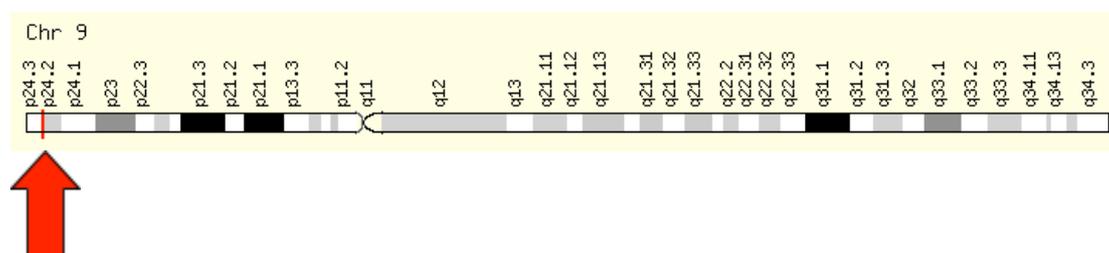


Nicolaides-Baraitser syndrome

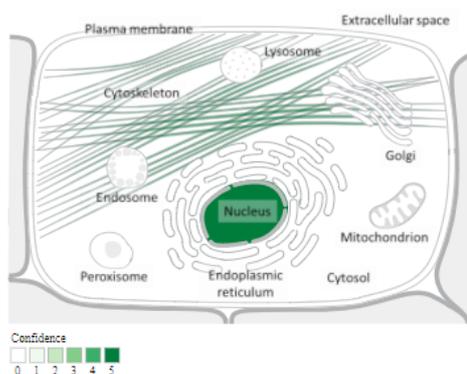
[Italian version](#)

Gene name: [SMARCA2](#) SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 2

Gene location: p24.3



Subcellular locations



Protein name **SNF2L2**: Probable global transcription activator SNF2L2

Accession uniprot: [P51531](#)

Length: 1,590 aminoacids

Molecular weight: 181,279 Da

3D structure: [2DAT](#)



2DAT: Solution Structure Of The Bromodomain Of Human Swisnf Related Matrix Associated Actin Dependent Regulator Of Chromatin Subfamily A Member 2. aa1377-1504.

Description and function

The SMARCA2 gene provides instructions for making one piece (subunit) of a group of similar protein complexes known as SWI/SNF complexes. These complexes regulate gene activity (expression) by a process known as chromatin remodeling.

SWI/SNF complexes regulate genes that are involved in many processes, including repairing damaged DNA; copying DNA; and controlling the growth, division, and maturation of cells. The SMARCA2 protein and other SWI/SNF subunits are thought to act as tumor suppressors, which keep cells from growing and dividing too rapidly or in an uncontrolled way.

SNF2L2 protein belongs to the neural progenitors-specific chromatin remodeling complex (npBAF complex) and the neuron-specific chromatin remodeling complex (nBAF complex). During neural development a switch from a stem/progenitor to a postmitotic chromatin remodeling mechanism occurs as neurons exit the cell cycle and become committed to their adult state. The transition from proliferating neural stem/progenitor cells to postmitotic neurons requires a switch in subunit composition of the npBAF and nBAF complexes. The npBAF complex is essential for the self-renewal/proliferative capacity of the multipotent neural stem cells.

Mutation e pathology: Nicolaides-Baraitser syndrome

Accession OMIM [601358](#)

Mutation: autosomal dominant

At least 50 mutations in the SMARCA2 gene have been found to cause Nicolaides-Baraitser syndrome. This condition is characterized by multiple abnormalities, primarily sparse scalp hair, small head size (microcephaly), distinctive facial features, short stature, abnormal fingers, recurrent seizures (epilepsy), and moderate to severe intellectual disability with impaired language development. Almost all SMARCA2 gene mutations that cause Nicolaides-Baraitser syndrome change single protein building blocks (aminoacids) in the protein. These mutations are located within an area of the protein that



attaches to ATP and is responsible for providing energy to the SWI/SNF complexes. These altered proteins are able to form SWI/SNF complexes, but these complexes are nonfunctional and cannot participate in chromatin remodeling. Disturbance of this regulatory process alters the activity of many genes, which likely explains the diverse signs

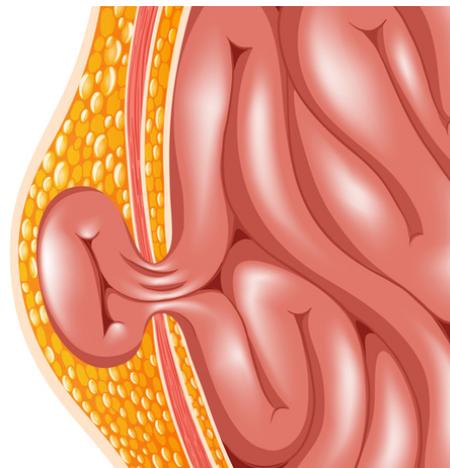
and symptoms of Nicolaides-Baraitser syndrome.

Nicolaides-Baraitser syndrome is a condition that affects many body systems.

In people with Nicolaides-Baraitser syndrome, the sparse scalp hair is often noticeable in infancy. The amount of hair decreases over time, but the growth rate and texture of the hair that is present is normal. Affected adults generally have very little hair. In rare cases, the amount of scalp hair increases over time. As affected individuals age, their eyebrows may become less full, but their eyelashes almost always remain normal. At birth, the hair on the face may be abnormally thick (hypertrichosis) but thins out over time.

Most affected individuals grow slowly, resulting in short stature and microcephaly. Sometimes, growth before birth is unusually slow.

The characteristic facial features of people with Nicolaides-Baraitser syndrome include a triangular face, deep-set eyes, a thin nasal bridge, wide nostrils, a pointed nasal tip, and a thick lower lip. Many affected individuals have a lack of fat under the skin (subcutaneous fat) of the face, which may cause premature wrinkling. Throughout their bodies, people with Nicolaides-Baraitser syndrome may have pale skin with veins that are visible on the skin surface due to the lack of subcutaneous fat.



In people with Nicolaides-Baraitser syndrome, a lack of subcutaneous fat in the hands makes the finger joints appear larger than normal. Over time, the fingertips become broad and oval shaped. Additionally, there is a wide gap between the first and second toes (known as a sandal gap).

Most people with Nicolaides-Baraitser syndrome have epilepsy, which often begins in infancy. Affected individuals can experience multiple seizure types, and the seizures can be difficult to control with medication.

Almost everyone with Nicolaides-Baraitser syndrome has moderate to severe intellectual disability. Early developmental milestones, such as crawling and walking, are often normally achieved, but further development is limited, and language development is severely impaired. At least one-third of affected individuals never develop speech, while others lose their verbal communication over time. People with this condition are often described as having a happy demeanor and being very friendly, although they can exhibit moments of aggression and temper tantrums.

Other signs and symptoms of Nicolaides-Baraitser syndrome include an inflammatory skin disorder called eczema. About half of individuals with Nicolaides-Baraitser syndrome have a soft out-pouching around the belly-button (umbilical hernia) or lower abdomen (inguinal hernia). Some affected individuals have dental

abnormalities such as widely spaced teeth, delayed eruption of teeth, and absent teeth (hypodontia). Most affected males have undescended testes (cryptorchidism) and females may have underdeveloped breasts. Nearly half of individuals with Nicolaides-Baraitser syndrome have feeding problems.

Frequency

Nicolaides-Baraitser syndrome is likely a rare condition; approximately 75 cases have been reported in the scientific literature.

Therapy

Treatment of manifestations: Antiepileptic drugs (AEDs) for seizures under the care of a neurologist or epileptologist; occupational, physical, and/or speech therapy; routine management of refractive errors and hearing loss.

Curiosity

In 1993, pediatric neurologist Paola Nicolaides and clinical geneticist Michael Baraitser reported a 16-year-old girl with an unusual combination of signs and symptoms, and suggested this to be a separate and recognizable entity.



<https://rarediseases.info.nih.gov/organizations/3073>

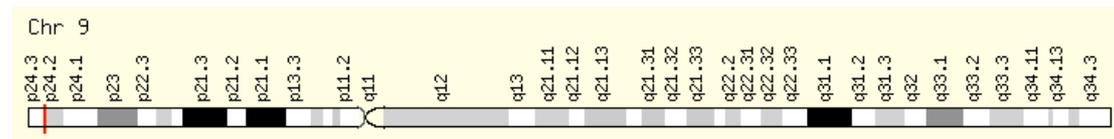
Sindrome di Nicolaides-Baraitser

Nome gene: [SMARCA2](#) SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 2

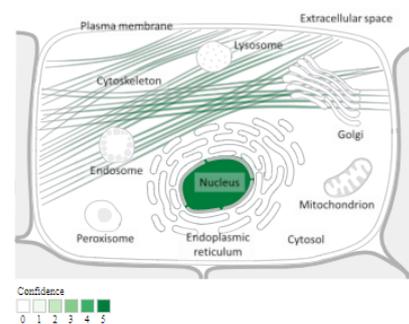
Localizzazione gene:

SMARCA 2 si trova sul cromosoma 9 e si estende per 178.355 nucleotidi.

Localizzazione: p24.3, braccio corto del cromosoma 9.



Localizzazione subcellulare della proteina



La concentrazione è massima all'interno del nucleo, ma la proteina si trova anche nel citoscheletro.

Nome proteina **SNF2L2** Probabile attivatore trascrizionale globale

Accession uniprot

[P51531](#)

Lunghezza

1.590 amminoacidi

Peso molecolare

181.279 Da

Struttura 3D: [2DAT](#)



2DAT: Solution Structure Of The Bromodomain Of Human Swisnf Related Matrix Associated Actin Dependent Regulator Of Chromatin Subfamily A Member 2.

aa1377-1504. I bromodomini (BRD) sono moduli molto conservati evolutivamente che mediano le interazioni proteina-proteina. Sono presenti, tra le altre, nelle proteine che regolano le impalcature cellulari, come il citoscheletro e la cromatina nucleare). Il dominio BRD di SMACA2 lega le lisine acetilate degli istoni e questo spiega la funzione della proteina SMACA2 nel rimodellamento della cromatina.

Il gene SMARCA2 controlla il modo in cui il DNA è impacchettato, e di conseguenza l'espressione genica ed è stato implicato inoltre nella regolazione del ciclo cellulare e nell'oncogenesi. repressore di tumori, impedendo alle cellule di crescere/dividersi troppo rapidamente o in modo incontrollato.

Descrizione e funzione

Il gene SMARCA2 fornisce istruzioni per produrre una subunità del complesso SWI/SNF, gruppo di proteine che, legandosi al DNA, controllano il modo in cui il DNA è impacchettato regolando l'attività dei geni attraverso il processo chiamato "rimodellamento della cromatina". La cromatina è il complesso di DNA e proteine che struttura il DNA in cromosomi. Il rimodellamento della cromatina è un modo attraverso il quale l'espressione del gene è regolata durante lo sviluppo; quando il DNA è impacchettato saldamente (eterocromatina), l'espressione del gene è minore (o nulla) rispetto a quando il DNA è assemblato in modo meno compatto (eucromatina). I complessi regolati da SMCA2 rendono il DNA più accessibile al macchinario della trascrizione, e quindi all'espressione del gene. Per fornire l'energia per il rimodellamento della cromatina, la proteina SMCA2 ha attività ATPasica, e idrolizza ATP a ADP..

Mutazioni e Patologie: sindrome di Nicolaides-Baraitser

Accession OMIM [601358](#)

La trasmissione è autosomica dominante.

Le mutazioniche causano la sindrome di Nicolaides-Baraitser portano alla produzione di una proteina alterata; essa interferisce con la normale funzione dei complessi SWI/SNF. Di conseguenza, i complessi SWI/SNF non possono partecipare al rimodellamento della cromatina. Il malfunzionamento di questo processo regolatore altera l'attività di molti geni, il che probabilmente spiega i diversi segni e sintomi della sindrome di Nicolaides-Baraitser.



Gli individui affetti possono avere una grande varietà di segni e sintomi, ma i più comuni sono: capelli scarsi, piccole dimensioni della testa (microcefalia), bassa statura, articolazioni delle dita prominenti, mancanza di grasso sotto la pelle (grasso sottocutaneo) del viso.

La sindrome di Nicolaides-Baraitser è caratterizzata da grave ritardo mentale, con compromissione totale o parziale dello sviluppo del linguaggio, crisi epilettiche, bassa statura, tremore e atassia. Sono state descritte più di 30 mutazioni nel gene SMARCA2 che causano la sindrome di Nicolaides-Baraitser. Questi polimorfismi compromettono la funzione del promotore e riducono l'espressione del gene SMARCA2. L'attività ridotta del gene riduce o altera probabilmente la produzione della proteina con conseguente alterazione dei complessi SWI/SNF. Questi cambiamenti possono compromettere il normale differenziamento cellulare in diversi tessuti, compreso il tessuto neurale.

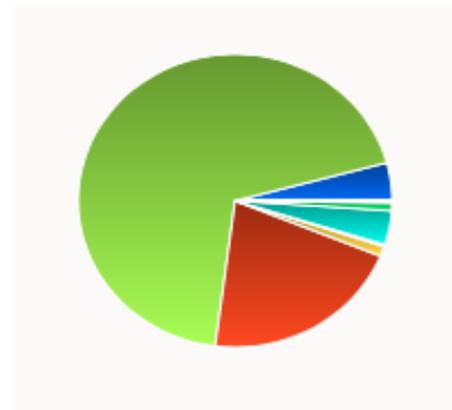


SMARCA2 è uno dei geni che, da recenti studi genomici, è stato incluso tra i geni di suscettibilità alla schizofrenia, per via della sua funzione di regolatore del complesso di rimodellamento della cromatina SWI/SNF, che è un componente cruciale nella architettura genetica della schizofrenia.

Proteine che contengono BRD sono frequentemente sregolate in diversi tipi di tumori e spesso le mutazioni osservate sono a carico dei BRD.

Almeno 50 mutazioni nel gene SMARCA2 causano la sindrome di Nicolaides-Baraitser. Varianti di DNA comuni (polimorfismi) che influiscono sul gene SMARCA2 sono state riscontrate in alcuni tipi di cancro, in particolare nel cancro del polmone nei fumatori di tabacco e nel tumore della testa e del collo. Due specifici polimorfismi del gene SMARCA2 sono stati trovati associati allo sviluppo di questi tumori. Questi polimorfismi compromettono la funzione del promotore e riducono l'espressione del gene SMARCA2. L'attività ridotta del gene riduce o altera probabilmente la produzione di proteine, il che porterebbe a cambiamenti nei complessi SWI / SNF. Questi cambiamenti possono compromettere il normale differenziamento cellulare, che porta alla crescita eccessiva di alcuni tipi cellulari, causando il cancro.

Colour	Mutation type	Number of samples (%)
Blue	<u>Nonsense substitution</u>	19 (4.20%)
Light Green	<u>Missense substitution</u>	313 (69.25%)
Red	<u>Synonymous substitution</u>	95 (21.02%)
Brown	<u>Inframe insertion</u>	5 (1.11%)
Purple	<u>Frameshift insertion</u>	1 (0.22%)
Teal	<u>Inframe deletion</u>	17 (3.76%)
Green	<u>Frameshift deletion</u>	4 (0.88%)
Red	<u>Complex mutation</u>	1 (0.22%)
Purple	<u>Other</u>	0 (0.00%)
	<u>Total unique samples</u>	452



Diversi tipi di mutazioni in SMARCA2 e loro distrib

Terapie

La terapia è sintomatica, cioè attraverso i farmaci si vanno a curare i sintomi e non la malattia.

Incidenza

La sindrome di Nicolaides-Baraitser (NBS) è una condizione che si verifica molto raramente, Sono stati riportati approssimativamente solo 75 casi nella letteratura scientifica. Per delinearne il fenotipo e l'origine in modo più dettagliato, si sono raccolti dati inerenti a 18 pazienti finora non segnalati con un'ulteriore aggiunta di dati riguardanti 5 pazienti segnalati più recentemente. E' disponibile una comparazione dettagliata dei 23 pazienti.

Questa sindrome sembra essere più frequente nei paesi asiatici.

Curiosità

Paola Nicolaides era una pediatra neurologa e Michael Baraitser un genetista.

Entrambi lavoravano nel Great Ormond Street Hospital for Children a Londra e stavano studiando una inusuale combinazione di segni e sintomi in una giovane ragazza. Iniziarono così le ricerche e pubblicarono un primo articolo in un giornale medico nel 1993. A causa dell'estrema rarità di tale condizione (meno di 100 casi riportati dalla letteratura scientifica) e dal fatto che la sindrome di Nicolaides-Baraitser (NCBRS) non fu riconosciuta come una sindrome a sé stante sino agli anni '90, vi sono poche informazioni riguardo all'aspettativa di vita delle persone affette. Nel 2009, la prima persona documentata era ancora in vita, all'età di 32 anni.