RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the month, Juli 2019

Mutations in SMARCB1 and in other Coffin-Siris syndrome genes lead to various brain midline defects

Filatova A, Rey LK, Lechler MB, Schaper J, Hempel M, Posmyk R, Szczaluba K, Santen GWE, Wieczorek D, Nuber UA

Nat Commun. 2019 Jul 4;10(1):2966. doi: 10.1038/s41467-019-10849-y

---

Das Coffin-Siris-Syndrom ist eine vermutlich viel zu selten diagnostizierte, komplexe Entwicklungsstörung mit unterschiedlichen Symptomen und verschiedenen zugrundeliegenden genetischen Veränderungen, die spontan auftreten. Typisch sind eine generelle Verzögerung der Entwicklung, eine Minderung der Intelligenz und ein reduziertes Sprachvermögen. Die Betroffenen zeigen auch körperliche Auffälligkeiten: Sie sind klein, haben unter anderem dichte Augenbrauen, einen breiten Nasenrücken, tief angesetzte Ohren, einen breiten Mund und charakteristische Veränderungen an den Finger- und Zehennägeln. Viele Betroffene leiden auch unter Epilepsie, haben Augen- oder Herzprobleme oder andere organische Symptome.

Professorin Ulrike Nuber von der TU Darmstadt hat anhand eines Mausmodells gezeigt, welche strukturellen Veränderungen bei dieser Entwicklungsstörung im Gehirn möglich sind und zusammen mit klinischen Kollegen nachgewiesen, dass solche Veränderungen auch tatsächlich bei den Betroffenen vorhanden sind, und zwar in unterschiedlichem Ausmaß. Das von dem Forscherteam zusammen mit dem BMBF-geförderten Forschungsnetzwerk Chromatin-Net erarbeitete Wissen wird helfen, die klinische Diagnosestellung zu verbessern und liefert möglicherweise Ansatzpunkte für eine Behandlung.

Nuber wollte mit dem Mausmodell klären, was genau passiert, wenn ein Gen verändert wird, dessen Proteinprodukt zu einem Komplex gehört, der die DNA für das Ablesen der Gene freiräumt. Es war bekannt, dass Mutationen in diesem Gen zu Krebs und Entwicklungsstörungen führen können. Nuber und ihr Team beobachteten, dass Mäuse, bei denen die Aktivität des SMARCB1-Gens in Gehirnstammzellen gedrosselt ist, markante Veränderungen im Gehirn zeigten. Zum einem war das Gehirn der Tiere viel zu klein, zum anderen zeigte es auffällige Mittelliniendefekte. Bei vielen Mäusen waren etwa die Nervenfaserbündel, die rechte und linke Gehirnhälfte miteinander verbinden, unterentwickelt oder fehlten ganz. Viele Mäuse hatten zudem krankhafte Veränderungen im Kleinhirn und in der Mitte des Vorderhirns. Außerdem war die Struktur, welche die Gehirnflüssigkeit produziert, zu groß.

Da SMARCB1-Mutationen bereits als krankheitsverursachende Veränderung beim Coffin-Siris-Syndrom bekannt sind, bat Nuber Professor Dagmar Wieczorek, Direktorin des Instituts für Humangenetik an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Projektleiterin im Chromatin-Net, sowie weitere Wissenschaftler, die MRT-Scans von Betroffenen noch einmal mit Blick auf die neuen Erkenntnisse auszuwerten. Die detaillierte Analyse zeigte, dass die Betroffenen ein ähnliches Spektrum an strukturellen Veränderungen aufweisen, was in diesem Ausmaß vorher nicht bekannt gewesen ist.

Durch die Erkenntnisse aus dem Mausmodell wissen die Ärzte nun, nach was sie auf den MRT-Scans genau suchen müssen. Dies ist ein ganz wichtiges Zusatzwissen für die Diagnostik. Die Mäuse mit der gedrosselten Aktivität des SMARCB1-Gens sind auch ein wichtiges Tiermodell, um mögliche Therapieansätze zu testen.

Der Text ist mit freundlicher Genehmigung auf Basis einer Pressemitteilung der TU Darmstadt entstanden.

Paper of the month, July 2019

Mutations in SMARCB1 and in other Coffin-Siris syndrome genes lead to various brain midline defects

Filatova A, Rey LK, Lechler MB, Schaper J, Hempel M, Posmyk R, Szczaluba K, Santen GWE, Wieczorek D, Nuber UA

Nat Commun. 2019 Jul 4;10(1):2966. doi: 10.1038/s41467-019-10849-y

---

Coffin-Siris syndrome is a complex developmental disorder that is probably far too rarely diagnosed. It is defined by specific clinical signs and mutations in a group of genes that usually occur *de novo*. Typical clinical findings are a general delay in development, intellectual disability and reduced ability to speak. Affected individuals also present with short stature, have thick eyebrows, a broad nasal bridge, low set ears, a broad mouth and characteristic changes at finger-and toenails. Many also suffer from epilepsy, eye or heart problems or other anomalies.

Professor Ulrike Nuber from the TU Darmstadt generated a mouse model for Coffin-Siris syndrome and investigated structural brain changes in these animals. Together with clinical colleagues, she demonstrated that such changes are actually also present in affected individuals. The knowledge gained by the research team together with the BMBF-funded Chromatin-Net research network will help to improve clinical diagnosis and possibly provide starting points for treatment.

Nuber used the mouse model to investigate what happens when the activity of a Coffin-Siris syndrome gene, *SMARCB1*, is reduced in brain stem cells. The SMARCB1 protein product belongs to a chromatin remodeling complex that makes the DNA accessible so that genes can be scanned. Nuber and her team observed that the *Smarcb1* mutant mice showed significant changes in the brain. On the one hand, the brain of the animals was too small, on the other hand, it showed conspicuous midline defects. In many mice, for example, the nerve fibre bundles connecting the right and left hemispheres of the brain were underdeveloped or completely missing. Many mice also exhibited pathological changes in the cerebellum and in the middle of the forebrain. In addition, the structure producing the brain fluid was too large.

Nuber asked Professor Dagmar Wieczorek, Director of the Institute of Human Genetics at the Heinrich Heine University in Düsseldorf and project leader in the Chromatin-Net consortium, as well as other scientists to evaluate the MRI scans of patients in the light of the new findings.

Detailed analyses then revealed that individuals with Coffin-Siris syndrome demonstrate a similar spectrum of structural changes. The extent to which this is the case was previously unknown. Based on the findings from the mouse model, the physicians now know exactly what they have to look for on MRI scans. This is key additional knowledge for diagnostics and prognosis of patients.
The mice with the reduced activity of the SMARCB1 gene are also an important animal model for testing potential therapeutic approaches.

The text is courtesy of a press release by the TU Darmstadt.