

Paper of the month, March 2018

Mutations in the BAF-Complex Subunit DPF2 Are Associated with Coffin-Siris Syndrome

The American Journal of Human Genetics 2018; March 1, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.014>

Georgia Vasileiou, Silvia Vergarajauregui, Sabine Endeke, Bernt Popp, Christian Büttner, Arif B. Ekici, Marion Gerard, Nuria C. Bramswig, Beate Albrecht, Jill Clayton-Smith, Jenny Morton, Susan Tomkins, Karen Low, Astrid Weber, Maren Wenzel, Janine Altmüller, Yun Li, Bernd Wollnik, George Hoganson, Maria-Renée Plona, Megan T. Cho, Deciphering Developmental Disorders Study, Christian T. Thiel, Hermann-Josef Lüdecke, Tim M. Strom, Eduardo Calpena, Andrew O.M. Wilkie, Dagmar Wiczorek, Felix B. Engel, André Reis

Das Coffin-Siris-Syndrom (CSS) ist eine psychomotorische Entwicklungsstörung. Ursache sind Neumutationen in einzelnen Mitgliedern des BAF-Chromatin-Remodeling-Komplexes. Im Forschungsnetzwerk Chromatin-Net beschäftigen wir uns mit CSS und anderen seltenen Erkrankungen, die mit einer gestörten Chromatin-Dynamik assoziiert sind. In dieser Studie berichten wir nun über Neumutationen im DPF2-Gen (*double plant homeodomain finger 2*), welches für eine BAF-Untereinheit kodiert und bisher mit keiner Erkrankung in Zusammenhang gebracht wurde. Bei insgesamt 8 Patienten mit typischen klinischen Merkmalen des CSS identifizierten wir jeweils heterozygote DPF2-Neumutationen. Die Hauptsymptome sind eine globale Entwicklungsverzögerung, variable kognitive Einschränkungen, eine ausgeprägte Sprachstörung und verschiedene körperliche Auffälligkeiten. Charakteristisch ist außerdem das Fehlen oder eine Unterentwicklung der Fingernägel und/oder Zehennägel. In umfangreichen funktionellen *in vitro* Studien konnten wir eine durch die Mutationen bedingte Beeinträchtigung der Strukturintegrität und Kohäsion der PHD-Fingerdomänen von DPF2 zeigen, die wiederum zu einer gestörten Erkennung von Histonmodifikationen führt und somit zu einer beeinträchtigten Genregulation. Auf Grund unserer Daten vermuten wir außerdem einen dominant-negativen Mutationsmechanismus. Unsere Studie unterstreicht die Rolle gestörter Chromatin Regulation in der Entstehung verschiedener psychomotorischer Entwicklungsstörungen sowie den Zusammenhang von Mutationen des BAF-Komplexes mit der Ätiologie des CSS.

Der BAF- Komplex, auch bekannt als SWI/SNF-A-Komplex, ist ein Multiproteinkomplex, der an der Aktivierung oder Repression der Gentranskription durch die Modifikation der Nucleosomenstruktur beteiligt ist. Nucleosomen sind die Bausteine des Chromatins, der funktionellen Form der DNA im Zellkern. Dabei ist die DNA um ein Histonoktamer aus je zwei Kernhistonen H2A, H2B, H3 und H4 gewunden. DPF2 enthält zwei PHD (plant homeodomain) Domänen, die spezielle Histonmodifikationen, wie Methylierung und Acetylierung erkennen. Proteine mit PHD-Fingern spielen eine wichtige Rolle in der Transkriptionsregulation. Alle identifizierten DPF2-Mutationen waren innerhalb der evolutionär hoch konservierten PHD1- und PHD2-Zinkfingerdomäne lokalisiert. Wir konnten für einzelne Mutationen eine beeinträchtigte Bindung an unmodifizierte und modifizierte H3-Histone nachweisen, während die Interaktion mit H4-Histonen unverändert blieb. Expression mutierter DPF2-Proteine führte zur Entstehung von Aggregaten des BAF-Komplexes im Zellkern verschiedener Zelllinien, entsprechend dem dominant-negativen Mutationsmechanismus. Die durch Mutationen veränderte Proteinkonformation und gestörte Chromatin-Erkennung führt zu einer beeinträchtigten Genregulation. Wie genau diese Störungen der Zellfunktion dann zu Entwicklungsstörungen führen, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Kommentar von: Georgia Vasileiou, georgia.vasileiou@uk-erlangen.de

Paper of the month, March 2018

Mutations in the BAF-Complex Subunit DPF2 Are Associated with Coffin-Siris Syndrome

The American Journal of Human Genetics 2018; March 1, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.014>

Georgia Vasileiou, Silvia Vergarajauregui, Sabine Ende, Bernt Popp, Christian Büttner, Arif B. Ekici, Marion Gerard, Nuria C. Bramswig, Beate Albrecht, Jill Clayton-Smith, Jenny Morton, Susan Tomkins, Karen Low, Astrid Weber, Maren Wenzel, Janine Altmüller, Yun Li, Bernd Wollnik, George Hoganson, Maria-Renée Plona, Megan T. Cho, Deciphering Developmental Disorders Study, Christian T. Thiel, Hermann-Josef Lüdecke, Tim M. Strom, Eduardo Calpena, Andrew O.M. Wilkie, Dagmar Wiczorek, Felix B. Engel, André Reis

Coffin-Siris syndrome (CSS) is a rare neurodevelopmental disorder caused by *de novo* mutations in subunits of the BAF chromatin-remodelling complex. This and other disorders associated with aberrant chromatin dynamics are the research topic of the network Chromatin-Net. In this study we report *de novo* mutations in DPF2 (double plant homeodomain finger 2), a gene encoding a BAF subunit not previously associated with any disease. We identified in total 8 patients with clinical manifestations significantly overlapping those observed in CSS, carrying heterozygous *de novo* mutations in DPF2. Affected individuals presented with global developmental delay, variable degree of intellectual disability, speech impairment and physical anomalies, the most prominent being absent or hypoplastic finger- and/or toenails. Extensive functional *in vitro* studies revealed that the mutations tested impair the structural integrity and cohesion of DPF2 PHD fingers, leading to an aberrant recognition of histone modifications. Our data also suggest a dominant-negative effect of the identified mutations. This study confirms the role of aberrant chromatin regulation in the development of a subset of neurodevelopmental disorders and strengthens the association of mutations affecting the function of BAF complex with the etiology of CSS.

BAF chromatin-remodeling complex, also known as the SWI/SNF-A complex, is a multiprotein machinery implicated in the activation or repression of gene transcription via modification of nucleosome structure. Nucleosomes are the building blocks of chromatin in the nucleus. They are comprised of DNA wrapped around a histone octamer consisting of two copies each of the core histones H2A, H2B, H3 and H4. DPF2 contains two PHD (plant homeodomain) zinc fingers, domains which recognize specific histone modifications such as methylation and acetylation. PHD-finger-containing proteins have been associated with transcriptional regulation. All mutations found in patients clustered within the evolutionary highly conserved PHD1 and PHD2 zinc fingers of DPF2. Experimental assays revealed that the mutations tested impair DPF2 binding to unmodified and modified H3 histones, whereas its interaction with H4 histone modifications remained intact. Furthermore, we showed that expression of DPF2 mutants in different cell lines resulted in the formation of nuclear aggregates which also included other subunits of the BAF complex. This was in line with a dominant-negative mechanism of action of the mutations identified. The resulting aberrant DPF2 protein conformation and the misreading of histone modifications lead to deregulation of gene expression. Further studies are necessary to elucidate how these cell function abnormalities finally result in neurodevelopmental delay disorders.

Comment by

Georgia Vasileiou, georgia.vasileiou@uk-erlangen.de