mutation assessor, PROVEAN, Varsome, ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Варианты неясного клинического значения, вероятно патогенные или патогенные варианты, обнаруженные с помощью NGS, подтверждались ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ имеющихся клинических данных позволил выделить 14 пациентов детского возраста, 8 мальчиков и 6 девочек, которые соответствовали клиническим критериям туберозного склероза. Возраст на момент включения в исследование варьировал от 3,8 года до 17 лет. Аллельные варианты в генах TSC1, TSC2 были выявлены у 10 пациентов (71,42%). В 9 из 10 случаев альтернативные варианты были выявлены в гене TSC2, и лишь у одного пациента генетическое изменение было в гене TSC1 (см. таблицу). Аллельные варианты были представлены 3 миссенс-вариантами (30%), 3 нонсенс-вариантами (30%), 4 делециями (40%). У 3 пациентов с клиническими признаками туберозного склероза не было выявлено никаких альтернативных референсной последовательности вариантов, у 1 пациента с помощью анализа вариаций числа копий (CNV-анализ) детектировалась гетерозиготная делеция всего гена TSC2, однако для подтверждения наличия данного генетического нарушения и поиска других крупных генетических перестроек необходима верификация методом MLPA.

Все генетические изменения были выявлены в различных регионах гена TSC2 (см. рисунок). Из 10 выявленных вариантов 7 были описаны ранее в литературных источниках.

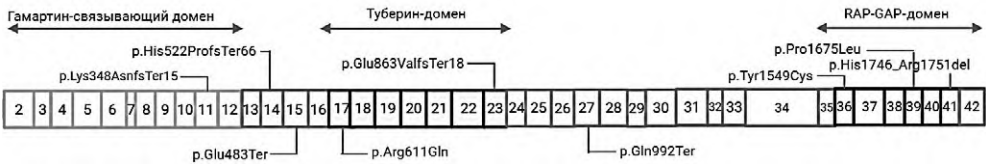


Схема генетических нарушений в гене TSC2
Schematic diagram of genetic abnormalities in the TSC2 gene

Результаты генетической диагностики пациентов с туберозным склерозом
Results of genetic diagnosis of patients with tuberous sclerosis

Ген	ID-номер пациента	Генотип	Экзон	Запись альтернативного варианта по CDS	Запись альтернативного варианта по белку	dbSNP ID	Тип альтернативного варианта	Классификация альтернативного варианта
TSC2	1	гет	36	c.4646A>G	p.Tyr1549Cys	rs45517355	Миссенс	Вероятно патогенная
	2	гет	23	c.2586_2590del	p.Glu863ValfsTer18	–	Делеция	Вероятно патогенная
	3	гет	41	c.5238_5255del	p.His1746_Arg1751del	rs137854218	Делеция	Патогенная
	4	гет	11	c.1044del	p.Lys348AsnfsTer15	–	Делеция	Вероятно патогенная
	5	гет	39	c.5024C>T	p.Pro1675Leu	rs45483392	Миссенс	Патогенная
	6	гет	14	c.1565_1566delAC	p.His522ProfsTer66	rs1555502530	Делеция	Вероятно патогенная
	7	гет	17	c.1832G>A	p.Arg611Gln	rs28934872	Миссенс	Патогенная
	8	гет	15	c.1447G>T	p.Glu483Ter	rs397515297	Нонсенс	Патогенная
	9	гет	27	c.2974C>T	p.Gln992Ter	rs45438592	Нонсенс	Вероятно патогенная
TSC1	10	гет	10	c.973C>T	p.Gln325Ter	rs118203474	Нонсенс	Патогенная

У пациента 1 был выявлен гетерозиготный миссенс-вариант c.4646A>G (p.Tyr1549Cys), который в литературе ранее описан как патогенный / вероятно патогенный [15, 16]. Частота встречаемости альтернативного варианта в популяции неизвестна. Данный миссенс-вариант структурно находился в 36-м экзоне, что соответствует GAP-домену белка туберина. Это ключевой функциональный домен, обеспечивающий GTP-азную активность туберина, которая подавляет активность Rheb и, следовательно, путь mTORC1. Генетические нарушения в этом домене часто приводят к тяжелым формам туберозного склероза. Клинически у пациента с данным альтернативным вариантом наблюдались кисты и ангиомиолипомы почек, отмечались множественные пятна депигментации на коже, астроцитарные гамартозы сетчатки обоих глаз, диагностирована СЭГА левого бокового желудочка головного мозга, отмечалось нарушение психоречевого развития.



В исследуемой когорте пациентов также выявлены 3 нонсенс-мутации: две из них находились в 15-м и 27-м экзонах гена TSC2: c.1447G>T (p.Glu483Ter), c.2974C>T (p.Gln992Ter). Еще один нонсенс-вариант был выявлен в 10-м экзоне гена TSC1 c.973C>T и приводил к формированию преждевременного стоп-кодона (p.Gln325Ter). Все генетические нарушения классифицированы как патогенные / вероятно патогенные и описаны ранее в литературных источниках [17–19].

В 4 случаях в гене TSC2 были выявлены гетерозиготные делеции: c.2586_2590del (p.Glu863ValfsTer18), c.5238_5255del (p.His1746_Arg1751del), c.1044del (p.Lys348AsnfsTer15), c.1565_1566delAC (p.His522ProfsTer66). Однако в литературе упоминался лишь 1 вариант – c.5238_5255del [17]. Предполагается, что делеции в гене TSC2 ассоциированы с более тяжелым неврологическим фенотипом, включая более ранний дебют эпилептических приступов, более высокую частоту тяжелых форм эпилепсии, таких как инфантильные спазмы и резистентная к терапии эпилепсия, высокая вероятность множественных типов приступов (фокальные, генерализованные и др.). При этом ранняя и тяжелая эпилепсия часто сопровождается когнитивными нарушениями и задержками развития. У 3 пациентов в анамнезе также отмечались приступы фокальной симптоматической эпилепсии, у 1 (пациент 3) – генерализованные приступы судорог, нарушение психоречевого развития.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетический анализ генов TSC1 и TSC2 был выполнен 14 белорусским пациентам с клиническим диагнозом tuberозного склероза. Аллельные варианты в генах TSC1, TSC2 методом секвенирования «нового поколения» были выявлены у 10 пациентов (71,42%). Однако это не исключает вероятности наличия крупных генетических перестроек в генах TSC1 и TSC2, которые возможно верифицировать лишь с применением метода MLPA. В 9 из 10 случаев альтернативные варианты были выявлены в гене TSC2: c.4646A>G (p.Tyr1549Cys), c.2586_2590del (p.Glu863ValfsTer18), c.5238_5255del (p.His1746_Arg1751del), c.1044del (p.Lys348AsnfsTer15), c.5024C>T (p.Pro1675Leu), c.1565_1566delAC (p.His522ProfsTer66), c.1832G>A (p.Arg611Gln), c.1447G>T (p.Glu483Ter), c.2974C>T (p.Gln992Ter), и лишь у одного пациента генетическое изменение было выявлено в гене TSC1 – c.973C>T (p.Gln325Ter). У 4 пациентов с гетерозиготными делециями в гене TSC2 отмечался более тяжелый неврологический фенотип, связанный с возникновением приступов фокальной симптоматической эпилепсии, генерализованными приступами судорог.

Таким образом, молекулярно-генетическая диагностика tuberозного склероза позволяет подтвердить диагноз у пациентов с нечеткой клинической картиной, провести пренатальную диагностику и генетическое консультирование семей, определить прогноз заболевания.

Современные исследования направлены на улучшение чувствительности диагностики, выявление новых генетических маркеров и понимание механизмов мозаичности. Разрабатываются методы одновременного анализа экспрессии генов и эпигенетических изменений, что может расширить возможности персонализированной медицины при ТС. Генотип-фенотипические корреляции при tuberозном склерозе имеют важное значение для прогнозирования течения заболевания и выбора терапии. Однако значительная вариабельность проявлений даже у пациентов с одинаковыми генетическими нарушениями указывает на роль дополнительных генетических и эпигенетических факторов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Northrup H., Krueger D.A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology*. 2013;49(4):243–254.
2. Northrup H., Aronow M.E., Bebin E.M., Bissler J., Darling T.N., de Vries P.J., Frost M.D., Fuchs Z., Gosnell E.S., Gupta N., Jansen A.C., Jóźwiak S., Kingswood J.C., Knillans T.K., McCormack F.X., Pounders A., Roberds S.L., Rodriguez-Buritica D.F., Roth J., Sampson J.R., Sparagana S., Thiele E.A., Weiner H.L., Wheless J.W., Towbin A.J., Krueger D.A., on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations. *Pediatric Neurology*. 2021. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.07.011
3. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;615:125–127.
4. Northrup H., Krueger D.A. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus conference. *Pediatr Neurol*. 2013;49(4):243–254.
5. Ebrahimi-Fakhari D., et al. Incidence of tuberous sclerosis and age at first diagnosis: new data and emerging trends from a national, prospective surveillance study. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):117.
6. Cheadle J.P., Reeve P.R., Sampson J.R., Kwiatkowski D.J. Molecular genetic advances in tuberous sclerosis. *Hum Genet*. 2000;107:97–114.
7. Marom D. Genetics of tuberous sclerosis complex: an update. *Childs Nerv Syst*. 2020;36(10):2489–2496. doi: 10.1007/s00381-020-04726-z
8. All genes – Global Variome shared LOVD [Electronic resource]. Available at: <http://chromium.lovd.nl/LOVD2/TSC/home.php> (accessed 19.09.2025).
9. Northrup H., Koenig M.K., Pearson D.A., Au K.S. *Tuberous Sclerosis Complex*. 1999 Jul 13 [updated 2024 Aug 1]. In: Adam M.P., Feldman J., Mirzazadeh G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Amemiya A., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301399.
10. Rosengren T., Nanhoe S., de Almeida L.G.D., Schönewolf-Greulich B., Larsen L.J., Hey C.A.B., Dunø M., Ek J., Risom L., Nellist M., et al. Mutational Analysis of TSC1 and TSC2 in Danish Patients with Tuberous Sclerosis Complex. *Sci. Rep*. 2020;10:9909. doi: 10.1038/s41598-020-66588-4
11. Hoogeveen-Westerveld M., Ekong R., Povey S., Mayer K., Lannoy N., Elmslie F., Bebin M., Dies K., Thompson C., Sparagana S.P., et al. Functional Assessment of TSC2 Variants Identified in Individuals with Tuberous Sclerosis Complex. *Hum. Mutat*. 2013;34:167–175.
12. Ding Y., Wang J., Zhou S., Zhou Y., Zhang L., Yu L., Wang Y. Genotype and Phenotype Analysis of Chinese Children With Tuberous Sclerosis Complex: A Pediatric Cohort Study. *Front. Genet*. 2020;11:204. doi: 10.3389/fgene.2020.00204
13. Au K.S., Williams A.T., Roach E.S., Batchelor L., Sparagana S.P., Delgado M.R., Wheless J.W., Baumgartner J.E., Roa B.B., Wilson C.M., et al. Genotype/Phenotype Correlation in 325 Individuals Referred for a Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex in the United States. *Genet. Med*. 2007;9:88–100. doi: 10.1097/GIM.0b013e31803068c7
14. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M., Elfferich P., Wouters C., Maat-Kievit A., Zonnenberg B., Verhoef S., Halley D., van den Ouweland A. Mutational Analysis of the TSC1 and TSC2 Genes in a Diagnostic Setting: Genotype–Phenotype Correlations and Comparison of Diagnostic DNA Techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur. J. Hum. Genet*. 2005;13:731–741. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201402
15. Mowrey K., Northrup H., Rougeau P., Hashmi S.S., Krueger D.A., EbrahimiFakhari D., et al. Frequency, progression, and current management: report of 16 new cases of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in tuberous sclerosis complex and comparison with previous reports. *Front Neurol*. 2021;12:627672.
16. Yu T., He Y., Li N., Zhou Y., Wang Z., Fu Q., Wang J., Wang J. Novel TSC1 and TSC2 gene mutations in Chinese patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Neural Neurosurg*. 2017;154:104–108. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.01.015. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28178598.
17. Dufner-Almeida L.G., Cardozo L.F.M., Schwind M.R., Carvalho D., Almeida J.P.G., Cappellano A.M., Alegria T.G.P., Nanhoe S., Nellist M., Passos-Bueno M.R., Chiavegatto S., Silva N.S., Rosemberg S., Pereira A.P.A., Antoniuk S.A., Haddad L.A. Molecular and Functional Assessment of TSC1 and TSC2 in Individuals with Tuberous Sclerosis Complex. *Genes (Basel)*. 2024;15(11):1432. doi: 10.3390/genes15111432
18. Adib E., Klonowska K., Giannikou K., Do K.T., Pruitt-Thompson S., Bhushan K., Milstein M.I., Hedglin J., Kargus K.E., Sholl L.M., Tsuji J., Hyman D.M., Sisk A., Shapiro G.I., Vargas H.A., Harding J.J., Voss M.H., Iyer G., Kwiatkowski D.J. Phase II Clinical Trial of Everolimus in a Pan-Cancer Cohort of Patients with mTOR Pathway Alterations. *Clin Cancer Res*. 2021;27(14):3845–3853. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4548
19. Rosset C., Vairo F., Bandeira I.C., Correia R.L., de Goes F.V., da Silva R.T.B., Bueno L.S.M., de Miranda Gomes M.C.S., Galvão H.C.R., Neri J.J.C.F., Achatz M.J., Netto C.B.O., Ashton-Prolla P. Molecular analysis of TSC1 and TSC2 genes and phenotypic correlations in Brazilian families with tuberous sclerosis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185713. doi: 10.1371/journal.pone.0185713