



저작자표시 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#) 

의학석사 학위논문

SWI/SNF 관련 한국인 지적 장애 환자의
임상상 및 분자 유전학적 스펙트럼

Clinical and molecular features of the patients
with SWI/SNF complex-related intellectual
disability disorders in Korea

울 산 대 학 교 대 학 원

의 학 과

이 예 나

SWI/SNF 관련 한국인 지적 장애 환자의
임상상 및 분자 유전학적 스펙트럼

지도교수 이 범 희

이 논문을 의학석사 학위 논문으로 제출함

2022년 2월

울 산 대 학 교 대 학 원

의 학 과

이 예 나

이에나의 의학석사학위 논문을 인준함

심사위원 염 미 선 (인)

심사위원 이 범 희 (인)

심사위원 강 은 구 (인)

울 산 대 학 교 대 학 원

2022년 2월

국문요약

SWI/SNF 관련 한국인 지적 장애 환자의 임상상 및 분자 유전학적 스펙트럼

이예나

울산대학교 대학원 의학과 전공

Switch/sucrose nonfermenting (SWI/SNF) 복합체는 ATP (Adenosine triphosphate)에 의존하여 염색질(Chromatin)의 구조를 바꾸는 복합체로 DNA 의 접근성을 조절하여 결과적으로 DNA 의 전사와 발현을 조절하는 단백질 복합체이다. SWI/SNF 복합체는 뉴클레오솜(Nucleosome)을 구성하는 DNA 와 히스톤 단백질에 붙어 뉴클레오솜 구조가 열리도록 하며, 이어서 전사 인자들이 부착하면서 전사(Transcription)가 진행되도록 돕는다. SWI/SNF 복합체는 종양 형성 억제유전자로 처음 알려졌으며, SWI/SNF 복합체의 기능 소실 체세포 돌연변이 (Somatic mutation) 가 다양한 종양에서 발견되고 있다. SWI/SNF 복합체는 세포의 분화, 이동, 증식을 조절하는 다양한 세포 경로를 조절하므로, SWI/SNF 복합체의 비활성화 돌연변이가 발생하면 세포 경로에 이상이 생기고 종양이 발생하기 쉬워진다.

최근에 차세대염기서열분석 (NGS, Next Generation Sequencing) 이 도입되면서 SWI/SNF 복합체의 생식선 돌연변이 (Germline mutation) 가 코핀-시리즈 증후군 (Coffin-Siris syndrome), 니콜라데스-바라이터 증후군 (Nicolaidis-Baraitser syndrome) 과 관련있는 것이 밝혀졌다. 뿐만 아니라, 증후군으로 분류되지 않는 지적 장애 환자에서도 SWI/SNF 복합체의 생식선 돌연변이가 발견되면서, SWI/SNF 복합체 돌연변이에 의해 발생하는 지적장애를 통칭하여 SWI/SNF 연관 지적장애 질환 (이하 SSRIDDs, SWI/SNF complex-related intellectual disability disorders) 이라고 부르게 되었다.

본 연구에서는 564 명의 신경 발달장애 환자들을 대상으로 시행한 전장엑솜분석 (WES, Whole exome sequencing)에서 SSRIDDs 로 진단된 한국인 환자들의 임상상과 분자 유전학적 특징을 분석하였다. 564 명의 코호트 중 총 12 명의 환자들이 SSRIDDs 로 진단되었고, 이들의 의무 기록을 후향적으로 분석했다.

총 12 명의 환자 중 8 명의 환자에서 *ARID1B* 유전자 변이가 발견되었다. 나머지 4 명의 환자들은 *SMARCA4*, *SMARCB1*, *ARID2*, *SMARCA2* 유전자에 돌연변이를 가지고 있었다. 10 명의 환자들은 코핀-시리즈 증후군으로 진단되었고 한 명은 *ARID1B* 에 변이를 가지고

있었지만 코핀-시리즈 증후군의 전형적인 특징이 거의 없어 *ARID1B* 연관 지적장애로 진단되었다. *SMARCA2* 유전자에 변이가 있는 환자는 니콜라데스-바라이터 증후군 (Nicolaidis-Baraitser syndrome)으로 진단되었다. *ARID1B* 유전자의 돌연변이는 모두 조기 종결 코돈을 만들어 단백질의 기능을 소실시키는 절단 돌연변이 (Truncating mutation) 였지만, *SMARCA2*, *SMARCB1*, *SMARCA4* 유전자의 변이는 모두 과오 돌연변이 (Missense mutation) 였다. 환자들에게 흔하게 발견된 임상상으로는 두꺼운 눈썹 (10/12), 다모증 (8/12), 거친 얼굴 (8/12) 과 긴 속눈썹 (8/12) 이 있었다. 발달 지연은 모든 환자들에게 발견되었고, 특히 언어 발달 지연이 특징적이었다. 뇌량 (Corpus callosum) 저형성 혹은 무형성은 환자들의 절반에서 발견되었다 (6/12).

본 연구에서 보듯이 SSRIDDs 환자들은 코핀-시리즈 증후군, 니콜라데스-바라이터 증후군과 비증후군성 (nonsyndromic) 지적장애와 같은 다양한 임상상을 보인다. 전체 신경발달장애 환자 코호트 중 2.13%의 환자들이 SWI/SNF 복합체에 돌연변이를 가지고 있었다. 따라서 SSRIDDs 는 지적 장애를 유발하는 중요한 원인으로 고려되어야 할 것이다.

중심 단어: 지적장애, 언어발달 지연장애, 뇌량, 전장엑솜분석, 생식선 돌연변이, 염색질 리모델링 복합체

목차

국문요약	i
List of tables	iv
Introduction	1
Materials and methods	3
1) Subjects and clinical assessment	3
2) Molecular analysis	4
Results	5
1) Basic clinical information of patients with SSRIDDs	5
2) Clinical features of patients with SSRIDDs	7
3) Developmental status and cognitive function of patients with SSRIDDs	10
4) Results of the molecular study of patients with of SSRIDDs	12
Discussion	15
Conclusion	19
Reference	20
Abstract	23

List of tables

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients with SWI/SNF complex related intellectual disability disorders	6
Table 2. Dysmorphic features of patients with SWI/SNF complex related intellectual disability disorders	8
Table 3. Congenital anomalies of patients with SWI/SNF complex related intellectual disability disorders	9
Table 4. Developmental status and degree of intellectual disability in patients with SWI/SNF complex related intellectual disability disorders	11
Table 5. Genotypes of studied patients	14

Introduction

SWI/SNF 복합체는 효모에서 처음 정제된 단백질 복합체로 ATP 의존적인 염색질 리모델링 복합체이다. SWI/SNF 복합체는 ATP 를 사용하여 뉴클레오솜 (Nucleosome)을 이동시켜 DNA의 접근성을 조절하여 전사를 조절한다.¹⁾ 1990년대에 SWI/SNF 복합체의 체세포 돌연변이가 다양한 종양에서 발견되면서, SWI/SNF 복합체는 종양 억제 유전자(Tumor suppressor gene)로 처음 알려졌다.²⁾ 이후 차세대염기서열(NGS, Next-generation sequencing) 기술이 개발되면서 크로마틴 리모델링 복합체의 생식선 돌연변이와 발달 지연이 연관성이 있음이 알려졌다. 그 예로 지적장애, 언어 지연과 뇌량 무형성을 가지고 있는 환자에서 *ARID1B* 유전자의 haploinsufficiency 가 발견되어 보고되었다.³⁾ 이어서 Hoyer et al. 이 887명의 지적장애 환자 중 *ARID1B*의 돌연변이를 가지고 있는 8명의 환자를 발표하였다.⁴⁾ Santen et al.⁵⁾ 은 3명의 코핀-시리즈 증후군(Coffin-Siris syndrome) 환자가 *ARID1B* 유전자에 드 노보 (de novo) 절단 돌연변이(Truncating mutation)을 가지고 있는 것을 보고하였고, Tsurusaki et al.⁶⁾ 은 코핀-시리즈 증후군 환자들에서 *ARID1B*, *ARID1A*, *SMARCA4*, *SMARCE1*, *SMARCB1* 유전자의 생식선 돌연변이를 발견하였다. Van Houdt et al.⁷⁾ 은 *SMARCA2* 유전자의 변이를 가지고 있는 니콜라테스-바라이터 증후군(Nicolaides-Baraitser syndrome) 환자를 보고 하였다.

코핀-시리즈 증후군(Coffin-Siris syndrome, MIM #135900)은 특징적인 지적 장애 증후군으로 거친 얼굴(coarse face)이 특징적이며 머리 솜이 없고(sparse scalp hair), 다섯 번째 손가락의 손톱이나 원위 수지골(distal phalanx)의 저형성/무형성이 특징이다. *ARID1B*가 코핀-시리즈 증후군의 주요 원인 유전자로 밝혀진 이후로 다른 여러 유전자들도 (e.g., *ARID1A*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCE1*, *SOX11*, *ARID2*, *DPF2*) 코핀-시리즈 증후군을 유발할 수 있는 것으로 보고되었다.^{6, 8-12)}

니콜라테스-바라이터 증후군(Nicolaides-Baraitser syndrome, MIM #601358)은 코핀-시리즈 증후군과 임상상이 겹치는 질환으로 더 심한 지적장애와 함께 얼굴 이형성, 소두증, 경련 그리고 수지골 사이의 두드러진 관절이 특징인 질환으로 *SMARCA2* 유전자에 의해 발생한다.¹³⁾

이처럼 SWI/SNF 복합체에 관여하는 유전자의 생식선 돌연변이가 지적 장애 원인의 중요한 축을 차지한다는 것이 알려지면서, SWI/SNF 복합체 연관 지적장애 (이하 SSRIDDs, SWI/SNF complex-related intellectual disability disorders) 라는 새로운 개념이 탄생하였다. 이

개념은 SWI/SNF 복합체의 돌연변이에 의한 지적장애를 개별적인 질환이 아닌 하나의 연속선상에 있는 임상 질환으로 생각하여, *ARID1B* 연관 지적장애와 경한 코핀-시리즈 증후군은 한 쪽 스펙트럼에 두고 전형적인 코핀-시리즈 증후군을 가운데에, 그리고 임상상이 심한 반대 쪽 스펙트럼에 니콜라데스-바라이터 증후군이 자리 잡고 있는 것으로 이해한다.^{14, 15)}

그동안 SSRIDDs 환자들은 주로 서구에서 발표되었고, 아시아 환자들의 보고는 주로 일본에서 이루어졌다. 한국에서 발표된 케이스¹⁶⁾도 있으나, 숫자가 적고 코핀-시리즈 증후군에 국한된 보고라 SSRIDDs 의 전체적인 임상상을 파악하기 힘들다는 한계가 있다. 따라서 본 연구에서는 신경 발달 장애를 가지고 있는 564명의 대규모 코호트 환자 중 SSRIDDs 로 진단된 한국 환자 12명을 연구에 포함시켜 이들의 임상상과 분자 유전학적 특징을 후향적으로 분석하였다.

Materials and methods

1) Subjects and clinical assessment

본 연구의 기반이 되는 ‘신경발달질환(Neurodevelopmental disorders)’ 코호트는 서울아산병원에서 모집되었다. 환자들은 발달장애, 지적장애, 뇌전증, 신경근육 질환(Neuromuscular disorder) 혹은 중추신경계 기형과 같은 신경계 질환을 진단받았으나 정확한 유전적 원인을 밝히지 못한 소아 환자들이었다. 2018년 3월부터 2020년 10월 사이에 총 564명의 환자들이 서울 아산병원 어린이병원에서 전장엑솜분석(이하 WES) 검사를 진행하였다. 환자들에게서 원인이 될 만한 유전자가 확인되면 환자 부모의 혈액 검사를 진행하였다. 부모 검사는 후보 돌연변이가 있는 부위만을 타겟으로 하여 생어 시퀀싱(Sanger Sequencing) 방법을 사용하였다. WES에서 변이를 찾지 못하였지만 염색체 마이크로어레이와 같은 추가 검사에서 염색체 미세 결실을 발견한 환자들도 본 연구에 포함되었다.

SSRIDDs의 임상상을 자세히 기술하기 위해 환자들의 정보를 후향적으로 수집하였다. 환자들의 키와 체중의 표준 편차 점수(이하 SDS, Standard deviation scores)는 한국 소아청소년 표준 성장 도표를 바탕으로 계산하였다.¹⁷⁾ 저신장은 나이와 성별을 보정한 표준 신장 곡선에서 키가 -2.0 SDS 이하인 경우로 정의하였다.¹⁷⁾ 지적 능력은 5세 이상의 환자에게 IQ 검사를 통하여 평가하였다. IQ 50 에서 70 사이는 경도의 지적 장애, IQ 35 에서 50 사이는 중등도의 지적 장애, 그리고 IQ 35 이하는 심한 지적 장애로 평가하였다. 환자들의 발달 정도는 대한소아청소년과학회에서 개발한 한국 영유아 발달 검사(KICDT, Korean infant and child development test)로 검사하였고 발달지수(DQ, Developmental quotient)로 표기하였다. 한국 영유아 발달 검사는 5가지 세부 영역 (조대 운동, 미세 운동, 개인-사회성, 언어, 인지-적응) 에서의 발달 상태를 체크한다. 발달지수인 DQ 는 다음과 같은 공식으로 계산 되었고 80보다 적은 경우 ‘이상 발달’로 간주하였다.¹⁸⁾

$$DQ = (\text{developmental age}/\text{chronological age}) \times 100$$

본 연구에 포함된 모든 환자들은 건강한 한국인 부모에게서 태어난 한국인으로, 보호자의 동의 하에 유전자 검사가 진행되었다. 유전자 검사는 말초 혈액이나 볼 점막에서 상피세포를 채취하여 시행되었다. 본 연구는 서울 아산병원의 임상시험심사위원회 (Institutional Review Board for Human Research of the Asan Medical Center)의 연구 승인을 받아 진행되었다 (2021-0347).

2) Molecular analysis

말초혈액 혹은 볼 점막의 상피 세포에서 DNA를 채취하였다. 채취한 전체 DNA에서 SureSelect kit (version C2; Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA)을 이용하여 22,000개 유전자의 엑손을 추출하였다. 추출한 엑손 부위의 염기 서열 분석에는 NovaSeq platform (Illumina, San Diego, CA, USA)이 이용되었다. National Center for Biotechnology Information(NCBI) genome assembly GRCh37을 참조 유전체(Reference sequence)로 하여 시퀀싱된 게놈 데이터를 분석하였다. 참조 유전체와 비교하여 변이를 찾고, 질병을 유발할 만한 후보 변이를 찾는 과정은 이전 보고에 기반하여 시행되었다.¹⁹⁾

일반인구집단에서의 변이의 빈도(Alelle frequency)는 Genome Aggregation Database (gnomAD; <http://gnomad.broadinstitute.org/>) 에서 확인하였다. 발견된 변이의 병원성은 미국 의학 유전학회 (이하 ACMGG, American College of Medical Genetics and Genomics) 에서 발표한 가이드라인에 의거하여 평가하였다.²⁰⁾ *In silico* 분석은 예측 소프트웨어를 사용하였고, Polyphen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), MutationTaster (<http://www.mutationtaster.org/>), SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>) 그리고 PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>) 을 이용하였다.

염색체 마이크로어레이(Chromosome microarray, 이하 CMA) 분석에는 CytoScan 750K assay platform (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) 을 사용하였다. 말초 혈액에서 추출한 DNA(250 ng) 를 NspI 으로 분해한 다음, 중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction, 이하 PCR)으로 증폭하였다. PCR에서 증폭된 DNA를 정제한 다음 DNase I으로 분절화하였고, Biotin으로 라벨을 붙인 다음에 CytoScan 750K array 에서 16-18시간 이상 하이브리드 하였다. 샘플을 세척하여 GeneChip Fluidics Station 450으로 염색하였다. GeneChip Scanner 3000으로 array 스캔을 하였고 CEL file을 제작하였다. CEL file은 Chromosome Analysis Suite (Thermo Fisher Scientific)으로 분석하고, copy number variation 과 heterozygosity 여부를 시각적으로 확인하기 위하여 CYCHIP file 로 변환하였다.

Results

564명의 환자 중 12명의 SWI/SNF 복합체 연관 지적장애(SSRIDDs) 환자들이 확인되었다 (12/564명, 2.13%).

1) Basic clinical information of patients with SSRIDDs

총 12명의 환자들이 SSRIDDs으로 진단되었고, 7명은 여자 환자 5명은 남자 환자였다. 환자들의 기본적인 임상 정보는 표 1에 제시되어 있다. 10명의 환자는 코핀-시리즈 증후군으로 진단되었고 임상상이 경했던 환자 한 명은 *ARID1B* 연관 지적장애로 진단받았다. *SMARCA2*에 변이를 가지고 있는 환자는 니콜라테스-바라이터 증후군으로 진단되었다.

환자들이 평균적으로 유전학적 확진을 받은 나이는 39.4 ± 18.9 개월이었다. 12명의 환자들은 모두 발달 지연의 원인을 확인하기 위해 유전학적 검사를 받았으며, 이중 2명은 뇌전증을 동반하고 있었고 (2/12 명, 16.7%), 한 명은 저신장 (1/12명, 8.3%), 다른 한 명은 중추신경계의 기형 (1/12명, 8.3%)을 동반하고 있었다. 전체 환자들의 절반인 6명이 재태 연령에 비하여 작게 (SGA, Small for gestational age) 출생하였다 (6/12, 50%). 5명의 환자들이 주산기 과거력이 있었고 2명은 과소양수증 (2/12명, 16.7%), 신생아 일과성 빈호흡 (TTN, Transient tachypnea of the newborn) 은 2명 (2/12명, 16.7%), 그리고 나머지 한 명은 신생아 경련 (1/12명, 8.3%)의 과거력이 있었다. 가장 최근에 병원에 방문한 나이는 평균 5.1 ± 3.5 세로 이 때의 평균 키 SDS 값은 -1.80 ± 1.36 SDS, 평균 체중은 -1.66 ± 1.33 SDS 이었다. 총 7명의 환자 (7/12명, 58.3%) 가 저신장이었다.

Table 1. Baseline clinical characteristics of patients with SWI/SNF complex related intellectual disability disorders

No.	Clinical diagnosis	Gender	Initial visit age (months)	Causes for genetic testing	Age at genetic confirmation (years)	Current age (years)	GA at birth	Birth weight (kg)	SGA	Perinatal history	Latest height (SDS)	Latest weight (SDS)	Short stature
1	CSS	F	18	DD	3	3	38	2.7	N	OH	-1.33	-0.61	N
2	CSS	F	11	DD	3	6	39	2.9	N	-	0.37	-0.27	N
3	<i>ARID1B</i> -ID	M	6	DD	2	3	41	2.73	Y	-	-1.13	-0.62	N
4	CSS	F	At birth	DD	3	4	38	2.13	Y	OH	-2.8	-2.49	Y
5	CSS	M	8	DD	5	6	38	2.2	Y	TTN	-3.02	-2.19	Y
6	CSS	M	At birth	DD, CNS anomaly	3	3	38	2.48	Y	-	-3.51	-2.96	Y
7	CSS	F	24	DD	2	3	37	2.9	N	-	0.21	-0.45	N
8	CSS	F	19 days	DD	5	6	39	2.61	N	-	-2.72	-2.32	Y
9	CSS	F	78 days	DD, EP	7	8	37	2.11	Y	Seizure	-2.17	-3.1	Y
10	CSS	M	4	DD	11 months	1	37	2.28	Y	TTN	-3.57	-4.06	Y
11	CSS	F	1	DD, SS	5	15	41	2.5	Y	-	-1.97	-1.59	Y (GH)
12	NCBRS	M	22	DD, EP	3	3	37	2.9	N	-	-0.01	0.24	N

No.: Number, GA: Gestational age, SGA: Small for gestational age, SDS: Standard deviation scores, CSS: Coffin-Siris syndrome, F: Female, DD: Developmental delay, N: No, OH: Oligohydramnios, *ARID1B*-ID: *ARID1B* related intellectual disability, M: Male, Y: Yes, TTN: Transient tachypnea of newborn, CNS: Central nervous system, EP: Epilepsy, SS: Short stature, GH: Growth hormone, NCBRS: Nicolaides–Baraitser syndrome.

2) Clinical features of patients with SSRIDDs

환자들에게 관찰되는 임상 특징은 표 2와 표 3에 정리하였다. 환자들에게 흔하게 발견되는 얼굴 이형성증에는 두꺼운 눈썹 (10/12명, 83.3%), 다모증 (8/12명, 66.7%), 거친 얼굴 (8/12명 66.7%), 두꺼운 입술 (8/12명, 66.7%), 그리고 긴 속눈썹 (8/12명, 66.7%) 이 있었다. 넓은 콧등(Nasal bridge)과 낮은 귀(low-set ears)는 6명의 환자에서 발견되었다 (6/12명, 50%). 코핀-시리즈 증후군의 특징으로 알려져 있는 손톱 저형성은 5명의 환자에서 발견되었고 (5/12명, 41.7%), 다섯번째 손가락 원위 수지골의 저형성/무형성은 3명의 환자에서 발견되었다 (3/12명, 25%).

4명의 환자들은 선천 심장 기형이 있었다 (4/12명, 33.3%). 소화기계 이상 증상도 흔히 발견되었다. 5명의 환자들이 영아기에 수유 곤란이 있었고 (5/12명, 41.7%), 3명은 서혜부 탈장 (3/12명, 25%), 그리고 2명이 만성 변비가 있었다 (2/12명, 16.7%). 7명의 환자들은 잦은 호흡기계 감염을 보였다 (7/12명, 58.3%). 5명의 남아 중 2명이 잠복 고환이 있었다 (2/5명, 40%). 뇌량의 무형성 혹은 저형성은 환자 6명에게서 발견되었다 (6/12명, 50%).

Table 2. Dysmorphic features of patients with SWI/SNF complex related intellectual disability disorders

Features	Number of patients (No./ Total patients)	Percentage (%)
Thick eyebrow	10/12	83.3
Coarse face	8/12	66.7
Hypertrichosis	8/12	66.7
Long eyelashes	8/12	66.7
Thick lips	8/12	66.7
Micrognathia	7/12	58.3
Broad nasal bridge	6/12	50
Low-set ears	6/12	50
Hypoplasia of nail	5/12	41.7
Microcephaly	4/12	33.3
Sparse hair	4/12	33.3
Short philtrum	3/12	25
Large mouth	3/12	25
Hypoplastic distal phalanx of fifth finger	3/12	25
Narrow forehead	2/12	16.7
Epicanthal folds	2/12	16.7
Hypertelorism	2/12	16.7
Clinodactyly	2/12	16.7

No.:Number

Table 3. Congenital anomalies of patients with SWI/SNF complex related intellectual disability disorders

Features	Number of patients (No./ Total patients)	Percentage (%)
Frequent infection	7/12	58.3
Agenesis/hypoplasia of corpus callosum	6/12	50
Feeding difficulties in infancy	5/12	41.7
Congenital heart disease	4/12	33.3
Laryngomalacia	4/12	33.3
Inguinal hernia	3/12	25
Chronic constipation	2/12	16.7
Hearing loss	2/12	16.7
Cryptorchidism	2/5	40

No.:Number

3) Developmental status and cognitive function of patients with SSRIDDs

발달 지연과 지적 장애는 매우 특징적인 소견이었다 (표 4). 영아기의 근력 저하와 이와 동반된 조대 운동 발달 지연은 모든 환자에서 발견되었다 (12/12명, 100%). 독립 보행을 할 수 있는 평균 연령은 20.4 ± 3.7 개월이었다. 모든 환자들은 언어 지연이 있었고, 4명의 환자들은 의미 있는 언어를 전혀 말하지 못하였다 (4/12명, 33.3%).

5세 이상의 환자에서 지적 능력을 평가하였다. 2명의 환자는 경도의 지적 장애를 보였고 (2/12명, 16.7%), 3명의 환자는 중등도의 지적 장애를 가지고 있었다 (3/12명, 25%). 5명의 환자들이 추적 관찰 기간에 1회 이상 경련의 과거력이 있었고 (5/12명, 41.7%), 4명의 환자들은 과활동성 (4/12명, 33.3%)을 보였다.

Table 4. Developmental status and degree of intellectual disability in patients with SWI/SNF complex related intellectual disability disorders

No.	Clinical diagnosis	Age at test (years)	Developmental quotient (DQ)					Current age (years)	Degree of ID	Independent walking (age, months)	Hyperactivity	Autistic features	Seizure
			Cognitive-adaptive	Language	Social-personal	Fine motor	Gross motor						
1	CSS	1.9	56.5	34.8	47.8	69.6	65.2	3		18	N	N	N
2	CSS	4.4	-	20.8	34.0	58.5	37.7	6	Mild	20	Y	Y	N
3	<i>ARID1B</i> -ID	2.4	82.8	75.9	75.9	75.9	69.0	3		19	N	N	N
4	CSS	2.7	68.8	53.1	62.5	75	68.8	4		23	N	N	N
5	CSS	0.75	66.7	55.6	55.6	44.4	44.4	6	Moderate	24	Y	N	Y
6	CSS	2.4	72.4	41.4	51.7	69.0	58.6	3		24	Y	N	N
7	CSS	3.2	57.9	42.1	47.4	57.9	52.6	3		24	N	N	N
8	CSS	4.6	43.6	38.2	4	40	38.2	6	Moderate	20	Y	N	Y
9	CSS	5.3	26.6	-	-	-	42.2	8	Moderate	ND	N	N	Y
10	CSS	ND						1		ND	N	N	Y
11	CSS	ND						15	Mild (IQ 69)	ND	N	N	N
12	NCBRS	3	33.3	16.7	16.7	41.7	66.7	3		12	N	N	Y

No.: Number, ID: Intellectual disability, CSS: Coffin-Siris syndrome, N: No, Y: Yes, *ARID1B*-ID: *ARID1B* related intellectual disability, ND: No data, NCBRS: Nicolaides–Baraitser syndrome.

4) Results of the molecular study of patients with of SSRIDDs

환자들의 분자 유전학적 검사 결과는 표 5에 정리되어 있다. 10명의 환자들은 WES 검사에서 유전자 변이를 발견하였다. 환자들의 부모는 모두 정상 유전형으로 10명 모두 새롭게 발생한 ‘de novo’ 돌연변이였다. 두 명의 환자들 (환자 5번과 11번) 은 WES에서 변이를 발견하지 못해 추가로 CMA를 진행하였고, CMA에서 SWI/SNF 복합체의 유전자를 포함하는 영역에 미세 결실을 확인하였다.

SWI/SNF 복합체에 해당하는 유전자 중 *ARID1B*에 가장 흔하게 돌연변이가 발생하였다 (8/12명, 66.7%). 총 8명의 환자가 *ARID1B*에 변이가 있었고, 이 중 4개의 변이는 (p.Tyr437*, c.3345 + 1G > A, p.Gln1617*, and p.Gln1909Lysfs*65) 이전에 보고되지 않았던 새로운 돌연변이 이며, 나머지 3개의 변이 (p.Gln538*, p.Gln788*, and p.Arg898*) 는 이전에 보고된 바 있는 변이였다 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/374179/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/450773/>, ⁹⁾). *ARID1B*의 돌연변이는 엑손 전체에 걸쳐서 다양하게 있었고, 변이가 특별히 잘 일어나는 부위(mutational hotspot)는 없었다. ACMGG 가이드라인에 따르면,²⁰⁾ *ARID1B* 유전자의 돌연변이는 모두 병원성 변이 (pathogenic variant) 였다. 5번 환자는 WES 검사에서 의미 있는 변이를 발견하지 못해 CMA 검사를 추가로 진행하였고, 6번 염색체 장완(6q25.3)에 34kb 사이즈의 결실을 확인하였다 (chr6: 157,482,390-157,561,632 [hg19]). 5번 환자는 추가로 시행한 MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) 검사에서 *ARID1B* 엑손 10번에서 18번 사이가 미세 결실 된 것을 확인하였다.

나머지 3명이 환자는 *SMARCA4*, *SMARCA2* 그리고 *SMARCB1* 유전자에 돌연변이를 가지고 있었다.

9번 환자는 *SMARCA4* p.Arg1043Leu 변이를 가지고 있었는데, 이는 전체 인구집단에서 관찰되지 않는 변이로, MutationTaster 는 질병을 유발 (disease causing) 할 것으로 예측하였고, SIFT 에서는 damaging 으로, PROVEAN 에서는 deleterious 할 것으로 예측하였다. 이전 보고에 따르면, 단백질의 동일 위치인 *SMARCA4* p.Arg1043Trp 변이가 ClinVar 에 병원성 변이(Pathogenic variant)로 보고된 바 있다. 따라서 ACMGG 가이드라인에 따라 PS2, PM2, PM5, PP3 의 근거에 기반하여 동일한 위치의 변이인 *SMARCA4* p.Arg1043Leu 도 병원성의 가능성이 있다고(likely pathogenic) 해석하였다.

10번 환자의 *SMARCB1* p.Lys363Glu 은 이전에 이미 보고되었던 변이이다

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/212263/>). 부모 검사에서 드 노보 돌연변이를 확인하였고 PS2가 추가되어 병원성 변이(pathogenic variant) 로 해석하였다 (PS2, PM2, PP2, PP3, and PP5).

니콜라이테스-바라이터 증후군인 12번 환자의 SMARCA2 p.Ala1160Gly 변이는 기존에 알려진 돌연변이가 흔히 생기는 부위인 C-terminal helicase domain 에 있으며 일반 인구 집단에서는 발견되지 않은 변이였다. *In silico* 분석에서 Polyphen-2 은 ‘probably damaging’ 으로, MutationTaster 은 ‘disease causing’, SIFT 는 ‘damaging’ 으로 예측하였다. 이를 종합했을 때 SMARCA2 p.Ala1160Gly 변이도 질환을 유발하는 병원성 변이로 평가할 수 있었다 (PS2, PM1, PM2, PP2, and PP3).

11번 환자는 12q12-13.11 부위에 3.7Mb의 염색체 결실을 가지고 있었다 (chr12:43005992-46669000 [hg19]). 이 부위는 *ARID2* 유전자를 포함하는 범위로 *ARID2* haploinsufficiency 가 있음을 확인하였다.²¹⁾

Table 5. Genotypes of studied patients

(*ARID1B*: NM_020732.3, *SMARCA4*: NM_001128845.1, *SMARCB1*: NM_001007468.2, *SMARCA2*: NM_003070.5)

ID	Gene	Nucleotide change	Amino acid change	Mutation site (Exon)	Inheritance	Known mutation	Interpretation
1	<i>ARID1B</i>	c.1311C > G	p.Tyr437*	1	De novo	Novel	Pathogenic
2	<i>ARID1B</i>	c.1612C > T	p.Gln538*	2	De novo	Known	Pathogenic
3	<i>ARID1B</i>	c.2362C > T	p.Gln788*	7	De novo	Known	Pathogenic
4	<i>ARID1B</i>	c.2692C > T	p.Arg898*	9	De novo	Known ⁹⁾	Pathogenic
5	<i>ARID1B</i>	arr 6q25.3 (157,482,390_157,561,632) x 1, 34 kb deletion		Deletion from exon 10 to 18 ^a	ND ^b	Novel	Pathogenic
6	<i>ARID1B</i>	c.3345 + 1G > A	–	Intron 12	De novo	Novel	Pathogenic
7	<i>ARID1B</i>	c.4849C > T	p.Gln1617*	18	De novo	Novel	Pathogenic
8	<i>ARID1B</i>	c.5725del	p.Gln1909Lysfs*65	20	De novo	Novel	Pathogenic
9	<i>SMARCA4</i>	c.3128G > T	p.Arg1043Leu	22	De novo	Novel	Likely pathogenic
10	<i>SMARCB1</i>	c.1087A > G	p.Lys363Glu	8	De novo	Known	Pathogenic
11	<i>ARID2</i>	arr 12q12-13.11 (43,005,992_46,669,000) × 1, 3.7 Mb deletion		Haploinsufficiency	De novo	Known ²¹⁾	Pathogenic
12	<i>SMARCA2</i>	c.3479C > G	p.Ala1160Gly	25	De novo	Novel	Pathogenic

^aMLPA confirmed exons 10–18 deletion of *ARID1B*.

^bND, No data. Parental genetic testing was not performed.

Discussion

본 연구는 SSRIDDs 로 진단된 총 12명 한국 환자들의 임상상과 분자유전학적 특징을 기술하였다. 이 12명의 환자들은 신경발달질환 코호트에 포함되었던 환자로, 발달 지연의 원인을 확인하기 위해 WES 혹은 CMA 검사를 진행하였다. *ARID1B*는 가장 흔하게 변이가 생기는 유전자로 총 8명의 환자가 *ARID1B*에 돌연변이를 가지고 있었다. 다른 4명의 환자들은 *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCA2* 그리고 *ARID2*에 돌연변이나 미세 결실을 가지고 있었다. 10명의 환자는 코핀-시리즈 증후군으로 진단되었고, 한 명은 *ARID1B* 연관 지적장애로, 다른 한 명은 니콜라테스-바라이터 증후군으로 진단되었다.

전체 564명의 환자 중 2.3%인 12명이 SSRIDDs으로 진단되었다. 이전 문헌에서는 진단받지 않은 지적 장애 환자 중 SWI/SNF 복합체에 돌연변이가 있는 경우는 약 3%라고 보고하였고,²²⁾ 본 연구에서 확인된 2.3%는 이와 근접한 수치였다. Hoyer et al.은 진단받지 않은 지적 장애 환자를 대상으로 하는 연구에서 0.9%의 환자들이 *ARID1B* 돌연변이를 가지고 있음을 확인한 바 있다.⁴⁾

본 연구에 속한 환자들의 숫자가 많지 않아 정확한 표현형과 유전형의 관계를 파악하기는 어려웠다. 그러나 유전형에 따른 표현형의 몇 가지 차이점을 발견할 수 있었다.

ARID1B 돌연변이는 코핀-시리즈 증후군의 가장 흔한 원인 유전자이다(68-83%).^{8, 9, 23)} 본 연구에서 *ARID1B*에 변이를 가지고 있는 환자들은 전체의 66.7%로 가장 많은 비율을 차지하고 있다. *ARID1B*에 변이를 가지고 있는 환자들의 임상상은 매우 다양하며, 상대적으로 다른 유전자 변이에 비하여 표현형이 경하다.²⁴⁾ 앞으로 WES와 같이 인간 게놈을 포괄적으로 검사하는 검사법이 더 널리 사용된다면, 전통적인 코핀-시리즈 증후군 표현형을 가진 환자만이 아니라 특정 증후군으로 분류하기 어려운 환자들이 앞으로 더 많이 밝혀질 것이고, 이들을 통해서 *ARID1B* 유전자 연관 지적장애의 스펙트럼을 넓힐 수 있을 것으로 기대된다. *ARID1B* 연관 지적장애와 *ARID1B* 돌연변이에 의한 코핀-시리즈 환자들은 주요한 차이점은 특징적인 얼굴 이형성증이 있는지 여부이다. 이런 얼굴 이형성증에는 두꺼운 눈썹, 긴 속눈썹, 다모증과 더불어 손톱 저형성과 5번째 원위 수지골의 저형성이 있다.²⁵⁾

3번 환자의 경우 경한 발달 장애의 원인을 검사하던 중 *ARID1B* 유전자의 변이를 우연히 발견하였다. 첫 진찰 시에는 별다른 특이 임상상을 발견하지 못하였지만 *ARID1B* 유전자의 변이가 확인된 이후 다시 의학유전학자의 진찰을 받았고 두꺼운 눈썹과 긴 속눈

썸을 확인할 수 있었다. 그러나 환자의 임상상은 완전한 코핀-시리즈 증후군으로 진단하기에는 적합하지 않았다.

*ARID1B*에 변이를 가지고 있는 코핀-시리즈 환자들은 조악한 얼굴을 흔히 가지고 있었고 (6/7명, 85.7%), 다모증 (6/7명, 85.7%), 두꺼운 눈썹 (5/7명, 71.4%), 큰 입 (5/7명, 71.4%), 두꺼운 입술 (5/7명, 71.4%), 긴 속눈썹 (4/7명, 57.1%) 그리고 소하악증 (4/7명, 57.1%) 이 흔하게 관찰되었다. 코핀-시리즈 증후군의 전형적인 특징으로 알려진 손톱 저형성이나 5번째 원위 수지골의 저형성은 3명의 환자에서 발견되었다 (42.9%, 환자 4, 6, 7번).

이전의 연구에서는 *ARID1B*에 변이를 가지고 있는 코핀-시리즈 환자 중 50-68%에 달하는 환자들이 손톱의 저형성이나 5번째 원위 수지골의 저형성을 가지고 있다고 보고하였다.^{8, 9, 23)} *ARID1B* 돌연변이를 가지고 있는 환자들의 정보를 모아 놓은 사이트에서는 (www.arid1bgene.com), 손톱의 저형성 (42/171명, 24.6%)이나 5번째 원위 수지골의 저형성의 빈도 (37/168, 22.0%)를 기존의 보고에 비해 낮게 보고하고 있다. 이전의 보고에서 5번째 원위 수지골의 저형성이나 손톱 저형성을 높은 비율로 보고한 것은 아마도 코핀-시리즈 증후군으로 진단된 환자를 대상으로 *ARID1B* 유전자 검사를 진행하여 ‘선택 편향 (ascertainment bias)’ 이 발생하였기 때문으로 생각된다. 본 연구에서는 *ARID1B*로 인한 코핀-시리즈 증후군 환자 중 42.9%인 3명에서 (환자 4, 6, 7번) 이런 손가락 기형이 관찰되었고 이는 과거 문헌에서의 보고인 48% 와 비슷한 수치였다.²⁴⁾

ARID1B 유전자 내에서 돌연변이의 위치와 질환의 심각도는 관련이 없었다. Santen et al.²⁶⁾ 의 연구에서도 유전자의 3' 위치인 20번 엑손에 변이를 가지고 있던 환자가 심한 지적 장애가 있었다는 점을 지적하면서, cDNA 에서의 돌연변이 위치와 환자의 표현형과는 관련이 없음을 시사하였다. 본 연구에서도 환자 8번이 20번 엑손에 변이를 가지고 있으나, 저신장과 중등도의 지적장애, 그리고 전형적인 코핀-시리즈 증후군의 모습을 보이고 있었다.

과거 보고에 따르면 *SMARCA4*에 변이가 있는 환자들은 많은 경우 다모증, 두꺼운 눈썹, 긴 속눈썹을 특징적으로 보이지만 조악한 얼굴(coarse face)은 비교적 덜하다고 한다.²⁷⁾ 본 연구에서도 *SMARCA4*에 돌연변이가 있는 9번 환자가 이런 특징을 그대로 보이고 있었다.

*SMARCB1*에 변이가 있을 경우 매우 심한 코핀-시리즈 증후군을 보이며, 다양한 중추

신경계 기형과 함께 심한 성장 지연을 보일 수 있다.^{8,9)} 10번 환자는 *SMARBI*의 8번 엑손에 돌연변이가 있었고, 이 부위는 전 종에 걸쳐 매우 보존된 영역으로 코핀-시리즈의 원인으로 잘 알려진 영역이다.^{8,9)} 10번 환자는 SGA (Small for gestational age) 로 출생하여, 심한 수유 곤란으로 위루관을 가지고 있으며, 이로 인한 성장 지연과 소두증을 보였다. 생후 6개월에 촬영한 뇌 MRI (Brain magnetic resonance imaging) 에서 뇌량의 저형성을 발견하였다.

11번 환자는 지적 장애는 경하였지만 매우 키가 작았다. 이전에 보고한 바와 같이,²¹⁾ 환자는 RASopathy 관련 특징이 뚜렷했지만 (심한 저신장, 내안각주름 (Epicanthal fold), 처진 안검열(Down-slanting palpebral fissure)과 의상경), 한편으로는 두꺼운 눈썹, 두꺼운 윗입술과 큰 입과 같은 코핀-시리즈 유사 증상도 가지고 있었다. CMA 검사를 통하여 12q12-13.11 부위에 3.7Mb 길이의 염색체 미세 결실을 확인하였고 이 부위는 *ARID2* 유전자를 포함하는 위치로, *ARID2* haploinsufficiency를 확인할 수 있었다. *ARID2*는 SWI/SNF 복합체의 구성 유전자로 haploinsufficiency에 의하여 코핀-시리즈 증후군과 유사한 표현형을 유발할 수 있다고 알려져 있다.¹¹⁾ 본 팀에서는 이전의 보고에서, *ARID2* haploinsufficiency에 의해 ERK의 활성도가 증가하는 것을 증명한 바 있다.²¹⁾ 이는 SWI/SNF 복합체와 RAS-MAPK pathway 사이에 연관 관계가 있음을 시사하며 11번 환자의 표현형도 이를 뒷받침하는 근거가 되겠다.

12번 환자는 *SMARCA2* 변이를 가지고 있었고 거친 얼굴과 다모증, 두꺼운 눈썹, 두꺼운 입술, 긴 속눈썹, 손톱 저형성 및 소두증과 같이 니콜라스-바라이터 증후군의 전형적인 생김새를 보였고 다른 환자들에 비하여 지적 장애가 심했다. 반면 니콜라스-바라이터 증후군의 큰 특징인 두드러진 손가락뼈 사이 관절 (Prominent interphalangeal joint) 은 보이지 않았다. 코핀-시리즈 증후군과 니콜라이데이-바라이터 증후군은 임상상이 많이 겹치기 때문에 이들 간의 정확한 감별 진단이 어렵다. 또 과거의 문헌에서도 임상적으로는 다른 질환으로 진단했다가, 유전학적 검사 후에 진단이 바뀌는 케이스 들을 지적한 바 있다.⁹⁾ ¹⁴⁾ 따라서 유사한 이 두 개의 증후군을 정확히 감별하기 위해서는 분자유전학적 검사가 필수적이다.

이전의 보고와 마찬가지로 ^{14, 23)}, *ARID1B* 변이는 모두 절단 돌연변이였지만, 다른 유전자 *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCA2*의 변이는 과오 돌연변이와 같은 비절단 돌연변이 (non-truncating mutation) 이었다. 이는 *ARID1B* haploinsufficiency 에 의해 코핀-시리즈 증후

군이나 지적 장애가 유발됨을 시사한다. 뿐만 아니라 *ARID1B* 유전자의 부분 결실을 가지고 있던 환자 5번도 코핀-시리즈 증후군의 임상상을 보였고, 이 또한 *ARID1B* haploinsufficiency 가 병의 기전임을 뒷받침하는 증거라 하겠다. *ARID2* haploinsufficiency는 12번 환자에서 코핀-시리즈 유사 임상상과 더불어 지적 장애의 원인이 되었다. *SMARCA*, *SMARBI*, *SMARCA2* 유전자들은 과오 돌연변이만으로도 증상이 유발되는데, 이는 이들 유전자의 돌연변이가 기능 획득 돌연변이 (gain of function mutation) 이거나 dominant negative 기전에 의한 것으로 생각된다.

SWI/SNF 복합체는 종양 발생 억제 유전자로 처음 알려졌다. SWI/SNF 복합체의 비활성화 돌연변이가 육종과 폐암 등 여러 종양에서 밝혀졌기 때문이다.²⁸⁾ 뿐만 아니라, *SMARCB1*과 *SMARCA4*의 생식선 돌연변이가 있을 경우 암 소인 증후군 (Cancer predisposition syndrome) 을 유발한다고 알려져 있다.^{29,30)}

SSRIDDs 환자들에게서 종양이 발생하였다는 몇몇 보고도 있다. *ARID1B* 유전자를 포함하는 6q25 부위의 결실을 가진 환자에서 유두상 갑상선암이 보고된 바 있으며,³¹⁾ *ARID1A*의 변이를 가지고 있는 환자가 간모세포종 (Hepatoblastoma) 로 진단된 보고도 있다.⁶⁾ van der Sluijs et al.은 *ARID1B* 변이를 가지고 있으면서 3세에 Sertoli-Leydig cell 종양과 12세에 Temporal glioneuronal tumor 로 진단받았던 환자 케이스를 보고하였다.²⁵⁾ SSRIDDs와 암 발생에 연관 관계가 있는지 알기 위해서는 더 장기간의 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 후향적 연구라는 한계점으로 모든 환자에게 모든 임상 정보를 얻을 수 없었다. 또한 환자들의 연령이 다양하고 표현형이 기술된 시점이 다양하여 정확한 비교가 힘들다는 한계점이 있다. 앞으로 SSRIDDs 환자들의 임상상을 완전히 파악하기 위해서는 더 많은 수의 환자들을 대상으로 하는 장기간 추적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Conclusion

SSRIDDs는 지적장애의 원인 중 적은 비율이지만 중요한 원인 중 하나이다. SSRIDDs를 시사하는 소견으로는 다모증, 조악한 얼굴, 두꺼운 눈썹, 긴 속눈썹과 두꺼운 입술 등이 있으며, 뇌량의 무형성이나 저형성도 SSRIDDs의 특징이다. SSRIDDs는 스펙트럼 질환으로 경한 표현형에는 *ARID1B* 연관 지적장애가 있으며, 전형적인 코핀 시리즈 증후군은 SSRIDDs 표현형의 가운데에 위치하고, 심한 표현형에는 NCBRS 가 있다.²⁴⁾ 원인이 밝혀지지 않은 지적장애 환자를 대상으로 광범위 유전 검사가 더 널리 시행될 경우 더 많은 SSRIDDs 환자들이 밝혀질 것으로 생각되며, 이로써 SSRIDDs의 임상상이 더 명확히 규명될 것으로 기대된다.

Reference

1. Zofall M, Persinger J, Kassabov SR, Bartholomew B. Chromatin remodeling by ISW2 and SWI/SNF requires DNA translocation inside the nucleosome. *Nature structural & molecular biology*. 2006;13(4):339-46.
2. Versteeg I, Sévenet N, Lange J, Rousseau-Merck MF, Ambros P, Handgretinger R, et al. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature*. 1998;394(6689):203-6.
3. Halgren C, Kjaergaard S, Bak M, Hansen C, El-Schich Z, Anderson CM, et al. Corpus callosum abnormalities, intellectual disability, speech impairment, and autism in patients with haploinsufficiency of ARID1B. *Clin Genet*. 2012;82(3):248-55.
4. Hoyer J, Ekici AB, Ende S, Popp B, Zweier C, Wiesener A, et al. Haploinsufficiency of ARID1B, a member of the SWI/SNF-a chromatin-remodeling complex, is a frequent cause of intellectual disability. *Am J Hum Genet*. 2012;90(3):565-72.
5. Santen GW, Aten E, Sun Y, Almomani R, Gilissen C, Nielsen M, et al. Mutations in SWI/SNF chromatin remodeling complex gene ARID1B cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(4):379-80.
6. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, et al. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(4):376-8.
7. Van Houdt JK, Nowakowska BA, Sousa SB, van Schaik BD, Seuntjens E, Avonce N, et al. Heterozygous missense mutations in SMARCA2 cause Nicolaides-Baraitser syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(4):445-9, S1.
8. Santen GW, Aten E, Vulto-van Silfhout AT, Pottinger C, van Bon BW, van Minderhout IJ, et al. Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: genotype-phenotype study in 63 patients. *Hum Mutat*. 2013;34(11):1519-28.
9. Wieczorek D, Bögershausen N, Beleggia F, Steiner-Haldenstädt S, Pohl E, Li Y, et al. A comprehensive molecular study on Coffin–Siris and Nicolaides–Baraitser syndromes identifies a broad molecular and clinical spectrum converging on altered chromatin remodeling. *Human molecular genetics*. 2013;22(25):5121-35.
10. Tsurusaki Y, Koshimizu E, Ohashi H, Phadke S, Kou I, Shiina M, et al. De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun*. 2014;5:4011.
11. Bramswig NC, Caluseriu O, Lüdecke HJ, Bolduc FV, Noel NC, Wieland T, et al. Heterozygosity for ARID2 loss-of-function mutations in individuals with a Coffin-Siris syndrome-like phenotype. *Hum Genet*. 2017;136(3):297-305.

12. Vasileiou G, Vergarajauregui S, Endeles S, Popp B, Büttner C, Ekici AB, et al. Mutations in the BAF-complex subunit DPF2 are associated with Coffin-Siris syndrome. *Am J Hum Genet.* 2018;102(3):468-79.
13. Sousa SB, Hennekam RC, Nicolaides-Baraitser Syndrome International Consortium. Phenotype and genotype in Nicolaides-Baraitser syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166C(3):302-14.
14. Bögershausen N, Wollnik B. Mutational landscapes and phenotypic spectrum of SWI/SNF-related intellectual disability disorders. *Frontiers in molecular neuroscience.* 2018;11:252.
15. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Tsurusaki Y, Imai Y, Hibi-Ko Y, et al. Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2013;161a(6):1221-37.
16. Lee BL, Oh SH, Jun KR, Hur YJ, Lee JE, Keum C, et al. First Korean Case of Coffin-Siris Syndrome with a Novel Frameshift ARID1B Mutation. *Ann Clin Lab Sci.* 2020;50(1):140-5.
17. Kim JH, Yun S, Hwang S-s, Shim JO, Chae HW, Lee YJ, et al. The 2017 Korean National Growth Charts for children and adolescents: development, improvement, and prospects. *Korean journal of pediatrics.* 2018;61(5):135.
18. Kim H-j, Shin J-i. A study of the correlation between BSID-III and KICDT for children with developmental delay. *Journal of physical therapy science.* 2015;27(1):269-71.
19. Seo GH, Kim T, Choi IH, Park Jy, Lee J, Kim S, et al. Diagnostic yield and clinical utility of whole exome sequencing using an automated variant prioritization system, EVIDENCE. *Clinical genetics.* 2020;98(6):562-70.
20. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in medicine.* 2015;17(5):405-23.
21. Kang E, Kang M, Ju Y, Lee S-J, Lee Y-S, Woo D-C, et al. Association between ARID2 and RAS-MAPK pathway in intellectual disability and short stature. *Journal of Medical Genetics.* 2020.
22. Santen GW, Kriek M, van Attikum H. SWI/SNF complex in disorder: SWItching from malignancies to intellectual disability. *Epigenetics.* 2012;7(11):1219-24.
23. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, et al. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet.* 2014;85(6):548-54.
24. Mannino EA, Miyawaki H, Santen G, Schrier Vergano SA. First data from a parent-reported registry of 81 individuals with Coffin-Siris syndrome: Natural history and management

- recommendations. *Am J Med Genet A*. 2018;176(11):2250-8.
25. van der Sluijs PJ, Jansen S, Vergano SA, Adachi-Fukuda M, Alanay Y, AlKindy A, et al. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet Med*. 2019;21(6):1295-307.
 26. Santen GW, Clayton-Smith J. The ARID1B phenotype: what we have learned so far. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166c(3):276-89.
 27. Kosho T, Okamoto N. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166c(3):262-75.
 28. Wilson BG, Roberts CW. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(7):481-92.
 29. Schneppenheim R, Frühwald MC, Gesk S, Hasselblatt M, Jeibmann A, Kordes U, et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;86(2):279-84.
 30. Smith MJ, Wallace AJ, Bowers NL, Rustad CF, Woods CG, Leschziner GD, et al. Frequency of SMARCB1 mutations in familial and sporadic schwannomatosis. *Neurogenetics*. 2012;13(2):141-5.
 31. Vengoechea J, Carpenter L, Zárata YA. Papillary thyroid cancer in a patient with interstitial 6q25 deletion including ARID1B. *Am J Med Genet A*. 2014;164a(7):1857-9.

Abstract

Clinical and molecular features of the patients with SWI/SNF complex-related intellectual disability disorders in Korea

The switch/sucrose nonfermenting (SWI/SNF) complex is an adenosine triphosphate-dependent chromatin-remodeling complex associated with the regulation of DNA accessibility. The components of the SWI/SNF complex were first recognized as tumor-suppressor genes implicated in oncogenesis. The association between somatic mutations in SWI/SNF complex and a predisposition to cancer formation has been documented in several literatures.

As remarkable progress in sequencing technologies, germline mutations in the components of the SWI/SNF complex are related to human developmental disorders, including the Coffin–Siris syndrome (CSS), Nicolaides–Baraitser syndrome (NCBRS), and nonsyndromic intellectual disability. These disorders are collectively referred to as SWI/SNF complex-related intellectual disability disorders (SSRIDDs).

Whole-exome sequencing was performed in 564 Korean patients with neurodevelopmental disorders to evaluate their underlying genetic cause. Twelve patients with SSRIDDs (2.1%) were identified and their medical records were retrospectively analyzed.

ARID1B, found in eight patients, was the most frequently altered gene. Four patients harbored pathogenic variants in *SMARCA4*, *SMARCB1*, *ARID2*, and *SMARCA2*. Ten patients were diagnosed with CSS, and one patient without a typical phenotype was diagnosed with *ARID1B*-related nonsyndromic intellectual disability. Another patient harboring the *SMARCA2* mutation was diagnosed with NCBRS. All pathogenic variants in *ARID1B* were truncating, whereas variants in *SMARCA2*, *SMARCB1*, and *SMARCA4* were nontruncating (missense). Frequently observed phenotypes were thick eyebrows (10/12), hypertrichosis (8/12), coarse face (8/12), thick lips (8/12), and long eyelashes (8/12). Developmental delay was observed in all patients, and profound speech delay was also characteristic. Agenesis or hypoplasia of the corpus callosum was observed in half of the patients (6/12).

SSRIDDs have a broad disease spectrum, including NCBRS, CSS, and *ARID1B*-related nonsyndromic intellectual disability. Thus, SSRIDDs should be considered as a small but important cause of human developmental disorders.

Keywords: intellectual disability, chromatin assembly and disassembly, corpus callosum, whole-exome sequencing, germline mutation, phenotype