

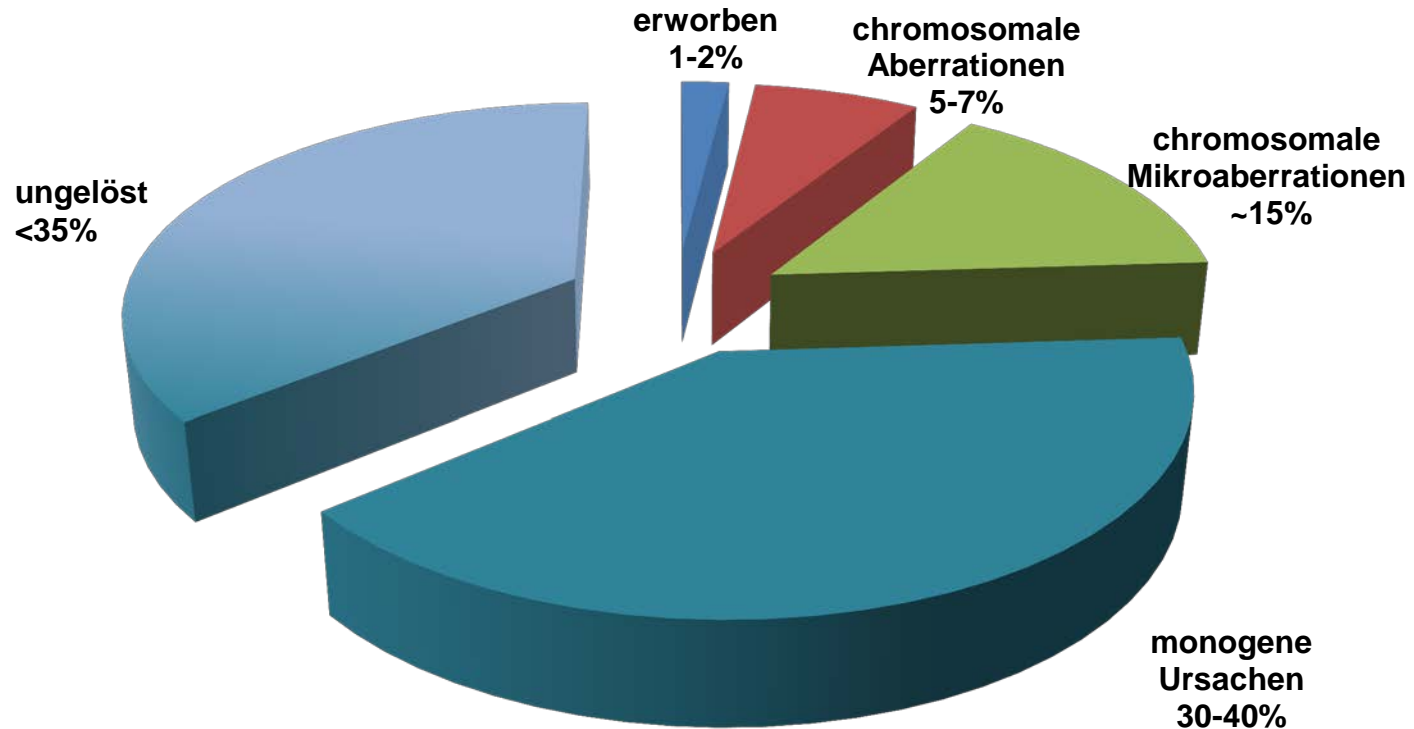
Genetik bei geistiger Behinderung im Erwachsenenalter: Indikation und therapeutische Konsequenz

Prof. Dr. Dr. med. Christiane Zweier
Humangenetisches Institut Erlangen



FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG
MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Genetische Heterogenität von Entwicklungsstörungen



Februar 2018: > 1000 Gene,
>770 Kandidatengene

SysID Datenbank: <http://sysid.cmbi.umcn.nl/>



SysID database

Search by gene symbol, entrez id, fbnr or cg number (e.g. ABCD1)

Browse table ▾

Disease info

Gene symbol	Entrez id	Gene group	Inheritance pattern	Inheritance type	Main class	Accompanying phenotype	Limited confidence criterion	Sysic yes no	Disease subtype	Alter name	Omim disease	Haplo	Clinical synopsis
GPM6A	2823	ID ...					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>	
ABCC9	10060	ID ...	Mendelian autosomal	dominant	4	F, S, U, V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CANTU SYNDROME	H...	239850	<input type="checkbox"/>	congenital hypertrichosis, neonatal macrosomia, distinct osteochondrodysplasia, cardi...
ABCC9	10060	ID ...	Mendelian autosomal	dominant			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	CARDIOMYOPATHY, DILATED, 10; CMD10	-	608569	<input type="checkbox"/>	-
ABCC9	10060	ID ...	Mendelian autosomal	dominant			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ATRIAL FIBRILLATION, FAMILIAL, 12; AFB12	-	614050	<input type="checkbox"/>	-
ABCD1	215	ID ...	Mendelian X-linked	not sure	8a, 8b	G, H, K, L2, M, P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ADRENOLEUKODYSTROPHY; ALD	A...	300100	<input type="checkbox"/>	affects nervous system white matter and adrenal cortex, abnormal VLCFA levels; childh...
ABCD4	5826	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	5	M, R	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	METHYLMALONIC ACIDURIA AND HOMOCYSTINURIA, CBL...	-	614857	<input type="checkbox"/>	2 patients, poor feeding, respiratory distress, hypotonia, lethargy, breathin anomalies; b...
ABHD5	51099	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	8a	M, Q, S	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	CHANARIN-DORFMAN SYNDROME; CDS	-	275630	<input type="checkbox"/>	nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma, congenital ichthyosis, hepatospleno...
ACAD9	28976	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	8b	C, H, M, Q	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	ACAD9 DEFICIENCY	-	611126	<input type="checkbox"/>	complex 1 deficiency, liver disease, encephalopathy, cardiomyopathy, neurologic dysf...
ACO2	50	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	2	E, G, H, L2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	INFANTILE CEREBELLAR-RETINAL DEGENERATION; ICRD	-	614559	<input type="checkbox"/>	4 adult patients: neurological manifestations (seizures, memory problems, psychiatric ...
ACOX1	51	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	8b	C, E, G, H, L2, M	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	PEROXISOMAL ACYL-COA OXIDASE DEFICIENCY	S...	264470	<input type="checkbox"/>	hypotonia, seizures, loss of skills, visual and hearing impairment, ID, mean age of deat...
ACSF3	197322	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	8b	G, H, M	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	COMBINED MALONIC AND METHYLMALONIC ACIDURIA; C...	-	614265	<input type="checkbox"/>	4 adult patients: neurological manifestations (seizures, memory problems, psychiatric ...
ACSL4	2182	ID ...	Mendelian X-linked	recessive	6		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	MENTAL RETARDATION, X-LINKED 63; MRX63	-	300387	<input type="checkbox"/>	unspecific ID, 2 families moderate to severe ID, 1 family mild to moderate ID
ACTB	60	ID ...	Mendelian autosomal	dominant	1	A, B, E, L1, T, Ub	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	BARAITSER-WINTER SYNDROME 1; BRWS1	IR...	243310	<input type="checkbox"/>	brain malformation, coloboma, ptosis, trigonocephaly, seizures, hearing loss, short stat...
ACTB	60	ID ...	Mendelian autosomal	dominant	7		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	DYSTONIA, JUVENILE-ONSET	-	607371	<input type="checkbox"/>	2 twins: progressive, dopa-unresponsive generalized dystonia, cleft lip and palate, sma...
ACTG1	71	ID ...	Mendelian autosomal	dominant	1	A, B, E, L1, T, Ub	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	BARAITSER-WINTER SYNDROME 2; BRWS2	-	614583	<input type="checkbox"/>	brain malformation, coloboma, ptosis, trigonocephaly, seizures, hearing loss, short stat...
ACTG1	71	ID ...	Mendelian autosomal	dominant			<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	DEAFNESS, AUTOSOMAL DOMINANT 20; DFNA20	D...	604717	<input type="checkbox"/>	-
ACVR1	90	ID ...	Mendelian autosomal	dominant	7	A, Ub	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA; FOP	-	135100	<input type="checkbox"/>	skeletal malformations, progressive extraskeletal ossification, mild cognitive deficits or ...
ADAR	103	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	2, 8b	(C), I, L2	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	ACARDI-GOUTIERES SYNDROME 6; AGS6	-	615010	<input type="checkbox"/>	early-onset encephalopathy (at <18 months of age), intracranial calcification with or with...
ADAR	103	ID ...	Mendelian autosomal	dominant			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	DYSCHROMATOSIS SYMMETRICA HEREDITARIA 1	D...	127400	<input checked="" type="checkbox"/>	hyperpigmented and hypopigmented macules on the face and dorsal aspects of the ext...
ADCK3	56997	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	8b	C, E, G, H, L2, ...	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	COENZYME Q10 DEFICIENCY, PRIMARY, 4; COQ10D4	S...	612016	<input type="checkbox"/>	encephalomyopathic form with seizures and ataxia; multisystem infantile form with enc...
ADSL	158	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	5	E, M, P	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	ADENYLOSUCCINASE DEFICIENCY	A...	103050	<input type="checkbox"/>	variable, 1 patient had fatal neonatal course, 4 had severe phenotype with intractable se...
AFF2	2334	ID ...	Mendelian X-linked	not sure	6	P	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	MENTAL RETARDATION, X-LINKED, ASSOCIATED WITH FR...	F...	309548	<input type="checkbox"/>	non-syndromic, mild to moderate ID, associated with learning difficulties, communicati...
AGA	175	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	8b	(C), G, H, M, (S)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	ASPARTYLGLUCOSAMINURIA; AGU	-	208400	<input type="checkbox"/>	progressive ID from early childhood with minor connective tissue changes and prematu...
AGPAT2	10555	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	8a	K, M, Q	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	LIPODYSTROPHY, CONGENITAL GENERALIZED, TYPE 1; ...	B...	608594	<input type="checkbox"/>	lipoatrophy, hepatomegaly, elevated triglycerides, insulin resistance, cardiomyopathy, ID...
AGTR2	186	ID ...	Mendelian X-linked	recessive	3	E, (P)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	MENTAL RETARDATION, X-LINKED 88; MRX88	-	300852	<input type="checkbox"/>	moderate to severe ID, epilepsy, 2 of 9 patients autistic
AHCY	191	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	5	H, (L2), M, (Q)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	HYPERMETHIONINEMIA WITH S-ADENOSYLHOMOCYSTEI...	-	613752	<input type="checkbox"/>	myopathy, delayed development, elevated metabolites in plasma, hypotonia, sluggishn...
AHI1	54806	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	4	H, L1, O, T, W	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	JOUBERT SYNDROME 3; JBTS3	-	608829	<input type="checkbox"/>	distinctive cerebellar and brainstem malformation, molar tooth sign, hypotonia, episod...
AIFM1	9131	ID ...	Mendelian X-linked	not sure	8b	C, E, G, H, L2, M	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	COMBINED OXIDATIVE PHOSPHORYLATION DEFICIENCY ...	E...	300816	<input type="checkbox"/>	2 patients, early onset neurodegenerative disorder, psychomotor delay, involuntary mov...
AIFM1	9131	ID ...	Mendelian X-linked	not sure	5	G, H	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	COWCHOCK SYNDROME; COWCK	C...	310490	<input type="checkbox"/>	early childhood onset, slowly progressive axonal sensorimotor neuropathy, some patie...
AIMP1	9255	ID ...	Mendelian autosomal	recessive	2	B, G, H, L2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	LEUKODYSTROPHY, HYPOMYELINATING, 3; HLD3	-	260600	<input type="checkbox"/>	1 family, severe neurologic disorder, global developmental delay, lack of development, l...

Human genes: 1099 Diseases: 1183

Februar 2018: 1095 MR-Gene and 778 publizierte Kandidatengene

Heterogenität der Entwicklungsstörungen

- derzeit 1095 monogene Ursachen für geistige Behinderung
 - 679 autosomal-rezessiv
 - 302 autosomal-dominant (v.a. Neumutationen)
 - 121 X-gebunden

- 450 MRT Auffälligkeiten (strukturell 178, andere 283)
- 424 Epilepsie
- 313 Mikrozephalie
- 202 Regression/Krankheitsprogression
- 214 Verhaltensauffälligkeiten
- 104 Herzfehler

Diagnostische Strategien bei geistiger Behinderung

- Chromosomen, Array
 - → ca. 20%
- Gezieltes Sequenzieren einzelner Gene bei spezifischem Verdacht
 - → <5%
- Next-Generation-Sequencing Panel
 - Derzeit 25 kb: würde nur die 5 häufigsten MR-Gene einschließen
- (Trio) Exom-Sequenzierung
 - → Detektionsrate >40% (DDD Studie, Nature, 2017; eigene Erfahrung)
 - Trio (Vererbungsmuster als Filter, v.a. Neumutationen)
 - Einzelexome (Gen- oder Variantenliste als Filter, ggf. danach Testung der Eltern)
- Genom-Sequenzierung
 - Gleichmäßigere Abdeckung des Exoms
 - bessere Erfassung von Kopienzahlveränderungen und strukturellen Aberrationen
 - Erfassung Varianten in nicht-kodierenden Bereichen

Nutzen einer Diagnose

- Ursache
- Bessere Aussagen über Prognose
- Wiederholungsrisiko
 - Neumutation oder vererbt
 - Ggf. gezielte Pränataldiagnostik
- Keine weitere Ursachensuche notwendig
- **Spezifische Vorsorgemaßnahmen und Kontrolluntersuchungen**
- evtl. bessere Hilfsmittelversorgung und Förderung
- Konsequenzen für spezifischere Behandlung, insbesondere bei Antiepileptika

Pitt-Hopkins-Syndrom

- Schwere MR, i.d.R. nonverbal
- Krampfanfälle 40-50%
- (sek.) Mikrozephalie 10-65%
- Episod. Hyperventilation (55%)
- Frühe und schwere Myopie
- Obstipation
- → *de novo* Mutationen in TCF4

Borjeson-Forssman-Lehmann-Syndrom (PHF6)

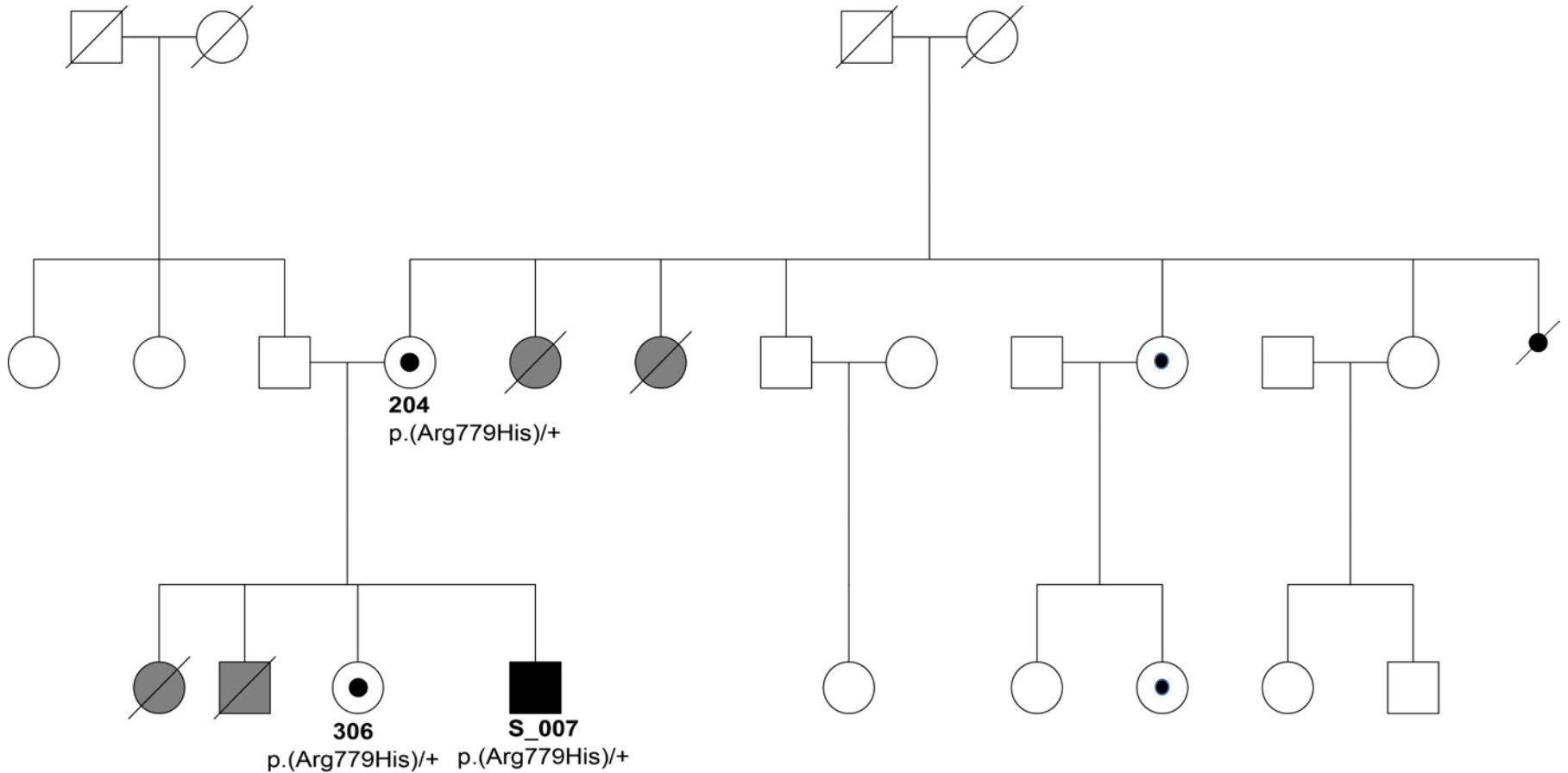
- Moderate MR
- Faziale Dysmorphien
- Streifige Hyperpigmentierung
- Auffällige Zahnform
- Fingerdeformitäten
- Zwei Erwachsene: früher Zahnverlust,
Oligo- oder Amenorrhoe,
Epilepsie und MRT-Auffälligkeiten

Aicardi-Goutieres-Syndrom 7

- 1. LJ: Entwicklung unauffällig
- Regression, schwere GB, Spastik
- Episodische Gelenkschwellungen, Sklerenikterus, Hautrötungen
- FA: zwei früh verstorbene Geschwister und Tanten
- Karyotyp, Array, MeCP2 o.B.

→ Exome-Pool-Seq: IFIH1: p.(Arg779His); von gesunder Mutter vererbt

Familie mit IFIH1-Mutation



→ Unvollständige Penetranz
(zwei weitere Familien: Rice et al., Nat Genet, 2014)

Entwicklungsstörung aufgrund einer ARID1B-Mutation

- Laufen mit 27 Monaten
- erste Worte >5 Jahre
- 2-3 Krampfanfälle
- Gaumenspalte
- mit 12 1/2 Jahren:
- Länge <P3, OFC P25-P50
- ca. 100 Einzelwörter, 2-Wort-Sätze
- freundliches Verhalten
- trockene, spröde Haare

ARID1B-Mutationen: Coffin-Siris-Syndrom oder unspezifische Entwicklungsstörung

SWI/SNF-Chromatin-remodelling-Komplex: Rolle bei der Tumorentstehung

ARID1B- Keimbahnmutation und Mosaik-TSC2-Mutation

Sommer 2017: Bauchschmerzen

→ 19 cm großes Angiomyolipom in einer Niere, multiple in der Leber

→ Nephrektomie

→ Schädel-MRT o.B.

→ ARID1B assoziierte Tumoren oder zusätzlich Tuberöse Sklerose??

ARID1B- Keimbahnmutation und Mosaik-TSC2-Mutation

- NGS (zunächst TSC1 und TSC2)
 - Blut
 - Nieren-Tumor
 - Leber-Tumor
 - o.B.
 - Mutation in TSC2 (~70% der Reads)
 - Mutation in TSC2 (~40% der Reads)

- Fibroblasten *noch ausstehend*
- Gesundes Nierengewebe *noch ausstehend*
- Gesundes Lebergewebe *noch ausstehend*
- Nierentubuluszellen aus Urin *noch ausstehend*

Genetik der geistigen Behinderung: „work in progress“

Bessere Identifizierung und Charakterisierung von Entwicklungsstörungen

- Verknüpfung zwischen Neuropädiatrie und Erwachsenenmedizin
 - Charakterisierung von Krankheitsverläufen im Erwachsenenalter
 - Genetische Diagnostik auch im Erwachsenenalter sinnvoll
- gute Interaktion zwischen Klinik, Diagnostik und Forschung
 - z.B. internationale matchmaking Plattformen (z.B. GeneMatcher)
 - Funktionelle Charakterisierung von Pathomechanismen
 - Internationale Datenbanken (z.B. GenIDA)
 - (Internationale) klinische Leitfäden und Therapie-Empfehlungen

→ Verbesserung der medizinischen Situation