

Research Paper

Pathological Variants of Aminoacyl-tRNA-synthetase-Interacting Multifunctional Protein 1 Gene in an Iranian Consanguineous Family With Autosomal Recessive Intellectual Disability



Sara Cheraghi¹ , Sahar Moghbelinejad² , *Reza Najafipour²

1. Department of Molecular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.
2. Cellular and Molecular Research Centre, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.



Citation Cheraghi S, Moghbelinejad S, Najafipour R. Pathological Variants of Aminoacyl-tRNA-synthetase-Interacting Multifunctional Protein 1 Gene in an Iranian Consanguineous Family With Autosomal Recessive Intellectual Disability. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences. 2020; 23(6):494-503. <https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.6.2>

<https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.6.2>



Received: 05 Oct 2019

Accepted: 31 Oct 2019

Available Online: 01 Feb 2020

Keywords:

Whole exome sequencing, *AIMP1*, Leukodystrophy, Hypomyelinating 3, Intellectual Disability

ABSTRACT

Background Intellectual disability (ID) is one of the most common neurodevelopment disorders that caused by both environment and genetic factors. Genetic diseases account for 50% of ID incidents and have important role in its development. One of the most important risk factors of ID in most countries is consanguineous marriage. In consanguineous families, the risk of developing autosomal recessive ID is 3.6-fold higher. There is high prevalence of consanguineous marriage in Iran (about 40 %).

Objective In this study, we aimed to investigate the pathological variants of aminoacyl-trna-synthetase-interacting multifunctional protein 1 (*AIMP1*) in an Iranian consanguineous family with multiple-ID affected members.

Methods this analytical epidemiological study, whole exome sequencing method was used to examine the molecular etiology in two female ID patients of a consanguineous family living in Qazvin, Iran. Sanger sequencing was carried out for validating potential causative variants in patients, and co-segregation analysis for other family members.

Findings A stop-gain variant (p. Arg158*) in the *AIMP1* gene was identified as pathological variant in the study family according to American College of Medical Genetics and Genomics guidelines.

Conclusion The found variant in the *AIMP1* gene caused truncated protein and clinical manifestations such as developmental delay, ID, spastic paraplegia, thin corpus callosum, and speech impairment in the two patients.

Extended Abstract

1. Introduction

Intellectual disability (ID) is a common neurodevelopmental disorder that is characterized by an intelligence quotient (IQ) score of 70 or below, and also by deficits in at least two adaptive skills. The age of onset of ID is 18 years [1]. ID can oc-

curs during prenatal, fetal and postnatal brain development [4]. It is mostly caused by genetic defects. About 50% of human genes are expressed in the brain and 86% of these genes are involved in brain differentiation and development; hence, genetics play an essential role in brain dysfunction [5, 6]. The important risk factor in most countries is consanguineous marriage that can lead to the high incidence of recessive disorders [7, 8]. Consanguineous marriage increases the prevalence of ID by 3.6% [9]. In this

* Corresponding Author:

Reza Najafipour

Address: Cellular and Molecular Research Centre, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Tel: +98 (28) 33336001

E-Mail: rnajafipour@gmail.com

study, we performed a molecular investigation in a family with consanguineous marriage having multiple ID-affected children by whole exome sequencing (WES) method.

2. Materials and Methods

The study was performed in a family with consanguineous marriage having two ID-affected girls living in Qazvin, Iran. The study was approved by the Genetic Research Center at the University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, and Qazvin University of Medical Sciences. Prior to study, informed consent was obtained from the parents of the patients. The first female proband had an occipitofrontal circumference (OFC) of 33 cm (-1.22 SD) at birth. At the time of examination, she was 19 years old with an OFC of 54 cm (-0.28 SD), height of 159 cm (-0.65 SD), and weight of 40 kg (-2.60 SD). The second female proband was younger with an OFC of 33.5 cm (-0.88 SD) at birth. During the examination, she was 13 years old, with an OFC of 51 cm (-2.04 SD), height of 136 cm (-3.01 SD), and weight of 25 kg (-3.12 SD). The both patients had developmental delay, moderate ID, speech delay, thin corpus callosum, foot deformity, spastic paraplegia, hyperactivity, aggregation and self-biting.

To determine the molecular etiology in this family, WES was performed. The patients first were clinically examined and then fragile-X (FrX) syndrome test was performed as the first diagnostic screening test. Peripheral blood samples were collected from the all family members and their genomic DNA was extracted using the salting out method [10]. The Agilent SureSelect kit was used for DNA library preparation and capturing. WES was carried out by an Illumina NextSeq 500 system using paired-end reads with average coverage depth per sample. The sequencing quality was measured by FastQC software [11]. The raw reads alignment with reference genome was performed by Burrows-Wheeler Aligner software, and variant calling and annotation were then implemented by GATK and ANNOVAR tools, respectively. Variants first were filtered out based on Minor Allele Frequency (MAF) > 1% in different population databases. All non-coding regions and synonymous variants were then excluded. Finally, the pathogenicity of remaining variants was assessed by In Silico prediction algorithms, In Silico nucleotide conservation, and based on American college of medical genetics and genomics (ACMG) guidelines. Potential causative variants were validated in patients by Sanger sequencing. Afterwards, co-segregation analysis was performed for the family members.

3. Results

We identified a homozygous stop-gain variant (NM_001142415: c.C472T: p.Arg158*) in aminoacyl-tRNA-synthetase-interacting multifunctional protein 1 (AIMP1) gene. The variant caused a truncated protein. Sanger sequencing confirmed the homozygous pathogenic allele in the affected members, and heterozygous status of the variant region was detected in the parents. According to ACMG guidelines, the variant is considered to be a pathogen. The observed variant has not been reported in Clinvar and IRANOME database (www.iranome.com).

4. Discussion

AIMP1 gene encodes a cytokine protein with 312 amino acids and is involved in controlling inflammation and angiogenesis. AIMP1 act as a noncatalytic component of a tRNA multi-synthetase complex (MSC). The MSC contains three noncatalytic proteins (AIMP1, AIMP2, AIMP3), joined to nine catalytic aminoacyl-tRNA synthetases (ARS) [21, 22]. Studies have shown that AIMP1 expression is observed in hippocampus and spinal horn [23]. The catalytic reaction of arginyl-tRNA synthetase is facilitated by AIMP1 binding. AIMP1 is also involved in diverse physiological processes such as extracellular cytokine activities including endothelial cells, monocytes and fibroblasts and glucagon-like hormonal activity. AIMP1 is an inactive precursor of endothelial monocyte activating polypeptide II (EMAP II) [24]. The AIMP1 interacts with neurofilament light subunit helping to optimally modulate neurofilament light phosphorylation. The neurofilaments play crucial role in the neuron development and function [22, 24]. Homozygous mutation in the AIMP1 gene cause hypomyelinating leukodystrophy-3 (HLD3) which is characterized by global developmental delay, speech impairment, and peripheral spasticity associated with decreased myelination in the central nervous system [25]. In this study, homozygous stopgain mutation was identified in tRNA-binding domain (151-252 residues). The homozygous form of variant has not been observed in population databases until now.

In Iqbal et.al.'s study, two novel missense variants (a homozygous frameshift and a stop codon change) were reported in AIMP1 that were associated with moderate-to-severe ID in two Pakistani and Iranian families. In one of the families, the mutation was observed in tRNA-binding domain and caused truncated AIMP1 production, and in other family, the defective protein was targeted by nonsense-mediated mRNA decay. In both families, clinical manifestations such as global developmental delay, lack of leukodystrophy, speech impairment and paraplegia were observed.

[22]. Armstrong et al. reported severe clinical manifestations in a Filipino girl that lead to her premature death [26]. BoAli et. al. found a new homozygous variant in AIMP1 gene in six members of a large consanguineous family who had progressive microcephaly and epilepsy, in addition to the above mentioned clinical manifestations [27].

The decrease in the signal of N-acetylaspartic acid (NAA) in the brain was observed in two twins with AIMP1 mutation. The NAA is synthesized in the mitochondria through acetylation of aspartate by the membrane-bound enzyme of L-aspartate N-acetyltransferase and transported out by dicarboxylic acid. The NAA is required for myelination by an aspartate donor. Pathogenic variants in AIMP1 can cause dysfunction in neuromuscular junction which can lead to hypotonia in patients with AIMP1 deficiency [21]. In a functional study, muscular atrophy and motor dysfunction have also been reported in AIMP1-deficient mice [28]. Our findings showed the clinical spectrum of mutations in AIMP1 and can be used for medical purposes, genetic counseling and prevention strategies in individuals and families that are at risk.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The present study was approved by the Research Ethics Committee of Qazvin University of Medical Sciences (Code: QUMS.REC.1396.264).

Funding

The present paper was extracted from the PhD. thesis of the first author approved by the Department of Molecular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Qazvin University of Medical Sciences.

Authors' contributions

Writing and data analysis: Sara Cheraghi; Editing and project administration: Reza Najafipour and Sahar Moghbelinejad; Resources and review: Reza Najafipour.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the patients and their families as well as the Genetic Research Center at the Uni-

versity of Social Welfare and Rehabilitation Sciences for their valuable cooperation.

واریانت پاتولوژیک در ژن آمینواسیل tRNA سنتتاز ۱ (AIMP1) در یک خانواده با ازدواج فامیلی با ناتوانی ذهنی اتوزومال مغلوب

سارا چراغی^۱، سحر مقبلی نژاد^۲، رضا نجفی پور^۲

۱. گروه پزشکی مولکولی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۲. مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

چکیده

زمینه: ناتوانی ذهنی شایع‌ترین اختلال تکاملی عصبی است که به دلیل عوامل مختلف محیطی و ژنتیکی رخ می‌دهد. ۵۰ درصد از ناتوانی‌های ذهنی محصول نقص‌های ژنتیکی است؛ همچنین ژنتیک نقش مهمی در پیشرفت این اختلال دارد. خطر مهم در بیشتر کشورها، ازدواج خویشاوندی است. در خانواده‌هایی با ازدواج خویشاوندی، خطر ابتلا با وراثت اتوزوم مغلوب ۳/۶ برابر افزایش می‌یابد؛ این در حالی است که تقریباً ۴۰ درصد ازدواج‌ها در ایران خویشاوندی هستند.

هدف: این مطالعه، شناسایی واریانت‌های بیماری‌زا در یک خانواده با ازدواج خویشاوندی و دارای بیش از یک مبتلا به ناتوانی ذهنی در استان قزوین بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه اپیدمیولوژیک تحلیلی، تکنیک توالی‌یابی کامل اگزون جهت بررسی مولکولی در پروباند و توالی‌یابی سنگر جهت تأیید واریانت‌ها و co-segregation در مبتلایان و خانواده آن‌ها به کار رفته است.

یافته‌ها: واریانت ختم زنجیره *p.Arg158 در ژن AIMP1 مطابق معیارهای دستورالعمل American College of Medical Genet-ics به عنوان واریانت بیماری‌زا در خانواده مورد مطالعه شناسایی شده است.

نتیجه‌گیری: واریانت شناسایی شده در ژن AIMP1 منجر به تولید پروتئین کوتاه شد و تظاهرات بالینی مانند تأخیر تکاملی، ناتوانی ذهنی، اختلال تکلم، جسم پینه‌ای باریک و اسپاستیک پاراپارازی مشاهده شد. این واریانت تاکنون در جمعیت ایرانی مشاهده نشده است و به عنوان واریانت جدید در این گزارش معرفی شده است.

تاریخ دریافت: ۱۳ مهر ۹۸

تاریخ پذیرش: ۰۹ آبان ۹۸

تاریخ انتشار: ۱۲ بهمن ۱۳۹۸

کلیدواژه‌ها:

توالی‌یابی کامل اگزون، AIMP1، لکودیستروفی هاپیومیلینه ۳، ناتوانی ذهنی

مقدمه

و عملی (فعالیت‌های روزانه و مراقبت فردی، مهارت‌های شغلی) هستند [۳].

ناتوانی ذهنی می‌تواند در هر دوره و شرایطی از جمله در زمان تکامل مغزی قبل از تولد، دوره جنینی و بعد از تولد ایجاد شود [۴]. بخش عمده‌ای از ناتوانی ذهنی ناشی از نقص ژنتیکی است، حدود ۵۰ درصد از ژن‌های بیانی انسان در مغز بیان می‌شوند؛ همچنین ۸۶ درصد از ژن‌ها در تشکیل و تمایز مغز دخیل هستند، بنابراین ژنتیک نقش بسیار مهمی در بروز ناتوانی ذهنی داراست [۵، ۶]. یکی از علل ژنتیکی مهم ناتوانی ذهنی ازدواج‌های خویشاوندی است. پروفایل ژنتیکی در کشورهای شمال آفریقا، خاورمیانه و ایران با فراوانی بالای خویشاوندی متفاوت است و نقش وراثت ژن‌های مغلوب در جوامع پُررنگ‌تر می‌شود [۷، ۸]. ازدواج خویشاوندی خطر ابتلا به ناتوانی ذهنی را ۳/۶ برابر افزایش می‌دهد [۹]. در این مطالعه نیز بررسی ژنتیکی در خانواده با

ناتوانی ذهنی^۱ یک بیماری عصبی تکاملی با عملکرد نامناسب دستگاه عصبی مرکزی^۲ است که با ضریب هوشی^۳ ۷۰ یا کمتر و اختلال در حداقل دو مهارت انتظامی در مقایسه با کودکان در همان رده سنی تعریف می‌شود. سن شروع ID زیر ۱۸ سال است [۱]. تأخیر تکاملی^۴ با حداقل دو انحراف از استاندارد رشد با توجه به سن تعریف می‌شود [۲]. عملکرد ذهنی، به دلیل گنجایش کلی مغز مانند یادگیری، استدلال و قدرت حل مسئله، هوش نامیده می‌شود. مهارت‌های انتظامی مجموع مهارت‌های ادراکی (تکلم و سواد)، اجتماعی (مهارت شخصی، مسئولیت اجتماعی)

1. Intellectual Disability (ID)
2. Central Nervous System (CNS)
3. Intelligence Quotient (IQ)
4. Developmental Delay (DD)

* نویسنده مسئول:

رضا نجفی پور

نشانی: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی.

تلفن: +۹۸ (۲۸) ۳۳۳۶۰۰۱

رایانامه: rnajafipour@gmail.com

جدول ۱. معیارهای مورد بررسی در واریانت p.R158X

Gene	Mutation Taster	PROVEAN	CADD	DANN	GERP ++ RS	ACMG
AIMP1	D	D	۳۷	۰/۹۹۸	۳/۷	PVS1, PM2 PP3

D: بیماری‌زا

مجله علمی
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

نرم‌افزار FastQC بررسی شده است [۱۱]. همترازسازی توالی^۷ با ژنوم مرجع (GRCh37/hg19) توسط نرم‌افزار Burrows- Wheeler Aligner (BWA) نسخه ۰.۷/۱۲۲۱۰۳۹، خوانش^۸ شد و تفسیر^۹ تغییرات توسط نرم‌افزار GATK نسخه ۳/۶ و novar نسخه ۳۲ انجام گرفت [۱۲]. واریانت‌ها در ابتدا براساس فراوانی بیشتر از یک درصد در پایگاه داده‌های جمعیتی (پروژه ۱۰۰۰ ژنوم، ExAC Browser،^{۱۰} genomAD،^{۱۱} و ESP6500^{۱۲}) فیلتر شدند [۱۳، ۱۴، ۱۵]. در مرحله بعد تمام واریانت‌ها در نواحی غیرکدکننده و واریانت‌های مترادف حذف شدند و در نهایت واریانت‌های باقی‌مانده بر اساس عملکرد، بیماری‌زایی و الگوریتم‌های پیش‌بینی عملکرد، ساختار (MutationTaster) و (PROVEAN، DANN و CADD)، حفاظت‌شدگی (GERP++) و بر اساس دستورالعمل ACMG^{۱۳} مورد بررسی قرار گرفتند [۲۰-۱۶].

واریانت‌های دارای پتانسیل بیماری‌زایی در بیماران به روش توالی‌یابی سنگر تأیید شد و آنالیز co-segregation در اعضای خانواده انجام پذیرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه واریانت بیماری‌زا ختم‌زنجیره (NM_001142415: c.C472T:p.Arg158*) در ژن AIMP1^{۱۴} شناسایی شده است. جهش در این ژن با الگوی وراثت اتوزوم مغلوب بوده است (شکل شماره ۱-A). واریانت در ژن AIMP1 سبب تولید پروتئین کوتاه‌شده^{۱۵} می‌شود. توالی‌یابی به روش سنگر، هموزیگوتی در مبتلایان و هتروزیگوتی در اعضای سالم خانواده را نشان داده است (شکل شماره ۱-B). بر طبق دستورالعمل ACMG [۱۹] واریانت در ژن AIMP1 پاتوزن است. بیماری‌زایی، الگوریتم پیش‌بینی عملکرد، ساختار، حفاظت‌شدگی و معیارهای ACMG واریانت مورد نظر در جدول شماره ۱ آورده شده است. واریانت مشاهده‌شده تاکنون در پایگاه داده‌های ClinVar^{۱۶} و همچنین در جمعیت ایرانی (پایگاه داده‌های جمعیت ایران، www.

ازدواج خویشاوندی دارای بیش از یک مبتلا به ناتوانی ذهنی با استفاده از تکنیک توالی‌یابی کامل اگزوم^۵ صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

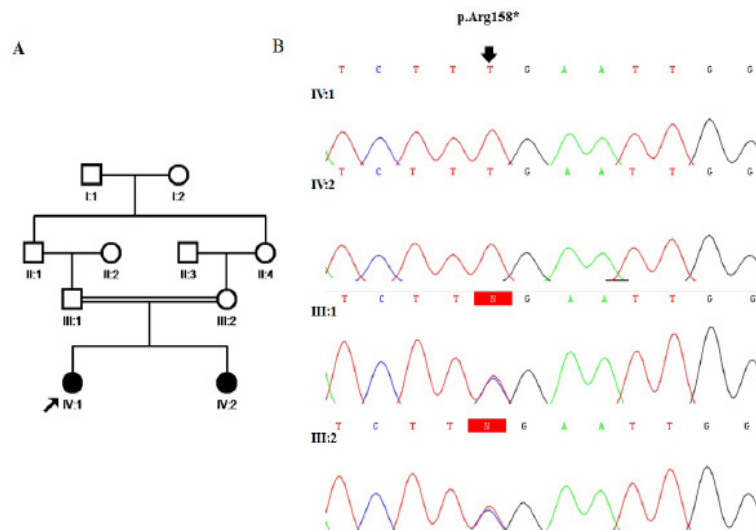
اطلاعات بیماران

خانواده با ازدواج خویشاوندی دارای دو دختر مبتلا بدون سابقه خانوادگی بودند (شکل شماره ۱A). تظاهرات بالینی مشاهده‌شده در هر دو مبتلا شامل تأخیر تکاملی، ناتوانی ذهنی متوسط، تأخیر در تکلم، جسم پینه‌ای^۶ نازک، ناهنجاری در پاها، اسپاستیک پاراپارزی، هایپراکتیویته، پرخاشگری و خودآزاری بود. مبتلا ۱:۷ در زمان معاینه ۱۹ ساله دارای دور سر ۵۴ سانتی‌متر (۰/۲۸-SD)، قد ۱۵۹ سانتی‌متر (SD ۰/۶۵-) و وزن ۴۰ کیلوگرم (SD ۲/۶۰-) بود و در زمان تولد دور سر ۳۳ سانتی‌متر (SD ۱/۲۲-) داشته است. مبتلا ۲:۷ در زمان معاینه ۱۳ ساله دارای دور سر ۵۱ سانتی‌متر (SD ۲/۰۴-)، قد ۱۳۶ سانتی‌متر (SD ۳/۰۱-) و وزن ۲۵ کیلوگرم (SD ۲/۱۲-) بود و دور سرش در زمان تولد ۳۳/۵ سانتی‌متر (SD ۰/۸۸-) بوده است.

جهت تعیین آسیب‌شناسی مولکولی، تکنیک توالی‌یابی کامل اگزوم اجرا شده است. ابتدا مبتلایان از نظر بالینی معاینه شده و سپس آزمایش سندرم X شکننده به عنوان اولین تست غربالگری انجام پذیرفت. این مطالعه در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین و مرکز ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توان‌بخشی ثبت شده است. فرم رضایت‌نامه توسط والدین بیماران امضا شد. نمونه خون محیطی از اعضای خانواده (مبتلایان، والدین و فرزند سالم در صورت وجود) گرفته شده و DNA به روش salting out استخراج شد [۱۰]. کیفیت DNA توسط نانودراپ ۲۰۰۰ (Thermo Scientific, USA) بررسی و توالی‌یابی کامل اگزوم بر روی نمونه پروباند اجرا شده است. کیت SureSelectXT2 (نسخه ۶، Agilent Technologies, Lake forest, CA, USA) جهت تهیه کتابخانه DNA استفاده شده است. توالی‌یابی WES توسط دستگاه (Illumina NextSeq 500) Illumina, San Diego, CA, USA) به روش paired-end با عمق پوشش X ۵۱/۵ با ۹۵ و ۹۲ درصد با پوشش به ترتیب X ۱۰ و X ۲۰ انجام پذیرفت. کیفیت توالی توسط نسخه ۱/۵

7. Alignment
8. Variant calling
9. Annotation
10. Exome aggregation consortium
11. Genome aggregation database
12. NHLBI exome sequencing project
13. American college of medical genetics and genomics
14. Aminoacyl TRNA synthetase complex interacting multifunctional protein 1
15. Truncated
16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

5. Whole-exome sequencing (WES)
6. Corpus callosum



شکل ۱. A. شجره خانوادگی نشان‌دهنده الگوی توارث اتوزوم مغلوب است. * افراد نمونه‌گیری شده، ۷ بیماری که مورد آنالیز WES قرار گرفته است؛ B. توالی پاپی سنگر، هموزیگوتی در بیماران (۱:IV و ۲:IV) و هتروزیگوتی در والدین (۱:III و ۲:III) را نشان می‌دهد.

سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست و فعالیت هورمونی گلوکاگون دخیل است. AIMP1 پیش‌ساز غیرفعال EMAP II است. برش AIMP1 و تبدیل آن به EMAP II ترشح آن توسط پروتازوم و آرژنیل سنتتاز انجام و تنظیم می‌شود [۲۴]. AIMP1 با زیرواحد سبک نوروفیلانمنت واکنش می‌دهد و به فسفوریلاسیون نوروفیلانمنت در سطح بهینه کمک می‌کند. نوروفیلانمنت‌ها ساختارهای دینامیکی هستند و نقش مهمی در تکامل و عملکرد نورون مانند ریخت‌زایی نورون، مهاجرت، رشد آکسون، انعطاف‌پذیری سیناپسی و اتصالات نوروماسکولار دارند [۲۴، ۲۲]. و نقص در این ژن منجر به هایپومیلینه شدن و در نتیجه تخریب نورونی می‌شود [۲۱].

جهش در ژن AIMP1 با وراثت اتوزوم مغلوب منجر به لکودیستروفی هایپومیلینه ۳ OMIM# ۱۹ (OMIM# ۲۶۰۶۰۰ #HLD3) می‌شود. HLD3 با اختلال عصبی، تأخیر تکاملی، عدم تکلم، اسپاستیک پاراپارزی، کاهش میلینه شدن در سیستم عصبی مرکزی، آتروفی جسم پینه‌ای، آتروفی اندام پا و میکروسفالی مشخص می‌شود [۲۵].

جهش ختم زنجیره در این گزارش سبب تولید پلی‌پپتید غیرعملکردی شد و تظاهرات بالینی مانند تأخیر تکاملی، ناتوانی ذهنی، اختلال تکلم، جسم پینه‌ای نازک، ناهنجاری در پاها، اسپاستیک پاراپارزی و فقدان لکودیستروفی مشاهده شد. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ توسط اقبال و همکاران بر روی دو خانواده ایرانی و پاکستانی انجام گرفت دو واریانت

(iranome.com) گزارش نشده است.

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه واریانت ختم زنجیره نابجا p.Arg158* در دامنه حفاظت‌شده tRNA-binding (رزیدو ۲۵۲-۱۵۱) ژن AIMP1 شناسایی شده است. این مطالعه به عنوان اولین گزارش از فرم هموزیگوت این جهش است. همچنین در پایگاه داده‌های جمعیتی مختلف تاکنون گزارشی از هموزیگوت این واریانت مشاهده نشده است. این واریانت سبب تولید پروتئین نابالغ با ۱۵۸ اسیدآمینه "p.Arg158*" می‌شود که ممکن است هدف NMD^{۱۲} قرار گیرد. جهش ختم زنجیره سبب تولید پلی‌پپتید غیرعملکردی می‌شود و دامنه متصل به tRNA از بین می‌رود. ژن AIMP1 (OMIM# ۴۹۲۴۶، ۶۰۳۶۰۵) یا (P۴۳) یک پروتئین سایتوکاین با ۳۱۲ اسیدآمینه را کُد می‌کند و در کنترل آنژیوژنز و التهاب دخیل است. برای اولین بار AIMP1 به عنوان ترکیب غیرکاتالیتیک کمپلکس مولتی سنتتاز tRNA (CSM) شناسایی شده است. MSC با سه فاکتور کمکی غیرکاتالیتیک (AIMP1، AIMP2، AIMP3) به ۹ آمینواسیل tRNA سنتتاز (ARS) کاتالیتیک متصل می‌شود [۲۱، ۲۲]. مطالعات روی موش نشان داد که AIMP1 در نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی مانند شاخ شکمی نخاع و هیپوکامپ بیان می‌شود [۲۳].

با اتصال AIMP1، واکنش کاتالیتیکی آرژنیل-tRNA سنتتاز تسهیل می‌شود. AIMP1 در پروسه‌های فیزیولوژی متفاوتی مانند فعالیت سایتوکاین خارج سلولی شامل مونوسیت‌ها،

18. Endothelial monocyte activating polypeptide II
19. Leukodystrophy, hypomyelinating, 3

17. Nonsense-mediated mRNA decay (NMD)

این مطالعه با کد QUMS.REC.1396.264 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین تصویب شده است.

حامی مالی

این مقاله منتج از پایان نامه خانم سارا چراغی در مرکز پزشکی مولکولی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین است.

مشارکت نویسندگان

نگارش و تحلیل داده‌ها: سارا چراغی، مدیریت و اصلاح پروژه: رضا نجفی‌پور و سحر مقبلی‌نژاد، منابع و تأیید نهایی: رضا نجفی‌پور.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافی ندارد.

تشکر و قدردانی

از همکاری خانواده بیماران و بیماران شرکت کننده در این طرح و از مرکز ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توان بخشی تشکر و قدردانی می‌شود.

تغییر چارچوب و ختم زنجیره در ژن AIMP1 معرفی شد که با اختلالات شدید نورودژنراتیو همراه بودند. در یکی از خانواده‌ها جهش ختم زنجیره در دامنه متصل به tRNA مشاهده و منجر به تولید پروتئین کوتاه و فاقد عملکرد شده بود. در خانواده دوم جهش تغییر چارچوب سبب کدون پایان نابجا شده بود و احتمالاً رونوشت نابالغ هدف NMD قرار گرفته باشد. به طور کلی در دو خانواده مورد مطالعه فنوتیپ‌هایی چون تأخیر تکاملی، ناتوانی ذهنی، هایپوتونی آکسیال، اسپاستیک پاراپارزی پیش‌رونده، عدم تکلم و فقدان لکودیستروفی گزارش شده است [۲۲].

در بیمار فیلیپینی مورد مطالعه آرمسترانگ^{۲۰} و همکاران، نقص در میلینه‌شدن و آتروفی پیش‌رونده مغزی در تصاویر ام‌آر‌آی مشاهده شد که منجر به تظاهرات بالینی پیش‌رونده شدید و در نهایت مرگ پروباند شد [۲۶]. همچنین در مطالعه‌ای که اخیراً در دو خانواده خویشاوند با ازدواج خویشاوندی در عربستان سعودی توسط بوعلی^{۲۱} و همکارانش انجام شد، واریانت هموزیگوت جدید در ژن AIMP1 "p.(Asp306Gly)" با استفاده از توالی‌یابی کل اگزون در شش بیمار شناسایی شد. علاوه بر تظاهرات بالینی مشابه مطالعات قبلی و مطالعه حاضر، در این بیماران میکروسفالی پیش‌رونده و سابقه تشنج مشاهده شد [۲۷].

کاهش سیگنال N-استیل آسپارتیک اسید^{۲۲} در اسپکتروسکوپی رزونانس مغناطیسی مغز در جهش AIMP1 "p.(Gln39*)" در دو برادر دوقلو با والدین غیرخویشاوند گزارش شده است. NAA در میتوکندری از طریق استیلاسیون آسپارتات توسط آنزیم L-آسپارتات N-استیل ترانسفراز سنتز و از طریق دیکربوکسیلیک اسید منتقل می‌شود. NAA جهت میلینه‌شدن از طریق ارائه آسپارتات ضروری است. همچنین NAA با tRNA نیز کمپلکس تشکیل می‌دهد. در این مطالعه نشان دادند این کمپلکس در افراد با جهش در AIMP1 تخریب می‌شود [۲۱].

جهش‌های بیماری‌زا در ژن AIMP1 منجر به نقص عملکرد در اتصالات عصبی-عضلانی^{۲۳} می‌شود و به موجب آن هایپوتونی در بیماران تظاهر می‌یابد [۲۱]. در مطالعات عملکردی با نمونه موش نیز تأخیر در مهارت حرکتی و کاهش دانسیته فیبر عضلانی نشان داده شد [۲۸]. مطالعه ما طیف وسیع فنوتیپ در نقص AIMP1 در ناتوانی ذهنی سندرمیک را نشان داده است و می‌تواند در پیشگیری از ابتلای افراد جدید در خانواده‌های حامل جهش، مؤثر باشد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

20. Armstrong
21. BoAli
22. N-Acetylaspartic acid (NAA)
23. Neuromuscular junction (NMJ)

References

- [1] Kaufman L, Ayub M, Vincent JB. The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: A review. *J Neurodev Disord.* 2010; 2(4):182-209. [DOI:10.1007/s11689-010-9055-2] [PMID] [PMCID]
- [2] Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al., Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2003; 60(3):367-80. [DOI:10.1212/01.WNL.0000031431.81555.16] [PMID]
- [3] Tomac V, Pušeljić S, Škrlec I, Anđelić M, Kos M, Wagner J. Etiology and the genetic basis of intellectual disability in the pediatric population. *Southeast Eur Med J* 2017; 1(1):144-53. <https://hrcak.srce.hr/file/275413>
- [4] Armatas V. Mental retardation: Definitions, etiology, epidemiology and diagnosis. *J Sport Health Res.* 2009; 1(2):112-22. http://journalshr.com/papers/Vol%201_N%202/V01_2_5.pdf
- [5] Ropers HH. X-linked mental retardation: Many genes for a complex disorder. *Curr Opin Genet Dev.* 2006; 16(3):260-9. [DOI:10.1016/j.gde.2006.04.017] [PMID]
- [6] Leonard DGB, editor. *Molecular pathology in clinical practice.* New York: Springer-Verlag; 2007. [DOI:10.1007/978-0-387-33227-7]
- [7] Oladnabi M, Musante L, Larti F, Hu H, Abedini SS, Wienker T, et al. New evidence for the role of calpain 10 in autosomal recessive intellectual disability: Identification of two novel non-sense variants by exome sequencing in Iranian families. *Arch Iran Med.* 2015; 18(3):179-84. [PMID]
- [8] Najmabadi H, Hu H, Garshasbi M, Zemojtel T, Abedini SS, Chen W, et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature.* 2011; 478(7367):57-63. [DOI:10.1038/nature10423] [PMID]
- [9] Kahrizi K, Hu H, Hosseini M, Kalscheuer VM, Fattahi Z, Behshatian M, et al. Effect of inbreeding on intellectual disability revisited by trio sequencing. *Clin Genet.* 2019; 95(1):151-9. [DOI:10.1111/cge.13463] [PMID]
- [10] Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16(3):1215. [DOI:10.1093/nar/16.3.1215] [PMID] [PMCID]
- [11] Andrews S. *FastQC: A quality control tool for high throughput sequence data* [Internet]. 2010 [Updated 2010]. Available from: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
- [12] Hu H, Kahrizi K, Musante L, Fattahi Z, Herwig R, Hosseini M, et al. Genetics of intellectual disability in consanguineous families. *Mol Psychiatry.* 2019; 24(7):1027-39. [DOI:10.1038/s41380-017-0012-2] [PMID]
- [13] The 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature.* 2015; 526(7571):68-74. [DOI:10.1038/nature15393] [PMID] [PMCID]
- [14] Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature.* 2016; 536(7616):285-91. [DOI:10.1038/nature19057] [PMID]
- [15] Fu W, O'Connor TD, Jun G, Kang HM, Abecasis G, Leal SM, et al. Analysis of 6,515 exomes reveals the recent origin of most human protein-coding variants. *Nature.* 2013; 493(7431):216-20. [DOI:10.1038/nature11690] [PMID] [PMCID]
- [16] Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster2: Mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods.* 2014; 11(4):361-2. [DOI:10.1038/nmeth.2890] [PMID]
- [17] Quang D, Chen Y, Xie X. DANN: A deep learning approach for annotating the pathogenicity of genetic variants. *Bioinformatics.* 2015; 31(5):761-3. [DOI:10.1093/bioinformatics/btu703] [PMID] [PMCID]
- [18] Choi Y, Chan AP. PROVEAN web server: A tool to predict the functional effect of amino acid substitutions and indels. *Bioinformatics.* 2015; 31(16):2745-7. [DOI:10.1093/bioinformatics/btv195] [PMID] [PMCID]
- [19] Richards S, Aziz N, Bale Sh, 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. *Genet Med.* 2015; 17(5):405-24. [DOI:10.1038/gim.2015.30] [PMID] [PMCID]
- [20] Pollard KS, Hubisz MJ, Rosenbloom KR, Siepel A. Detection of nonneutral substitution rates on mammalian phylogenies. *Genome Res.* 2010; 20(1):110-21. [DOI:10.1101/gr.097857.109] [PMID] [PMCID]
- [21] Khan A, Bennett J, Scantlebury MH, Wei XC, Kerr M. AIMP1 mutation long-term follow-up, with decreased brain N-acetylaspartic acid and secondary mitochondrial abnormalities. *Child Neurol Open.* 2019; 6. [DOI:10.1177/2329048X19829520] [PMID] [PMCID]
- [22] Iqbal Z, Püttmann L, Musante L, Razzaq A, Zahoor MY, Hu H, et al. Missense variants in AIMP1 gene are implicated in autosomal recessive intellectual disability without neurodegeneration. *Eur J Hum Genet.* 2016; 24(3):392-9. [DOI:10.1038/ejhg.2015.148] [PMID] [PMCID]
- [23] Lee SW, Cho BH, Park SG, Kim S. Aminoacyl-tRNA synthetase complexes: Beyond translation. *J Cell Sci.* 2004; 117(17):3725-34. [DOI:10.1242/jcs.01342] [PMID]
- [24] Kwon HS, Park MC, Kim DG, Cho K, Park YW, Han JM, et al., Identification of CD23 as a functional receptor for the proinflammatory cytokine AIMP1/p43. *J Cell Sci.* 2012; 125(19):4620-9. [DOI:10.1242/jcs.108209] [PMID]
- [25] Feinstein M, Markus B, Noyman I, Shalev H, Flusser H, Shelef I, et al., Pelizaeus-Merzbacher-like disease caused by AIMP1/p43 homozygous mutation. *Am J Hum Genet.* 2010; 87(6):820-8. [DOI:10.1016/j.ajhg.2010.10.016] [PMID] [PMCID]
- [26] Armstrong L, Biancheri R, Shyr C, Rossi A, Sinclair G, Ross CJ, et al. AIMP1 deficiency presents as a cortical neurodegenerative disease with infantile onset. *Neurogenetics.* 2014; 15(3):157-9. [DOI:10.1007/s10048-014-0411-3] [PMID]

- [27] BoAli A, Tlili-Graies K, AlHashem A, AlShahwan S, Zuccoli G, Tabarki B, et al. Novel homozygous mutation of the AIMP1 gene: A milder neuroimaging phenotype with preservation of the deep white matter. *Pediatr Neurol.* 2019; 91:57-61. [DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2018.09.010] [PMID]
- [28] Zhu X, Liu Y, Yin Y, Shao A, Zhang B, Kim S, et al. MSC p43 required for axonal development in motor neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(37):15944-9. [DOI:10.1073/pnas.0901872106] [PMID] [PMCID]

This Page Intentionally Left Blank