

Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pepo

Praca poglądowa/Review

Mutacje genów kompleksu BAF jako nowy czynnik etiologiczny izolowanej oraz syndromicznej niepełnosprawności intelektualnej w zespołach Coffina i Siris oraz Nicolaidesa i Baraitsera



Mutations in genes of the BAF complex as a new etiological factor of non-syndromic and syndromic intellectual disability in Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes

Aleksandra Jezela-Stanek *, Magdalena Pelc, Małgorzata Krajewska-Walasek

Zakład Genetyki Medycznej, Instytut-Pomnik „Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 22.11.2013

Zaakceptowano: 17.12.2013

Dostępne online: 31.12.2013

Słowa kluczowe:

- zespół Coffina i Siris
- zespół Nicolaidesa i Baraitsera
- kompleks BAF

Keywords:

- Coffin-Siris syndrome
- Nicolaides-Baraitser syndrome
- BAF complex

ABSTRACT

Multi-subunit complex SWI/SNF (Switch/Sucrose Nonfermenting) in yeast is one of the chromatin-remodelling complex that play an important role in many cellular processes such as transcription, cell differentiation and DNA repair. This complex, depending on the composition of the protein components, functions as an epigenetic modifier of chromatin structure, which changes the state of the biological availability of nucleosomes by modifying transcription factors, resulting in regulating gene expression. In recent years the relation has been found in the functioning of the human counterpart of the complex SWI/SNF, complex BAF (BRG- or BRM-associated factor), with the processes of tumor suppressor and intellectual disabilities and malformations syndromes, which is currently the subject of intense research in molecular genetics.

© 2013 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Budowa i funkcjonowanie kompleksu BAF

Białka regulujące strukturę chromatyny jądrowej warunkują zarówno dynamiczne zmiany w poziomie ekspresji genów, jak i utrzymanie stałego, dziedzicznego wzoru ekspresji,

charakterystycznego dla określonej specjalizacji komórki, tkanki czy narządu. Silnie skondensowana chromatyna stanowi barierę dla białek komórkowych oddziałujących z DNA, m.in. w procesach transkrypcji czy naprawy DNA. Formowanie się oraz stan biologiczny chromatyny (stopień jej skondensowania) jest między innymi regulowany przez zależne

* Adres do korespondencji: Zakład Genetyki Medycznej, Instytut-Pomnik „Centrum Zdrowia Dziecka”, Al. Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa, Polska. Tel.: +48 (22) 815 74 52; fax: +48 (22) 815 74 57.

Adres email: jezela@gmail.com (A. Jezela-Stanek).

0031-3939/\$ – see front matter © 2013 Polish Pediatric Society. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pepo.2013.12.005>

od ATP kompleksy remodelujące chromatynę, które w katalitycznym procesie „ślizgania się” nukleosomów po DNA, napędzanym energią z hydrolizy ATP, wpływają na zmianę ich pozycji lub umiejscowienia w chromatynie [1, 2].

Do kompleksów remodelujących chromatynę należy kompleks SWI/SNF, dobrze scharakteryzowany w komórkach drożdży, u których reguluje ekspresję wielu genów, w tym związanych z wychwytem związków cukrowych i żelaza [3]. Rola i mechanizm działania ludzkiego odpowiednika kompleksu SWI/SNF – kompleksu BAF, nie są jeszcze do końca poznane. Kompleks BAF składa się z co najmniej 15 podjednostek, przy czym podjednostkę ATPazową, będącą funkcjonalnym rdzeniem kompleksu, może stanowić jeden z dwóch homologów: białko SMARCA4 (nazywane również BRG1) lub białko SMARCA2 (inaczej BRM). Białka te katalizują hydrolizę cząsteczek ATP, co umożliwia przemieszczanie nukleosomów chromatyny, regulują proces transkrypcji oraz funkcjonują jako supresory nowotworzenia [2].

Kombinatoryczne/naprzemienne włączanie poszczególnych produktów białkowych w określone funkcjonalnie miejsca podjednostek kompleksu (np. białka SMARCA2 w miejsce podjednostki ATPazowej) warunkuje powstawanie licznych wariantów BAF. Specyficzność i funkcjonowanie kompleksów zależy zatem od kombinacji białek zawartych w ich podjednostkach katalitycznych. Umożliwia to kompleksom BAF rozpoznawanie różnorodnych miejsc wiązania w genomie oraz oddziaływanie z wieloma partnerami białkowymi i szlakami sygnałowymi w komórce [2, 4]. Różne kompleksy BAF wiążą się i współpracują z tkankowo-specyficznymi czynnikami transkrypcyjnymi, regulując ekspresję określonych genów w komórkach. Udział poszczególnych komponentów kompleksu ulega zmianie podczas różnicowania się komórek, co wskazuje, że określony skład kompleksu BAF jest niezbędny dla prawidłowego przebiegu kolejnych etapów tego procesu [4-6].

Konsekwencje kliniczne zaburzeń szlaku BAF

Według najnowszych doniesień, mutacje w podjednostkach kompleksu BAF mogą warunkować różne zaburzenia neurorozwojowe i psychiatryczne, w tym u pacjentów z zespołami Coffina i Sirisa (CSS, MIM 135900) oraz Nicolaidesa i Baraitsera (NBS, NCBRS MIM 601358), ze spektrum objawów autystycznych (ASD; *autism spectrum disorder*), z izolowaną (niesyndromiczną) niepełnosprawnością intelektualną (NI) oraz schizofrenią [7-13].

Funkcje produktów białkowych oraz konsekwencje mutacji w podjednostkach białkowych kompleksu BAF zostały podsumowane w tabeli 1.

Fenotypowe konsekwencje mutacji w genie *ARID1B*

Początkowo ukazały się doniesienia wykazujące związek translokacji i delecji obejmującej m.in. gen *ARID1B* z izolowaną niepełnosprawnością intelektualną (NI) u pacjentów z opóźnieniem rozwoju mowy i często agenezją ciała modelowego [7, 14]. W 2012 r. Hoyer i wsp. opublikowali wyniki badania przeprowadzonego w grupie 887 nieselekcjonowanych chorych z NI, w którym zidentyfikowano 8 mutacji

w genie *ARID1B* [12]. Fenotyp tych pacjentów potwierdził u nich obecność izolowanej NI jako głównej cechy, odnotowano bowiem: umiarkowaną do znacznej niepełnosprawność intelektualną, opóźnienie rozwoju mowy i hipotonię. W pracy tej nie potwierdzono natomiast występowania u chorych agenezji ciała modelowego.

Autorzy cytowanego powyżej badania, niemiecka grupa *German Mental Retardation Network* (MRNET), doszli do konkluzji, że: „niedostateczna dawka funkcjonalnego genu (haploinsuficjencja) w genie *ARID1B*, należącego do kompleksu remodelującego chromatynę SWI/SNF, jest częstą przyczyną niepełnosprawności intelektualnej” [12]. Częstość mutacji w badanym genie oszacowano bowiem na 0,9%.

Przedstawiona w pracy szczegółowa analiza fenotypowa nie wskazała na istnienie jednoznacznych i powtarzalnych objawów klinicznych odpowiadających mutacjom w genie *ARID1B*. Co więcej, niektórzy pacjenci wykazywali cechy kliniczne uprzednio opisane w zespołach dużych delecji, obejmujących ten gen lub chromosom 6q (na którym *ARID1B* jest zlokalizowany).

Wszystkie osoby z potwierdzoną mutacją wykazywały umiarkowane do znacznego opóźnienie rozwoju psychoruchowego, a większość obniżone napięcie mięśniowe. Wielu pacjentów miało znacznie bardziej zaburzoną mowę czynną aniżeli jej rozumienie. Analiza fenotypowa nie wykazała powtarzalnych anomalii w obrębie twarzy, odnotowano natomiast u większości: nieprawidłowy kształt czaszki, nisko osadzone, zrotowane ku tyłowi i nieprawidłowo ukształtowane małżowiny uszne. Ponadto zaobserwowano szereg małych anomalii rozwojowych, jak: skośnodolne ustawienie szpar powiekowych, bulwiasty czubek nosa, wąską czerwień górnej wargi, nieprawidłowości zębów, brachydaktylię i obecność pojedynczej bruzdy zgięciowej. Poważne wady rozwojowe serca, mózgowia i rozszczep podniebienia występowały jedynie w pojedynczych przypadkach. Większość chorych z mutacją *ARID1B* była niskiego wzrostu (od urodzenia) lub miała wzrost na dolnej granicy normy.

W niedługim czasie w „*Nature Genetics*” ukazał się kolejny artykuł opisujący pacjentów z mutacją w *ARID1B* [15]. Tym razem jednak ich fenotyp odpowiadał cechom zespołu Coffina i Sirisa (CSS, MIM 135900), podobnie jak w badaniu Tsurusaki i wsp., którzy zidentyfikowali mutacje w genach *ARID1B*, *ARID1A*, *SMARCA4*, *SMARCE1* i *SMARCB1* u 19 spośród 22 pacjentów z rozpoznaniem CSS [9]. Jeden z analizowanych przez tę grupę pacjentów z mutacją *SMARCA2* wykazywał jednak cechy z pogranicza zespołu Coffina i Sirisa oraz Nicolaidesa i Baraitsera (NBS, NCBRS MIM 601358). Związek zespołu NCBRS z mutacjami w genie *SMARCA2* został zweryfikowany w badaniach Van Houdt i wsp. oraz Wolff i wsp. [10, 11].

Zespół Coffina i Sirisa (CSS)

Został opisany w roku 1970 przez Grange'a S. Coffina i Evelyne Sirisa [15]. Jest rzadko występującym zespołem wad rozwojowych, na który składają się znacznego stopnia niepełnosprawność intelektualna, niski wzrost, małowłowie, nadmierne owłosienie, szorstkie rysy twarzy (co spowodowane jest przez szeroki czubek nosa, duże usta, krzacaste

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2674547>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2674547>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)