

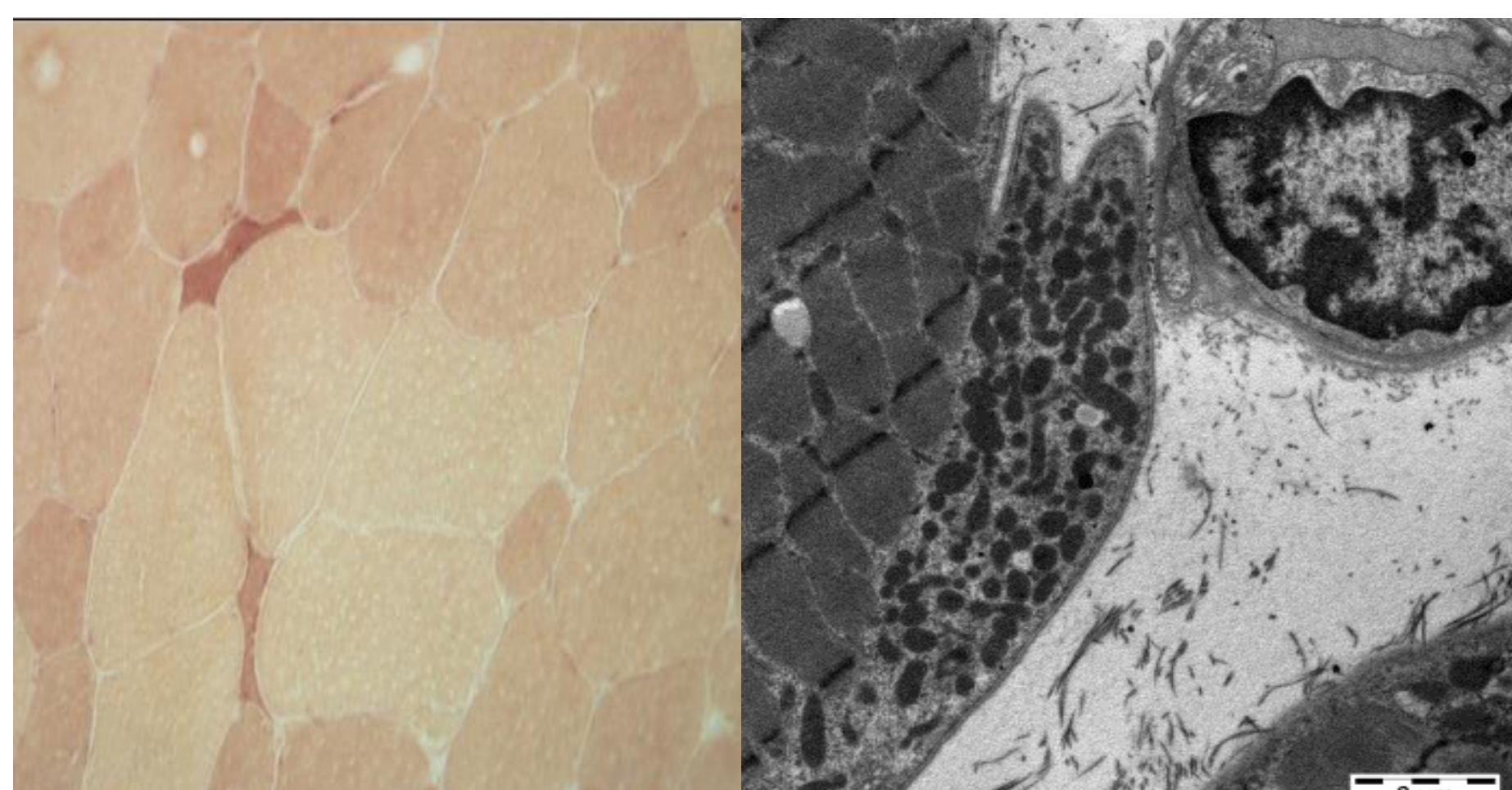
BZRAP1 (RIM-BP1) mutatsioonid põhjustavad senikirjeldamata autosoom-retsessiivset düstooniat

Sander Pajusalu^{1,2,3}, Niccolo E. Mencacci^{4,5}, Burcu Atasu^{6,7}, Reet Rein⁸, Sanna Puusepp^{2,3}, Karit Reinson^{2,3}, Tiiu Tomberg⁹, Sarah Wiethoff⁴, Apostolos Papandreou¹⁰, Thomas T. Warner⁴, Bettina Balint^{11,12}, Kailash P. Bhatia¹¹, Thomas Gasser^{6,7}, Javier Simon-Sanchez^{6,7}, Manju A. Kurian¹⁰, Claudio Acuna¹³, Meltem Pak¹⁴, Ebba Lohmann^{6,7,14}, Nicholas Wood⁴, Katrin Õunap^{2,3}

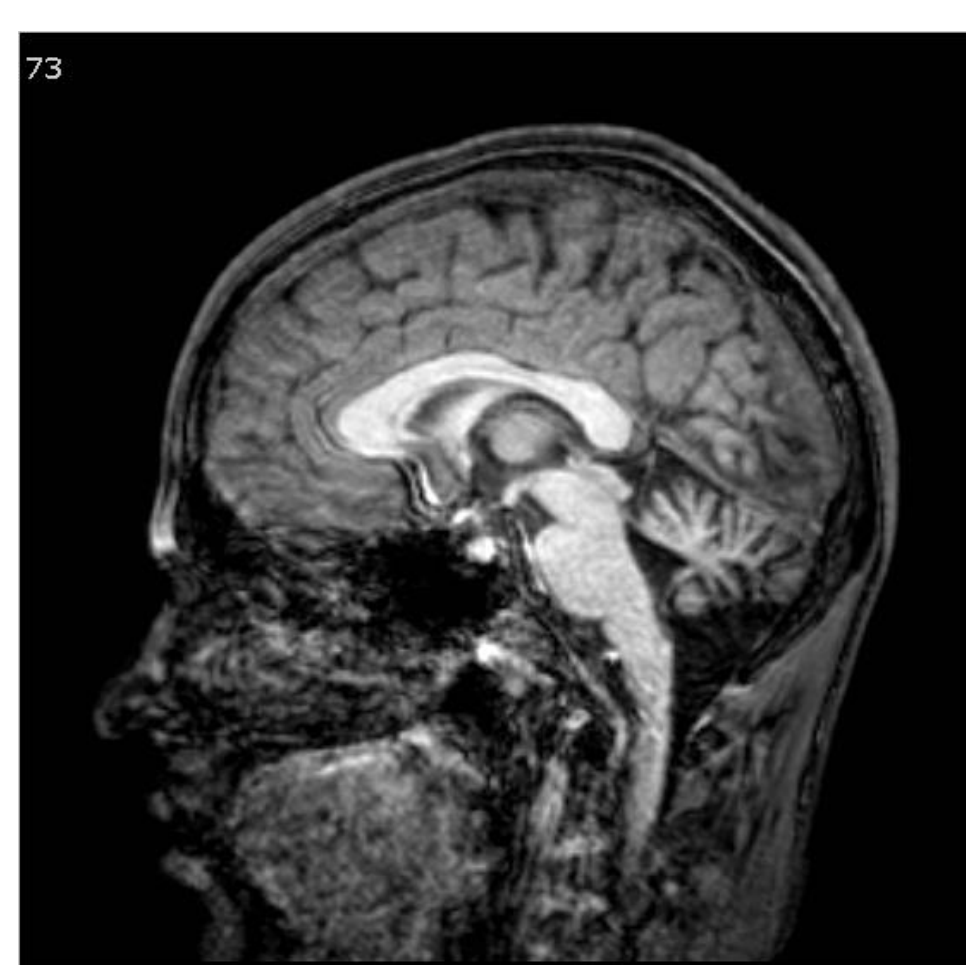
¹doktorant, ²TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskus, ³TÜ kliinilise meditsiini instituudi kliinilise geneetika keskus, ⁴Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK, ⁵Department of Neurology, Northwestern University, Chicago, IL, USA, ⁶Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Tübingen, Germany, ⁷German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE)-Tübingen, Tübingen, Germany, ⁸TÜ Kliinikumi lastekliinik, ⁹TÜ Kliinikumi radioloogikliniik, ¹⁰Molecular Neurosciences, Developmental Neurosciences Programme, UCL Institute of Child Health, London, UK, ¹¹Sobell Department of Motor Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK, ¹²Department of Neurology, University of Heidelberg, Germany, ¹³Department of Cellular and Molecular Physiology and Howard Hughes Medical Institute, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA, ¹⁴Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology, Behavioral Neurology and Movement Disorders Unit, Istanbul University, Istanbul, Turkey

TAUST: RIM-seonduvad valgud (RIM-binding proteins ehk RIM-BP-d) on suured multidomeensed sünapsi aktiivtsooni valgud, mis seonduvad kaltsiumkanalitega¹. Hiirtel on näidatud, et RIM-BP-de deletsiooni tõttu häirub kaltsiumkanalite lokaliseerimine aktiivtsoonis ja seeläbi ka sünapsi närviülekanne². RIM-BP1 valku kodeeriva *BZRAP1* (*TSPOAP1*) geeni mutatsioone ei ole siiani kirjeldatud ühegi Mendeliaarse geneetilise haiguse põhjusena.

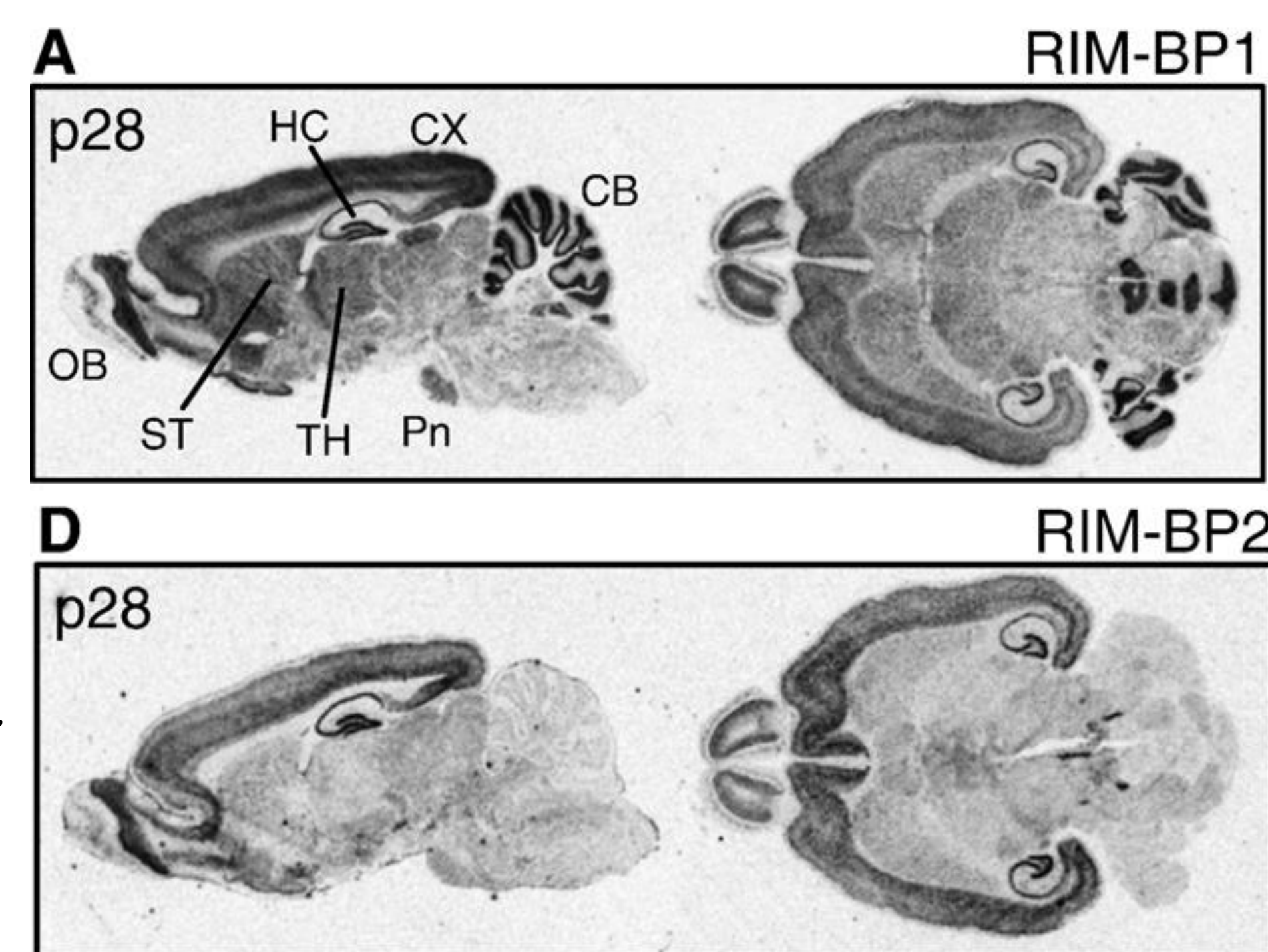
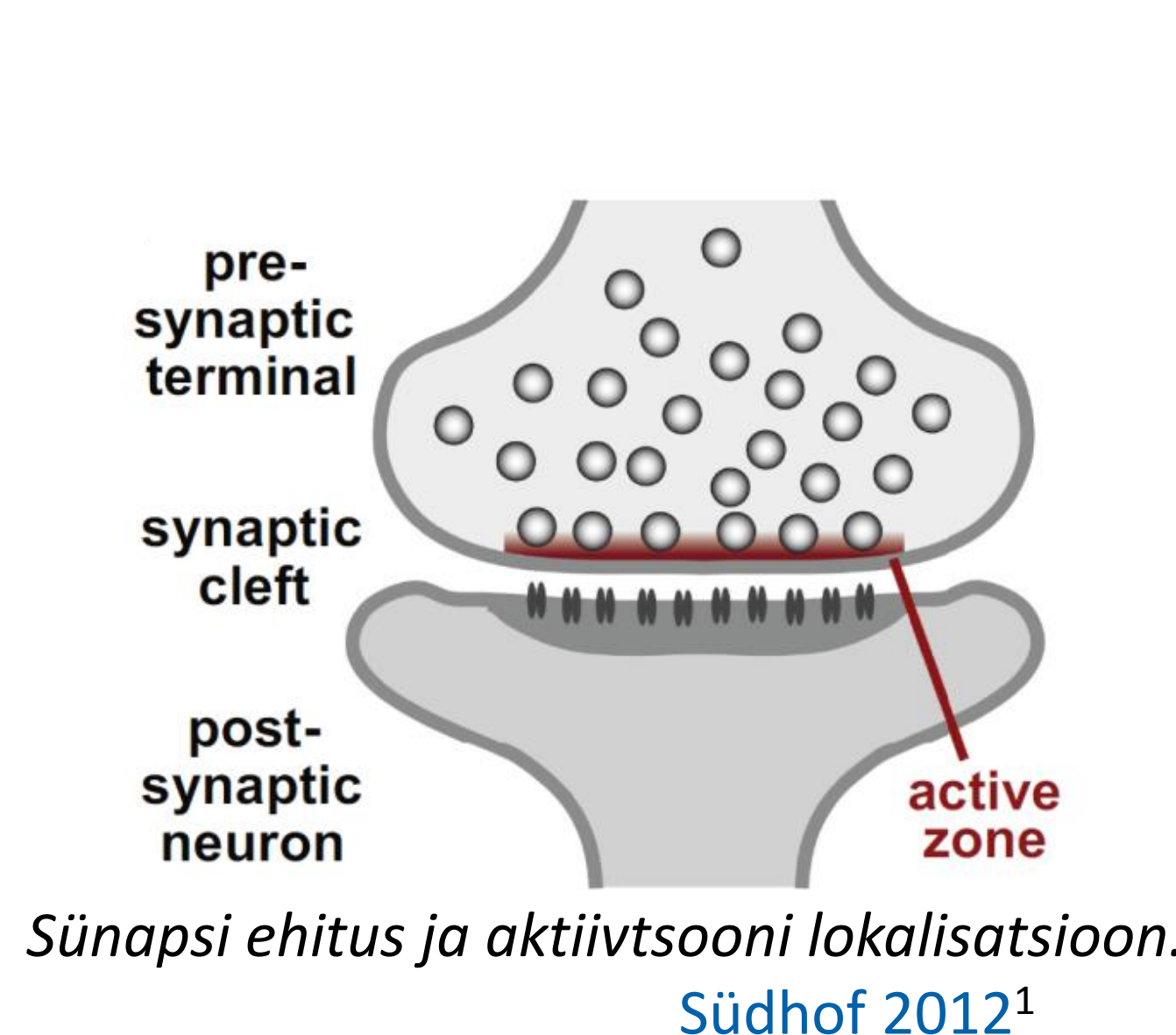
MEETODID JA TULEMUSED 1: Teostasime eksoomi sekveneerimise analüüsi eestlasest patsiendile, kellel esineb 12. eluaastast avaldunud generaliseerunud düstoonia. Tuvastasime *nonsense* mutatsiooni 2449_2450delinsTG p.(Gln817*) (RefSeq NM_004758.3) *BZRAP1* geenis. GeneMatcher portaali kasutades leidsime india perekonna, kus sarnaselt Eesti patsiendiga esines homosügootne *BZRAP1* geeni mutatsioon (c.538delG p.(Ala180Profs*9)) kolmel generaliseerunud düstooniaga õel-vennal. Seejuures ei esine homosügootseid funktsioonikao (loss-of-function ehk LoF) mutatsioone referentsandmebaasi gnomAD 141 352 indiviidil, mis toetab veelgi *BZRAP1* bialleelsete mutatsioonide patogeensust. Lihاسبiopsia uuring Eesti patsiendil viitas häirunud sünapsi funktsioonile.



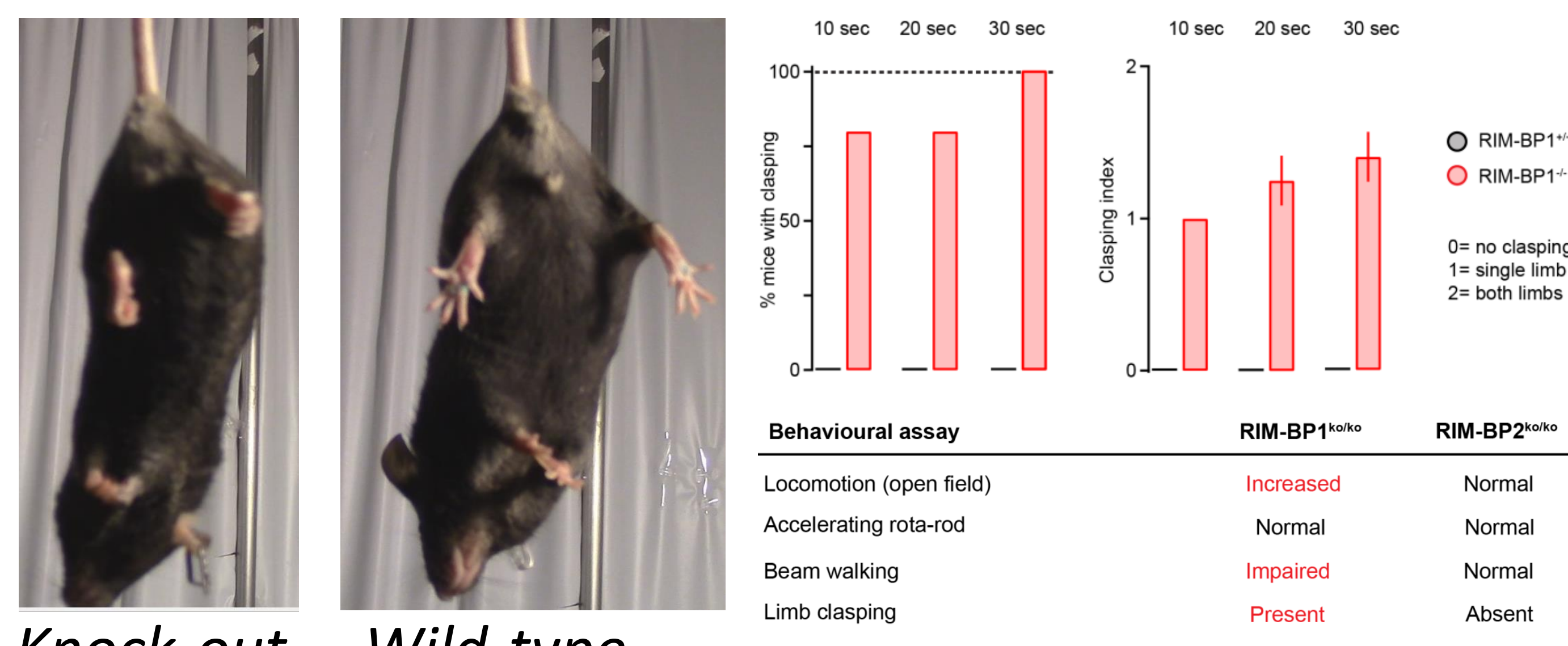
Eesti patsiendi lihasbiopsia histoloogiline uuring valgus- ja elektronmikroskoobiga. Denervatsioonile viitavad angulaarsed atroofilised esteraas-positiivsed kiud. Samuti esineb subsarkolemma mitokondrite hüperplaasia.



Eesti patsiendi MRT uuring 17 a.v, esineb väikeaju atroofia.



Katsed hiirmudelil:



BZRAP1-düstoonia fenotüüp: Homosügootsete *BZRAP1* geeni LoF mutatsioonikandjate ühised kliinilised tunnused olid teisel elukümnendil avaldunud düstoonia, progresseeruv kognitiivne düsfunktsioon, progresseeruv väikeaju atroofia ja madalam 5-metüültetrahüdrofolaadi kontsentratsioon liikvoris. Lisaks leidsime Türgist pärit patsiendi, kes kannab homosügootset missense mutatsiooni (c.5422G>A p.(Gly1808Ser)) ning kellel esineb oluliselt vähem väljendunud kliiniline fenotüüp: täiskasvanueas alanud tservikaalne ja ülajäsemete düstoonia ilma tserebellumi atroofiata. Lisaks tuvastasime, et hiirtel, kes kannavad homosügootset *Rimbp1* geeni deletsiooni, esineb samuti düstooniale viitav fenotüüp, kusjuures *Rimbp2* deletsioon sarnast fenotüüpi ei põhjusta.

KOKKUVÕTE: oleme kirjeldanud uut geeni-fenotüübi seost, kus bialleelsed mutatsioonid *BZRAP1* geenis põhjustavad autosoom-retsessiivset düstooniasündroomi. Hetkel on töös täiendavad funktsionaalsed katsed *BZRAP1*-seoselise haiguse patogeneetiliste mehhanismide täpsemaks kirjeldamiseks.

TÄNUAVALDUSED: Täname kõiki patsiente ja nende perekondi uuringus osalemise eest. Antud uuringut toetati Eesti Teadusagentuuri grandist PUT355, ning teiste riikide projektidest: German Research Foundation GA402/23-1, LO2046/2-1; Department of Health's NIHR Biomedical Research Centers.

VIITED: 1. Südhof TC. The presynaptic active zone. Neuron. 2012 Jul 12;75(1):11-25.
2. Acuna C et al. RIM-BPs Mediate Tight Coupling of Action Potentials to Ca(2+)-Triggered Neurotransmitter Release. Neuron. 2015 23;87(6):1234-47.
3. Mittelstaedt T, Schoch S. Structure and evolution of RIM-BP genes: identification of a novel family member. Gene. 2007 Nov 15;403(1-2):70-9.