CRBN генийн 1274 C>T мутацийг оюуны хомсдолтой харьцуулан судалсан дүн

М.Номундарь[1], Т.Сувд[2], Б.Хонгорзул[2,5], Н.Цэвэлмаа[2], Ц.Ануужин[2], Б.Мөнхцэцэг[1], Ц.Алтансүх[1], Г.Эрдэнэтуяа[6], Д.Бямбасүрэн[7], З.Хишигсүрэн[8], Д.Оюунсүрэн[8], Д.Мягмарцэрэн[9], Ө.Цолмон[10], Т.Ганцэцэг[8], М.Пүрэвдорж[1], Э.Отгонцэцэг[1], Т.Балжинням[1], Н.Бат-Эрдэнэ[10], Ц.Сумьяа[10], С.Оргилсайхан[11], Б.Цэрэн-Очир[7], Б.Батхүү[9], О.Туул[7], Б.Дамдиндорж[4], Н.Хүрэлбаатар[4], Ч.Баттогтох[2,3], Ж.Сарантуяа[1,2]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Молекул биологи-Удамзүйн тэнхим,
[2]АШУҮИС, Био-Анагаахын хүрээлэн,
[3]АШУҮИС, Био-АС, Бичил амь судлал, Халдварын сэргийлэлт хяналтын тэнхим,
[4]АШУҮИС, Био-АС, Физиологийн тэнхим,
[5]АШУҮИС, Био-АС, Гистологийн тэнхим,
[6]АШУҮИС, АУС, Хүүхдийн анагаахын тэнхим,
[7]АШУҮИС, АУС, Мэдрэлийн тэнхим,
[8]АШУҮИС, АУС, Сэтгэцийн эрүүл мэнд судлалын тэнхим,
[9]АШУҮИС, АУС, Өрхийн анагаах ухааны тэнхим,
[10]АШУҮИС, АУС, Зүрх судлалын тэнхим,
[11]АШУҮИС, Говь-Алтай аймаг дахь салбар АУС
Цахим шуудан: nomundari.m@mnums.edu.mn, Утас:95159655

Түлхүүр үг:

Убиквитин
Bkca суваг
R419X мутаци

Товч утга:

Үндэслэл: Судлаачдын тогтоосноор оюуны хомсдол нь дэлхийн нийт хүн амын 1-3 хувийг эзэлдэг. Оношлоход хүнд, эмчилгээ хомс ба эмнэлзүйн илрэлээс хамааран насан туршид хараа хяналт тавих шаардлага гардаг зэрэг эрүүл мэндийн болон нийгмийн тулгамдаж буй асуудлын нэг юм. Судлаачид удамшлын гаралтай шалтгааныг зарим генийн мутацитай холбон тайлбарладгаас *CRBN* генийн 1274 C>T мутацийг оюуны хомсдол үүсэх эмгэг жамд оролцдог болохыг тогтоосон байдаг. Монгол улсад хийгдсэн судалгаа хомс байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо. **Зорилго:** *CRBN* генийн 1274 C>T цэгэн мутацийг оюуны хомсдолтой холбон судлах. **Арга, аргачлал:** Бид энэхүү судалгааг аналитик судалгааны агшингийн загвараар хийж гүйцэтгэв. Судалгаанд нийт 315 хүнийг хамруулсан. Судалгаанд оролцогчдын цусны шинжлэгдэхүүнээс геномын ДНХ-ийг ялган, бай дараалллыг ПГУ аргаар олшруулсан. R419X мутацийг огтлогдсон хэрчмийн уртын полиморфизмын аргаар илрүүлсэн. Мутацийг шинжлэгдхүүнд нуклеотидын дараалал тогтоох аргаар баталгаажуулсан. Статистик боловсруулалтыг Microsoft Excel, SnapGene программуудыг ашиглан гүйцэтгэсэн. **Үр дүн:** Судалгаанд нийт 154 гэр бүлийн 315 хүн хамрагдсан ба үүнээс 61% нь эмэгтэй (n=192), 39% нь эрэгтэй (n=123), дундаж нас нь 38.55±18.55 жил байв. Судалгаанд оролцогчдын 219 нь хам шинжийн бус буюу зөвхөн оюуны хомсдол илэрсэн бол 96 нь хам шинжийн оюуны хомсдолтой байсан. Оюуны хомсдолыг хүндийн зэргээр ангилан үзэхэд F70 бүлгийн 226, F71 бүлгийн 54, F72 бүлгийн 22, F73 бүлгийн 13 оролцогч тус тус байсан ба зөвхөн оюуны хомсдол илэрсэн тохиолдолд нийт оролцогчийн 63.47% (n=139) нь хөнгөн, 21% (n=46) нь хүндэвтэр, 7.76% (n=17) нь хүнд, 7.76% (n=17) нь оюуны гүнзгий сааталтай, хам шинж илэрсэн нийт оролцогчдын 77.08% (n=74) нь хөнгөн, 9.38% (n=9) нь хүндэвтэр, 5.2% (n=5) нь хүнд, 8.33% (n=8) нь гүнзгий хэлбэрийн оюуны хомсдолтой байгаа нь тус тус тодорхойлогдлоо. Судалгаанд оролцогчдын дунд *CRBN* генийн 1274 C>T цэгэн мутаци илэрсэнгүй. **Дүгнэлт:** *CRBN* генийн 1274 C>T цэгэн мутаци илрээгүй нь Монгол оронд оюуны хомсдолтой хүн амын дунд *CRBN* генийн 1274 C>T мутацийн тархалт ховор байх боломжтойг харуулж байна.

Үндэслэл: Танин мэдэх, оюун сэтгэхүйн хөгжлийн хоцрогдол давамгайлсан сэтгэцийн дутуу хөгжил бүхий эмнэлзүйтэй, даамжирдаггүй явцтай, янз бүрийн шалтгаантай бүлэг эмгэгүүдийг оюуны хомсдол гэж судлаачид тодорхойлсон байдаг.[1] 1992 онд ДЭМБ-аас оюуны хомсдолыг оношлох, ялган оношлох эмнэлзүйн багц шалгуур үзүүлэлтүүдийг нарийвчлан боловсруулж тухайн улс үндэстний сэтгэц оюуны хөгжлийн унаган төрх шинжийг өөрийн соёл иргэншилтэй уялдуулан үнэлж эмнэлзүйн онцлогийг нь тодорхойлох аргазүйг зөвлөсөн. Манай улсад оюуны хомсдолтой хүүхдүүдийн оюуны ерөнхий коэффициентын дундаж 55.9+10.14 байдаг ба эдгээр хүүхдийн 95% нь IQ=66.04% буюу 70% дотор багтаж байна. Тархалтын түвшингээр нь авч үзвэл оюуны хомсдол өвчин нь 1000 хүн тутамд 7.26 ноогддог.

Оюуны хомсдол нь бага насанд эхэлдэг мэдрэл хөгжлийн эмгэг бөгөөд оюун ухаан, дасан зохицох чадварын аль алиных нь хязгаарлалтаар тодорхойлогддог.[2] Дасан зохицох гурван чиглэлийн (нийгмийн харилцаа, сэтгэн бодох чадвар, биеэ авч явах чадвар) дор хаяж нэг нь янз бүрийн хүндийн зэрэгтэй байдаг байна. Орчиндоо дасах чадварын бууралтаар нь оюуны хомсдолын хүндийн зэргийг үнэлдэг.[3]

Нийт хүн амын дунд оюуны хомсдолын тархалт ойролцоогоор 1 хувь байна. Ихэнх тохиолдолд хөнгөн байх ба оюуны хомсдолын шалтгаанууд нь өргөн цар хүрээтэй бөгөөд тархины хөгжил, түүний үйл ажиллагаанд саад учруулснаар тохиолддог. Оюуны хомсдолын мэдэгдэж буй шалтгаануудын дийлэнх нь генетикийн[4] шалтгаантай байдаг бөгөөд цөөн тооны тохиолдолд тератоген, хорт бодис, халдвар, гэмтэл, төрөлхийн асфикси, хоол тэжээлийн дутагдал зэрэг олдмол шалтгаантай байдаг.[5] Хам шинжийн бус оюуны хомсдолыг үүсгэж буй гол шалтгаан нь *CRBN* генийн мутациас үүсгэж байна хэмээн тодорхойлж байгаа тул уг генийн мутацийг илрүүлэх нь чухал юм.[6]

CRBN ген нь 3р26 локуст байрлаж 442 аминхүчил бүхий cereblon уургийг үүсгэдэг. 81-317 аминхүчлийн дараалал нь Lon протеазын уургийн бүлд хамаарах уургийг кодолдог бол 339-418 аминхүчлийн дараалал нь убиквитинжуулах домэйн, 419-442 нь убиквитинийг дарангуйлах домэйнээс бүрдэнэ.[7] *CRBN* нь Cullin 4-RING ubiquitin ligase (CRL4) бүрдлийн субстратын рецептороор ажилладаг. CRL4 нь CUL4A эсвэл CUL4B, DDB1 (damage-specific DNA-binding protein 1) болон RING хуруу уураг ROC1-аас бүрддэг ба DDB1 нь damage-specific DNA-binding protein 2 (DDB2) ба VS5 V зэрэг төрөл бүрийн субстратын рецепторуудтай харилцан үйлчилдэг. Эдгээр субстратын рецептор бүр нь CRL4 бүрдлийг өөр өөр зорилтот уурагтай холбогдоход тусалдаг бөгөөд Ubiquitin нь E2 ubiquitin-conjugating ферментээс бай уураг руу шилжсэнээр тухайн уургийн убиквитинжуулж бай уургийг задалдаг.[8] Энэ нь Са хамааралт К-ын том сувгийн хамт нейронд байрлах ба BKCa сувгийн гадаргуугийн экспрессийг зохицуулах, BKCa сувгийн ионы зохицуулгад оролцдог. BKCa нь 2 изоформтой ба эдгээр нь их тархины гадаргуу болон гиппокампд экспресслэгддэг бөгөөд Са мэдрэг байдлыг нэмэгдүүлж эсийн сэрэл дамжих хурдыг ихэсгэн сэрлийн идэвхгүйжлийг бууруулснаар хөврөл болон нярайн үед уураг тархины ялгаран хөгжлийг дэмждэг. Bkca сувгийн энэ вариацууд нь хөврөлийн үед 5 дахин илүү байдаг байна.[9]

CRBN генийн 1274 C>T цэгэн мутаци нь 419 дахь аминхүчлийн дараалалд байрлах арганинийг зогс кодоноор сольсноор С-төгсгөлийн 24 аминхүчил алдагдаж cereblon уургийн ауто-убиквитинжуулах процессыг идэвхжүүлдэг. Ингэснээр тухайн уургийн задрал ихсэж эсэд cereblon дутагдсанаар BKca сувгийн зохицуулга алдагдаж их тархины нейроны сэрэл дамжилт удааширдаг. Удааширсан сэрэл дамжилтын үр дүнд хөврөлийн тархины хөгжил удааширч өсөлтийн хоцрогдолд ордог.[10] Монгол улсад хийгдсэн судалгаа хомс байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: *CRBN* генийн 1274 C>T цэгэн мутацийг оюуны хомсдолтой холбон судлах.

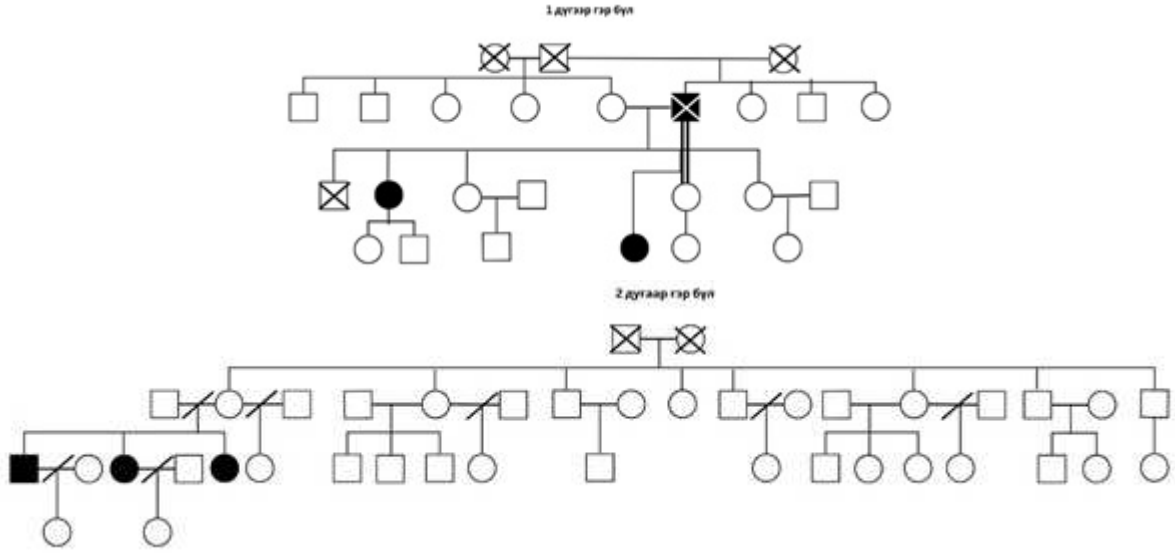
Арга, аргачлал: Судалгаанд АШУҮИС-ийн Шинжлэх ухаан технологийг дэмжих сангийн санхүүжилттэй төслийн хүрээнд цуглуулсан 315 хүний эмнэлзүйн үзлэгийн мэдээлэл, цусны шинжлэгдэхүүнийг ашиглан гүйцэтгэсэн. Судалгааны ажлыг эхлүүлэх ёс зүйн зөвшөөрлийг АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны хурлаар (хурлын тэмдэглэл: №./Д/2023.03-09) хэлэлцүүлэн, ёс зүйн зөвшөөрөл авч ажилласан. Нарийн мэргэжлийн эмчийн оношилгооны дагуу IQ түвшин 70-аас бага, жирэмсний явцад ямар нэгэн халдварт өвчнөөр өвчилж байгаагүй, хордоогүй, осол гэмтэлд өртөөгүй хүмүүсийг хамруулсан ба судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийг нарийн мэргэжлийн сэтгэцийн эмч үзэж ICD-10 өвчний олон улсын ангиллаар F70, F71, F72, F73, F78, F79 оношлогдсон оролцогчдыг сонгон авсан.

Судалгаанд оролцогчдын захын венийн судаснаас 7 мл цусны дээжийг EDTA-тай вакум хуруу шилэнд авсны дараа 2000 эрг/мин хурдаар 10 минутын турш эргүүлж цагаан эс агуулсан хэсгийг ялган авсан. “Qiagen Blood mini kit” цомог ашиглан геномын ДНХ-ийг ялган, 15 нг/мкл болтол шингэлэн, ПГУ-ын аргаар бай дараалыг олшруулсан. *CRBN* генийн дараалыг олшруулахдаа дараах нөхцөлтэйгөөр (эхлэх денатураци шат 95°C 5 мин, денатураци 95°C 45 сек, праймер холбогдох 43°C 45 сек, уртсах 72°C 45 сек, нийт 35 цикл, төгсгөлийн шат 72°C 7мин) R419X мутацид өвөрмөц праймер (F: 5’ATA TGA TAG GCT TGG AGT AC 3’, R: 5’ACT TAG GTA TGT ATC AGA GG 3’) ашиглан гүйцэтгэсэн. R419X мутацийг огтлогдсон хэрчмийн уртын полиморфизм аргаар HpyCH4IV рестрикцийн эсгэгээр зүсэж, 3%-ийн агарозын гельд гүйлгэж илрүүлсэн.[11]

Огтлогдсон хэрчмийн уртын полиморфизмын үр дүнг батлахын тулд 3 шинжлэгдэхүүнийг түүврийн аргаар сонгон нуклеотидын дараалал тогтоох шинжилгээг хийсэн (Занааспекс ХХК). Уг шинжилгээгээр *CRBN* генийн 11 экзоны нуклеотидын дараалыг тодорхойлсон. Судалгааны үр дүнгийн анализыг SnapGene программ ашиглан гүйцэтгэсэн.

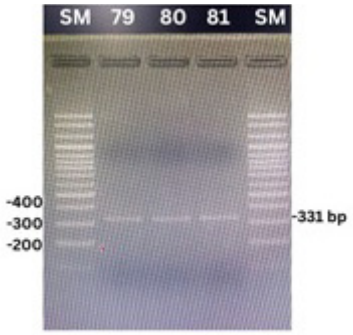
Үр дүн: Судалгаанд нийт 154 гэр бүлийн 315 хүн

хамрагдсан ба үүнээс 61% нь эмэгтэй (n=192), 39% нь эрэгтэй (n=123), дундаж нас нь 38.55±18.55 жил байв. Судалгаанд оролцогчдын 219 нь хам шинжийн бус буюу зөвхөн оюуны хомсдол илэрсэн бол 96 нь хам шинжийн оюуны хомсдолтой байв. Оюуны хомсдолыг хүндийн зэргээр ангилан үзэхэд F70 бүлгийн 226, F71 бүлгийн 54, F72 бүлгийн 22, F73 бүлгийн 13 оролцогч тус тус байсан ба зөвхөн оюуны хомсдол илэрсэн тохиолдолд нийт оролцогчийн 63,47% (n=139) хөнгөн, 21% (n=46) нь хүндэвтэр, 7.76% (n=17) нь хүнд, 7.76% (n=17) нь оюуны гүнзгий сааталтай, хам шинж илэрсэн нийт оролцогчдын 77.08% (n=74) нь хөнгөн, 9.38% (n=9) нь хүндэвтэр, 5.2% (n=5) нь хүнд, 8.33% (n=8) нь гүнзгий хэлбэрийн оюуны хомсдол байгаа нь тус тус тодорхойлогдов. Нийт оролцогчдоос 10 гэр бүлийг сонгон клиник генеалогийн аргаар шинжилсэн ба дараах 2 гэр бүлд оюуны хомсдол аутосомын рецессив хэлбэрээр удамшсан байв. (Зураг 1)



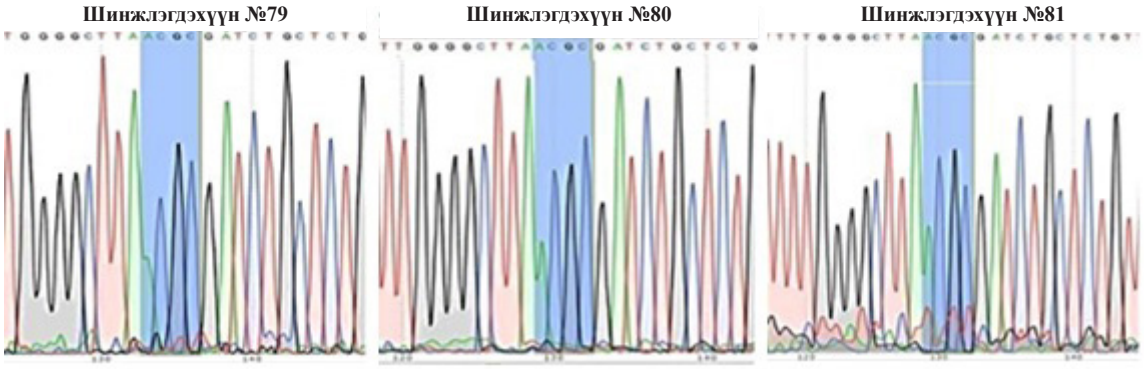
Зураг 1. Аутосомын ноёлогдогчоор удамшсан гэр бүлийн удамзүйн зураг

CRBN генийн 11 дүгээр экзоныг ПГУ-ын аргаар олшруулахад 331 хн-н дараалалтай ПГУ-н бүтээгдэхүүн үүссэн. ПГУ-ын бүтээгдэхүүнийг HpyCH4IV энзим нь CC буюу гомозигот генотиптэй тохиолдолд зүсэхгүй зөвхөн 331хн-н урттай 1 хэрчим, TT буюу гомозигот генотиптэй тохиолдолд зүсэж 167, 164 хн-н урттай 1 хэрчим, CT буюу гетерозигот генотиптэй тохиолдолд 167, 164, 331хн-н урттай 2 хэрчим үүсгэдэг ба судалгаанд хамрагдсан нийт 315 хүнд *CRBN* генийн 1274 C>T цэгэн мутаци илрээгүй байв. (Зураг 2)



Зураг 2. ОХУП-ийн аргаар зүссэний дараах үр дүн
Тайлбар: ПГУ-н бүтээгдэхүүнүүд зүсэгдээгүй (CC генотип) байна.
SM-Хэмжээ тогтоогуур Bp-хос нуклеотид

Нуклеотидын дараалал тогтоох шинжилгээг хийж *CRBN* генийн 11 дэх экзоны дарааллыг бүрэн уншуулж баталгаажуулав. Шинжилгээгээр дүгнэхэд судалгаанд хамрагсдад CC-гомозигот генотип илэрч байна. (Зураг 3)



Зураг 3. *CRBN* генийн бай дарааллыг нуклеотидын дарааллаар тодорхойлсон дүн.
Тайлбар: Шинжлэгдэхүүн №79- гомозигот CC, Шинжлэгдэхүүн №80- гомозигот CC, Шинжлэгдэхүүн №81- гомозигот CC илэрсэн дүн.

Хэлцэмж: Оюуны хомсдолын генетик шалтгаан нь өргөн хүрээтэй, одоог хүртэл бүрэн судлагдаагүй ба одоогоор нийт оюуны хомсдолын генетик шалтгааны 50 хувийг олж тогтоосон байна. Хам шинжийн бус аутосомын рецессив хэлбэрээр удамшдаг оюуны хомсдолыг *PRSS12, CRBN, CC2D1A* генийн мутациуд зонхилон үүсгэх ба тархалтын хувьд цус ойртолттой бүс нутгууд болох Пакистан, Арабын улсуудад өндөр байна.[12-14] Америк болон Европын хөгжингүй орнуудын хувьд генетикийн шалтгаант оюуны хомсдолыг Next generation DNA sequencing аргаар оношилдог бол Монгол улсын нөхцөлд ОХУП-ын аргыг ашиглаж байгаа билээ.[15]

CRBN генийн 1274 C>T мутаци нь Higgins (2007) нарын Герман гаралтай 10 үеийн 10 гэр бүл, Sheereen (2016) нарын Саудын Арабын 5-н үеийн гэр бүлийн 5 оюуны хомсдолтой гишүүдийг хамруулсан судалгаанд илэрсэн хэдий ч өөр бүс нутгуудад энэ мутацийн тархалт одоогоор бүртгэгдээгүй.[16] Бидний судалгааны үр дүнгээр *CRBN* генийн мутаци оюуны хомсдолтой хүмүүсийн дунд илэрсэнгүй. Энэ нь Монгол улсад генетикийн шилжилт, популяцийн тусгаарлалт, түүхэн шилжилт хөдөлгөөний хэв маяг нь генетикийн хувилбаруудын тархалтад нөлөөлж байгааг илтгэж байна. Мөн энэ мутацийг илрүүлэх арга аргачлал бүрэн суурилсан хэдий ч генетик шинжилгээний аргууд хязгаарлагдмал байгаа нь оюуны хомсдолын генетик шалтгааныг илрүүлэхэд хүндрэл учруулж байгааг дурдах нь зүйтэй. Цаашид оюуны хомсдол үүсгэж буй генийн мутацийг шинэ молекул биологийн технологийн тусламжтай судлах шаардлага гарч байна.

Дүгнэлт: Судалгааны үр дүнд *CRBN* генийн 1274 C>T цэгэн мутаци илрээгүй нь Монгол оронд оюуны хомсдолтой хүн амын дунд *CRBN* генийн 1274 C>T мутацийн тархалт ховор байх боломжтойг харуулж байна.

Ном зүй:

1. *Szymanski L, King BH. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with mental retardation and comorbid mental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1999;38(12 Suppl):5s-31s.*
2. *Moeschler JB, Shevell M. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. Pediatrics. 2014;134(3):e903-918.*
3. *Sagoo GS, Butterworth AS, Sanderson S, Shaw-Smith C, Higgins JP, Burton H. Array CGH in patients with learning disability (mental retardation) and congenital anomalies: updated systematic review and meta-analysis of 19 studies and 13,926 subjects. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2009;11(3):139-146.*
4. *Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. Seminars in pediatric neurology. 2008;15(1):2-9.*
5. *Huang J, Zhu T, Qu Y, Mu D. Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review and Meta-Analysis. PloS one. 2016;11(4):e0153655.*
6. *Higgins JJ, Hao J, Kosofsky BE, Rajadhyaksha AM. Dysregulation of large-conductance Ca2+-activated K+ channel expression in nonsyndromal mental retardation due to a cereblon p.R419X mutation. neurogenetics. 2008;9(3):219-223.*
7. *Papuc SM, Hackmann K, Andrieux J, et al. Microduplications of 3p26.3p26.2 containing CRBN gene in patients with intellectual disability and behavior abnormalities. European journal of medical genetics. 2015;58(5):319-323.*
8. *Sheereen A, Alaamery M, Bawazeer S, Al Yafee Y, Massadeh S, Eyaid W. A missense mutation in the CRBN gene that segregates with intellectual disability and self-mutilating behaviour in a consanguineous Saudi family. Journal of Medical Genetics. 2017.*
9. *Choi TY, Lee SH, Kim YJ, et al. Cereblon Maintains Synaptic and Cognitive Function by Regulating BK Channel. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. 2018;38(14):3571-3583.*
10. *Rajadhyaksha AM, Ra S, Kishinevsky S, et al. Behavioral characterization of cereblon forebrain-specific conditional null mice: a model for human non-syndromic intellectual disability. Behavioural brain research. 2012;226(2):428-434.*
11. *Higgins JJ, Pucilowska J, Lombardi RQ, Rooney JP. A mutation in a novel ATP-dependent Lon protease gene in a kindred with mild mental retardation. Neurology. 2004;63(10):1927-1931.*
12. *Ali Z, Babar ME, Ahmad J, Yousaf MZ, Asif M, Shah SA. Molecular investigation of mental retardation locus gene PRSS12 by linkage analysis. Indian journal of human genetics. 2011;17(2):65-69.*
13. *Davarniya B, Hu H, Kahrizi K, et al. The Role of a Novel TRMT1 Gene Mutation and Rare GRM1 Gene Defect in Intellectual Disability in Two Azeri Families. PloS one. 2015;10(8):e0129631.*
14. *Basel-Vanagaite L. Genetics of autosomal recessive non-syndromic mental retardation: recent advances. Clinical genetics. 2007;72(3):167-174.*
15. *Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. Nature. 2015;519(7542):223-228.*
16. *Khan MA, Khan S, Windpassinger C, Badar M, Nawaz Z, Mohammad RM. The Molecular Genetics of Autosomal Recessive Nonsyndromic Intellectual Disability: a Mutational Continuum and Future Recommendations. Annals of human genetics. 2016;80(6):342-368.*

Correlation between the 1274 C>T point mutation within the *CRBN* gene and Intellectual disability

Nomundari M[1], Suvd T[2], Khongorzul B[2,5], Tsevelmaa N[2], Anujin Ts[2], Munkhtsetseg B[1], Altansukh Ts[1], Erdenetuya G[6], Bayambasuren D[7], Khishigsuren Z[8],Oyunsuren D[8], Myagmarsuren D[9], Tsolmon U[10], Gantsetseg T[8], Purevdorj M[1], Otgontsetseg E[1], Baljinnyam T[1], Bat-Erdene N[10], Sumiyabazar Ts[10], Orgilsaikhan S[11], Tseren-Ochir B[7], Batkhuu B[9], Tuul O[7], Damdindorj B[4], Khurelbaatar N[4], Battogtokh Ch[2,3], Sarantuya J[1,2]

[1]Department of Molecular biology and Genetics, School of Biomedicine, MNUMS
[2]Institude of Biomedical Sciences, MNUMS
[3]Department of Microbiology and Infection Prevention Control, School of Biomedicine, MNUMS
[4]Department of Physiology, School of Biomedicine, MNUMS
[5]Department of Histology, School of Biomedicine, MNUMS
[6]Department of Pediatric, School of Medicine, MNUMS
[7]Department of Neurology, School of Medicine, MNUMS
[8]Department of Mental Health, School of Medicine, MNUMS
[9]Department of Family medicine, School of Medicine, MNUMS
[10]Department of Cardiology, School of Medicine, MNUMS
[11]Gobi-Altai Medical school, MNUMS
E-mail: nomundari.m@mnums.edu.mn, Tel:+976-95159655

Background: Mental retardation, impacting approximately 1-3% of the global populace, stands as a significant medical and societal challenge due to its intricate diagnosis, limited treatment options, and the necessity for continual care throughout an individual's lifespan. Investigative efforts have revealed the contributory role of specific genetic mutations in the etiology of this condition. Notably, research has identified the 1274 C>T mutation within the *CRBN* gene as a pertinent factor implicated in the pathogenesis of mental retardation.
Aim: This study aims to explore the potential association between 1274 C>T mutations in the *CRBN* gene and mental retardation.
Materials and Methods: Blood samples from 315 individuals were utilized for DNA extraction and subsequent PCR analysis. The PCR products underwent restriction fragment length polymorphism analysis for the R419X mutation, with validation by Sanger sequencing.
Results: This study involved a sample comprising 315 individuals from 154 families, with a gender distribution of 61% women (n=192) and 39% men (n=123), and an average age of 38.55±18.55 years. Among the participants, 219 presented non-syndromic intellectual disability, while 96 exhibited syndromic intellectual disability. Within the syndromic group, 226 participants fell under F70, 54 under F71, 22 under F72, and 13 under F73 diagnostic categories. The majority (77.08%, n=74) of individuals with syndromic intellectual disability exhibited mild, while 9.38% (n=9) showed moderate, 5.2% (n=5) presented severe, and 8.33% (n=8) had profound mental retardation. In the non-syndromic group, 63.47% (n=139) displayed mild, 21% (n=46) exhibited moderate, 7.76% (n=17) presented severe, and 7.76% (n=17) had profound mental retardation. Notably, none of the 315 participants had the 1274 C>T missence mutations in the *CRBN* gene.
Conclusions: The findings of this study reveal the absence of the 1274 C>T point mutation within the *CRBN* gene. This suggests a potential rarity in the distribution of the 1274 C>T mutation among individuals diagnosed with mental retardation within the Mongolian population.

Keywords: Ubiquitin, Bkca channel, R419X mutation