

Syndromtag 2023

der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V.

vom 22.–23. September 2023, Aachen

**Transition und Translation: Aktuelle
Herausforderungen der Klinischen Genetik**

Programm



Tagungsleitung

Prof. Dr. med. Miriam Elbracht
Prof. Dr. med. Ingo Kurth
Institut für Humangenetik und Genommedizin
Uniklinik RWTH Aachen

Tagungsort

Forum M Veranstaltungsforum
Buchkremerstraße 1-7
52062 Aachen
<https://www.mayersche-aachen.de/forum-m>

Tagungsorganisation

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.
GfH-Geschäftsstelle
Lützenstraße 11
10711 Berlin
www.gfhev.de

Website

www.syndromtag.de

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns sehr, Sie und Euch im Herbst nach Aachen zum Syndromtag einladen zu dürfen. Ganz am Rande von Deutschland aber mitten in Europa stellen wir uns vom 22. auf den 23. September 2023 der rasanten Entwicklung unseres Faches. Unter dem Titel: Transition und Translation: Aktuelle Herausforderungen der Klinischen Genetik nehmen wir den steigenden Bedarf unserer Arbeit insbesondere in der Erwachsenenmedizin in den Fokus. Wir sind gefordert, Transitionsprozesse von PatientInnen mit syndromalen und seltenen Erkrankungen aktiv mitzugestalten und hierbei auch die zunehmende Verfügbarkeit neuer Therapieansätze interdisziplinär zu berücksichtigen.

Neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnen z. B. RNA-Therapien mit Antisense-Oligonukleotiden (ASOs). **Professor Rob Collin**, vom Department of Human Genetics and the Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, des Radboud University Medical Center, Nijmegen, ist einer der Direktoren des Dutch Center für RNA Therapeutics und wird im Rahmen eines Festvortrags einen Einblick in die neuesten Entwicklungen auf diesem hochdynamischen Gebiet geben.

Der zweite Festvortrag durch Frau **Professorin Simone Spuler** wird innovative Stammzelltechnologien für regenerative Therapien von Muskelerkrankungen beleuchten. Frau Professorin Spuler leitet eine Arbeitsgruppe zur Muskelforschung und eine Hochschulambulanz am Experimental and Clinical Research Center in Berlin, einer gemeinsamen Einrichtung der Charité und des Max Delbrück Centers.

Gemeinsam ehren wir auch 2023 eine herausragende klinisch-genetische Publikation aus den Jahren 2022 und 2023 mit dem **Frank-Majewski-Preis** und sind für entsprechende Vorschläge dankbar.

Der Tagungsort mitten in der schönen Altstadt von Aachen mit der Nähe zum Dom und zum historischen Rathaus lädt ein sich abends in geselliger Runde auszutauschen und neue Pläne und Ideen zu schmieden.

Wir freuen uns auf Sie und Euch und auf ein Treffen in Aachen

Ihre
Miriam Elbracht und Ingo Kurth

Wir danken unseren Sponsoren für die freundliche Unterstützung!

Erklärung zur Firmen- und Produktneutralität

Hiermit versichern wir, dass die Inhalte und die Darstellung der ärztlichen Fortbildung unabhängig von wirtschaftlichen Interessen Dritter sowie frei von bewerbenden Einflüssen sind und den aktuellen Empfehlungen der Ärztekammer zur ärztlichen Fortbildung entsprechen.

Sponsoren	Firma	Sponsoring-Betrag in €	Leistung
	Alnylam Germany GmbH	1.500 €	Messestand
	AstraZeneca GmbH	1.500 €	Messestand
	projodis GmbH	1.500 €	Messestand
	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	1.500 €	Messestand
	Tecan Deutschland GmbH	1.500 €	Messestand
	Illumina	1.000 €	Frank-Majewski-Preis

Stand: 11.09.2023

Prof. Rob Collin
Radboud University

Prof. Dr. Simone Spuler
Charité Universitätsmedizin Berlin und Max Delbrück Center, Experimental and
Clinical Research Center

Dr. med. Andrea Maier
RWTH Aachen, Universitätsklinikum Aachen

Univ.-Prof. Dr. med. Martin Mücke
RWTH Aachen, Universitätsklinikum Aachen

Ariane Schmetz
Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Humangenetik

Dr. phil. Holm Graeßner, MBA FEAN
Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Seltene Erkrankungen

Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Universitätsklinikum Bonn, Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfu-
sionsmedizin

Univ.-Prof. Dr. med. Julia Stingl
RWTH Aachen, Universitätsklinikum Aachen

Programm

Stand: 21.08.2023

Freitag, 22. September 2023

Ab 15 Uhr	Anreise und Registrierung
Ab 15:45 Uhr	Begrüßung Ingo Kurth
16:00–17:00 Uhr	Festvortrag Vorsitz: Ingo Kurth Research group Genetic therapy for inherited retinal disease <i>Rob Collin</i>
17:00–18:00 Uhr	Festvortrag Vorsitz: Ingo Kurth Precise and highly efficient gene editing of muscular dystrophy causing mutations in primary human muscle stem cell <i>Simone Spuler</i>
18:00–19:00 Uhr	Vortrag: Frank Majewski Preisträger*in Vorsitz: Miriam Elbracht
Ab 19:00 Uhr	Geselliger Abend (kostenpflichtige Veranstaltung)

Samstag, 23. September 2023

09:00–09:30 Uhr	<p>Vorsitz: Cordula Knopp</p> <p>MZEB Struktur – Arbeit – Chancen für Patient*innen mit genetisch-bedingten Störungen <i>Andrea Maier</i></p>
09:30–10:00 Uhr	<p>Vorsitz: Cordula Knopp</p> <p>Gesundheitsrevier.digital – Kurze Wege zur Diagnostik <i>Martin Mücke</i></p>
10:00–10:30 Uhr	<p>Vorsitz: Cordula Knopp</p> <p>Coffin-Siris- und Nicolaides-Baraitser-Syndrom – neue Erkenntnisse zum Phänotyp bei Erwachsenen <i>Ariane Schmetz</i></p>
10:30–11:00 Uhr	<p>Kaffeepause / Besuch der Industrieausstellung</p>
10:15–11:45 Uhr	<p>Vorsitz: Thomas Eggermann</p> <p>Biallelic variants in SPTSSA underlie a complex hereditary spastic paraplegia with organ anomalies and an immune defect <i>Magdeldin Elgizouli</i></p> <p>Gain-of-function variants in KCNQ1 cause maternally inherited gingival overgrowth with or without postnatal growth retardation <i>Tess Holling</i></p> <p>Genombasierte Untersuchungen zur Verbesserung der Präzisionsmedizin (GENOMED) Erste Ergebnisse der Befragung der Patientinnen und Patienten <i>Larissa Mattern</i></p>

	<p>Validierung einer hypomorphen Variante im CDK13-Gen als Ursache einer autosomal-rezessiven Vererbung durch Episignaturbestimmung Jan Fischer</p> <p>Implikation translationaler Daten für individuelle Therapieentscheidungen bei Patienten mit Bloom Syndrom und malignen Neoplasien Marcel Bourgeois</p> <p>Germline C1GALT1C1 Mutation Causes a Multisystem Chaperonopathy with Eculizumab-responsive a-HUS-like nephropathy Florian Erger</p>
12:15–13:15 Uhr	Mittagspause / Besuch der Industrieausstellung
13:30–15:00 Uhr	<p>Session: Translation Vorsitz: Ingo Kurth & Miriam Elbracht</p>
13:30–14:00 Uhr	<p>Mutations-spezifische Therapien für Patienten mit ultraseltenen neurologischen Erkrankungen. Entwicklung und Behandlung im akademischen Kontext. <i>Holm Graeßner</i></p>
14:00–14:30 Uhr	<p>Gentherapie bei Hämophilie <i>Johannes Oldenburg</i></p>
14:30–15:00 Uhr	<p>Pharmakogenetik <i>Julia Stingl</i></p>
15:00 Uhr	Schlussworte

Dr. rer. nat. Frederike L. Harms

Professional experience

Heute: University Medical Center Hamburg-Eppendorf
Institute of Human Genetics, Prof. Dr. Kerstin Kutsche
Current position: Postdoctoral researcher

11/2021: EMBO Laboratory Leadership Workshop, 22 training hours

Course contents: Understanding leadership & management, leadership roles & expectations, impact of organizational context, dealing with values, research integrity, communication skills, emotional intelligence & personality, giving feedback & criticism, team & group development, motivation, problem-solving tools, and self-management

05/2019–03/2020: Maternity leave

07/2015–11/2018: Doctoral thesis: “Identification of novel disease genes for rare Mendelian disorders by next-generation sequencing” Degree: Dr. rer. nat. (summa cum laude)
Supervisor: Prof. Dr. Kerstin Kutsche

Education

10/2013–06/2015: University of Hamburg, Hamburg, Germany
Studies of Molecular Life Science

Degree: Master of Science, final grade: 1.1

Thesis: “The function of alphaPIX as a novel trafficking regulator of the epidermal growth factor receptor”, grade: 1.0

Supervisor: PD Dr. Georg Rosenberger

10/2010–06/2013: University of Bonn, Bonn, Germany
Studies of Molecular Biomedicine

Degree: Bachelor of Science, final grade: 1.5

Thesis: “Determination of the mannose-receptor interacting isoform of CD45”, grade: 1.0

Supervisor: Prof. Dr. Sven Burgdorf

09/2002–06/2009: Domgymnasium Verden, Verden, Germany

Major subjects: Biology, Chemistry

Degree: German Abitur, final grade: 1.2



Der Frank-Majewski-Preis wird verliehen für die Arbeit

Biallelic loss-of-function variants in TBC1D2B cause a neurodevelopmental disorder with seizures and gingival overgrowth

Frederike L. Harms¹, Padmini Parthasarathy², Dennis Zorndt¹, Malik Alawi³, Sigrid Fuchs¹, Benjamin J. Halliday², Colina McKeown⁴, Hugo Sampaio^{5,6}, Natasha Radhakrishnan⁷, Suresh K. Radhakrishnan⁸, Magali Gorce⁹, Benjamin Navet^{10,11}, Alban Ziegler^{10,11}, Rani Sachdev⁴, Stephen P. Robertson², Sheela Nampoothiri¹², Kerstin Kutsche¹

¹Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

²Department of Women's and Children's Health, Dunedin School of Medicine, University of Otago, Dunedin, New Zealand

³Bioinformatics Core, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

⁴Centre for Clinical Genetics, Sydney Children's Hospital, Randwick, NSW, Australia

⁵Department of Women and Children's Health, University of New South Wales, Randwick Campus, Randwick, NSW, Australia

⁶Sydney Children's Hospital, Randwick, NSW, Australia

⁷Department of Ophthalmology, Amrita Institute of Medical Sciences and Research Centre, Cochin, Kerala, India

⁸Department of Neurology, Amrita Institute of Medical Sciences and Research Centre, Cochin, Kerala, India

⁹Department of Metabolic Disease, Children University Hospital, Toulouse, France

¹⁰Department of Biochemistry and Genetics, University Hospital of Angers, Angers, France

¹¹MitoLab, Institut MitoVasc, UMR CNRS6015, INSERM U1083, Angers, France

¹²Department of Pediatric Genetics, Amrita Institute of Medical Sciences and Research Centre, Cochin, Kerala, India

The family of Tre2-Bub2-Cdc16 (TBC)-domain containing GTPase activating proteins (RABGAPs) is not only known as key regulator of RAB GTPase activity but also has GAP-independent functions. Rab GTPases are implicated in membrane trafficking pathways, such as vesicular trafficking. We report biallelic loss-of-function variants in TBC1D2B, encoding a member of the TBC/RABGAP family with yet unknown function, as the underlying cause of cognitive impairment, seizures, and/or gingival overgrowth in three individuals from unrelated families. TBC1D2B messenger RNA amount was drastically reduced, and the protein was absent in fibroblasts of two patients. In immunofluorescence analysis, ectopically expressed TBC1D2B colocalized with vesicles positive for RAB5, a small GTPase orchestrating early endocytic vesicle trafficking. In two independent TBC1D2B CRISPR/Cas9 knockout HeLa cell lines that serve as cellular model of TBC1D2B deficiency, epidermal growth factor internalization was significantly reduced compared with the parental HeLa cell line suggesting a role of TBC1D2B in early endocytosis. Serum deprivation of TBC1D2B-deficient HeLa cell lines caused a decrease in cell viability and an increase in apoptosis. Our data reveal that loss of TBC1D2B causes a neurodevelopmental disorder with gingival overgrowth, possibly by deficits in vesicle trafficking and/or cell survival.

Biallelic variants in SPTSSA underlie a complex hereditary spastic paraplegia with organ anomalies and an immune defect

Magdeldin Elgizouli

Institute of Medical Genetics, University of Zürich, Zürich, Switzerland

Co-Autor/en: Katharina Frischer, Ivan Ivanovski, Angela Bahr, Anita Rauch

Sphingolipidoses are a group of lysosomal storage disorders characterised by deficiency of enzymes involved in sphingolipid (SL) metabolism. These deficiencies mainly impact the neuronal and immune systems and include the well known Gaucher disease, Tay-Sachs disease, and Niemann-Pick disease type A/B.

The gene SPTSSA encodes small subunit A of the enzyme serine palmitoyltransferase that catalyses the rate-limiting step in sphingolipid biosynthesis. Disease causing variants have been recently described in three individuals in three separate families. Two patients had a de novo and one patient had a homozygous variant. The three patients demonstrated a complex form of hereditary spastic paraplegia involving progressive motor and cognitive impairment.

Here we report an adult woman (27 years old) with biallelic variants in SPTSSA and a corresponding phenotype involving failure to thrive and developmental impairment, progressive spastic tetraparesis, medullary cystic disease, hearing loss and delayed puberty. In addition, an immune defect involving a discrete lymphopenia with low CD4 and CD8 T cells and hypogammaglobulinemia with low IgG and IgA levels was noted, however largely asymptomatic. We detail the clinical course of this syndromic multiorgan disorder in comparison with reported cases expanding on the recently outlined phenotype.

Gain-of-function variants in *KCNQ1* cause maternally inherited gingival overgrowth with or without postnatal growth retardation

Tess Holling¹

Co-Autor/en: Christiane K. Bauer², Denise Horn³, Mário Nôro Laço⁴, Ebtesam Abdalla^{5,6}, Omneya Magdy Omar⁷, Malik Alawi⁸ and Kerstin Kutsche¹

¹Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg, Germany

²Department of Cellular and Integrative Physiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg, Germany

³Department of Medical Genetics and Human Genetics, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate

Member of Freie Universität Berlin, Humboldt Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health,

13353 Berlin, Germany

⁴Medical Genetics Unit, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 3004-561 Coimbra, Portugal

⁵Department of Human Genetics, Medical Research Institute, Alexandria University, Alexandria 5422031, Egypt

⁶Genetics Department, Armed Forces College of Medicine (AFCM), Cairo 4460015, Egypt

⁷Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Alexandria University, Alexandria 5422031, Egypt

⁸Bioinformatics Core, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, 20246 Hamburg, Germany

We present two families with similar clinical features and pathogenic variants in *KCNQ1*. The 5-year-old female individual 1 had coarse facial features, progressive gingival overgrowth since early infancy, failure of eruption of primary teeth, long fingers with simian crease, and an abnormal voice. At last examination at age of 5 years and 9 months, her height was 102 cm (-2.82 z) and her global development was normal. Her clinical features were suggestive of Zimmermann-Laband syndrome or a related disorder. Whole-exome sequencing in individual 1, her unaffected mother and unaffected brother revealed the heterozygous missense variant c.1106C>T/p.(Pro369Leu) in *KCNQ1* in individual 1, absent in her two relatives. Recently, the two heterozygous missense variants p.(Arg116Leu) and p.(Pro369Leu) in *KCNQ1* have been reported to underlie childhood onset of growth hormone deficiency and maternally inherited gingival fibromatosis.

In a second family with a positive family history of maternally inherited gingival overgrowth, female individual 2, her son (individual 3), and her sister (individual 4) had coarse facial features with early-onset gingival overgrowth. Based on the similarity of the phenotypes between these family members and individual 1, we re-analysed the whole-exome sequencing data of the second family and identified the novel heterozygous variant c.553G>A/p.(Val185Met) in *KCNQ1* that segregated with the disease in the family.

KCNQ1 is well-studied in the context of autosomal dominant and autosomal recessive cardiac arrhythmia syndromes that are caused by loss-of-function variants in this gene. In contrast, distinct heterozygous KCNQ1 gain-of-function variants underlie maternally inherited gingival overgrowth with or without postnatal growth retardation. The gain-of-function effect of the p.(Arg116Leu), p.(Val185Met), and p.(Pro369Leu) variants has been demonstrated by extensive electrophysiological experiments, which investigated the specific effects of the three amino acid substitutions on channel function associated with this particular KCNQ1 channelopathy.

Genombasierte Untersuchungen zur Verbesserung der Präzisionsmedizin (GENOMED) Erste Ergebnisse der Befragung der Patientinnen und Patienten

Larissa Mattern

Institut für Humangenetik und Genommedizin, Medizinische Fakultät, RWTH Aachen University, Aachen, Deutschland

Co-Autor/en: Cordula Knopp, Julia Suh, Katja Eggermann, Annette Lischka, Jeremias Krause, Robert Meyer, Nergis Güzel, Daniela Dey, Eva Lausberg, Thomas Eggermann, Florian Kraft, Matthias Begemann, Ingo Kurth, Miriam Elbracht

Next Generation Sequencing (NGS)-basierte Analysemethoden stellen einen Durchbruch in der Erforschung und Diagnostik seltener genetisch bedingter Erkrankungen dar. In der molekulargenetischen Routinediagnostik ist das Whole Exome Sequencing (WES) ein fester Bestandteil. Mit Einführung der Gesamt-Genomsequenzierung (Whole Genome Sequencing (WGS)) in die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen soll der medizinische Nutzen einer frühzeitigen Diagnosestellung und damit die Chance einer gezielteren Begleitung noch deutlich ausgebaut werden. Aber wird diese Chance auch von den Patientinnen und Patienten als Benefit begriffen? Wie groß sind Ängste, Erwartungen und Hoffnungen der Patientinnen und Patienten gegenüber der Erhebung gesamtgenomischer Daten? Dieser Fragestellung wurde im Rahmen einer Studie zur Gesamtgenomsequenzierung im Rahmen einer Fragebogenabfrage vor und nach Inanspruchnahme der Diagnostik systematisch nachgegangen. Erste Ergebnisse werden vorgestellt.

Studiendesign/ -ziele: Im Rahmen der GENOMED-Studie erfolgen Gesamt-Genomsequenzierungen im regulären ambulanten Setting. Im prospective Studienarm werden Patientinnen und Patienten (in der Mehrzahl mit Elternproben als Trios) eingeschlossen, die bisher keine genetische Diagnostik erhalten haben. Zusätzlich werden im pre-tested Studienarm Patientinnen und Patienten untersucht, bei denen mit der bisher durchgeführten genetischen Diagnostik keine Diagnosesicherung erfolgen konnte.

Fragebogen: Die Erhebung des Fragebogens erfolgt anonym durch die Patientinnen und Patienten selbst oder durch deren Sorgeberechtigte bzw. gesetzlichen Vertreterinnen und Vertreter bzw. mit diesen gemeinsam. Vor der Diagnostik mittels WGS wird insbesondere die Einstellung der Patientinnen und Patienten zur Gesamtgenomsequenzierung und Aufklärung darüber erfragt. Zudem werden die Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome der Erkrankung und der Einleitung des WGS, die bisherige medizinische Begleitung und die Belastung durch die Ungewissheit der Diagnose erfasst. Nach dem WGS sollen die Gefühle und Meinungen zu WGS nach der Diagnostik evaluiert werden, sowie die Atmosphäre während der Befundbesprechung, die Bedeutung des Ergebnisses für die weitere medizinische Behandlung und Lebensplanung sowie die Zufriedenheit mit dem Gesamtablauf der Studie.

Erste Ergebnisse: Aus den bisherigen Rückmeldungen der Patientinnen und Patienten lässt sich eine große Akzeptanz gegenüber dem WGS und ein eindeutiges Interesse an einer umfassenden genetischen Diagnostik ableiten. Fast alle Patientinnen und Patienten erhoffen sich eine verbesserte Prognoseabschätzung und Therapie durch eine Diagnosestellung. Bei etwas weniger als der Hälfte (prospective) bzw. fast zwei Dritteln (pre-tested) der Patientinnen und Patienten sind mehr als fünf Jahre bis zur Einleitung der Genomsequenzierung vergangen. Diese Latenz wird von einigen Patientinnen und Patienten als zu spät bzw. viel zu spät angesehen. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten fühlt sich durch die Ungewissheit der Diagnose (stark) belastet (71 % prospective, 80 % pre-tested). Überwiegend positiv bewertet werden die Studienaufklärung, die bisherige medizinische Begleitung, die Atmosphäre bei der Befundbesprechung und der Gesamtablauf der Studie.

Validierung einer hypomorphen Variante im CDK13-Gen als Ursache einer autosomal-rezessiven Vererbung durch Episignaturbestimmung

Jan Fischer¹

Co-Autor/en: Karl Hackmann¹, Marielle Alders², Marcel M.A.M. Mannens², David Genevieve³, Bekim Sadikovic⁴, Evelin Schröck^{1,5}, Joseph Pormann¹

¹Institut für Klinische Genetik, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland

²Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Human Genetics, Amsterdam Reproduction and Development Research Institute, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, Niederlande

³Montpellier University, Reference Center for Rare Disease, Medical Genetic Department for Rare Disease and Personalized Medicine, Inserm Unit 1183, CHU Montpellier, Montpellier, Frankreich

⁴Verspeeten Clinical Genome Centre; London Health Sciences Centre, London, ON N6A 5W9, Canada; Department of Pathology and Laboratory Medicine, Western University, London, ON N6A 3K7, Canada

⁵Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden, Deutschland

Heterozygote pathogene Varianten im CDK13-Gen sind ursächlich für eine autosomal-dominante Erkrankung, welche nach ihren Hauptsymptomen als Herzfehler, faziale Dysmorphien und geistige Entwicklungsstörung bezeichnet wird (CHDFIDD, „congenital heart defects, dysmorphic facial features, and intellectual developmental disorder“, OMIM: 617360). Neben einer Haploinsuffizienz wird auch ein dominant-negativer Effekt von Missense-Varianten als Krankheitsmechanismus diskutiert (PMID:30702837). Alle bisher beschriebenen (wahrscheinlich) pathogenen Missense-Varianten befinden sich in der Kinase-Domäne des CDK13-Proteins und es wird vermutet, dass der Phänotyp der assoziierten Erkrankung von dem Grad der Funktionseinschränkung dieser Domäne abhängt (PMID:29021403). CDK13 spielt eine wichtige Rolle in der RNA polymerase II-assoziierten Transkription und hat auch einen Einfluss auf die DNA-Methylierung (PMID:35063350). Bei Menschen mit CHDFIDD konnte eine charakteristische Episignatur nachgewiesen werden (PMID:35063350).

Wir berichten über einen 2,5 Jahre alten Jungen mit Verdacht auf eine syndromale Erkrankung aufgrund multipler Auffälligkeiten u.a. in Form eines ASD (Typ 2), einer leichten valvulären Pulmonalstenose, einer Hufeisenniere, einer Corpus callosum-Hypoplasie, einer Kleinhirnhypoplasie, eines beidseitigen Klumpfußes mit Syndaktylie der Zehen 2 und 3, Fütterungsschwierigkeiten, einer Entwicklungsstörung und fazialer Dysmorphien. Anamnestische besteht eine elterliche Konsanguinität. Bei beiden Eltern ist eine milde Entwicklungsstörung mit Besuch einer Lernförderschule ohne weitere klinische Zeichen einer CHDFIDD bekannt.

Die durchgeführte Diagnostik mittels Exomsequenzierung erbrachte den Nachweis einer homozygoten seltenen Missense-Variante unklarer Signifikanz im CDK13-Gen (NM_003718.5:c.2330C>G, p.(Ala777Gly)), die zu einem Aminosäureaustausch in der Kinase-Domäne des Proteins führt. Bei großer klinischer Übereinstimmung mit dem CHDFIDD-Krankheitsbild aber diskrepantem Erb-

gang erfolgte ein genomweites Methylierungsscreening (Illumina Infinium MethylationEPIC BeadChip) zur weiteren Einschätzung der Veränderung. Dieses erbrachte den Nachweis einer CHDFIDD-typischen Episignatur bei dem Indexpatienten und milderer Methylierungsauffälligkeiten bei der Mutter. Dies legt nahe, dass es sich bei der Veränderung p.Ala777Gly um eine pathogene hypomorphe Variante handelt, die erstmals auch eine autosomal-rezessive Vererbung bedingt.

Implikation translationaler Daten für individuelle Therapieentscheidungen bei Patienten mit Bloom Syndrom und malignen Neoplasien

Marcel Bourgeois^{1,4}

Co-Autor/en: Martin Kirschner^{1,4}, Margherita Vieri^{1,4}, Nadina Ortiz-Brüchle^{2,4}; Robert Meyer^{3,4}, Miriam Elbracht^{3,4}, Tim Brümmendorf^{1,4}, Fabian Beier^{1,4}

¹Department of Hematology, Oncology, Hemostaseology and Stem Cell Transplantation, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

²Institute of Pathology, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

³Institute for Human Genetics and Genomic Medicine, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

⁴Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Cologne Duesseldorf (CIO ABCD), Germany

Einleitung: Die Keimbahndiagnostik bei malignen Neoplasien spielt nicht nur eine Rolle im Setting einer humangenetischen Beratung oder der Organisation von Vor- und Nachsorgeprogrammen. Das Vorliegen bestimmter pathologisch relevanter Keimbahnveränderungen beeinflusst auch individuelle Therapieentscheidungen, sowohl in der Etablierung einer zielgerichteten Therapie, als auch im Rahmen klassischer zytostatischer Erstlinientherapien. Im Falle des Bloom Syndroms zeigen die Erkrankten ein erhöhtes Risiko für eine Vielzahl an Tumoren und insbesondere auch für das Hodgkin Lymphom. Als ursächlich für die Kanzerogenese wird eine biallelische pathogene Variante im BLM-Gen, das für eine DNA-Helicase codiert, angesehen. Pathogene Mutationen in diesem Gen führen zu einer hohen Toxizität für chemotherapeutische oder strahlentherapeutische Standardtherapien. In dieser Arbeit wurde die unterschiedliche Wirkung von Chemotherapeutika auf Zellen von Patienten mit Bloom Syndrom beispielhaft untersucht und die Möglichkeiten eines translational zielgerichteten Patientenmanagements dargestellt.

Material und Methodik: B-Zellen zweier männlicher Patienten (21 und 29 Jahre) mit gesichertem Bloom Syndrom (homozygote BLM Mutation p.(Glu598Aspfs*19) bzw. p.(Arg406Ter)) wurden mittels EBV immortalisiert. In der Zellkultur wurde das Ausmaß der Toxizität verschiedener Zytostatika, wie sie auch regelmäßig in der Therapie des Hodgkinlymphoms verwendet werden (Cisplatin, Cytarabin, Etoposid, Daunorubicin und Vincristin), mittels MTT-Assay, Apoptoseassays und Westernblotting untersucht. Als Vergleich dienten EBV transformierte B-Zellen von gesunden Spendern.

Ergebnisse: Wir konnten zeigen, dass Etoposid und Vincristin in vitro schon in geringen Konzentrationen zu einer – im Vergleich zu gesunden Zellen – stärkeren Abnahme der metabolischen Aktivität sowie einer höheren Apoptoserate und gesteigerten Proteinexpression als Produkt proapoptotischer Gene führten. Die anderen Zytostatika zeigten eine vergleichbare metabolische Aktivität wie von EBV transformierten Kontrollzelllinien. Im konkreten Fall erfolgte bei dem 21 jährigen Patienten 2016 eine Therapie mit Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbacin, und Prednisolon bei neudiagnostizierten Morbus Hodgkin. Diese wurde ausgesprochen schlecht vertragen und führte zu wochenlang anhaltenden Aplasiephasen, sodass die Therapie vorzeitig beendet werden musste. Der Patient wurde schließlich in unserem Zentrum mit der Diagnose eines Rezidivs

vorstellig. Hier erfolgte auch die Diagnose des Bloom-Syndroms. In Hinblick auf die noch unklare Verträglichkeit chemotherapeutischer Standardtherapien leiteten wir eine auf die syndromale Erkrankung angepasste Salvagetherapie mit Nivolumab ein, worunter eine aktuell anhaltende stable disease mit guter Lebensqualität erreicht werden konnte. Im Falle eines Progresses kann aufgrund der erhobenen Daten eine kurative Chemotherapiekombination erstellt werden. Zudem erfolgte eine molekulargenetische Untersuchung des Tumormaterials um Evidenz für die Indikation einer erweiterten Diagnostik bezüglich somatischer, tumorspezifischer Veränderungen zu liefern, die unter Umständen eine zielgerichtete Tumorthherapie ermöglichen.

Diskussion: Die translationalen Daten liefern eine Rationale für eine individuell angepasste tumorspezifische Systemtherapie für Patienten mit Bloom Syndrom.

Germline C1GALT1C1 Mutation Causes a Multisystem Chaperonopathy with Eculizumab-responsive aHUS-like nephropathy

Florian Erger^{1,2*}

Co-Autor/en: Rajindra P. Aryal^{3*}, Björn Reusch^{1,2}, Yasuyuki Matsumoto³, Robert Meyer⁴, Junwei Zeng³, Cordula Knopp⁴, Maxence Noel³, Lukas Muerner^{3,5}, Andrea Wenzel^{1,2}, Stefan Kohl⁶, Nikolai Tschernoster^{1,2,7}, Gunter Rapp², Isabelle Rouvet⁸, Jutta Schröder-Braunstein⁹, Felix S. Seibert¹⁰, Holger Thiele⁷, Martin G. Häusler¹¹, Lutz T. Weber⁶, Maike Büttner-Herold¹², Miriam Elbracht⁴, Sandra Cummings³, Janine Altmüller^{2,7,13,14}, Sandra Habbig⁶, Richard D. Cummings^{3†} and Bodo B. Beck^{1,2†}

* and †: The authors contributed equally.

Affiliations

¹Institute of Human Genetics, University Hospital Cologne, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany.

²Center for Molecular Medicine Cologne (CMMC), University of Cologne, Cologne, Germany.

³Department of Surgery, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

⁴Institute for Human Genetics and Genomic Medicine, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Aachen, Germany.

⁵Institute of Pharmacology, University of Bern, Bern, Switzerland.

⁶Children's and Adolescents' Hospital, University Hospital Cologne, Faculty of Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany.

⁷Cologne Center for Genomics, University of Cologne, Cologne, Germany.

⁸CBC BioTec Biobank, CRB HCL, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

⁹Institute of Immunology, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany.

¹⁰Medical Department I, University Hospital Marien Hospital Herne, Ruhr-University Bochum, Herne, Germany.

¹¹Division of Neuropediatrics and Social Pediatrics, Medical Faculty, RWTH Aachen University, Aachen, Germany.

¹²Department of Nephropathology, Institute of Pathology, University of Erlangen, Erlangen, Germany.

¹³Berlin Institute of Health at Charité - Universitätsmedizin Berlin, Core Facility Genomics, Berlin, Germany.

¹⁴Max Delbrück Center for Molecular Medicine in the Helmholtz Association (MDC), Berlin, Germany.

We identified two maternal half-brothers with the hemizygous variant c.59C>A (p.Ala20Asp; A20D-Cosmc) in C1GALT1C1. They exhibit developmental delay, immunodeficiency, short stature, thrombocytopenia and acute kidney injury (AKI) resembling atypical hemolytic uremic syndrome. Their heterozygous mother and maternal grandmother show an attenuated phenotype with skewed X-inactivation in blood. AKI in the male patients proved fully responsive to treatment with the complement inhibitor Eculizumab.

The patients have a decreased activity of T-synthase (C1GALT1), an enzyme that exclusively synthesizes the T antigen, a ubiquitous O glycan core structure and precursor for all extended O-glycans. However, the T synthase function is dependent on its specific molecular chaperone Cosmc, which is encoded by X chromosomal C1GALT1C1. The patients' germline variant occurs within the

transmembrane domain of Cosmc, resulting in dramatically reduced expression of the Cosmc protein. Although A20D-Cosmc is functional, its decreased expression causes a large reduction of T synthase protein and activity (<5% normal levels), leading to expression of the pathological Tn-antigen (GalNAc α 1-O-Ser/Thr/Tyr) on multiple glycoproteins. Transient transfection of patient lymphoblastoid cells with wildtype C1GALT1C1 partially rescued the T synthase and glycosylation defect. Interestingly, all four affected individuals have high levels of galactose-deficient IgA1 in sera.

These results demonstrate that the A20D-Cosmc mutation defines a novel O-glycan chaperonopathy and causes the altered O-glycosylation status in these patients.

The results from this study have now been published (Erger & Aryal et al. Germline C1GALT1C1 mutation causes a multisystem chaperonopathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 May 30;120(22):e2211087120. doi: 10.1073/pnas.2211087120. PMID: 37216524).