نموذج مندلي لعيوب الأنبوب العصبي الناجم عن متغير دي نوفو جديد في SMARCC1 في توأم متطابق

عيوب الأنبوب العصبي (NTDs) عيوب خلقية شائعة، وتأتي في المرتبة الثانية بعد عيوب القلب الخلقية، وبنسبة حدوث ا في كل ١٠٠٠ مولود جديد على مستوى العالم. وهي عبارة عن اضطرابات متعددة العوامل تشمل على عوامل بيئية او وراثية على حد سواء. على الرغم من أن الطبيعة الدقيقة لهذه العوامل وتفاعلها لا يزال غير مفهوم، وفي هذه الدراسة تم وصف نموذج مندلي NTD جديد من عيوب الأنبوب العصبي يدعم دراسة نموذج الفأر التي سبق نشرها ويسلط الضوء على أهمية إعادة تشكيل الكروماتين في إغلاق الأنبوب العصبي.

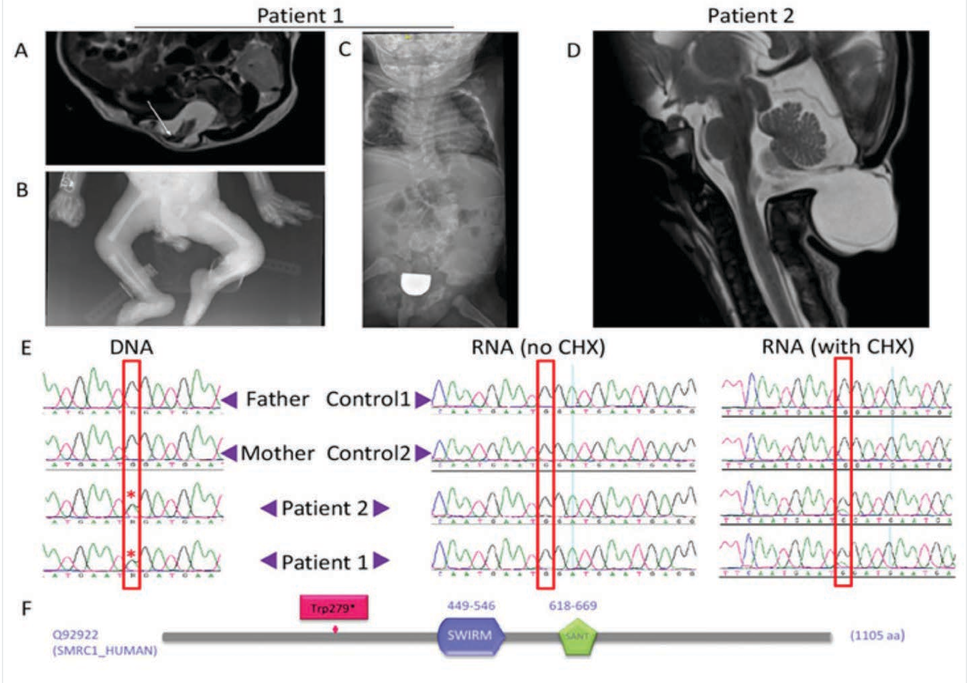
النتائج الرئيسية

- تقرير التوأم يعاني من أحادي الزيجوت مع NTDs للحالات الشديدة **(occipital encephalocele and myelomeningocele)** ونقطة مشتركة من المحتمل أن تكون متغيرة في **SMARCC1**.
- يشير تحليل **RTPCR** إلى الطبيعة الفارغة المحتملة للمتغير المنسوبة إلى الاضمحلال **nonsense-mediated decay)**
- **SMARCC1** يتركز في البشر ويعيد ترميز الكروماتين **BAF155**
- الفئران التي تكون متغايرة الزيجوت أو متماثل الزيجوت في طفرة اليليه تتطور حالة **NTDs** للحالات الشديدة لديها في شكل الدماغ
- هذا هو أول تقرير لطفرة **SMARCC1** في البشر. سوف تساعد هذه النتائج على تحديد طبيعة المرض وتحديد النمط المظهري الكامل المعقد لإعادة تشكيل الكروماتين **BAF** في حالة الأعصاب.

الخلاصة والاتجاهات المستقبلية

في الختام، على الرغم من أن آلية **SMARCC1** المتصلة مع **NTD** لا تزال غير واضحة، فإنه ينطوي على الأرجح على ضعف الكروماتين مع اضطرابات ناتجة عن تنظيم الجينات خلال المراحل الحرجة من التكون العصبي ، كما هو مبين سابقا في دراسة نموذج الفأر المنشورة سابقا . ومن اللافت للنظر إلى حد ما أنه على الرغم من كونها عنصرا أساسيا في إعادة تكوين الكروماتين في جميع الأنسجة، كما ان هياكل الأنبوب العصبي هي الأكثر عرضة لنقص **BAF155**، سواء في الفئران اوالبشر. وهذا يشير إلى وجود شرط محدد لتنظيم الجينات الديناميكية التي يتم إعادة تشكيلها خلال عملية التكون العصبي.

سوف تساعد الدراسات المستقبلية في تحديد طبيعة هذه الآلية الجينية والطيف **phenotypic** الكامل للطفرات **SMARCC1** في البشر.



الشكل: يوضح النمط الظاهري لتوأم مصاب بعيوب الأنبوب العصبي المرتبطة بطفرة اليليه جديدة في الجين SMARCC1

FIGURE : NTD phenotype observed in a monozygotic twin with a de novo, likely null, allele in SMARC1A. (A) T-2WI image of the index. (B) Right talipes calcaneovalgus deformity and left club foot seen in the index. (C) Left convex congenital lumber scoliosis secondary to abnormal segmentation. (D) T-2WI image of the twin sister. (E) Sequence tracing of PCR (left, DNA) and RTPCR without (middle) and with cycloheximide treatment (right) across the variant site. (F) Cartoon of SMARCC1 with the site of likely truncation indicated

تم نشر هذا البحث في المجلة العلمية
American Journal of Genetics in Medicine

A mendelian form of neural tube defect caused by a de novo null variant in SMARCC1 in an identical twin. Al Mutairi F, Alzahrani F, Ababneh F, Kashgari AA, Alkuraya FS. Ann Neurol. 2018 Feb;436-433:(2)83. doi: 10.1002/ana.25152. PMID: 29360170