

Syndromtag • Klinische Genetik

Akademie Humangenetik
eine Einrichtung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V.

Syndromtag 2016

23.-24. September, Erlangen

Chromatinopathien



CHR  MATIN
net

Universitätsklinikum
Erlangen



FAU
FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG

gfh

Deutsche Gesellschaft
für Humangenetik

Tagungsleitung

Prof. Dr. med. André Reis
PD Dr. med. Christiane Zweier
Humangenetisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Schwabachanlage 10
91054 Erlangen

andre.reis@uk-erlangen.de
christiane.zweier@uk-erlangen.de

Tagungsort

Friedrich-Alexander-Universität
Neues Hörsaalgebäude der Medizinischen Fakultät
Kleiner Hörsaal
Ulmenweg 18
91054 Erlangen

Tagungsorganisation

Dr. Christine Scholz
Brigitte Fiedler
Deutsche Gesellschaft
für Humangenetik e. V.
Inselkammerstraße 5
82008 München-Unterhaching
service@gfhev.de

Website

www.syndromtag.de

**Wir danken dem Sponsor
für die freundliche Unterstützung des Syndromtags 2016**

	Sponsor	Betrag in €	Leistungen
	Lilly Deutschland GmbH	1000,00	Stand und Auslagen

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir freuen uns, Sie heuer zum Syndromtag 2016 erstmals nach Erlangen einladen zu dürfen.

Der diesjährige Fokus liegt auf Chromatinopathien – Erkrankungen, die durch Störungen in der transkriptionellen Regulation und Chromatinorganisation verursacht werden. Dieses Thema ist durch das BMBF-geförderte Verbundprojekt „Chromatin-Net“ eng mit Erlangen und auch weiteren Standorten verknüpft, die durch Redner vertreten sind.

Durch die Fortschritte im Rahmen der Next-Generation-Sequenzierung haben sich insbesondere im entwicklungsneurologischen Bereich in den letzten Jahren mehrere Chromatin-assoziierte, syndromale Krankheitsgruppen herauskristallisiert. Im Abendvortrag wird Frau Professor Lucy Raymond aus Cambridge über die Bedeutung der Hochdurchsatz-Sequenzierung bei kognitiven Störungen berichten. Das wissenschaftliche Programm am Samstag gibt umfassende und aktuelle Einblicke in verschiedene Krankheitsbilder, die durch gemeinsame Pathomechanismen verknüpft sind. Es erwarten Sie aber auch interessante Vorträge aus der pädiatrischen Endokrinologie, der Nephrologie, der Gynäkologie und der neurologischen Stammzellforschung.

Auch in diesem Jahr wird im Rahmen des Syndromtags der Frank-Majewski-Preis für eine herausragende Publikation mit klinisch syndromologischem Schwerpunkt vergeben und mit einem Vortrag am Eröffnungsabend gewürdigt.

Zum Abschluss des Syndromtags werden wir eine eigene Sitzung auch wieder den besonderen seltenen Fällen widmen, die aus den über das Abstractportal eingereichten Beiträgen (www.syndromtag.de) ausgewählt wurden.

Wir freuen uns sehr darauf, Sie in Erlangen begrüßen zu dürfen.

Prof. Dr. med. André Reis

PD Dr. med. Christiane Zweier

Humangenetisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Freitag, 23. September 2016

- 17:00 Uhr **Begrüßung**
- 17:30 Uhr **Festvortrag von Lucy Raymond**
Large Scale Next-Generation Sequencing: Lessons for Cognitive Disorders
- 18:30 Uhr **Vortrag der Frank-Majewski-Preisträgerin Fanny Kortüm**
Mutationen in KCNH1 und ATP6V1B2 verursachen das Zimmermann-Laband-Syndrom
- 19:30 Uhr *Abendessen*

Samstag, 24. September 2016

- 08:30 Uhr Christiane Zweier: **Chromatinopathien – von Unterschieden und Gemeinsamkeiten**
- 09:00 Uhr Dagmar Wieczorek: **SWI/SNF-Komplex assoziierte Krankheitsbilder – Coffin-Siris-Syndrom, Nicolaides-Baraitser-Syndrom und mehr**
- 09:30 Uhr Nuria Brämwig: **Bedeutung und Nachweis der Nukleosomenlandschaft im menschlichen Genom**
- 10:00 Uhr Frank Kaiser: **Neues zu den Cohesinopathien**
- 10:30 Uhr *Kaffeepause*
- 11:00 Uhr Martin Zenker: **„Twistopathien“**
- 11:30 Uhr Beate Winner: **Stammzellen als Fenster ins Gehirn: Krankheitsmechanismen der komplizierten hereditären Spastischen Spinalparalyse**
- 12:00 Uhr Bernd Wollnik: **Neues zum Kabuki-Syndrom**
- 12:30 Uhr *Mittagessen*
- 13:30 Uhr Jutta Heimrich: **Fetale Syndromologie mittels Ultraschall**
- 14:00 Uhr Helmuth-Günther Dörr: **Wachstumshormontherapie bei Kleinwuchs-Syndromen**
- 14:30 Uhr Christian Thiel: **To grow or not to grow – Neues zur Genetik des Kleinwuchses**
- 15:00 Uhr Michael Wiesener: **Hereditäre Nierenerkrankungen – klinisch regelhaft erkannt**
- 15:30 Uhr *Kaffeepause*
- 16:00 Uhr **Seltene un-/gelöste Fälle** (aus angemeldeten Abstracts)
- 17:00 Uhr **Schlussworte**

Dr. med. Nuria Brämswig

Institut für Humangenetik
Universität Essen

Prof. Dr. med. Helmuth-Günther Dörr

Kinder- und Jugendklinik
Universitätsklinikum Erlangen

Dr. med. Jutta Heimrich

Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen

Prof. Dr. rer. nat. Frank Kaiser

Institut für Humangenetik
Universität zu Lübeck/UKSH

Prof Dr. Lucy Raymond

Department of Medical Genetics
University of Cambridge, UK

PD Dr. med. Christian Thiel

Humangenetisches Institut
Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek

Institut für Humangenetik
Universität Düsseldorf

Prof. Dr. med. Michael Wiesener

Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie
Universitätsklinikum Erlangen

Prof. Dr. med. Beate Winner

IZKF Junior Research Group III
Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. med. Bernd Wollnik

Institut für Humangenetik
Universität Göttingen

Prof. Dr. med. Martin Zenker

Institut für Humangenetik
Universität Magdeburg

PD Dr. med. Christiane Zweier

Humangenetisches Institut
Universität Erlangen-Nürnberg



(Photo: Felizitas Tomrlin)

Frank-Majewski-Preisträgerin 2016

Dr. rer. nat. Fanny Kortüm

10.2002 – 11.2007 Diplomstudiengang „Biochemie/Molekularbiologie“ an der Universität Hamburg

2007 Diplom am Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Thema „Molekulare Analyse ausgewählter humaner Chromosomen- und Genmutationen“

12.2007 – 01.2011 Promotion am Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Thema: „Analyse der Funktion des humanen Guanin-Nukleotid-Austauschfaktors α PIX bei der Regulation des EGF-Rezeptor-Traffickings“

Seit 02.2011 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf: Fortsetzung der Arbeiten zur funktionellen Analyse des Guanin-Nukleotid-Austauschfaktors α PIX; Etablierung und Durchführung der NGS-Technologie zur Identifizierung neuer Krankheitsgene für monogene Erkrankungen; Unterstützung der studentischen Lehre

Der Frank-Majewski-Preis wird verliehen für die Arbeit

Mutations in *KCNH1* and *ATP6V1B2* Cause Zimmermann-Laband Syndrome

Fanny Kortüm^{1,21}, Viviana Caputo^{2,21}, Christiane K. Bauer^{3,21}, Lorenzo Stella⁴, Andrea Ciolfi⁵, Malik Alawi^{6,7,8}, Gianfranco Bocchinfuso⁴, Elisabetta Flex⁵, Stefano Paolacci^{2,5}, Maria Lisa Dentici⁹, Paola Grammatico¹⁰, Georg Christoph Korenke¹¹, Vincenzo Leuzzi¹², David Mowat^{13,14}, Lal D. V. Nair¹⁵, Thi Tuyet Mai Nguyen¹⁶, Patrick Thierry¹⁷, Susan M. White^{18,19}, Bruno Dallapiccola⁹, Antonio Pizzuti², Philippe M. Campeau²⁰, Marco Tartaglia^{5,9,22}, Kerstin Kutsche^{1,22}

- 1) Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 2) Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Rome, Italy
- 3) Department of Cellular and Integrative Physiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
- 4) Dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche, Università “Tor Vergata”, Rome, Italy
- 5) Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy
- 6) University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Bioinformatics Service Facility, Hamburg, Germany
- 7) Centre for Bioinformatics, University of Hamburg, Hamburg, Germany
- 8) Heinrich-Pette-Institute, Leibniz-Institute for Experimental Virology, Virus Genomics, Hamburg, Germany
- 9) Ospedale Pediatrico Bambino Gesù-Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Rome, Italy
- 10) Dipartimento di Medicina Molecolare, Università La Sapienza, Ospedale San Camillo-Forlanini, Rome, Italy
- 11) Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Klinikum Oldenburg gGmbH, Oldenburg, Germany
- 12) Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università La Sapienza, Rome, Italy
- 13) Department of Medical Genetics, Sydney Children’s Hospital, Sydney, Australia
- 14) School of Women’s and Children’s Health, UNSW Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia
- 15) Department of Pediatrics, Saveetha Medical College and Hospital, Saveetha University, Chennai, Tamil Nadu, India
- 16) Sainte-Justine Hospital Research Center, University of Montreal, Montreal, QC, Canada
- 17) Service de Pédiatrie, CHI Haute-Saône, Vesoul, France
- 18) Victorian Clinical Genetics Services, Murdoch Children Research Institute, Royal Children’s Hospital, Melbourne, Australia
- 19) Department of Pediatrics, University of Melbourne, Australia
- 20) Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital, University of Montreal, Montreal, QC, Canada
- 21) These authors contributed equally to this project
- 22) These authors jointly directed this project

Abstract zu dem Vortrag von Dr. rer. nat. Fanny Kortüm Mutationen in *KCNH1* und *ATP6V1B2* verursachen das Zimmermann-Laband-Syndrom

Der Zahnarzt Dr. Zimmermann beschrieb 1928 ein Krankheitsbild, das heute unter dem Namen Zimmermann-Laband-Syndrom (ZLS) bekannt ist und welches mit einer Prävalenz von weniger als einem Betroffenen unter 1.000.000 Personen zu den sehr seltenen syndromalen Erkrankungen gehört. Er stellte Patienten vor, die eine auffällige Fazies mit prominenter Nase und Gingivahyperplasie, hypo- oder aplastischen Endphalangen der Zehen und Finger sowie Nageldystrophien aufwiesen. Eine der Betroffenen hatte außerdem eine Intelligenzminderung. Komplettiert wurde das klinische Bild durch die Beschreibung einer indischen Familie mit sieben Betroffenen in zwei Generationen durch Dr. Laband im Jahr 1964. Seither wurden über 50 Fälle mit dem klinischen Bild eines ZLS beschrieben. Übereinstimmende klinische Merkmale sind eine charakteristische, grobe Fazies mit mandibulärer und maxillärer Gingivahyperplasie sowie hypo-aplastische Nägel und verkürzte oder fehlende Endphalangen an Händen und Füßen. Eine Vielzahl der Patienten zeigt eine Intelligenzminderung mit oder ohne Epilepsie, und einige weisen eine Hypertrichose auf. Die genetische Ursache für das ZLS konnte trotz molekulargenetischer Analyse bei zwei Patienten mit entsprechenden klinischen Merkmalen und jeweils einer balanciert erscheinenden Translokation [t(3;17)(p14.3;q24.3) bzw. t(3;8)(p14.3;q24.3)], deren Bruchpunkte in einer gemeinsamen, etwa 280 Kb großen Region in 3p14.3 liegen, nicht aufgeklärt werden.

In der vorgestellten Forschungsarbeit wurde erstmalig die molekulare Ursache des ZLS durch die Identifizierung von de novo Missense-Varianten im *KCNH1*-Gen, welches für den spannungsabhängigen Kaliumkanal KCHN1 (EAG1) kodiert, bei Patienten mit ZLS und Epilepsie sowie einer wiederkehrenden de novo Missense-Variante in *ATP6V1B2*, das die V1-Untereinheit B2 der lysosomalen H⁺-ATPase (Protonenpumpe) kodiert, bei zwei Patienten mit ZLS ohne Epilepsie beschrieben. Gemeinsame klinische Auffälligkeiten bei allen Patienten waren kraniofaziale Dysmorphien, Gingivahyperplasie, milde bis schwere Intelligenzminderung und aplastische/hypoplastische Nägel und/oder terminale Phalangen. Patienten mit *ATP6V1B2*-Mutation wiesen ausgeprägtere Skelett- und Nagelanomalien sowie gröbere Gesichtszüge auf als Patienten mit *KCNH1*-Mutation.

Durch umfangreiche elektrophysiologische Untersuchungen konnten wir zeigen, dass alle ZLS-assoziierten *KCNH1*-Varianten einen aktivierenden Einfluss auf die Kanalfunktion haben, während strukturelle Analysen darauf hindeuten, dass der Aminosäureaustausch p.Arg485Pro in *ATP6V1B2* den Zusammenbau der H⁺-ATPase stört.

Zusammengefasst konnten wir mit der Aufdeckung von pathogenen Sequenzvarianten in *KCNH1* und *ATP6V1B2* und deren funktioneller Charakterisierung zeigen, dass Störungen in spannungsabhängigen Kaliumströmen bzw. bei der Ansäuerung intrazellulärer Kompartimente ursächlich für das klinisch wiedererkennbare ZLS sind. Ob es zwischen diesen verschiedenen Pathophysiologien eine Verbindung gibt, müssen weitere Untersuchungen in der Zukunft zeigen.

**Laudatio zur Verleihung des Frank-Majewski-Preises 2016
gehalten am 23. September 2016**

Prof. Dr. Dr. med. Ute Moog, Institut für Humangenetik, Heidelberg

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Hätten Sie gedacht, dass ein Dymorphie-Syndrom, dessen Erstbeschreibung durch einen Zahnarzt auf 1928 zurückgeht und dessen Hauptmerkmale eine Gingivahyperplasie, hypoplastische Endphalangen mit fehlenden oder hypoplastischen Nägeln, eine vermehrte Behaarung, Vermehrung des Ohr- und Nasenknorpels, Hepatosplenomegalie, Vergrößerung der Gesichtszüge sowie, bei einem Teil der Patienten, geistige Behinderung und Epilepsie sind, in 2015 als Ionenkanalerkrankung enttarnt wird?

Eine größere internationale Autorengruppe mit Fanny Kortüm und Viviana Caputo als Erstautorinnen und Marco Tartaglia und Kerstin Kutsche als korrespondierende Seniorautoren zeigte in der 2015 in Nature Genetics publizierten Arbeit „Mutations in KCNH1 and ATP6V1B2 cause Zimmermann-Laband Syndrome“, dass gain-of-function-Mutationen in einem Gen, das für einen spannungsabhängigen Kaliumkanal codiert, für einen substanziellen und Mutationen in einem zweiten Gen (einer ATPase) für einen kleinen Teil der Patienten mit dem genannten Syndrom verantwortlich sind*. Die Identifikation gelang über Trio-basierte, auf sorgfältiger Phänotypisierung (erleichtert durch den sehr spezifischen Phänotyp) beruhender Exom-Sequenzierung, der Nachweis der Beeinträchtigung der Funktionalität über Studien zu Struktur und Funktion des veränderten Proteins.

Wir erfahren beim Lesen der Arbeit auch, wie der Zusammenhang zwischen beiden Genen sein könnte, lernen eine mögliche Verbindung zur Gingivahyperplasie kennen, die durch einige Antiepileptika, besonders Phenytoin, hervorgerufen wird, und erkennen insbesondere einen wesentlichen Beitrag zur Erforschung einer neuen Gruppe von ‚channelopathy-Syndromen‘, zu denen außer dem Zimmermann-Laband-Syndrom besonders das Temple-Baraitser-Syndrom, für das kurz zuvor ebenfalls KCNH1-Mutationen nachgewiesen worden waren und u.a. das Cantú-Syndrom gehören. Inzwischen gibt es hierzu mehrere weitere Arbeiten.

Für diese außergewöhnliche Arbeit erhält Frau Kortüm stellvertretend für die gesamte Autorengruppe den diesjährigen Frank-Majewski-Preis.

Frau Kortüm hat nach dem Studium der Biochemie und Molekularbiologie in Hamburg, am Institut für Humangenetik in Hamburg promoviert und arbeitet dort – unterbrochen von Mutterschutz und Elternzeit für ihren kleinen Sohn – seit 2011 als wissenschaftliche Mitarbeiterin. Arbeitsschwerpunkte sind Arbeiten zur funktionellen Analyse eines Guanin-Nukleotid-Austauschfaktors, über den sie bereits promoviert hat und die NGS-basierte Identifizierung neuer Gene für monogene Erkrankungen.

Die Auswahlkommission gratuliert Frau Kortüm und der ganzen Autorengruppe sehr herzlich zu dieser Arbeit und wünscht ihr für ihre weiteren Arbeiten viel Erfolg und alles Gute.

Wir freuen uns auf Ihren Vortrag.

*) Kortüm F, Caputo V, Bauer CK, Stella L, Ciolfi A, Alawi M, Bocchinfuso G, Flex E, Paolacci S, Dentici ML, Grammatico P, Korenke GC, Leuzzi V, Mowat D, Nair LD, Nguyen TT, Thierry P, White SM, Dallapiccola B, Pizzuti A, Campeau PM, Tartaglia M, Kutsche K. Mutations in KCNH1 and ATP6V1B2 cause Zimmermann-Laband syndrome. *Nat Genet* 2015;47:661-667.

Chromatinopathien – von Unterschieden und Gemeinsamkeiten

Christiane Zweier

Humangenetisches Institut, Universität Erlangen-Nürnberg

Psychomotorische Entwicklungsstörungen stellen eine klinisch und genetisch extrem heterogene Krankheitsgruppe dar. Dank der Hochdurchsatz-Sequenzierung ist die Zahl der damit assoziierten Gene in den letzten Jahren enorm angewachsen (derzeit > 1000). Dabei ist zunehmend die Bedeutung von Chromatinorganismen bzw. -regulatoren erkannt worden, die für eine zeitlich und örtlich differenzierte Steuerung der Genregulation essentiell sind. Diese Steuerung beinhaltet eine Vielzahl von direkten und indirekten (epigenetischen) Prozessen der Chromatinorganisation wie z.B. DNA-Methylierung, Histonmodifikation, Chromatinschleifenbildung und Nukleosomenpositionierung.

Eine Haploinsuffizienz von CTCF, das für einen zentralen multifunktionalen Chromatinorganisator kodiert, geht mit einem überraschend milden Phänotyp aus variabler kognitiver und milder Wachstumseinschränkung einher. Mutationen im für das Methyl-CpG-bindenden Protein MECP2 sind schon relativ lange als Ursache für das Rett-Syndrom bekannt, während kürzlich auch weitere Gene aus dieser Familie wie MBD5 mit geistiger Behinderung und Epilepsie assoziiert wurden. Histonmethyltransferasen wie EHMT1, NSD1, KMT2D und KMT2A sind in jeweils spezifischen syndromalen Entwicklungsstörungen wie dem Kleefstra-, dem Sotos-, dem Kabuki- und dem Wiedemann-Steiner-Syndrom impliziert. Verschiedene Mitglieder aus der CHD-Chromatinremodeller-Familie sind mit Fehlbildungs-Syndromen wie dem CHARGE-Syndrom (CHD7), aber auch epileptischen Enzephalopathien (CHD2) oder Autismus-Spektrum-Störungen (CHD8) assoziiert. Neben diesen klinisch variablen Erscheinungsbildern kristallisieren sich zunehmend auch phänotypisch überlappende Krankheitsgruppen heraus, die durch Mutationen in Genen verursacht werden, die für Untereinheiten des gleichen Komplexes oder für Proteine mit ähnlichen Funktionen kodieren. So verursachen z.B. Mutationen in einer der beiden Histonacetyltransferasen CREBBP oder EP300 jeweils das Rubinstein-Taybi-Syndrom. Veränderungen in Untereinheiten des SWI/SNF-Komplexes sind ursächlich für ein Spektrum an Entwicklungsstörungen, das die beiden überlappenden Coffin-Siris- und Nicolaides-Baraitser-Syndrome enthält.

Aufgrund der oft multifunktionalen Rolle der Chromatinorganismen sind bei den Chromatinopathien nicht nur die Entwicklung und Funktion des Nervensystems betroffen, sondern variabel z.B. auch die Organentwicklung und das Wachstum. Mutationen in Chromatinorganismen mit überlappenden Funktionen können daher sowohl zu unterschiedlichen als auch zu ähnlichen klinischen Erscheinungsbildern führen.

Dieser Vortrag soll einen Überblick über die mit Prozessen der Chromatinorganisation assoziierten bekannten klinischen Phänotypen geben.

SWI/SNF-Komplex assoziierte Krankheitsbilder – Coffin-Siris-Syndrom, Nicolaides-Baraitser-Syndrom und mehr

Dagmar Wieczorek

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Düsseldorf

Histon- und DNA-Modifikationen sowie Histon-Varianten regulieren viele wichtige biologische Prozesse. Dass bestimmte chemische Modifikationen der Histon-Proteine und der Nukleotide der DNA direkte Auswirkungen auf die Transkription und die Struktur der DNA haben, wird heute von niemandem mehr bestritten. Seit einiger Zeit ist bekannt, dass Mutationen in einem Chromatin ‚remodeling‘ Komplex, SWI/SNF, zu sehr distinkten Krankheitsbildern führen.

De novo heterozygote Mutationen wurden in verschiedenen Untereinheiten des SWI/SNF-Komplexes als Ursache für das Coffin-Siris- und Nicolaides-Baraitser-Syndrom beschrieben. Das Mutationsspektrum und die klinischen Auffälligkeiten für Patienten mit ARID1A-, ARID1B, SMARCB1-, SMARCE1- und SMARCA2-Mutationen werden vergleichend dargestellt werden. Diskutiert werden muss insbeson-

dere das breite Spektrum von ARID1B-mutationspositiven Patienten mit einer unspezifischen geistigen Behinderung am milden Ende. Es sollen aber auch Patienten mit Coffin-Siris-Syndrom und Mutationen im SOX11-Gen und Mutationen im ARID2-Gen und der Phänotyp dieser Patienten diskutiert werden

Mutationen in PHF6, welches mit dem Nukleosomen ‚remodeling‘ und Deacetylierungs-Komplex (NuRD) interagiert, führen bei Mädchen zu einem spezifischen Phänotyp, der im frühen Kindesalter dem CSS sehr ähnlich ist. Hier sollen die klinischen Charakteristika und Überlappungen im Verlauf dargestellt werden.

Daneben haben Exom-Untersuchungen an SWI/SNF-mutationsnegativen Patienten wichtige Differenzialdiagnosen ergeben. Hier sind das Wiedemann-Steiner-, das Kabuki- und das Adams-Oliver-Syndrom zu nennen. Zusammenfassend sollen die phänotypischen und diagnostischen Herausforderungen für die klinische Genetik anhand dieser Krankheitsbilder diskutiert werden.

Bedeutung und Nachweis der Nukleosomenlandschaft im menschlichen Genom

Nuria Brämswig

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen

Eukaryotisches Chromatin besteht aus dicht gepackten Nukleosomen, einer Einheit aus acht, von 147 Basenpaaren DNA umwickelten Histon-Proteinen, die mit einer sogenannten „Linker-DNA“ verbunden sind. Die Positionierung der Nukleosomen hat eine wichtige regulatorische Funktion, da sie die Erreichbarkeit der DNA für verschiedene regulatorische Faktoren, z.B. Transkriptionsfaktoren, bedingt und somit viele Prozesse wie die Transkription, DNA-Reparatur, -Replikation und -Rekombination, beeinflusst.

Für die Modulierung der Nukleosomenlandschaft an spezifischen Stellen des Genoms (z.B. Promotoren) sind unter anderem „Chromatin-remodeling“-Komplexe zuständig, die von Pionier-Transkriptionsfaktoren rekrutiert werden. Die vier verschiedenen Familien der „Chromatin-remodeling“-Komplexe, die SWI/SNF-, die ISWI-, die CHD-, und die INO80-Familie, haben eine ATPase-Domäne und verschiedene „Reader-Domänen“, die Histon-Modifikationen erkennen und binden können. Die „Chromatin-remodeling“-Komplexe führen unter ATP-Verbrauch zu einer Verschiebung oder einem Auswurf von Nukleosomen. Die so „geöffneten“ Regionen, auch „hypersensitive Regionen“ genannt, sind dann für weitere Transkriptionsfaktoren und die RNA-Polymerase II zugänglich.

Der Nachweis der genomweiten Nukleosomenlandschaft wird ermöglicht durch eine Kombination von einer chemischen oder enzymatischen Behandlung des Chromatins, gefolgt von einer Extraktion der DNA und Next-Generation-Sequencing (NGS). Hierbei sind die MNase-Seq, DNase-Seq, FAIRE-Seq und auch die neueren Methoden des ATAC-Seq und NOME-Seq von Bedeutung. Durch diese Techniken können wichtige Veränderungen der Nukleosomenlandschaft, z.B. im Rahmen der Zelldifferenzierung oder pathophysiologischer Prozesse erhoben werden und zu einem besseren Verständnis dieser physiologischen und pathophysiologischen Prozesse führen.

Neues zu den Cohesinopathien

Frank J. Kaiser

Sektion für Funktionelle Genetik am Institut für Humangenetik, Universität zu Lübeck, UKSH

Als Cohesinopathien (CP) bezeichnet man eine Gruppe von „Syndromen“, deren genetische Ursache Mutationen in Komponenten eines Multi-Protein-Komplexes, dem Cohesin, sind. Gemäß dieser Definition umfasst die Gruppe der CP ein klinisch breites Spektrum unterschiedlicher Phänotypen, welches sowohl chronische Herz- und Darmerkrankungen (CAID Syndrom, Mutationen im SGOL1-Gen), Ovarialinsuffizienz (STAG3), Intelligenzminderung und Verhaltensauffälligkeiten (STAG2) als auch verschiedene Dysmorphie-Syndrome wie beispielsweise das Roberts-Syndrom (ESCO2) oder das Warsaw Breakage-Syndrom (DDX11) umfasst. Bekanntester Vertreter der CP ist das Cornelia de Lange-Syndrom (CdLS). Der größte Teil der

Patienten mit CdLS zeigen einen Kleinwuchs, eine unterschiedlich stark ausgeprägte Intelligenzminderung, charakteristische kraniofaziale Merkmale und eine gastroösophogale Dysfunktion. Trotz der Identifizierung von bisher fünf „CdLS-Genen“ (NIPBL, SMC1A, SMC3, HDAC8, RAD21) konnte für viele Patienten mit der klinischen Diagnose CdLS keine genetische Ursache ermittelt werden. Durch umfassende genetische Untersuchungen von DNA-Proben aus Abstrichen der Mundschleimhaut oder Hautbiopsien konnte in einem Teil dieser Patienten sogenannte Mosaik-Mutationen im NIPBL-Gen identifiziert werden, welche in herkömmlichen Routineuntersuchungen des Blutes nicht detektiert wurden.

Mit der Etablierung neuer Sequenzieretechnologien (Exom-, Genom- oder Panel-Sequenzierungen) konnten im Besonderen bei Patienten mit einer eher milden Ausprägung des CdLS zunehmend Mutationen in weiteren Genen identifiziert werden. Interessanterweise kodieren alle diese Gene für Proteine, die wichtige Funktionen bei der Organisation des Chromatins und/oder bei der Regulation Gen-Expression übernehmen. Mutationen in einem großen Teil dieser Gene wurden bereits zuvor mit anderen Dysmorphie-Syndromen assoziiert, die klinische Überlappungen mit dem CdLS aufzeigen und zunehmend als Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden sollten.

In zellulären Modellsystemen konnten verschiedene funktionelle Interaktionen des Cohesin-Komplexes mit einer Vielzahl dieser Chromatin-assoziierten Faktoren bei der Regulation der Gen-Expression aufgezeigt werden. Somit konnten erste molekularbiologische Erklärungsansätze generiert werden, welche „klinische Überlappungen“ in unterschiedlichen Syndromen erklären könnten.

TWISTopathien

Martin Zenker

Institut für Humangenetik, Universität Magdeburg

Genetisch bedingte Erkrankungen, die durch Mutationen in Genen miteinander interagierender Proteine oder in verschiedenen Komponenten der gleichen biologischen Funktionseinheit bedingt sind, zeigen oft phänotypische Ähnlichkeiten oder Überschneidungen. TWIST1 und TWIST2 gehören zur Gruppe der basic helix-loop-helix (bHLH) Transkriptionsfaktoren und regulieren Entwicklungsprogramme vor allem in mesenchymalen Zellen. Sie haben eine sehr hohe Sequenzhomologie, überlappende Expressionsmuster und ähnliche aber nicht redundante Funktionen. Sie können als Homo- oder Heterodimere an bestimmte regulatorische DNA-Motive (sog. E-Box) binden und über die Rekrutierung von Co-Aktivatoren oder –Repressoren die Chromatin-Konformation und transkriptionelle Regulation in unterschiedlicher Weise abhängig vom zellulären Kontext beeinflussen. Haploinsuffizienz von TWIST1 führt zum Saethre-Chatzen-Syndrom (SCS; MIM 101400), einem Craniosynostose-Syndrom, während der biallelische Defekt im Mausmodell – und wahrscheinlich auch beim Menschen – embryonal letal ist. Biallelische Loss-of-function-Mutationen im TWIST2-Gen sind verantwortlich für das seltene Setleis-Syndrom, eine Erkrankung aus der Gruppe der fokalen fazialen dermalen Dysplasien (FFDD3; MIM 227260). Heterozygote Carrier können zum Teil milde phänotypische Manifestationen aufweisen (Haploinsuffizienz). Vor kurzem konnten wir in Zusammenarbeit mit einem internationalen Konsortium nachweisen, dass ganz bestimmte, rekurrente TWIST2-Mutationen für die Erkrankungen Ablepharon-Makrostomie-Syndrom (AMS; MIM 200110) und Barber-Say-Syndrom (BSS; MIM 209885) ursächlich sind (Marchegiani et al.: Am J Hum Genet 2015). Diese beiden sehr seltenen angeborenen Fehlbildungssyndrome weisen ein distinktes aber überlappendes phänotypisches Spektrum auf, in dessen Vordergrund Defekte der Augenlider, eine weite Mundspalte, Anomalien der Haut und Haare sowie Genitalfehlbildungen stehen. AMS- und BSS-assoziierte Mutationen betreffen die Erkennungssequenz für die E-Box und verändern so in spezifischer Weise die DNA-Bindungseigenschaften von TWIST2. Mutationen der korrespondierenden Aminosäure-Position in TWIST1 verursachen ein bisher noch unpubliziertes neues Syndrom mit Überschneidungen zwischen AMS und SCS (A. Wilkie, persönliche Mitteilung). Mit diesen neuen Mitgliedern schließt sich vorerst der Kreis der „TWISTopathien“. Angesichts der komplexen, differenziellen Funktionen der TWIST-Transkriptionsfaktoren ist es aber denkbar, dass künftig noch weitere Phänotypen entdeckt werden, die mit spezifischen TWIST1/TWIST2-Mutationen assoziiert sind.

Stammzellen als Fenster ins Gehirn: Krankheitsmechanismen der komplizierten hereditären Spastischen Spinalparalyse

Beate Winner

IZKF Junior Research Group III, Universität, Erlangen-Nürnberg

Die häufigste Form der komplizierten autosomal-rezessiven Hereditären Spastischen Spinalparalyse (HSP) wird ausgelöst durch Mutationen im Spastischen Paraplegie Gen 11 (SPG11). Dieses Gen kodiert für das Protein Spatacsin.

Bei SPG11 Mutationen treten neben der spastischen Querschnittslähmung ein dünnes Corpus callosum und kognitive Beeinträchtigung auf. Die Funktion von SPG11 wurde bisher im Wesentlichen in nicht neuronalen Zelllinien untersucht. Wir nutzten humane Stammzelltechnologie, um die Rolle von Spatacsin in neuronalen kortikalen Zellen besser zu verstehen.

Betroffenen Patienten und gesunden Personen wurde eine kleine Hautprobe am Oberarm entnommen, und diese Zellen wurden reprogrammiert in induzierte pluripotente Stammzellen und weiter neural differenziert. Untersucht wurde einerseits das Stadium der kortikalen neuronalen Vorläuferzellen (NPC) und im zweiten Schritt die reifen kortikalen Neurone. Die Genexpressionsprofile von SPG11-NPC ergaben Hinweise auf Transkriptionsunterschiede im Bereich der neuronalen Entwicklung. Dazu gehörten Änderungen von Genen des Zellzyklus, der Neurogenese und der kortikalen Entwicklung. Eine Dysregulation des GSK3 β -Signalwegs wurde in den SPG11-NPCs gefunden. Der Rückgang in mitotisch aktiven SPG11-NPCs wurde durch GSK3 Hemmer wiederhergestellt. Verwendet wurde hier eine Substanz namens Tideglusib, ein Wirkstoff, der derzeit auch für eine mögliche Alzheimer-Therapie getestet wird.

Im zweiten Schritt untersuchten wir reife kortikale Neurone und konnten hier axonale Degeneration der SPG11 Neurone beobachten. Dieses aus Stammzellen generierte humane Modell liefert Hinweise für eine frühe Entwicklungsstörung bei der SPG11 mit GSK3 β als potenziellen Signalweg zur Reversion der pathologischen Auffälligkeiten.

Neues zum Kabuki-Syndrom

Bernd Wollnik

Institut für Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen

Das Kabuki-Syndrom ist eine angeborene Erkrankung, welche mit geistiger Behinderung, Wachstumsretardierung, Organfehlbildungen und einer typischen Kombination auffälliger Gesichtsmarkmalen einhergeht. Die Erkrankung wird hauptsächlich durch *de novo* Mutationen in den Genen *KMT2D* (*MLL2*) oder *KDM6A* (*UTX*) verursacht. In unserer aktuellen Studie zeigen wir die molekulargenetischen Ergebnisse von 347 Patienten mit der Verdachtsdiagnose Kabuki-Syndrom, bei denen wir 208 (davon 132 bisher nicht beschriebene) Mutationen in *KMT2D* und 12 neue Mutationen in *KDM6A* nachweisen konnten. Umfassende klinische und molekulare Aspekte dieser Studie werden präsentiert. *KMT2D* und *KDM6A* agieren in einem Multiproteinkomplex, welcher die transkriptionelle Aktivierung von Genen durch epigenetische Modifikation zur Aufgabe hat. *KMT2D* sorgt für die Platzierung aktivierender Methylierungssignale an Histon 3 Lysin 4 (H3K4), während *KDM6A* die Demethylierung und damit Entfernung repressiver Signale an H3K27 katalysiert. Weniger bekannt ist jedoch, welche zellulären Signalwege durch den Komplex beeinflusst werden und welche zellulären Defekte den Fehlbildungen beim Kabuki-Syndrom zugrunde liegen. Wir konnten zeigen, dass auch die Gene *RAP1A* und *RAP1B* ursächlich an der Entstehung des Kabuki-Syndroms beteiligt sind und dass Mutationen in diesen und den bereits bekannten Kabuki-Genen Veränderungen im MEK-ERK-Signalweg verursachen. Des Weiteren stellten wir fest, dass die zelluläre Aktinstruktur und die Zellinterkalation im Zebrafisch Knock-down-Modell der drei Gene *Rap1*, *Kmt2d* und *Kdm6a* gestört sind, ein zellulärer Defekt der nicht nur die skelettalen Auffälligkeiten, sondern auch Fehlfunktionen anderer Organe/Zelltypen erklären könnte, wie z.B. Herzfehler und neurologische Auffälligkeiten.

Fetale Syndromologie mittels Ultraschall

Jutta Heimrich

Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen

Durch hochauflösende Sonografie kann eine Vielzahl von Fehlbildungen pränatal diagnostiziert werden. Im Vortrag werden verschiedene genetische Syndrome anhand von Fallbeispielen aus pränataldiagnostischer Sicht dargestellt.

Wachstumshormontherapie bei Kleinwuchs-Syndromen

Helmuth-Günther Dörr

Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen

Das Symptom Kleinwuchs ist mit mehr als 1000 syndromatisch definierten Störungen assoziiert. Bei den meisten Erkrankungen gibt es keine therapeutischen Möglichkeiten, um den Kleinwuchs durch eine Hormontherapie zu verbessern. Es gibt aktuell in Deutschland sechs verschiedene Indikationen, bei denen kleinwüchsige Kinder mit humanem Wachstumshormon (hGH) behandelt werden können. Dazu gehören der biochemisch gesicherte Wachstumshormonmangel, der Kleinwuchs bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz und der postnatale Kleinwuchs bei Kindern, die bei Geburt zu leicht und/oder zu klein (small for gestational age; SGA) sind, sowie der Kleinwuchs bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom, bei Kindern mit Prader-Willi-Syndrom und bei Kindern mit SHOX-Defizienz. Kinder mit Silver-Russel Syndrom fallen unter die Gruppe SGA und können somit auch mit hGH behandelt werden. Die GH-Behandlung ist bei den aufgeführten Syndromen nicht an den Nachweis eines GH-Mangels gebunden.

Ullrich-Turner-Syndrom (UTS): Inzidenz 1: 2500 der weiblichen Neugeborene. Ohne Therapie liegt die Endgröße der Mädchen bei durchschnittlich 145 cm. Der Kleinwuchs wird mit hGH in einer Dosis von ca. 50 µg/kg KG (Körpergewicht)/Tag therapiert. Die Therapie verursacht eine Wachstumsbeschleunigung und eine Vermehrung der Endgröße um 5 - 7 cm. Nicht alle Mädchen profitieren von der Behandlung.

SHOX-Mangel (molekular genetisch gesichert): Inzidenz ca. 1: 4000. Der Kleinwuchs ist sehr variabel und reicht von einem isolierten Kleinwuchs über die Dyschondrosteose Leri-Weill (mesomeler Kleinwuchs, Madelung-Deformität der Handgelenke) bis hin zur mesomelen Dysplasie nach Langer bei Betroffenheit beider Allele. Die empfohlene hGH-Dosis bei SHOX-Defizienz (das einzig zugelassene GH-Präparat ist Humatrop®) liegt bei 45–50 µg/kg KG/Tag. Die behandelten Kinder zeigen unter der Therapie einen Wachstumsverlauf ähnlich dem von UTS-Mädchen.

Silver-Russel Syndrom: Inzidenz: 1 - 30: 100000. Aufgrund der Geburtssituation (SGA-Geburt mit einem Geburtsgewicht und/oder Länge <-2 SDS), einem schweren postnatalen Kleinwuchs mit fehlendem Aufholwachstum und einer Abweichung der Körperhöhe von der familiären Zielgröße von > 1 SD sind die auxologischen Bedingungen gegeben, um die Kinder ab dem Alter >4 Jahren mit hGH in einer Dosis von 35 µg/kg KG/Tag zu behandeln. Der Effekt der Therapie ist individuell sehr unterschiedlich. Erste Daten zu Endgrößen zeigen einen Gewinn von ca. 7 cm.

Prader-Willi-Syndrom (PWS): Inzidenz: 1: 10000 bis 1:30000. Das PWS sollte molekulargenetisch gesichert sein. Die Kinder müssen kleinwüchsig (Größe < 2 SD) und/oder adipös (BMI > 97. Perzentile) sein. Das PWS ist derzeit die einzige Indikation, bei der GH zur Verbesserung des Wachstums und der Körperzusammensetzung zugelassen ist. Für den Therapiebeginn mit hGH wird in Deutschland ein Mindestalter von > 2 Jahre empfohlen. Es wird derzeit diskutiert, ob es nicht sinnvoll ist, die PWS-Kinder schon im Säuglingsalter mit hGH zu behandeln. Die GH-Dosis liegt bei 35 µg/kg KG/Tag. Die primären Ziele der Therapie sind ein gesteigertes Wachstum und eine Normalisierung der Körperzusammensetzung.

To grow or not to grow – Neues zur Genetik des Kleinwuchses

Christian T. Thiel

Institut für Humangenetik, Universität Erlangen-Nürnberg

Die Körperhöhe ist in der Bevölkerung normalverteilt und stellt ein multifaktorielles Merkmal mit hoher Heritabilität dar. Ein Kleinwuchs bzw. eine Wachstumsverzögerung ist definiert als eine Körperhöhe entweder unterhalb der 3. Perzentile der Norm, bezogen auf die jeweilige Population, oder mehr als zwei Standardabweichungen unter dem genetischen Zielbereich in der Familie. Nach Ausschluss endokrinologischer Ursachen stellen die auxiologische und phänotypische Einteilung in bereits intrauterin beginnenden (primordialen) vs. nach der Geburt auftretenden, syndromalen vs. nicht-syndromalen und proportionierten vs. dysproportionierten Kleinwuchs die Grundpfeiler der genetischen Einordnung dar.

Zur Aufklärung der genetischen Ursachen der Wachstumsverzögerung wurden in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik Erlangen (Prof. Dörr) und den Projektpartnern bis jetzt 560 betroffene Patienten mit idiopathischem Kleinwuchs und deren Familien rekrutiert. Bei allen Patienten wurden im Vorfeld endokrinologische Ursachen ausgeschlossen. Die ausführliche klinische und ggf. radiologische Evaluation mit anschließender zytogenetischer und molekulargenetischer Diagnostik konnte die zu Grunde liegenden Ursachen bei 15 % der Patienten aufdecken (7% CNVs, 6% syndromale Ursachen, 2% zytogenetische Ursachen, 0.4% Skelettdysplasien). Somit blieben die Ursachen in ca. 85% der Patienten ungeklärt (idiopathischer Kleinwuchs).

Genomweite Assoziationsstudien bestätigten für die Varianz der Körperhöhe in der Bevölkerung eine große Lokusheterogenität. Für den idiopathischen Kleinwuchs gingen wir daher von einer Vielzahl seltener genetischer Varianten mit jeweils großer Effektstärke aus. Wir führten *Whole Exome* Analysen bei 200 Betroffenen (100 Trios, 100 *affected only*) durch. Überraschenderweise konnten wir für 32 Patienten (16%) durch den Nachweis von Mutationen in bekannten Kleinwuchs-assoziierten Genen (u.a. *COL2A1*, *CUL7*, *PDE3A*, *KDM6A*) eine Diagnose direkt stellen. Diesen Patienten fehlten die eindeutigen klinischen Zeichen der Erkrankung, so dass die Diagnose vorher nicht gestellt werden konnte. Die häufigste Ursache waren heterozygote Mutationen im *ACAN*-Gen (3% der Patienten). Zur Identifikation weiterer, noch unbekannter genetischer Ursachen wurden alle seltenen Varianten für alle Erbgänge ausgewählt und auf ihren möglichen Effekt auf die Proteinfunktion untersucht. Insgesamt zeigten sich potentiell krankheitsverursachende Varianten in 126 Kandidatengenen in 62 Patienten. Die Analyse der Proteinfunktion dieser Gene ergab für mindestens 31 Kandidatengene eine hohe Evidenz für einen Zusammenhang mit Wachstumsstörungen. Wir konnten darüber hinaus in unserer Studie alleine potentiell krankheitsverursachende Varianten in 2 oder mehr Familien für 24 Gene bestätigen. Diese Gene sind u.a. beteiligt an der Regulation des Ras-MAPK Signalweges (*RASA3*), dem Hedgehog Signalweg (*DISP2*) oder der Ribosomen Biosynthese (*NAT10*).

Hereditäre Nierenerkrankungen – klinisch regelhaft verkannt

Michael Wiesener

Abteilung für Nephrologie und Hypertensiologie, Universitätsklinikum Erlangen

Nierenerkrankungen sind häufig und stellen für die Betroffenen eine schwerwiegende Erkrankung mit hoher Morbidität und Mortalität dar, und haben zudem für die Gesellschaft eine hohe sozioökonomische Relevanz. Die Niereninsuffizienz älterer Patienten ist zumeist auf Erkrankungen wie Diabetes mellitus und Hypertonie zurückzuführen. Dahingegen überwiegen bei jüngeren Patienten entzündliche und hereditäre Ursachen. Letztere werden klinisch regelhaft verkannt und demzufolge auch nur selten einer genetischen Beratung und Diagnostik zugeführt. Aus diesem Grund ist es derzeit auch unmöglich abzuschätzen, wie häufig diese Erkrankungen sind.

Besonders schwierig zu erkennen sind autosomal dominante tubulointerstitielle Nierenerkrankungen (englisch *kidney disease*, ADTKD). Diese Erkrankung zeichnet sich durch eine progrediente Niereninsuffizienz aus, die aber außer assoziierten Symptomen wie Hypertonie und Gicht keine besonderen klinischen Zeichen hat. Die Nierenbiopsie zeigt ebenfalls keine charakteristischen Veränderungen, sondern eine Fibrose und Glomerulosklerose, wie bei allen degenerativen Prozessen, so dass häufig Fehldiagnosen wie hypertensive Nephropathie oder Schmerzmittelabusus gestellt werden. Lediglich die Familienanamnese kann Hinweise geben, und nur die molekulargenetische Untersuchung kann die Erkrankung sichern. Die genetische Grundlage stellen Mutationen in den, derzeit fünf, bekannten Genen *UMOD*, *MUC1*, *HNF1 β* , *REN* und *SEC61A1* dar, wobei sich phänotypisch keine Unterscheidung treffen lässt. Besonders komplex ist die Diagnostik des *MUC1* Genes, da es durch eine hochrepetitive Struktur mit einem hohen GC-Gehalt mit herkömmlichen Methoden nicht untersucht werden kann und eine eigene Analyse etabliert werden musste.

ACTB-associated syndromic intellectual disability without Baraitser-Winter syndrome

Nataliya Di Donato¹

Co-Autoren: Michael J. Lyons², Sara Cathey², Hon-Yin Brian Chung³, Ralf Knöfler⁴, Laura Gieldon¹, Joseph Porrmann¹, Karl Hackmann¹, Evelin Schröck¹, Andreas Rump¹

1) Institut für Klinische Genetik, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden

2) Greenwood Genetic Center, Greenwood, SC, USA

3) University of Hong Kong, Department of Pediatrics & Adolescent Medicine, Queen Mary Hospital, Hong Kong, China

4) Department of Pediatric Hemostaseology, University Hospital Dresden

Mutations in two non-muscular actin genes cause a specific Mendelian disease characterized by recognizable facial gestalt – Baraitser-Winter Cerebrofrontofacial syndrome (BWCF). While ACTG1 encoding for non-muscular actin gamma was also associated with non-syndromic hearing loss, ACTB mutations were found only in BWCF.

We describe two unrelated patients with the novel de novo mutation p.Val152Leu in ACTB without BWCF. Both children presented with mild developmental delay, hypotonia, mild short stature and low weight, borderline microcephaly, and overlapping minor facial anomalies – long eyelashes, full cheeks, thin lips with downturned corners of the mouth. None of the patients showed cortical malformations or other malformations. We consider facial anomalies as rather unspecific and non-consistent with BWCF, even retrospectively after the molecular results.

Additionally, we report on two patients with first not missense mutations in the last exon of ACTB, single nucleotide duplication and 12bp deletion resulting in an overlapping non-BWCF phenotype that also differs from previously described p.Val152Leu associated features. Both patients showed severe microcephaly, thrombocytopenia with leukocytosis, surprisingly mild developmental delay and minor facial anomalies that were striking but not consistent with BWCF.

Our report significantly broadens the clinical spectrum of ACTB-associated phenotype. We point out blood cell anomalies consistent with the previously observed hematologic malignancies.

DLG3-Mutation in einer Familie mit X-chromosomaler geistiger Entwicklungsstörung

Laura Gieldon

Co-Autoren: Elitza Betcheva-Krajcir, Luida Mackenroth, Andreas Rump, Nataliya Di Donato, Evelin Schröck, Andreas Tzschach

Institut für Klinische Genetik, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden

Mutationen in DLG3 sind eine seltene Ursache X-chromosomaler geistiger Entwicklungsstörung und seit der Erstbeschreibung 2004 sind nur 9 Familien berichtet worden. Bei den bislang beschriebenen männlichen Betroffenen lagen abgesehen von moderater bis schwerer Entwicklungsstörung keine weiteren charakteristischen klinischen Auffälligkeiten vor. Die Mehrzahl der weiblichen Anlageträgerinnen war kognitiv unauffällig und hatte normale X-Inaktivierungsmuster.

Wir stellen eine Familie vor, in der mittels NGS-Panel-Diagnostik eine Nonsense-Mutation im DLG3-Gen (c.2266C>T; p.Arg756*) festgestellt wurde. Der männliche Indexpatient (13 Jahre) hatte eine moderate geistige Entwicklungsstörung, Verhaltens-auffälligkeiten, einen marfanoiden Habitus, eine dreieckige Gesichtsförmigkeit, eine Mikrognathie, Sandalenlücken und breite Großzehen beidseits sowie einen ausgeprägten Stirnhaarwirbel. Bei drei weiblichen Mutationsträgerinnen lagen kognitive Probleme unterschiedlichen Schweregrades vor und alle drei Frauen hatten eine verschobene X-Inaktivierung.

Die Familie erweitert damit das klinische Spektrum der DLG3-assoziierten Entwicklungsstörung.

Expanding the phenotype of PIK3CA Related Overgrowth Spectrum (PROS) and NGS-based analysis of postzygotic mosaicism

Ulrike Hüffmeier¹

Co-Autoren: G. Strobl-Wildemann², S. Markus³, A. Reis¹, S. Endele¹

- 1) Humangenetisches Institut, Universitätsklinik Erlangen, Nürnberg
- 2) MVZ Humangenetik Ulm
- 3) Praxis Dr. Staber und Kollegen GmbH, Regensburg

Recently, the term PIK3CA Related Overgrowth Spectrum (PROS) was proposed to encompass the known and emerging clinical entities with germline and somatic PIK3CA mutations. PIK3CA encodes the p110alpha protein, a catalytic subunit of the class I Phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K). Activating somatic PIK3CA mutations are associated with overgrowth of single tissues or organs or a more generalized form manifesting with cerebral overgrowth and vascular malformations.

In a group of four male patients with clinical signs of PROS, we performed diagnostic PIK3CA testing in different materials: DNA from buccal mucosa in all patients, from blood leukocytes in three, and from tumor material in one (patient 2). In addition, we investigated various tissues for mosaicism by NGS based targeted sequence analysis.

The patients were originally diagnosed with Megalencephaly-Capillary Malformation syndrome (MCAP) (patients 1,3,4) or Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi, Scoliosis/ Skeletal and Spinal (CLOVES) syndrome (patient 2). The 3 MCAP patients had progressive megalencephaly, muscular hypotonia, gross motor delay and skin hyperelasticity, while patients 3 and 4 had a general developmental delay. In all four patients, we observed asymmetries of different body parts as well as distinctive facial features (frontal bossing, dolichocephaly). By Sanger sequencing, we identified three previously described mutations in patients 2-4 (c.241G>A; p.(Glu81Lys)), (c.1133G>A; p.(Cys378Tyr)) and (c.1093G>A; p.(Glu365Lys)), respectively, while patient 1 carried a previously undescribed, most probably activating mutation (c.333G>C; p.(Lys111Arg)) that neighbored a recently described mutation. An analysis of parental lymphocyte DNA revealed that all mutations were de novo.

Mosaicism in peripheral blood leukocytes was confirmed by deep sequencing in patient 3 with 17% novel allele reads (105/632). In patient 2 (CLOVE syndrome), mutation c.241G>A was only detected in tumor material, but not in leukocytes or buccal mucosa, with 37% (326/878) novel allele reads in NGS based sequencing indicating cellular mosaicism. Previously, this latter mutation was associated with MCAP syndrome in two patients indicating that genotype phenotype correlation is difficult. Furthermore, patients 3 + 4 carried mutations in the C2 domain which confirm the previous association with a more severe developmental delay probably due to a stronger activating effect.

Kongenitale Hyperurikämie in einer Familie mit PRPS1-Mutation

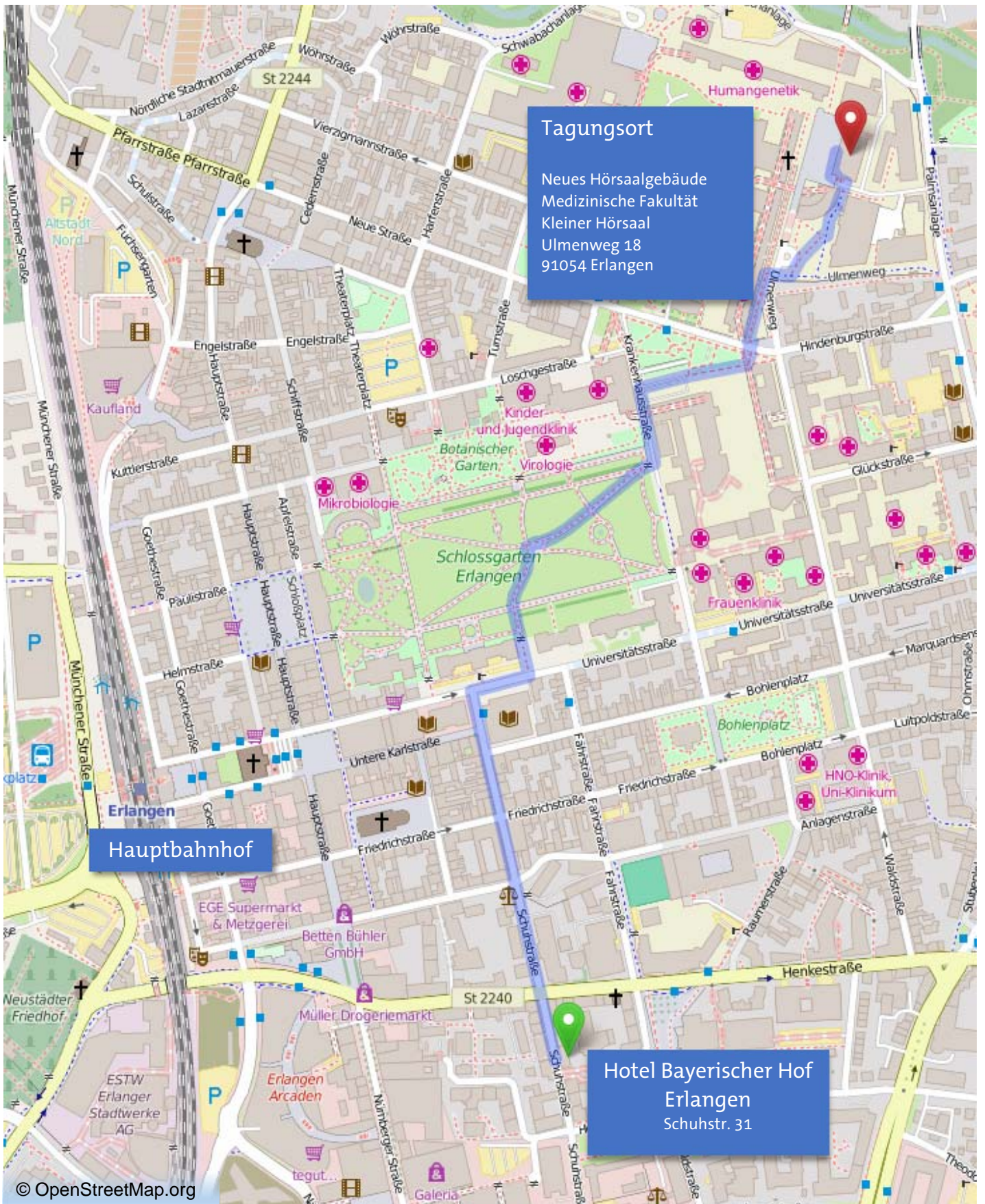
Joseph Porrmann

Co-Autoren: Elitza Betcheva-Krajcir, Nataliya Di Donato, Andreas Rump,
Evelin Schröck, Andreas Tzschach

Institut für Klinische Genetik, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, TU Dresden

Überaktivität des Enzyms Phosphoribosyl-Pyrophosphat-Synthetase (PRPPS) ist eine seltene X-chromosomale Störung des Purin-Stoffwechsels, die durch Funktionsgewinn-Mutationen in PRPS1 verursacht wird. Laborchemisch sind sowohl männliche als auch weibliche Patienten durch erhöhte Harnsäurewerte in Blut und Urin (Hyperurikämie und Hyperurikosurie) charakterisiert. Klinische Merkmale der männlichen Patienten umfassen in variabler Ausprägung geistige Entwicklungsstörung, Hypotonie, Ataxie, Schwerhörigkeit und faziale Dysmorphiezeichen.

Wir stellen einen 7 Jahre alten Jungen mit kongenitaler Hyperurikämie, Entwicklungsverzögerung, Kleinwuchs, fazialen Auffälligkeiten und biochemisch nachgewiesener PRPPS-Überaktivität vor. Die bei dem Patienten im hemizygoten Zustand diagnostizierte PRPS1-Mutation (c.573G>C, p.Leu191Phe) liegt heterozygot auch bei der Mutter vor, die ebenfalls an Hyperurikämie leidet.



Informiert sein – wissen um was es geht

Tagungen und Kurse, die Sie auch interessieren könnten



Bochum, 29. – 31. März 2017
www.gfhev.de



Tumorgenetische Arbeitstagung
Zweibrücken, 15. – 17. Juni 2017
www.tumorgenetische-arbeitstagung.de



Fortbildung für Humangenetiker
www.akademie-humangenetik.de



Hirnentwicklungsstörungen
Dresden, 15. – 16. September 2017
www.syndromtag.de