

# Bosch-Boonstra-Schaaf Sindrom

---

Hrvatin, Nenad

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:036691>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Nenad Hrvatin

BOSCH-BOONSTRA-SCHAAF SINDROM

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

STUDIJ MEDICINA

Nenad Hrvatin

BOSCH-BOONSTRA-SCHAAF SINDROM

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Nina Pereza, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Saša Ostojić, dr.med.

2. doc.dr.sc Sanja Dević Pavlić, dipl.sanit.ing

3. prof.dr.sc Smiljana Ristić, dipl. ing.

Rad sadrži 21 stranicu, 2 slike, 2 tablice, 19 literaturnih navoda.

## Zahvala i posveta

U prvom redu htio bih se zahvaliti mentorici, Nini Perezi, na pruženoj prilici i upoznavanju sa znanstvenim svijetom i medicinskom genetikom. Zahvalio bih se na svakoj uloženoj minuti i trudu, ali i na pristupačnosti i pozitivnom stavu prema rješavanju tekućih problema. Vjerujem da sam od nje imao jedinstvenu priliku stjecati znanje i iskustvo.

Nadalje, zahvalio bih se svojoj obitelji, na svemu pruženome tijekom školovanja i studiranja, a posebno onima koji više nisu s nama. Zahvalio bih se i svojoj Valentini, koja mi je pružala mirnu luku u teškim trenucima i uvijek bila vjerni savjetnik za moje teške dileme.

Ovaj rad posvećujem gospođi Milki Činko, mojoj drugoj majci, hvala ti na svemu.

## Sadržaj

<b>1. Uvod .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Svrha rada .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Pregled literature.....</b>	<b>3</b>
3.1. NR2F1 gen, molekularna patogeneza nastanka bolesti.....	3
3.2. Mehanizam nastanka poremećaja .....	4
3.3.1. Kromosomske aberacije .....	4
3.3.2. Patogene varijante sekvence NR2F1 gena .....	5
3.3. Klinička slika .....	6
3.4. Korelacija genotip-fenotip.....	9
3.5. Načini nasljeđivanja.....	12
3.6. Dijagnostika .....	12
3.7. Diferencijalna dijagnostika .....	13
<b>4. Rasprava .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Zaključak .....</b>	<b>15</b>
<b>6. Sažetak.....</b>	<b>16</b>
<b>7. Summary.....</b>	<b>17</b>
<b>8. Literatura .....</b>	<b>18</b>
<b>9. Životopis.....</b>	<b>22</b>

## **Popis skraćenica i akronima**

**NR2F1** - engl. *Nuclear receptor subfamily 2 group F member 1*

**COUP-TFI** - engl. *Cortical chicken ovalbumin upstream promotor-transcription factor 1*

**RPKM** - engl. *Reads per kilobase million*

**Mb** - mjerna jedinica, milion baza DNA (engl. *Megabase*)

**PSA** - Poremećaji iz spektra autizma

**ADHD** - poremećaj pažnje i hiperaktivnosti (engl. *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*)

## 1. Uvod

Bosch-Boonstra-Schaaf sindrom optičke atrofije je monogeniski autosomno dominantni poremećaj, karakteriziran zaostajanjem u razvoju, intelektualnim zaostajanjem i optičkom atrofijom. (1) Bolest je prvi put opisana 2014. godine, do sada je opisano oko stotinjak slučajeva u svijetu, a procijenjena prevalencija je 1 na 100 000 do 250 000. (1), (2) Bolest nastaje kao rezultat smanjene produkcije NR2F1 (engl. *Nuclear receptor subfamily 2 group F member 1*) proteina, što rezultira sa smanjenom i poremećenom mijelinizacijom optičkog živca i aksona u središnjem živčanom sustavu. (3) Uzrok bolesti su delecije dugog kraka 5. kromosoma i patogene varijante sekvence NR2F1 gena. (1), (4), (5)



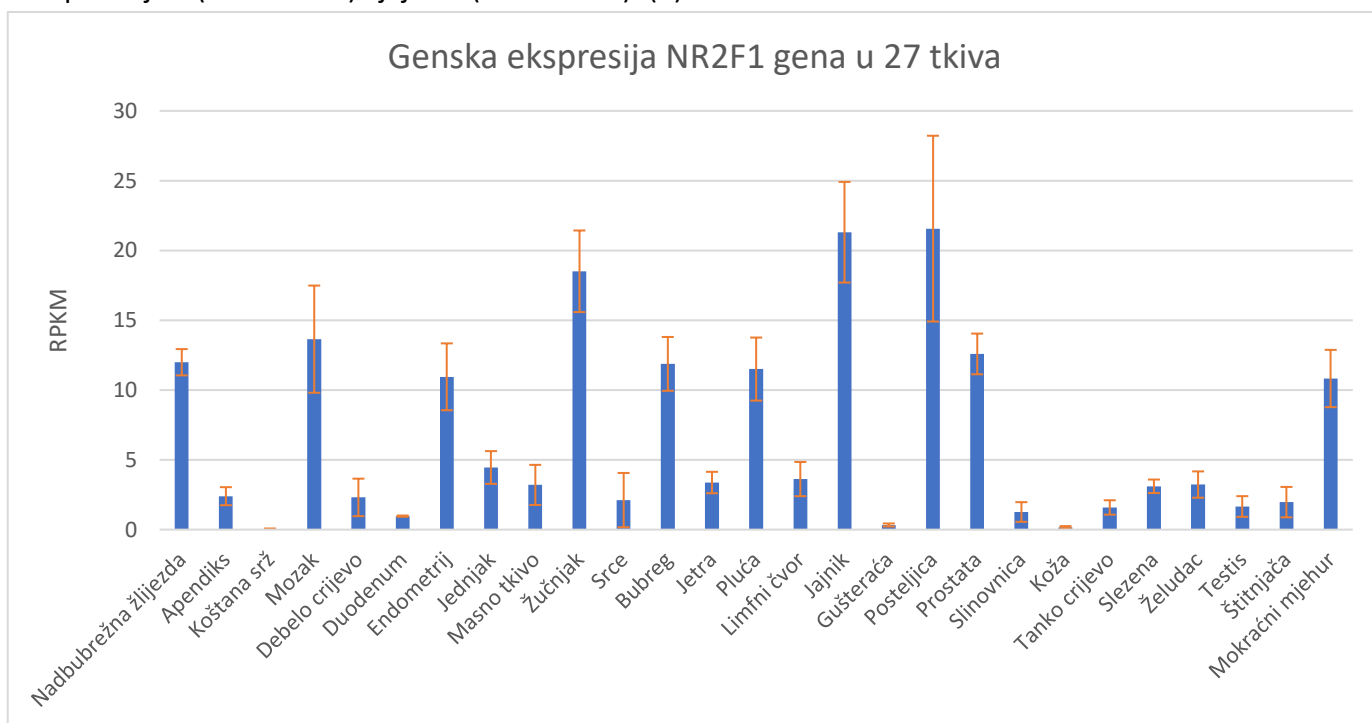
## **2. Svrha rada**

Svrha ovog diplomskog rada je prikazat rijetku genetičku bolest Bosch-Boonstra-Schaaf sindrom optičke atrofije, opisati uzroke bolesti, kliničku sliku, korelaciju genotip-fenotip, način nasljeđivanja, te u konačnici dijagnostiku i diferencijalnu dijagnostiku bolesti.

### 3. Pregled literature

#### 3.1. NR2F1 gen, molekularna patogeneza nastanka bolesti

NR2F1 gen, odnosno “Nuclear receptor subfamily 2 group F member 1” gen, nalazi se na dugom kraku 5. kromosoma, na poziciji 5q15. Protein kojeg NR2F1 gen kodira naziva se COUP-TFI, odnosno “Cortical chicken ovalbumin upstream promotor-transcription factor 1”, a vrši funkciju nuklearnog hormonskog receptora te regulatora transkripcije. Kodirani protein djeluje u formi homodimera, a vezno mjesto na DNA su ponavljajući segmenti 5'-AGGTCA-3'. (6) Ekspresija gena s obzirom na vrstu tkiva je raznolika (Slika 1), a najveća genska ekspresija može se pronaći u tkivu posteljice (RPKM 21.7) i jajnika (RPKM 21.4). (7)



**Slika 1:** genska ekspresija NR2F1 gena u 27 tkiva. X-os označava vrstu tkiva, y-os označava količinu ekspresije gena u normaliziranoj mjernoj jedinici RPKM (“Reads per kilobase million”).

Prevedeno. (7)

Metabolička uloga NR2F1 gena, te proteina COUP-TFI je također veoma raznolika: ekspresija NR2F1 gena povezuje se sa stimulacijom diferencijacije osteoblasta (8), te diferencijacije oligodendrocita. (3)

Povećana ekspresija NR2F1 gena može dovesti do progresije maligne bolesti ili do supresije maligne bolesti, ovisno o aktiviranom unutarstičnom signalnom putu i tipu tkiva. (9-15)

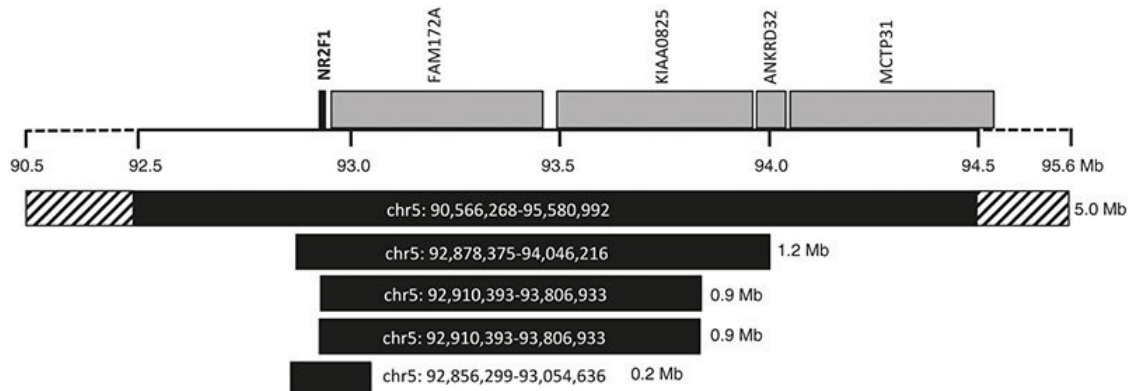
S druge strane, istraživanja na animalnim modelima (miševima) dokazala su kako nedostatak COUP-TFI dovodi do smanjene diferencijacije oligodendrocita, što rezultira smanjenom i poremećenom mijelinizacijom optičkog živca i aksona u središnjem živčanom sustavu. (3) Slično je prisutno i u ljudi pa nedostatak funkcije NR2F1 gena, do kojeg može doći na nekoliko načina, uključujući kromosomske aberacije i genske poremećaje, uzrokuju optičku atrofiju i poteškoće u intelektualnom razvoju, odnosno Bosch-Boonstra-Schaaf sindrom optičke atrofije. (1)

## **3.2. Mehanizam nastanka poremećaja**

### **3.3.1. Kromosomske aberacije**

Delecije koje zahvaćaju dugi krak kromosoma 5, na kojem se nalazi NR2F1 gen, dovode do pojave kliničke slike Bosch-Boonstra-Schaaf sindroma optičke atrofije. Bosch i suradnici opisali su 2 slučaja, u kojima je otkrivena mikrolelecija u 5q14-q15 regijama. Kod pacijentice starosti 24 godine, otkrivena je mikrolelecija u regiji 5q15, veličine 0,83 Mb. Kod druge pacijentice, starosti 4 godine, otkrivena je mikrolelecija koja zahvaća 5q14 i 5q15 regije, velične 2,85Mb. (1) Chen i suradnici (4) opisali su pet slučajeva (slika 1), u kojima su također otkrivene mikrolelecije kromosoma 5, veličine od 0,2Mb do 5,0 Mb. U ovom istraživanju otkrivena je i mikrolelecija

jednake veličine (0.9Mb) u 2 ispitanika koji su otac i sin. (4) U ostalih ispitanika navedene mikrolelecije nastale su de novo. (1), (4)

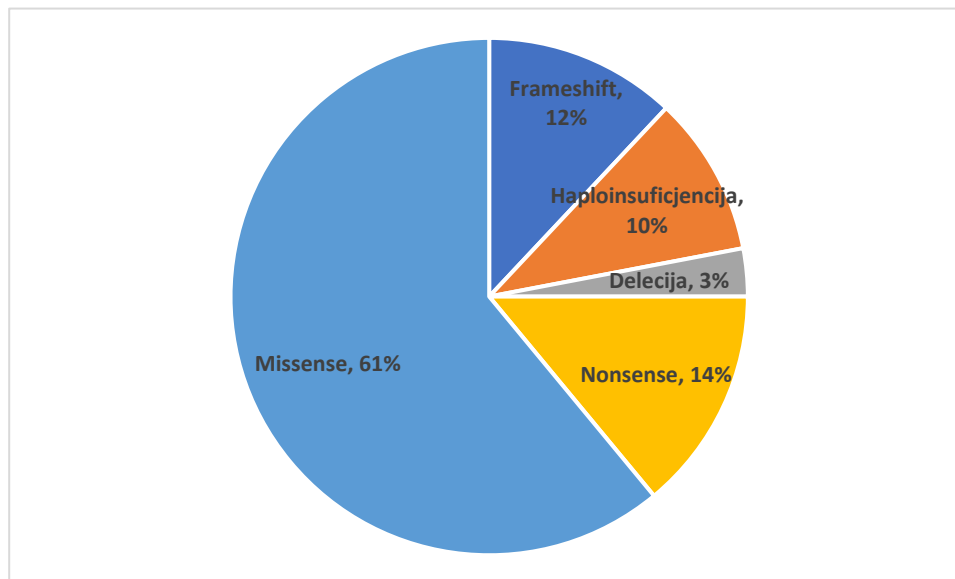


**Slika 1:** Pregled mikrolelecija kromosoma 5 otkrivenih kod ispitanika koji boluju od Bosch-Boonstra-Schaaf sindroma optičke atrofije. (4)

### 3.3.2. Patogene varijante sekvence NR2F1 gena

Billiet i suradnici sastavili su *Online* bazu podataka varijanta NR2F1 gena, te u svom istraživanju (5) opisali 112 varijanti sekvence. Ukupno je opisano 83 jedinstvenih varijanti, od kojih je 69 patogenih varijanti, 10 nepoznatog značaja i četiri benigne varijante. Sve patogene varijante zahvaćale su isključivo kodirajuće sekvence gena. Polovica patogenih varijanti otkrivena je u DNA-vezujućoj domeni NR2F1 proteina, dok je druga polovica patogenih varijanti otkrivena u Ligand-vezujućoj domeni i ne-specifičnim regijama proteina. Što se tiče utjecaja na sintezu proteina, 61 % varijanti je *missense*, 14 % *nonsense* i 12 % *frameshift* varijanti koje su dovele do skraćivanja proteina ili izostanka translacije. U 10 % slučajeva, uslijed delecije kompletnog gena ili kao

posljedica varijante kodona inicijacije translacije, otkrivena je haploinsuficijencija N2RF1 proteina. U dva slučaja otkrivena je delecija jedne aminokiseline. (5)



**Slika 2:** Grafički prikaz Patogenih varijanti sekvence N2RF1 gena. (5)

### 3.3. Klinička slika

Bosch i suradnici prvi su opisali šest slučajeva, u dobi od dvije do 35 godina, s atrofijom optičkog živca povezanim s intelektualnim zaostajanjem – IQ u rasponu od 48 do 74. Od oftalmoloških kliničkih značajki opisane su abnormalnosti optičkog živca, blijedoća diska i ekskavacija diska, strabizam i latentni nistagmus. U pet pacijenata opisano je cerebralno oštećenje vida, u dva pacijenta hipotonija, a u jednog odraslog pacijenta opsesivno kompulzivni poremećaj i značajke autizma. (1)

Chen i suradnici opisali su kliničke značajke dvadeset pacijenata sa dijagnosticiranim Bosch-Boonstra-Schaaf sindromom optičke atrofije, u dobi od dvije do 43 godine. Uz prethodno opisane značajke, navedene su i hipotonija, oromotorna disfunkcija, repetativni pokreti, značajke iz

spektra autizma i poremećaja ponašanja, a na magnetnoj rezonanciji mozga u 8 od 15 pacijenata opisano je stanjivanje *corpusa callosuma*. (4).

Rech i suradnici opisali su 18 novih slučajeva, dostavili nove podatke za devet prethodno opisanih slučajeva i objavili pregled još 27 prethodno opisanih slučajeva. Najučestalije kliničke značajke bile su zaostajanje u razvoju i učenju govora, poremećaji vida i hipotonija, u 89 % slučajeva. Značajke iz spektra autizma pronađene su u 80 % pacijenata, kognitivno/bihevioralne značajke u 78 %, oromotorna disfunkcija u 70 % i “*mouth stuffing*” kao značajka autizma u 84 % pacijenata. Opisane su također i dodatne bihevioralne značajke, poput ljubavi prema glazbi koju su naveli 100 % ispitanika, zatim neobično dobro dugotrajno pamćenje (78 %), visoka tolerancija na bol (78 %), poteškoće spavanja (61 %) i osjetljivost na dodir (59 %). (16)

Ukupno su opisana 92 slučaja, a glavne karakteristike Bosch-Boonstra-Schaaf sindroma navedene su sumarno u tablici 1. (2)

**Tablica 1.** Glavne karakteristike Bosch-Boonstra-Schaaf sindroma prema autorima Bertacchi i sur. (2022.) Prevedeno (2)

<b>Bosch-Boonstra-Schaaf sindrom-glavne karakteristike</b>	<b>Opis</b>
Zaostajanje u razvoju	Zaostajanje u učenju jezika, socijalnih i motornih vještina
Intelektualne poteškoće	Značajno smanjena sposobnost u razumijevanju novih ili složenih informacija, te učenje novih vještina
Poremećaji vida	Cerebralno oštećenje vida - teškoće u lociranju objekta u zasićenom vidnom polju, teškoće u praćenju slika koje se brzo pomiču, Alakrima - smanjeno ili odsutno lučenje suza, Kongenitalni nistagmus, Značajne refrakcijske pogreške oka, Ambliopija
Hipotonija	Prirođeni smanjeni mišićni tonus
Oromotorna disfunkcija	Prirođene poteškoće u gutanju, sisanju i žvakanju
Ponavljajući pokreti	Kimanje glavom, ponavljajuće zatvaranje šaka
Poremećaj iz spektra autizma (PSA)	PSA ili autistične karakteristike
Konvulzije	Novorođenačke i/ili febrilne konvulzije, okcipitalne konvulzije
Poremećaj pažnje i hiperaktivnosti (ADHD)	Deficit pažnje, impulzivnost i hiperaktivnost
Poremećaji sluha	Abnormalan sluh
Dismorfološke karakteristike lica	Blage, nedosljedne
Tanak corpus callosum i kortikalna disgrija	Hipoplazija corpora callosa, abnormalan uzorak kortikalnih konvolucija i brazdi (disgrija temporalnog i parijetalnog režnja) na magnetnoj rezonanciji

### 3.4. Korelacija genotip-fenotip

U tablici 2, prikazana je prevalencija morfoloških i patoloških značajki Bosch-Boonstra-Schaaf sindroma kod 92 opisana slučaja (2), u odnosu na genetičke varijante koje uzrokuju ispad funkcije NR2F1 proteina. Prvi stupac opisuje sveukupnu prevalenciju, dok ostali stupci predstavljaju zasebne genetičke kategorije: "Varijante u DNA vezujućoj domeni", "Varijante u ligand vezujućoj kategoriji", "Delecije", "Varijante inicijacije translacije", "Skraćenja", "Varijante pomaka okvira čitanja". U tablici su opisane četiri kategorije fenotipskih karakteristika: "morfološke promjene", "razvoj i ponašanje", "vidni sustav" i kategorija "ostalo" koja se odnosi na pojavnost epilepsije i hipotonije.

Delecije cijelog NR2F1 gena ima za posljedicu dvostruko manju proizvodnju NR2F1 proteina, što rezultira pojavom blaže kliničke slike. (4) Međutim, ukoliko je delecija opsežnija i zahvaća gene u blizini lokusa NR2F1 gena, klinička slika je heterogenija. Specifične delecije koje zahvaćaju susjednu regiju, duge ne-kodirajuće NR2F1 RNA, a ne zahvaćaju samu regiju NR2F1 gena, također za posljedicu imaju poteškoće u razvoju i učenju govora. Iz navedenih podataka može se zaključiti kako za uzrok složene kliničke slike mogu biti više gena, koji djeluju sinergistički. (2), (17)

Patogene *Missense* varijante koje uzrokuju strukturne promjene u DNA vezujućoj domeni NR2F1 proteina, za rezultat imaju najteže kliničke slike i najviši indeks ozbiljnosti, odnosno najmanju količinu funkcionalnog proteina. Pretpostavlja se kako navedeno nastaje zbog formiranja nefunkcionalnih dimera između strukturno izmjenjenih proteina i proteina divljeg tipa (koji se normalno sintentiziraju na nezahvaćenom alelu kromosoma 5), stoga je i ukupna količina funkcionalnih proteina manja nego u slučaju delecije cijelog gena. Varijante koje uzrokuju



promjene u ligand vezujućoj domeni imaju za rezultat blažu kliničku sliku i najniži indeks ozbiljnosti. (2)

*Nonsense* varijante, koje izazivaju skraćenje proteina i pomak okvira čitanja, imaju sličan indeks ozbiljnosti kao i *missense* varijante koje zahvaćaju ATG start kodon te mijenjaju inicijaciju translacije gena. Međutim, za dobivanje konkretnijih i točnijih podataka korelacije genotip-fenotip potreban je veći broj od dosadašnjih opisanih slučajeva, te će se postojeći indeksi ozbiljnosti i fenotipske karakteristike zasigurno mijenjati. (2)

**Tablica 2.** Korelacija genotip-fenotip Bosch-Boonstra-Schaaf sindroma autora Bertacchi i sur.

(2022.) Prevedeno. (2)

	Sveukupna prevalencija (N= 92)	Varijante u DNA vezujućoj domeni (N=32)	Varijante u ligand vezujućoj domeni (N=17)	Delecije gena (N=15)	Varijante inicijacije translacije (N=9)	Skraćenja (N=11)	Varijante pomaka okvira čitanja- "Frameshift" (N=7)
Prosječan indeks ozbiljnosti	4.94	5.62	3.76	4.33	5.33	5.18	5.29
Fenotipska značajka:							
<b>Morfologija</b>							
Deficit mijelina	14.13% (13/92)	25.00% (8/32)	11.76% (2/17)	6.67% (1/15)	0.00% (0/9)	18.18% (2/11)	0.00% (0/7)
Malformacije <i>Corpusa callosuma</i>	32.61% (30/92)	46.88% (15/32)	0.00% (0/17)	13.33% (2/15)	33.33% (3/9)	63.64% (7/11)	42.86% (3/7)
<b>Razvoj i ponašanje</b>							
Zaostajanje u razvoju	88.04% (81/92)	90.62% (29/32)	70.59% (12/17)	93.33% (14/15)	88.89% (8/9)	90.91% (10/11)	100% (7/7)
Usporeni motorički razvoj	30.43% (28/92)	40.63% (13/32)	11.76% (2/17)	20.00% (3/15)	66.67% (6/9)	9.09% (1/11)	42.86% (3/7)
Intelektualne i govorne poteškoće	86.95% (80/92)	93.75% (30/32)	70.59% (12/17)	86.67% (13/15)	88.89% (8/9)	90.91% (10/11)	85.71% (6/7)
Poremećaji iz spektra autizma	38.04% (32/92)	40.63% (13/32)	29.41% (5/17)	26.67% (4/15)	33.33% (3/9)	45.45% (5/11)	71.43% (5/7)
Autistične karakteristike	14.13% (13/92)	28.13% (9/32)	0.00% (0/17)	6.67% (1/15)	22.22% (2/9)	0.00% (0/11)	14.29% (1/7)
Poremećaj pažnje i hiperaktivnost (ADHD)	18.48% (17/92)	9.38% (3/32)	5.88% (1/17)	26.67% (4/15)	22.22% (2/9)	36.36% (4/11)	42.86% (3/7)
<b>Vidni sustav</b>							
Cerebralno oštećenje vida	42.39% (39/92)	53.13% (17/32)	47.06% (8/17)	26.67% (4/15)	33.33% (3/9)	27.27% (3/11)	42.86% (3/7)
Optička atrofija	67.39% (62/92)	78.13% (25/32)	47.06% (8/17)	53.33% (8/15)	77.78% (7/9)	72.73% (8/11)	71.43% (5/7)

Hipoplazija optičkog živca	21.74% (20/92)	12.50% (4/32)	29.41% (5/17)	0.00% (0/15)	44.44% (4/9)	27.27% (3/11)	57.14% (4/7)
Blijedi/smanjeni optički disk	19.56% (18/92)	18.75% (6/32)	11.76% (2/17)	33.33% (5/15)	22.22% (2/9)	18.18% (2/11)	14.29% (1/7)
<b>Ostalo</b>							
Epilepsija	45.65% (42/92)	62.50% (20/32)	29.41% (5/17)	26.67% (4/15)	55.56% (5/9)	45.45% (5/11)	42.86% (3/7)
Hipotonija	61.96% (57/92)	75.00% (24/32)	35.29% (6/17)	60.00% (9/15)	88.89% (8/9)	54.55% (6/11)	57.14% (4/7)

### 3.5. Načini nasljeđivanja

Iako je Bosch-Boonstra-Schaaf sindrom autosomno dominantna bolest, u većini opisanih slučajeva bolest je nastala *de novo*. (1), (4) Chen i suradnici opisali su jedan slučaj oca i sina koji su imali istu deleciju kromosoma 5, što potvrđuje nasljednost sindroma. (4)

Nadalje, opisana su dva slučaja u kojima je bolest nastala kao posljedica gonadnog mozaicizma: u prvom slučaju brat i sestra sa istom patogenom varijantom c.1065C>G, a u drugom slučaju dvije sestre sa istom patogenom varijantom c.169C>T. U oba slučaja brat i sestra, odnosno sestre, donešene su u zasebnim trudnoćama, a u oba roditelja nije utvrđena patogene varijanta sekvence. (18, Rijeka 2023).

### 3.6. Dijagnostika

Trenutno ne postoji konsenzus oko dijagnostičkog algoritma Bosch-Boonstra-Schaaf sindroma. Glavni simptomi i znakovi bolesti, koji bi trebali postaviti sumnju na bolest su hipoplazija optičkog živca ili optička atrofija u kombinaciji sa zaostajanjem u razvoju ili intelektualnom zaostajanjem. S obzirom na to da se navedeni znakovi i simptomi primjećuju postepeno kroz prvih nekoliko godina života, dijagnostika novorođenčadi također predstavlja izazov. Drugim riječima, rana

dijagnostika usmjerena je na kliničke značajke bolesti; poput proširenog oftalmološkog pregleda, magnetne rezonancije mozga i optičkog živca, psihološka obrada poremećaja ponašanja i poremećaja iz spektra autizma. Konačna dijagnoza postavlja se genetičkim testiranjima: komparativna genomska hibridizacija na mikročipu za delecije gena i sekvencioniranje cijelog egzoma ili sekvencioniranje slijedeće generacije za promjene jednog nukleotida i mikrodelecije.

(2)

### **3.7. Diferencijalna dijagnostika**

Diferencijalno dijagnostički, Bosch-Boonstra-Schaaf sindrom fenotipski se preklapa s poremećajem glikozilacija, u idućim kliničkim značajkama: febrilne konvulzije, gubitak vida i optička atrofija, hipotonija, zaostajanje u razvoju i intelektualna zaostalost. (19) Svaka od kliničkih značajki sindroma može se objasniti zasebno, te je važno pri kliničkom prosuđivanju uzeti u obzir potpunu kliničku sliku, postaviti sumnju, te genetskim testiranjima utvrditi genetski uzrok. (2)

#### 4. Rasprava

Gubitak funkcije NR2F1 gena dovodi do pojave kliničke slike, opisane kao optička atrofija, popraćena sa zaostajanjem u razvoju i intelektualnim poteškoćama. (1), (4) Od ostalih kliničkih značajki opisani su i nistagmus, alakrima, hipotonija, oromotorna disfunkcija, ponavljajući pokreti, poremećaji iz spektra autizma, konvulzije, poremećaji pažnje i hiperaktivnosti te stanjenje *corpusa callosuma* i kortikalna disgirija na magnetnoj rezonanciji. (1), (2), (4), (16) S obzirom da se većina simptoma javlja kroz rast i razvoj, a dismorfološke karakteristike lica su blage i nedosljedne, rano postavljanje dijagnoze predstavlja veliki izazov. Prvi "rani" simptomi ove bolesti su prirođena hipotonija, prirođene poteškoće u gutanju, sisanju i žvakanju te ponavljajući pokreti, koji nisu specifični i ne javljaju se kod svih bolesnika. (2) Istraživanja genotip-fenotip za sada su rađena na malom uzorku ljudi, te je sasvim izgledno kako će se navedeni podaci promijeniti pristizanjem novih prikaza slučajeva. (2)

## 5. Zaključak

Bosch-Boonstra-Schaaf sindrom optičke atrofije izrazito je heterogena bolest, te se kliničke značajke razlikuju između oboljelih. Iako su optička atrofija te zaostajanje u razvoju i intelektualne poteškoće glavni simptomi, na bolest je teško posumnjati prilikom rođenja. Također, trenutno ne postoje ni algoritmi prenatalne dijagnostike ovog poremećaja, iz istog razloga što se klinička slika oboljelih razvija kroz godine, nakon rođenja. Što se tiče korelacije genotip-fenotip, trenutna istraživanja rađena su na malom broju uzorka, što nije dovoljno za konkretnije zaključke, koji bi također točnije odredili dijagnostičke kriterije. Opisivanje novih slučajeva omogućiti će točniji odnos genotip-fenotip te konkretan dijagnostički algoritam koji bi osigurao što raniju dijagnostiku. Rana dijagnostika i dijagnostika svih kliničkih značajki trebale bi biti prioritet, kako bi se oboljelima omogućio individualizirani pristup te što bolja kvaliteta života putem dostupnih intervencija, a roditeljima genetsko savjetovanje.

## 6. Sažetak

Svrha ovog diplomskog rada je prikazat rijetku genetičku bolest Bosch-Boonstra-Schaaf sindrom optičke atrofije. Bosch-Boonstra-Schaaf sindrom optičke atrofije je monogeniski autosomno dominantni poremećaj NR2F1 gena, karakteriziran zaostajanjem u razvoju, intelektualnim zaostajanjem i optičkom atrofijom. NR2F1 gen se nalazi na dugom kraku 5. kromosoma, na poziciji 5q15. Protein kojeg NR2F1 gen kodira vrši funkciju nuklearnog hormonskog receptora te regulatora transkripcije. Patogene varijante gena i delecije koje zahvaćaju kromosom 5 dovode do pojave kliničke slike Bosch-Boonstra-Schaaf sindroma. Od oftalmoloških kliničkih značajki opisane su abnormalnosti optičkog živca, blijedoća diska i ekskavacija diska, strabizam i latentni nistagmus, a od ostalih značajki opisane su zaostajanje u razvoju i učenju govora, hipotonija, opsesivno kompulzivni poremećaj, oromotorna disfunkcija, repetativni pokreti, značajke iz spektra autizma i poremećaja ponašanja te stanjivanje *corpusa callosuma*. Najtežu kliničku sliku uzrokuju patogene varijante u DNA vezujućoj domeni proteina, zatim patogene varijante koje uzrokuju prijevremeni stop kodon te *frameshift*, a nešto blaže kliničke slike uzrokuju potpune delecije gena i patogene varijante u ligand vezujućoj domeni proteina. U većini opisanih slučajeva bolest je nastala *de novo*, međutim opisana su i dva slučaja gonadnog mozaicizma. Glavni simptomi i znakovi bolesti su hipoplazija optičkog živca ili optička atrofija u kombinaciji sa zaostajanjem u razvoju ili intelektualnom zaostajanju, a konačna dijagnoza postavlja se genetičkim testiranjima. Zbrinjavanje pacijenata usmjereno je na simptome, odnosno na poboljšanje kvalitete života.

Ključne riječi: Bosch-Boonstra-Schaaf sindrom, optička atrofija, klinička genetika

## 7. Summary

The purpose of this master's thesis is to present a rare genetic disorder called Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome. Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome is a monogenic autosomal dominant disorder of the NR2F1 gene, characterized by developmental delay, intellectual disability, and optic atrophy. The NR2F1 gene is located on the long arm of chromosome 5, at position 5q15. The protein encoded by the NR2F1 gene functions as a nuclear hormone receptor and transcription regulator. Pathogenic gene variants and deletions affecting chromosome 5 lead to the manifestation of the clinical features of Bosch-Boonstra-Schaaf syndrome. Ophthalmological clinical features include abnormalities of the optic nerve, optic disc pallor and excavation, strabismus and latent nystagmus. Other features include developmental and speech delay, hypotonia, obsessive-compulsive disorder, oromotor dysfunction, repetitive movements, features from the autism spectrum and behavioral disorders, as well as thinning of the *corpus callosum*. The most severe clinical presentation is caused by pathogenic variants in the DNA-binding domain of the protein, followed by pathogenic variants that result in premature stop codons and frameshift mutations, while complete gene deletions and pathogenic variants in the ligand-binding domain of the protein lead to milder clinical phenotypes. In most described cases, the disease arises *de novo*, although two cases of gonadal mosaicism have been reported. The main symptoms and signs of the disease are hypoplasia of the optic nerve or optic atrophy combined with developmental delay or intellectual disability, and the final diagnosis is established through genetic testing. Patient management is focused on addressing the symptoms and improving the quality of life.

Keywords: Bosch-Boonstra-Schaaf syndrome, optic atrophy, clinical genetics.



## 8. Literatura

1. Bosch DG, Boonstra FN, Gonzaga-Jauregui C, Xu M, de Ligt J, Jhangiani S, et al. NR2F1 mutations cause optic atrophy with intellectual disability. *Am J Hum Genet.* 2014; 94(2): 303-9.
2. Bertacchi M, Tocco C, Schaaf CP, Studer M. Pathophysiological Heterogeneity of the BBSOA Neurodevelopmental Syndrome. *Cells.* 2022; 11(8): 1260.
3. Yamaguchi H, Zhou C, Lin SC, Durand B, Tsai SY, Tsai MJ. The nuclear orphan receptor COUP-TFI is important for differentiation of oligodendrocytes. *Dev Biol.* 2004; 266(2): 238-51.
4. Chen CA, Bosch DG, Cho MT, Rosenfeld JA, Shinawi M, Lewis RA, et al. The expanding clinical phenotype of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome: 20 new cases and possible genotype-phenotype correlations. *Genet Med.* 2016; 18(11): 1143-50.
5. Billiet B, Amati-Bonneau P, Desquiret-Dumas V, Guehlouz K, Milea D, Gohier P, et al. NR2F1 database: 112 variants and 84 patients support refining the clinical synopsis of Bosch–Boonstra–Schaaf optic atrophy syndrome. *Hum Mutat.* 2022; 43(2): 128-42.
6. Gene [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 – [ažurirano 31.12.2022.; citirano 03.02.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>
7. BioProject [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; [1988] – . Accession No. PRJEB4337, HPA RNA-seq normal tissues; [citirano 03.02.2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/?term=PRJEB4337>

8. Lee E, Park SY, Moon JY, Ko JY, Kim TK, Im GI. Metabolic Switch Under Glucose Deprivation Leading to Discovery of NR2F1 as a Stimulus of Osteoblast Differentiation. *J Bone Miner Res.* 2022; 37(7): 1382-99.
9. Rodriguez-Tirado C, Kale N, Carlini MJ, Shrivastava N, Rodrigues AA, Khalil BD, et al. NR2F1 Is a Barrier to Dissemination of Early-Stage Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 2022; 82(12): 2313-26.
10. Khalil BD, Sanchez R, Rahman T, Rodriguez-Tirado C, Moritsch S, Martinez AR et al. An NR2F1-specific agonist suppresses metastasis by inducing cancer cell dormancy. *J Exp Med* [Internet]. 23.11.2021. [citirano 05.02.2023.]; 2022;219(1):e20210836. Dostupno na: <https://rupress.org/jem/article/219/1/e20210836/212873/An-NR2F1-specific-agonist-suppresses-metastasis-by>
11. Peng J, Hou F, Zhu W, Li J, Teng Z. lncRNA NR2F1-AS1 Regulates miR-17/SIK1 Axis to Suppress the Invasion and Migration of Cervical Squamous Cell Carcinoma Cells. *Reprod Sci.* 2020; 27(7): 1534-9.
12. Zhang Y, Zheng A, Xu R, Zhou F, Hao A, Yang H, et al. NR2F1-induced NR2F1-AS1 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via activating Hedgehog signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019; 519(3): 497-504.
13. Gao Xi, Zheng M, Wang Hf, Dai Li, Yu Xh, Yang X, et al. NR2F1 contributes to cancer cell dormancy, invasion and metastasis of salivary adenoid cystic carcinoma by activating CXCL12/CXCR4 pathway. *BMC Cancer* [Internet]. 29.07.2019. [citirano 05.02.2023.]; 2019;743.

Dostupno na: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5925-5#citeas>

14. Borgen E, Rypdal MC, Sosa MS, Renolen A, Schlichting E, Lønning PE, et al. NR2F1 stratifies dormant disseminated tumor cells in breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2018; 20(1): 120.
15. Le Dily F, Métivier R, Guéguen MM, Le Péron C, Flouriot G, Tas P, et al. COUP-TFI modulates estrogen signaling and influences proliferation, survival and migration of breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 110(1): 69-83.
16. Rech ME, McCarthy JM, Chen CA, Edmond JC, Shah VS, Bosch DGM, et al. Phenotypic expansion of Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome and further evidence for genotype-phenotype correlations. *Am J Med Genet A.* 2020; 182(6): 1426-37.
17. Ang CE, Ma Q, Wapinski OL, Fan S, Flynn RA, Lee QY, et al. The novel lncRNA lnc-NR2F1 is pro-neurogenic and mutated in human neurodevelopmental disorders. *Elife* [Internet]. 10.01.2019. [citirano 15.05.2023.]; 2019; 8:e41770. Dostupno na: <https://elifesciences.org/articles/41770>
18. van Renterghem V, Vilain C, Devriendt K, Casteels I, Smits G, Soblet J, et al. Two siblings with Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome due to parental gonadal mosaicism. *Eur J Med Genet.* 2023; 66(4): 104729.
19. Starosta RT, Tarnowski J, Vairo FPE, Raymond K, Preston G, Morava E. Bosch-Boonstra-Schaaf optic atrophy syndrome (BBSOAS) initially diagnosed as ALG6-CDG: Functional evidence

for benignity of the ALG6 c.391T>C (p.Tyr131His) variant and further expanding the BBSOAS phenotype. *Eur J Med Genet.* 2020; 63(7): 103941.

## 9. Životopis

Nenad Hrvatin rođen je 27. kolovoza 1996. godine u Rijeci. Osnovno obrazovanje stekao je u Osnovnoj školi "Dr. Andrija Mohorovičić" u Matuljima, a zatim završio petogodišnje srednjoškolsko obrazovanje u Medicinskoj školi Rijeka, gdje je stekao strukovnu kvalifikaciju/zanimanje medicinski tehničar opće njege. Po završetku srednje škole zaposlio se u struci, te stekao godinu dana radnog iskustva. Na Medicinskom fakultetu sveučilišta u Rijeci redovni je student medicine od 2017. godine. Na 3., 4. i 5. godini studija angažirao se kao demonstrator na Zavodu za fiziologiju i imunologiju, a tokom pandemije COVID-19 virusa, volontirao je u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. Na 6. godini studija postao je studentski predstavnik u Studentskom zboru i Fakultetskom vijeću Medicinskog fakulteta u Rijeci, te predstavnik studenata u Etičkom povjerenstvu Medicinskog fakulteta u Rijeci. Aktivno se koristi engleskim jezikom. U slobodno vrijeme bavi se streljaštvom, amaterskim igranjem šaha, kuhanjem i šivanjem.