

## СИНДРОМ СНАЙДЕРСА БЛОКА-КАМПО – НОВЕ ГЕНЕТИЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ, ЩО СПРИЧИНЯЄ РОЗЛАДИ НЕЙРОРОЗВИТКУ

О. Ющук\*, І. Руда, В. Федоренко

Львівський національний університет імені Івана Франка  
вул. Грушевського, 4, Львів 79005, Україна  
\*e-mail: oleksandr.yushchuk@lnu.edu.ua

Синдром Снайдерса Блока-Кампо – це нещодавно відкрите генетичне захворювання, ключовими ознаками якого є прояви дитячої апраксії мовлення й інтелектуальної недостатності, а також цілий спектр інших розладів нейророзвитку (напр., порушення зору), опорно-рухового апарату (знижений тонус м'язів) та ін. Синдром Снайдерса Блока-Кампо спричиняють мутації в гені *CHD3* (найчастіше *de novo*), що кодує *CHD3* – хромодомен-геліказний ДНК-зв'язувальний білок 3 (chromodomain-helicase-DNA-binding protein 3). Однак трапляються й успадковані мутації в гені *CHD3*; в цьому разі у гетерозиготних за мутантним алелем гена *CHD3* батьків синдром Снайдерса Блока-Кампо не проявляється (або цей прояв слабкий), проте у нащадків, які також гетерозиготні за мутантним алелем гена *CHD3* і мають таку ж мутацію, синдром Снайдерса Блока-Кампо проявляється повною мірою. Цей феномен досі не пояснено. У літературі також описано два випадки осіб зі синдромом Снайдерса Блока-Кампо, у яких мутацію знайдено в гомозиготному стані. Переважна більшість описаних у літературі варіантів гена *CHD3* є точковими міссенс замінами. *CHD3* належить до білків ремодельерів хроматину і є складовою комплексу ремодельювання й ацетилювання нуклеосом (NuRD), що важливо для регуляції експресії генів упродовж розвитку мозку. Ключовою ділянкою білка *CHD3* є дводомenna ділянка з АТФ-залежною геліказною активністю. Хоча більшість описаних варіантів і локалізовані в ділянці гена, який кодує дводоменну ділянку з геліказною активністю, та чіткої кореляції між локалізацією мутації і важкістю фенотипу встановити не вдалося. В Україні досі немає задокументованих випадків синдрому Снайдерса Блока-Кампо. У цьому огляді ми ставимо за мету детально описати особливості синдрому Снайдерса Блока-Кампо, його генетичні причини, що має полегшити ідентифікацію та генетичну діагностику випадків цієї патології, оскільки є маркери, що дають змогу запідозрити її ще у пренатальному періоді.

*Ключові слова:* синдром Снайдерса Блока-Кампо, генетичні синдроми, *CHD3*, апраксія, хромодоменний-геліказний ДНК-зв'язувальний білок 3

Дитяча апраксія мовлення (ДАМ) є розладом, за якого порушується комплекс рефлексів мовленнєвого апарату без інших помітних нейром'язових розладів; пацієнти із ДАМ або повністю не здатні до усного мовлення, або їхні здібності є обмеженими. Прийнято вважати, що в осіб із ДАМ порушення нейропланування і нейропрограмування часо-просторових властивостей послідовності рухів мовлення призводять до помилок у звукоутворенні та просодії (<https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/childhood-apraxia-of-speech/>). Ознаки ДАМ варіабельні, а нейробіологічні механізми та генетичні причини цього порушення вивчені недостатньо. Однак у деяких випадках дане порушення спричиняють мутації в гені *FOXP2* (forkhead box protein P2) [17]. *FOXP2* кодує транскрипційний фактор родини FOX (forkhead box), критичний для нормального розвитку мозку, мовлення та синаптичної пластичності людини [19]. Окрім мутацій у гені *FOXP2*, є й інші

генетичні причини ДАМ. Зокрема, нещодавній скринінг генетичних причин ДАМ серед 19-ти пробандів виявив новий ген *CHD3* (chromodomain-helicase-DNA-binding protein 3), мутації в якому викликають ДАМ (траплялись у трьох пробандів) [10]. Один із виявлених пробандів із варіантом гена *CHD3* послужив індекс-кейсом для формування когорти з 35 пробандів із рядом варіантів гена *CHD3*, в яких були характерні одноманітні фенотипові прояви. Комплекс ознак, спричинених мутаціями в *CHD3*, отримав назву синдрому Снайдерса Блока-Кампо (ССБК, ОМІМ #602120), що було опубліковано в 2018 р. [31]. Згідно із базою даних ОМІМ, ССБК є автосомно-домінантним захворюванням. У подальших дослідженнях виявлено й інші випадки ССБК і розширено спектр мутацій, а також ознак, зумовлених ними, про що в деталях йтиметься нижче.

Білок *CHD3* належить до *CHD*-родини (за деякими повідомленнями – підродини) АТФ-залежних комплексів ремоделювання хроматину (або ремодельєрів) [35]. Це мульти-доменні білки, для яких характерна наявність двох доменів-модифікаторів організації хроматину (хромодоменів) у N-термінальній ділянці, а також ділянки з геліказною активністю у складі SNF2-подібного АТФазного домена і С-термінального доменів [6, 24]. Відповідно до цих ознак родина й отримала назву хромодомен-геліказні ДНК-зв'язувальні білки. Дев'ять білків *CHD*-родини у людини поділяються на три підродини, для представників яких характерні унікальні комбінації функціональних доменів [34, 35]. Зокрема, *CHD1* і *CHD2* належать до першої підродини; це єдині *CHD* білки із чітко вираженим SANT/SLIDE-подібним ДНК-зв'язувальним доменом [35]. Другу підродину утворюють *CHD3*, *CHD4* і *CHD5*; у цих білків відсутній ДНК-зв'язувальний домен (позаяк вони функціонують у складі мультимерних комплексів), але наявні два домени типу PHD (plant homeodomain) [26]. До третьої підродини належать білки *CHD6*, *CHD7*, *CHD8* і *CHD9*; у них також відсутній ДНК-зв'язувальний домен, але характерні консервативні С-термінальні BRK (Brahma-Kismet [1])-домени [30]. Важливо, що варіанти генів *CHD2*, *CHD6*, *CHD7* і *CHD8* знайдено у пацієнтів із розладами аутистичного спектру (РАС), порушеннями інтелектуального розвитку й епілепсією [21]. Варіанти гена *CHD7* пов'язують із розвитком синдрому CHARGE, що характеризується колоболою, дефектами серця, атрезією хоан, дефектами росту і розвитку, дефектами розвитку сечостатевої системи, аномаліями слуху та глухотою [5], а також синдрому Калмана, для якого властивий ідіопатичний гіпогонадотропний гіпогонадизм [16]. Отже, значення білка *CHD3* для інтелектуального розвитку не є унікальним.

Враховуючи час відкриття, сьогодні мало відомо про молекулярні механізми розвитку ССБК. Цікаво, що білок *CHD3*, за результатами двогібридного аналізу ряду білків людини, здійсненого у клітинах дріжджів, є одним із білків-партнерів FOXP2 [11].

*Клінічна картина ССБК.* Хоча розлади мовлення індекс-кейсу ССБК і послужили ініціатором для вивчення синдрому, та клінічна картина є ширшою (див. таблицю). Проте розлади мовлення є найважливішою клінічною ознакою ССБК. Експресивна складова мовлення порушена більше, ніж рецептивна складова. Окрім саме апраксії, зафіксовано такі ознаки як дизартрія, проблеми з оромоторними актами, затинання.

Загалом, у літературі станом на лютий 2024 р. описано 126 випадків ССБК [8, 9, 12, 13, 18, 20, 22, 25, 28, 31–33]. Для осіб із ССБК характерна інтелектуальна недостатність (IQ в межах 35–85) і затримка нейророзвитку; аутистичні ознаки, такі як стереотипна поведінка і часте плескання в долоні.

У осіб із ССБК спостерігають макроцефалію (хоч і описано рідкісні випадки мікроцефалії [31]), а результати МРТ показують збільшений об'єм спинномозкової рідини, зокрема, розширені шлуночки мозку [9, 31, 32]. Для обличчя характерні такі ознаки: широко розставлені очі, широкий і нависаючий лоб, набряки навколо очей, звужені очні щілини, зменшення щільності

або кількості та/або зменшення діаметра бічних волосків брів, низько розміщені вуха, гіпоплазія середньої частини обличчя, тонка верхня губа, повні щоки та ін. [9, 28, 31, 32].

З боку опорно-рухового апарату спостерігається атонія, в'ялість зв'язок і гіпермобільність суглобів (дисплазія сполучної тканини) [8, 9, 12, 18, 20, 22, 25, 28, 31–33]. Деяким особам із ССБК властиві вроджені вади серця [9]. Для багатьох осіб із ССБК характерна непевна хода [28]. Описано випадки пахвинних і пупкових гриж, крипторхізму [9, 28, 31, 32].

Перелік симптомів і їхня частота в осіб із ССБК, описаних у літературі; окремо подано інформацію для осіб із *de novo* варіантами гена *CHD3*, осіб із успадкованими варіантами та для гетерозиготних батьків-носіїв мутації

Джерела	[8, 9, 12, 18, 20, 22, 25, 28, 31–33]	[9, 13, 32]	[9, 13, 32]
Особливості мутації	Діти, в яких виникла мутація <i>de novo</i>	Діти, які успадкували мутацію від гетерозиготних батьків-носіїв	Гетерозиготні батьки-носії
<b>Розвиток</b>			
Інтелектуальна недостатність	61/71	13/16	4/19
Порушення інтелектуального розвитку	78/79	23/23	3/18
Розлади мовлення	73/73	22/22	4/17
Ознаки аутизму	21/73	10/19	3/17
<b>Нейрологічні ознаки</b>			
Гіпотонія	55/71	17/19	2/12
Макроцефалія	18/23	9/19	8/16
Збільшений об'єм спинномозкової рідини, випадки епілепсії, запізнення мієлінізації	9/20	9/15	2/12
Проблеми із годуванням у неонатальний період	11/52	4/19	1/16
<b>Дизморфії обличчя</b>			
Високий, широкий і/чи виступаючий лоб	46/57	17/20	2/12
Широко розставлені очі	53/76	15/22	4/17
Глибоко посаджені очі	15/42	9/19	8/16
Тонка верхня губа	25/40	12/22	8/17
Широке перенісся	20/44	18/22	5/19
Повні щоки	20/40	14/20	2/16
<b>Проблеми зору</b> (далекозорість, близькозорість, косоокість, вади зору, спричинені порушеннями в зоровій корі, астигматизм)	44/76	6/22	9/17
<b>Інше</b>			
В'ялість зв'язок і гіпермобільність суглобів	30/72	8/20	4/14
Порушення розвитку геніталій у чоловіків	14/46	2/9	0/5
Грижі (пахвинні, пупкові, діафрагмальні)	12/68	2/20	1/15

Часто трапляються такі порушення зору як короткозорість, далекозорість і косоокість, рідше – вади зору внаслідок порушень у зоровій корі, астигматизм [9, 28, 31, 32]. Рідкісні випадки епілепсії та конвульсій у новонароджених [9, 28], а також запізнення мієлінізації [9]. Описано випадки паркінсонізму в осіб старшого віку [31]. Принаймні у деяких випадках особи із ССБК демонструють ознаки гіперсоціальності [8]. Також в одному із випадків описано передчасне статеве дозрівання у пацієнтки жіночої статі, на додаток до м'яких проявів типових симптомів ССБК [18].

Патологічні зміни за ССБК, схоже, є незворотними; із даних літератури поки що незрозуміло, наскільки особи з ССБК піддаються реабілітації, а також як прояви синдрому впливають на тривалість життя [9, 31, 32].

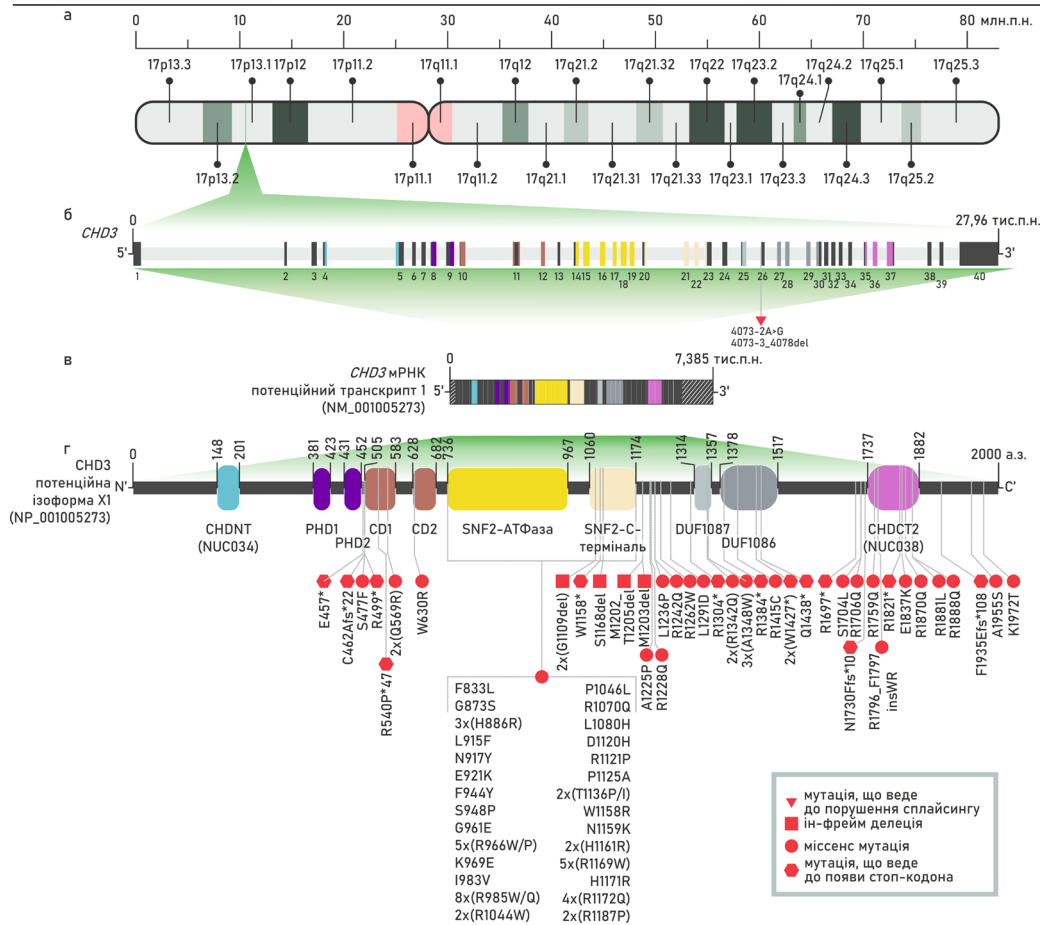
*Організація гена і білка CHD3.* Ген *CHD3* розташований на короткому плечі 17-ї хромосоми (17p13.1) (див. рисунок, а). Це ген завдовжки близько 28 тис. п. н., що складається зі 40 екзонів і 39 інтронів (рисунок, б). Ймовірно, найбільш важливий потенційний транскрипт гена *CHD3* (NM\_001005273) після сплайсингу має розмір 7,385 тис. п. н. (рисунок, в) і транслюється в білок (NP\_001005273) розміром 2000 амінокислотних залишків (а. з.).

Доменна організація *CHD3* (передбачена за допомогою CD-Search [23]) представлена 10-ма доменами (рисунок, г). У N-термінальній ділянці білка розміщений CHDNT домен, консервативний для усіх CHD-білків; роль його незрозуміла. Далі є два PHD-домени типу «цинковий палець», які беруть участь у розпізнаванні триметильованих N-термінальних ділянок гістонів H3 [14], тоді як наступна пара хромодоменів взаємодіє з цими ділянками H3 [24]. Центральними доменами *CHD3* є SNF2-подібні АТФазний і С-термінальний домени, які необхідні для АТФ-залежної ДНК-транслокації [29]. Відразу після SNF2-подібного С-термінального домена розміщені два домени невідомої функції – DUF1087 і DUF1086. С-кінцевим доменом *CHD3* є CHDCT2-домен, який, імовірно, відіграє регуляторну роль [3].

*Види мутацій, що призводять до ССБК.* Переважна більшість описаних варіантів гена *CHD3*, що призводять до виникнення ССБК, є варіантами *de novo* [31, 9]. Рідше спостерігається успадкування варіантів від гетерозиготних батьків [9, 32]. Для мутацій, що призводять до ССБК, не характерне менделівське успадкування. Часто батьки дітей із явним проявом ССБК самі є гетерозиготними носіями мутантного алелю гена *CHD3*, але мають слабкий і майже непомітний (або взагалі відсутній) фенотиповий прояв ССБК. Хоча їхні нащадки також є гетерозиготними носіями мутантного алелю гена *CHD3*, у них ССБК проявляється повною мірою [9, 32]. Таку варіабельність експресивності мутацій до сьогодні не пояснено. Висунуто припущення, що варіанти інших генів (успадкованих не від носія варіанта *CHD3*), неідентифіковані однонуклеотидні поліморфізми регуляторних ділянок геному тощо, створюють сприятливий генетичний фон для високої експресивності варіантів *CHD3* [32].

Цікаво, що описано лише два випадки мутації гена *CHD3* в гомозиготному стані у нащадків двох гетерозиготних носіїв (які були двоюрідними братом і сестрою) [13]. У них спостерігали важкий фенотиповий прояв зі значним порушенням інтелектуального розвитку, численними дизморфіями обличчя і тіла [13].

Серед варіантів *CHD3* найчастіше спостерігають точкові міссенс-мутації в ділянках гена, що кодують SNF2-АТФазний і сусідній SNF2-С-термінальний домени (рисунок, г). Подібні міссенс-мутації трапляються і в інших ділянках гена *CHD3* (рисунок, г), проте відсутність чіткої кореляції між ділянкою, де сталася мутація, і клінічним фенотипом не дає змоги охарактеризувати ті чи інші ділянки гена *CHD3* як більш чи менш важливі для клінічного прояву ССБК [9, 32]. Рідше трапляються делеції, які не ведуть до зсуву рамки зчитування, а також заміни, інсерції чи делеції, що призводять до появи передчасних стоп-кодонів і трансляції вкорочених варіантів білка (рисунок, г). Найрідкіснішим класом точкових мутацій (описано лише два випадки) є мутації, які порушують донорний або акцепторний сайти інтронів (сплайс варіанти), ведучи до вирізання одного з екзонів під час сплайсингу (рисунок, б) [9, 31]. Нарешті, в одному випадку описано делецію завдовжки 0,5 млн п. н., включно з геном *CHD3*, у результаті якої було втрачено деякі інші важливі гени, тоді як у другому випадку описано велику (6,5 млн п. н.) дуплікацію, що також включала *CHD3* [9]. В обох випадках спостерігали більш складні клінічні фенотипи, а недостатність проведених досліджень не дала змоги повністю оцінити вплив таких хромосомних перебудов [9].



Розташування гена *CHD3*, його інтрон-ексонна організація, організація білка *CHD3*, а також мутації, які зафіксовані в осіб із ССБК: а – ідіограма 17-ї хромосоми людини, що показує G-комплекс поперечних міток (850 поперечних міток на гаплоїдний набір), на якій вказано розташування гена *CHD3*; б – інтрон-ексонна організація гена *CHD3*, де позначено дві описані мутації, що призводять до порушення сплайсингу мРНК [4, 16]; в – один із потенційних транскриптів *CHD3* (NM\_001005273) (кольорами показано ділянки, що кодують різні домени *CHD3*); г – схема доменної організації *CHD3* (потенційна ізоформа X1, NP\_001005273), де показано мутації, описані в осіб із ССБК [4, 16–26]

**Молекулярні основи патогенезу ССБК.** Білок *CHD3* входить до складу комплексу ремоделювання і деацетилювання нуклеосом, або NuRD (nucleosome remodeling and deacetylase). NuRD є мультимерним комплексом, у якому *CHD* білок (*CHD3* або *CHD4*) відіграє роль АТФ-залежного молекулярного мотора, що ремоделює хроматин за допомогою ковзання нуклеосом [2]. У свою чергу, у ссавців NuRD є важливим регулятором експресії генів і бере участь у всіх стадіях розвитку мозку, починаючи з експансії клітин-попередників нейронів, їхньої диференціації та міграції, в утворенні й підтримуванні синаптичних зв'язків [4]. Зокрема, NuRD із *CHD3* бере участь у формуванні неокортексу, координуючи радіальну міграцію клітин-попередників нейронів і спеціалізацію шарів неокортексу [27]. Експерименти *in vitro* з варіантами *CHD3*, у яких реконструйовані клінічно-значущі мута-

ції в SNF2-подібних АТФ-азному і С-термінальному доменах, показали, що клітинна локалізація таких білків не порушена, але вони мають помітно нижчу або відсутню АТФазну активність і порушену здатність до ремоделювання хроматину [31]. Таким чином, логічно припустити, що подібні мутації ведуть до порушення здатності CHD3 до АТФ-залежної ДНК-транслокації, а отже, і до нефункціональності CHD3-NuRD комплексу. Не відомо, як мутації в інших ділянках білка CHD3 впливають на його функції.

Згідно з базою даних ОМА Orthology database (omabrowser.org), ортологи гена *CHD3* наявні в більшості представників *Metazoa*. Проте даних експериментального вивчення ролі ортологів гена *CHD3* майже немає. У модельному об'єкті *Drosophila melanogaster* делеція гена *Chd3* (ортолога *CHD3* людини) не мала впливу на життєздатність і фертильність, а поведінкові тести для таких мутантів не проводили [7]. Ортолог гена *CHD3* в *Caenorhabditis elegans* – *chd-3* – відповідає за диференціацію нейронів, а також за формування стравоходу і кишки [15]. Зрештою, мутантам *Mus musculus* із делеціями обох алелів *Chd3* була властива часткова ембріональна летальність (частоту не встановлено) [36]. Поведінкові тести для таких мутантів не проводили. Виходячи з цих даних, наразі важко сформулювати оптимальну тваринну модель для вивчення ССБК.

**Висновки.** Комплекс діагностичних ознак ССБК сьогодні є добре описаним, що дає змогу використовувати такі симптоми як розлади мовлення, атонія м'язів і характерні дизморфії обличчя для ідентифікації ССБК. Застосування повноекзомного секвенування дає змогу виявити мутації в гені *CHD3* для підтвердження діагнозу. Каріотипування не є ефективним методом діагностики ССБК, оскільки в літературі описано поодинокі випадки хромосомних аберацій, які спричиняють це захворювання. Для ССБК характерна варіабельна експресивність мутацій; відповідно, генотипування батьків пробанда має сенс проводити з метою виявити ймовірне гетерозиготне носійство під час планування наступної вагітності, незважаючи на те, що більшість описаних варіантів *CHD3* виникали *de novo*.

Причини такої варіабельної експресивності незрозумілі. Також не зовсім зрозуміла кореляція між розташуванням мутації в білка CHD3 і фенотиповим проявом, як і роль CHD3-NuRD комплексу в розвитку мозку. Усі ці аспекти заслуговують на подальше експериментальне вивчення задля кращого розуміння молекулярних основ етіології ССБК і створення генно-терапевтичних підходів до лікування цього захворювання.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Allen M. D., Bycroft M., Zinzalla G. Structure of the BRK domain of the SWI/SNF chromatin remodeling complex subunit BRG1 reveals a potential role in protein-protein interactions // *Protein. Sci.* 2020. Vol. 29. P. 1047–1053. <https://doi.org/10.1002/pro.3820>.
2. Basta J., Rauchman M. The nucleosome remodeling and deacetylase complex in development and disease // *Transl. Res.* 2015. Vol. 165. P. 36–47. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.05.003>.
3. Bouazoune K., Mitterweger A., Längst G. et al. The dMi-2 chromodomains are DNA binding modules important for ATP-dependent nucleosome mobilization // *EMBO J.* 2002. Vol. 21. P. 2430–2440. <https://doi.org/10.1093/emboj/21.10.2430>.
4. Boulasiki P., Tan X. W., Spinelli M., Riccio A. The NuRD complex in neurodevelopment and disease: a case of sliding doors // *Cells.* 2023. Vol. 12. P. 1179. <https://doi.org/10.3390/cells12081179>.
5. Brajadenta G.S., Bilan F., Gilbert-Dussardier B. et al. A functional assay to study the pathogenicity of CHD7 protein variants encountered in CHARGE syndrome patients // *Eur. J. Hum. Genet.* 2019. Vol. 27. P. 1683–1691. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0465-7>.

6. Clapier C.R., Iwasa J., Cairns B. R., Peterson C. L. Mechanisms of action and regulation of ATP-dependent chromatin-remodelling complexes // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2017. Vol. 18. P. 407–422. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.26>.
7. Cooper M. T., Conant A.W., Kennison J. A. Molecular Genetic analysis of *Chd3* and polytene chromosome region 76B-D in *Drosophila melanogaster* // *Genetics*. 2010. Vol. 185 (3). P. 811–822. <https://doi.org/10.1534/genetics.110.115121>.
8. Coursimault J., Lecoquierre F., Saugier-Veber P. et al. Hypersociability associated with developmental delay, macrocephaly and facial dysmorphism points to CHD3 mutations // *Eur. J. Med. Genet.* 2021. Vol. 64. P. 104166. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104166>.
9. Drivas T. G., Li D., Nair D. et al. A second cohort of CHD3 patients expands the molecular mechanisms known to cause Snijders Blok-Campeau syndrome // *Eur. J. Hum. Genet.* 2020. Vol. 28. P. 1422–1431. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0654-4>.
10. Eising E., Carrion-Castillo A., Vino A. et al. A set of regulatory genes co-expressed in embryonic human brain is implicated in disrupted speech development // *Mol. Psychiatry*. 2019. Vol. 24. P. 1065–1078. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0020-x>.
11. Estruch S. B., Graham S. A., Deriziotis P., Fisher S. E. The language-related transcription factor FOXP2 is post-translationally modified with small ubiquitin-like modifiers // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 20911. <https://doi.org/10.1038/srep20911>.
12. Fan X.-Y. Snijders Blok-Campeau syndrome caused by CHD3 gene mutation: a case report // *Zhongguo. Dang. Dai. Er. Ke. Za. Zhi.* 2021. Vol. 23. P. 965–968. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2106091>.
13. Goldfarb Yaacobi R., Sukenik Halevy R. A severe neurocognitive phenotype caused by bi-allelic CHD3 variants in two siblings // *Am. J. Med. Genet. A.* 2023. Vol. 194. P. e63503. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63503>.
14. Iwase S., Lan F., Bayliss P. et al. The X-linked mental retardation gene SMCX/JARID1C defines a family of histone H3 lysine 4 demethylases // *Cell*. 2007. Vol. 128. P. 1077–1088. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.017>.
15. Käser-Pébernard S., Pfefferli C., Aschinger C. et al. Fine-tuning of chromatin composition and Polycomb recruitment by two Mi2 homologues during *C. elegans* early embryonic development // *Epigenetics Chromatin*. 2016. Vol. 9. P. 39. <https://doi.org/10.1186/s13072-016-0091-3>.
16. Kim H.-G., Kurth I., Lan F. et al. Mutations in CHD7, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome // *Am. J. Hum. Genet.* 2008. Vol. 83. P. 511–519. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.09.005>.
17. Lai C. S., Fisher S. E., Hurst J. A. et al. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder // *Nature*. 2001. Vol. 413. P. 519–523. <https://doi.org/10.1038/35097076>.
18. LeBreton L., Allain E. P., Parscan R. C. et al. A novel CHD3 variant in a patient with central precocious puberty: expanded phenotype of Snijders Blok-Campeau syndrome? // *Am. J. Med. Genet. A.* 2023. Vol. 191. P. 1065–1069. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63096>.
19. Lennon P. A., Cooper M. L., Peiffer D. A. et al. Deletion of 7q31.1 supports involvement of FOXP2 in language impairment: clinical report and review // *Am. J. Med. Genet. A.* 2007. Vol. 143A. P. 791–798. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31632>.
20. Li Y., Wang X., Liu M. et al. [Clinical characteristics and genetic variant analysis of a child with Snijders Blok-Campeau syndrome] // *Chinese J. Med. Genet.* 2023. Vol. 40. P. 402–407. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20221108-00768>.
21. Liu C., Kang N., Guo Y., Gong P. Advances in chromodomain helicase DNA-binding (CHD) proteins regulating stem cell differentiation and human diseases // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. P. 710203. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.710203>.

22. *Malinger G., Hoffmann C., Achiron R., Berkenstadt M.* Prenatal diagnosis of Snijders Blok-Campeau syndrome in a fetus with macrocephaly // *Fetal Diagn. Ther.* 2021. Vol. 48. P. 407–410. <https://doi.org/10.1159/000514326>.
23. *Marchler-Bauer A., Bryant S. H.* CD-Search: protein domain annotations on the fly // *Nucleic Acids Res.* 2004. Vol. 32. P. 327–331. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh454>.
24. *Marfella C. G. A., Imbalzano A. N.* The Chd family of chromatin remodelers // *Mutat. Res.* 2007. Vol. 618. P. 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.07.012>.
25. *Mizukami M., Ishikawa A., Miyazaki S.* et al. A de novo CHD3 variant in a child with intellectual disability, autism, joint laxity, and dysmorphisms // *Brain Dev.* 2021. Vol. 43. P. 563–565. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2020.12.004>.
26. *Murawska M., Brehm A.* CHD chromatin remodelers and the transcription cycle // *Transcription.* 2011. Vol. 2. P. 244–253. <https://doi.org/10.4161/trns.2.6.17840>.
27. *Nitarska J., Smith J. G., Sherlock W. T.* et al. A functional switch of NuRD chromatin remodeling complex subunits regulates mouse cortical development // *Cell Rep.* 2016. Vol. 17. P. 1683–1698. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.10.022>.
28. *Pascual P., Tenorio-Castano J., Mignot C.* et al. Snijders Blok-Campeau syndrome: description of 20 additional individuals with variants in CHD3 and literature review // *Genes (Basel).* 2023. Vol. 14. P. 1664. <https://doi.org/10.3390/genes14091664>.
29. *Ryan D. P., Owen-Hughes T.* Snf2-family proteins: chromatin remodellers for any occasion // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2011. Vol. 15. P. 649–656. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2011.07.022>.
30. *Schuster E. F., Stöger R.* CHD5 defines a new subfamily of chromodomain-SWI2/SNF2-like helicases // *Mamm. Genome.* 2002. Vol. 13. P. 117–119. <https://doi.org/10.1007/s00335-001-3042-6>.
31. *Snijders Blok L., Rousseau J., Twist J.* et al. CHD3 helicase domain mutations cause a neurodevelopmental syndrome with macrocephaly and impaired speech and language // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9. P. 4619. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06014-6>.
32. *van der Spek J., den Hoed J., Snijders Blok L.* et al. Inherited variants in CHD3 show variable expressivity in Snijders Blok-Campeau syndrome // *Genet. Med.* 2022. Vol. 24. P. 1283–1296. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.02.014>.
33. *Varughese R. T., Cohen D. J., Kothare S. V., Maytal J.* Prenatal external hydrocephalus in Snijders Blok-Campeau syndrome // *Neurol. India.* 2023. Vol. 71. P. 863. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.383859>.
34. *Wilson M.-M., Henshall D. C., Byrne S. M., Brennan G. P.* CHD2-related CNS pathologies // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 588. <https://doi.org/10.3390/ijms22020588>.
35. *Woodage T., Basrai M. A., Baxevanis A. D.* et al. Characterization of the CHD family of proteins // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. Vol. 94. P. 11472–11477. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.21.11472>.
36. *Xie J., Gao S., Schafer C.* et al. The chromatin-remodeling enzyme CHD3 plays a role in embryonic viability but is dispensable for early vascular development // 2020. *PloS One.* Vol. 15 (7). P. e0235799. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235799>.

Стаття надійшла до редакції 19.03.24

доопрацьована 04.04.24

прийнята до друку 05.04.24



**SNIJDERS BLOK-CAMPEAU SYNDROME:  
A NOVEL NEURODEVELOPMENTAL GENETIC DISORDER****O. Yushchuk\*, I. Ruda, V. Fedorenko***Ivan Franko National University of Lviv  
4, Hrushevskiyi St., Lviv 79005, Ukraine**\*e-mail: oleksandr.yushchuk@lnu.edu.ua*

Snijders Blok-Campeau syndrome is a recently discovered genetic disorder characterized by childhood apraxia of speech, delays in intellectual development, and a plethora of other neurodevelopmental disorders (e.g., vision disorders, muscle atony, etc.). In most cases, Snijders Blok-Campeau syndrome results from *de novo* mutations in the *CHD3* gene, which encodes chromodomain-helicase-DNA-binding protein 3 (CHD3). However, the literature also describes cases of inherited mutations in *CHD3*. In these cases, heterozygous parents carrying a mutant variant in the *CHD3* gene may lack features of Snijders Blok-Campeau syndrome or exhibit a mild manifestation of the syndrome, while their offspring, carrying the same *CHD3* mutations in heterozygous form, exhibit a complete set of features of Snijders Blok-Campeau syndrome. This phenomenon has yet to be clearly explained. Only two cases of Snijders Blok-Campeau syndrome caused by homozygous *CHD3* mutations have been described in the literature. Notably, the majority of described mutations in *CHD3* are point missense mutations. CHD3 is a chromatin remodeling protein and a crucial component of the nucleosome remodeling and deacetylase (NuRD) complex, which is important for gene regulation during brain development. The two-domain region of CHD3 with ATP-dependent helicase activity is the most important part of the protein. Although the majority of mutations causing Snijders Blok-Campeau syndrome are found in the part of *CHD3* encoding this region with ATP-dependent helicase activity, it has been impossible to draw a clear correlation between the localization of the mutations and the severity of the phenotype. To date, no documented cases of Snijders Blok-Campeau syndrome have been reported in Ukraine. In this work, we aim to provide a comprehensive review of the features of Snijders Blok-Campeau syndrome to facilitate identification and genetic diagnostics of the syndrome.

*Keywords:* Snijders Blok-Campeau syndrome, genetic disorder, *CHD3*, chromodomain-helicase-DNA-binding protein 3