DGMGB
Deutsche Gesellschaft für Medizin für Menschen mit geistiger oder mehrfacher Behinderung e. V.

Herbsttagung
Volmarstein 16.11.2019

Geistige Behinderung – Ein Fall für die Humangenetik?

Martin Zenker
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Magdeburg

Genetik 1.0

- Das verstehen nur ein paar Eingeweihte
- Da geht es nur um sehr seltene Syndrome bei Kindern
- Wenn in der Familie Mehrere erkrankt sind, sollte man an Genetik denken
- Meistens kommt aber bei genetischen Untersuchungen sowieso nichts raus
- Und wenn doch, dann ändert das nichts

(Molekular)biologische Forschung:
Verständnis von Pathomechanismen

Gezielte Therapie

Gen → Mutation → Phänotyp (Erkrankung)

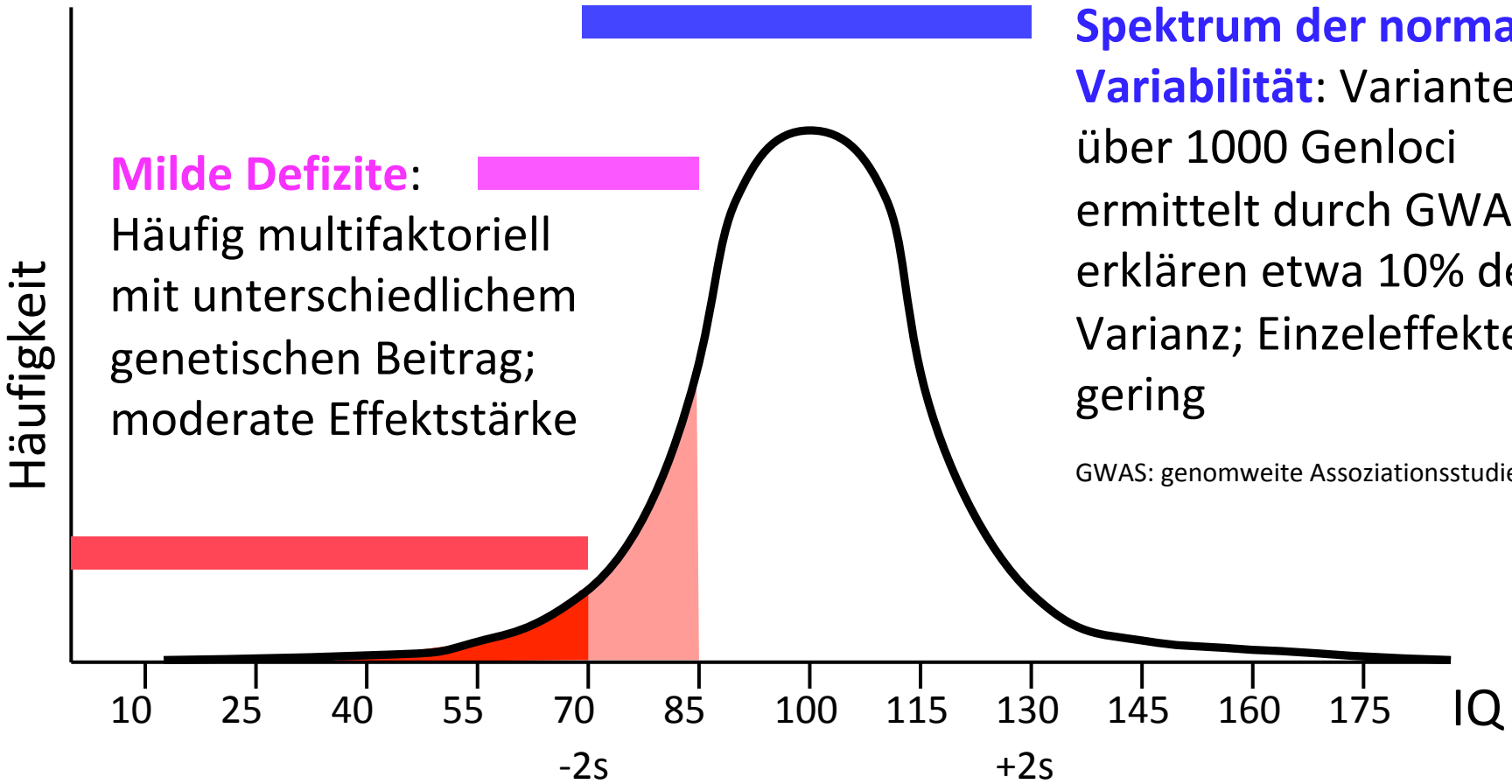
Molekulargenetische Diagnostik:
Diagnosesicherung durch
Mutationsnachweis

(Molekular)genetische Forschung:
Identifikation von Krankheitsgenen

Geistige Behinderung – Ein Fall für die Humangenetik?

Die Humangenetik hat in den letzten Jahren Ursachen geistiger Behinderung mit enormer Dynamik erforscht

IQ-Verteilung - Intelligenzminderung



Milde Defizite:
Häufig multifaktoriell mit unterschiedlichem genetischen Beitrag; moderate Effektstärke

Spektrum der normalen Variabilität: Varianten in über 1000 Genloci ermittelt durch GWAS erklären etwa 10% der Varianz; Einzeleffekte gering

GWAS: genomweite Assoziationsstudien

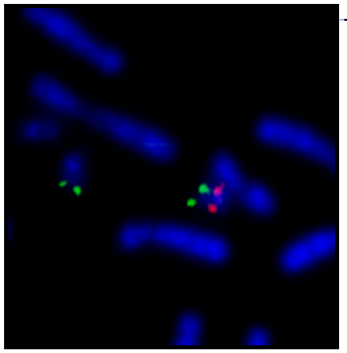
Starke Defizite: Häufig monokausal; genetische Ursachen mit starken Effekten

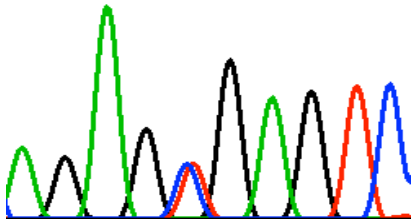
Technologie-Entwicklung in der Genetik

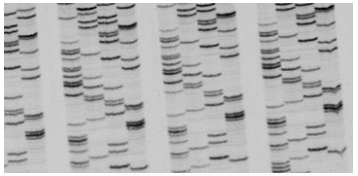
„Next-Generation“-Sequenzierung

Array

FISH

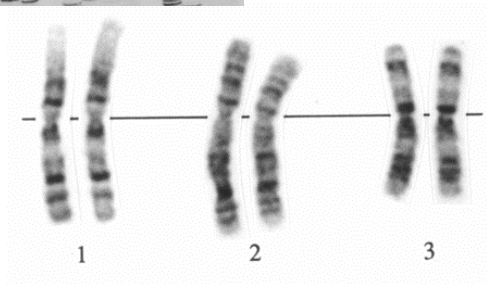






Sanger-Sequenzierung

Chromosomenanalyse



2030
2020
2010
2000
1990
1980
1970
1960
1950

Die Explosion der Auflösung

Chromosomenanalyse → **Microarray**

Erkennt nur „große“ numerische (Trisomie 21) oder grob strukturelle Veränderungen (ab 5-10 Mb)

Chromosomenpaar 5 mit Deletion 5p (Pfeil) führt zum Cri-du-chat-Syndrom

Genomweiter Nachweis von Gewinn (Duplikation) und Verlust (Deletion) chromosomalen Materials mit 100-fach höherer Auflösung

Microarrays

Microarray (Molekulare Karyotypisierung)

Ausschnitt des X-Chromosoms in der Microarray-Analyse

Nachweis einer Kopiezahl-Verminderung (Deletion) auf Chr. X von nur etwa 30 kb (enthält nur LAMP2)

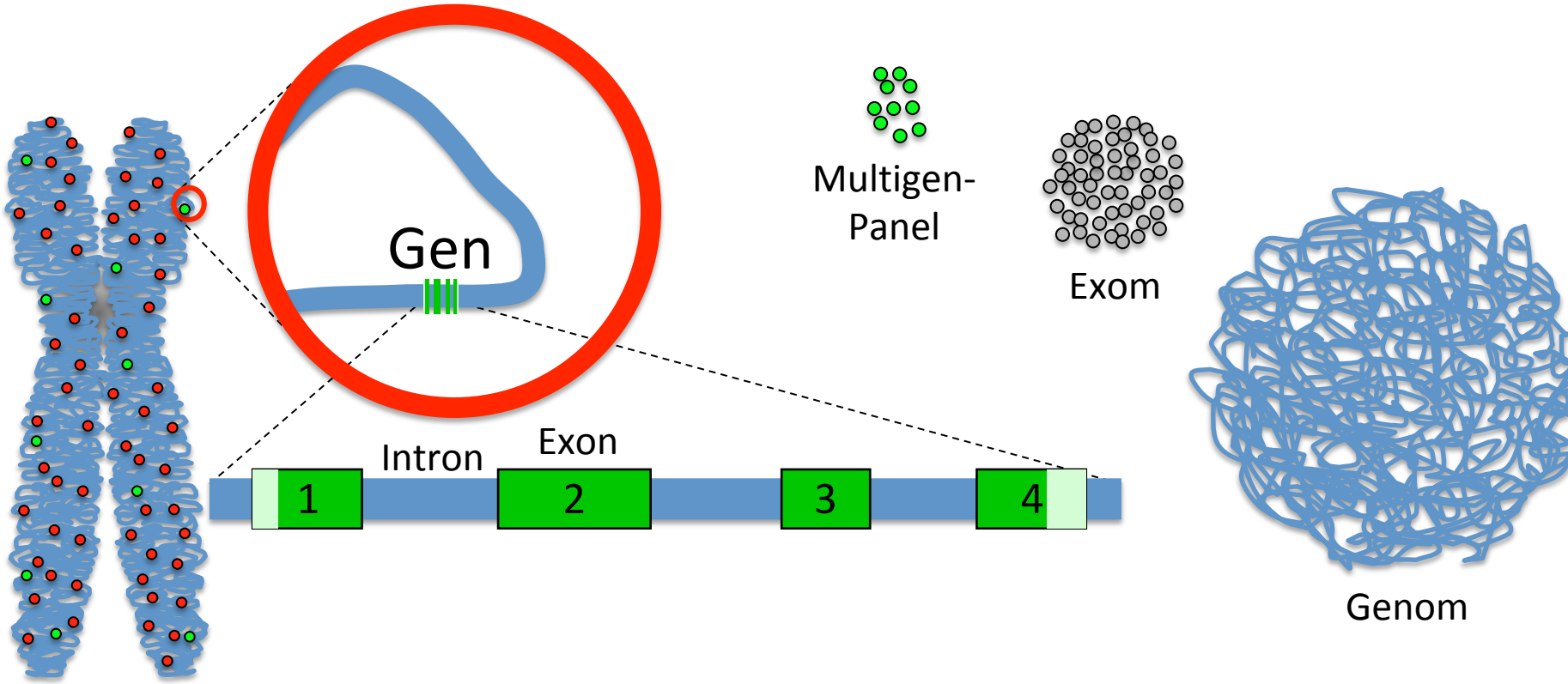
Die Explosion des Umfangs

- NGS: Parallele Sequenzierung einer großen Zahl verschiedener kurzer DNA-Fragmente auf einer miniaturisierten Plattform
- Generiert (je nach Technologie) bis >200 Gb an Sequenzdaten in einem Lauf (humanes Genom: 3 Gb)
- Kann viele / „alle“ Gene auf einmal analysieren

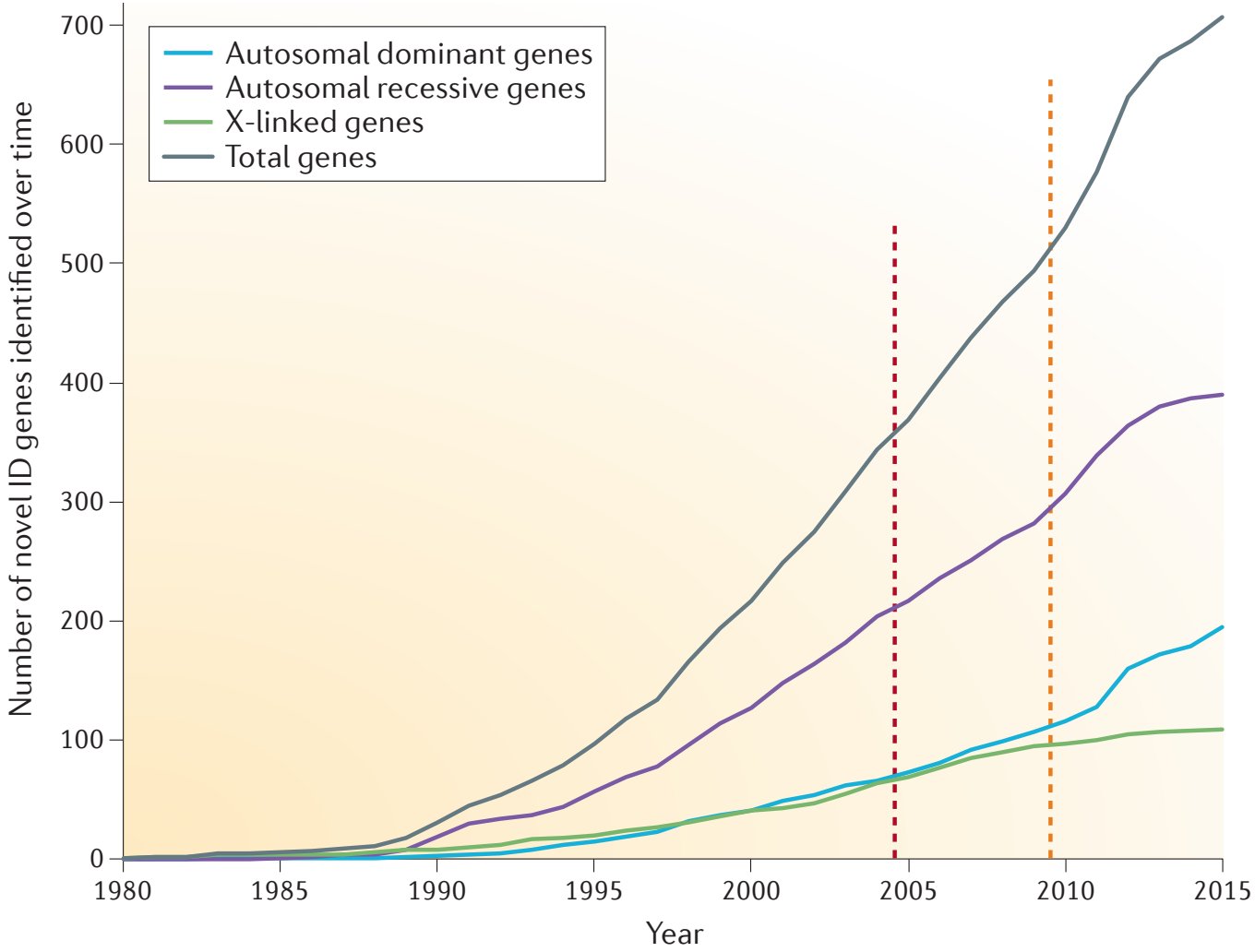
Multigen-Panel (mehrere Gene)

Exom („alle Gene“)

Genom („alles“)


Gen
Intron
Exon
1
2
3
4
Multigen-
Panel
Exom
Genom

Dynamik der Identifikation von Genen für geistige Behinderung



Rapider und anhaltender Anstieg in der Zahl der neu entdeckten Gene für GB

Quelle: Vissers, Gilissen & Veltman: Nat Rev Genet 2016

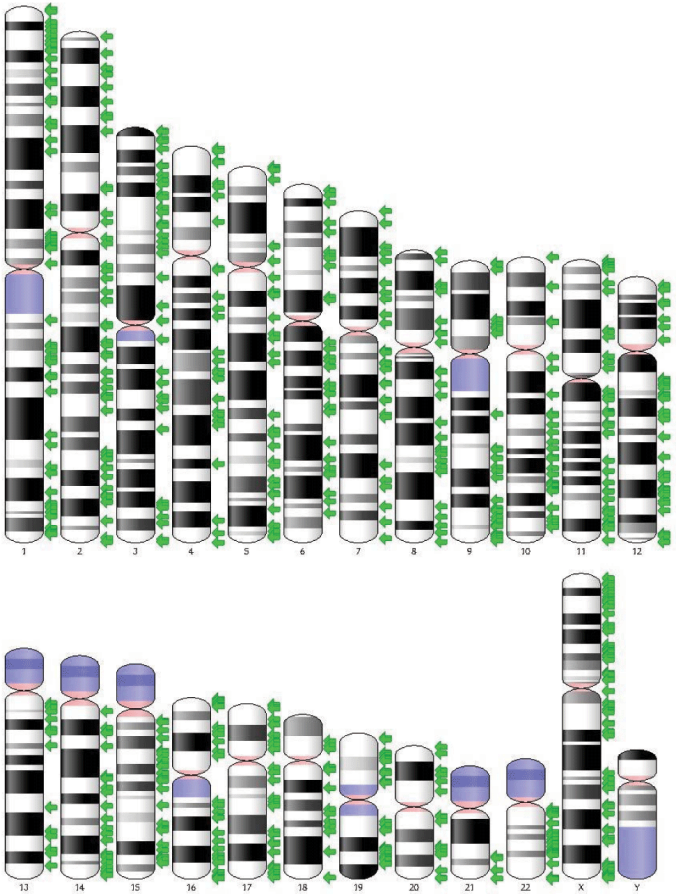
Gene für geistige Behinderung
-- Funktion ---

Gene für die Organogenese des Nervensystems

Gene für die funktionelle Integrität neuronaler Zellen

- Im Gehirn sind mehr Gene exprimiert als in den meisten anderen Organen
- Das Gehirn reagiert empfindlicher auf kleine Imbalancen in genetischen Programmen als andere Organe
- Nervenzellen sind hochspezialisierte postmitotische Zellen mit geringer Regenerationsfähigkeit

Gene für geistige Behinderung
-- Anzahl und Lokalisation ---



- **Bekannt** (Stand Ende 2018)
  Gene für monogene Formen von GB
  Autosomal dominant ca. 500 Gene
  Autosomal rezessiv ca. 1000 Gene
  X-gebunden ca. 150 Gene
- **Geschätzt** gesamt 3000-5000
  (ca. 20% aller Gene)
- **Verteilt** über alle Chromosomen
  (außer Y)

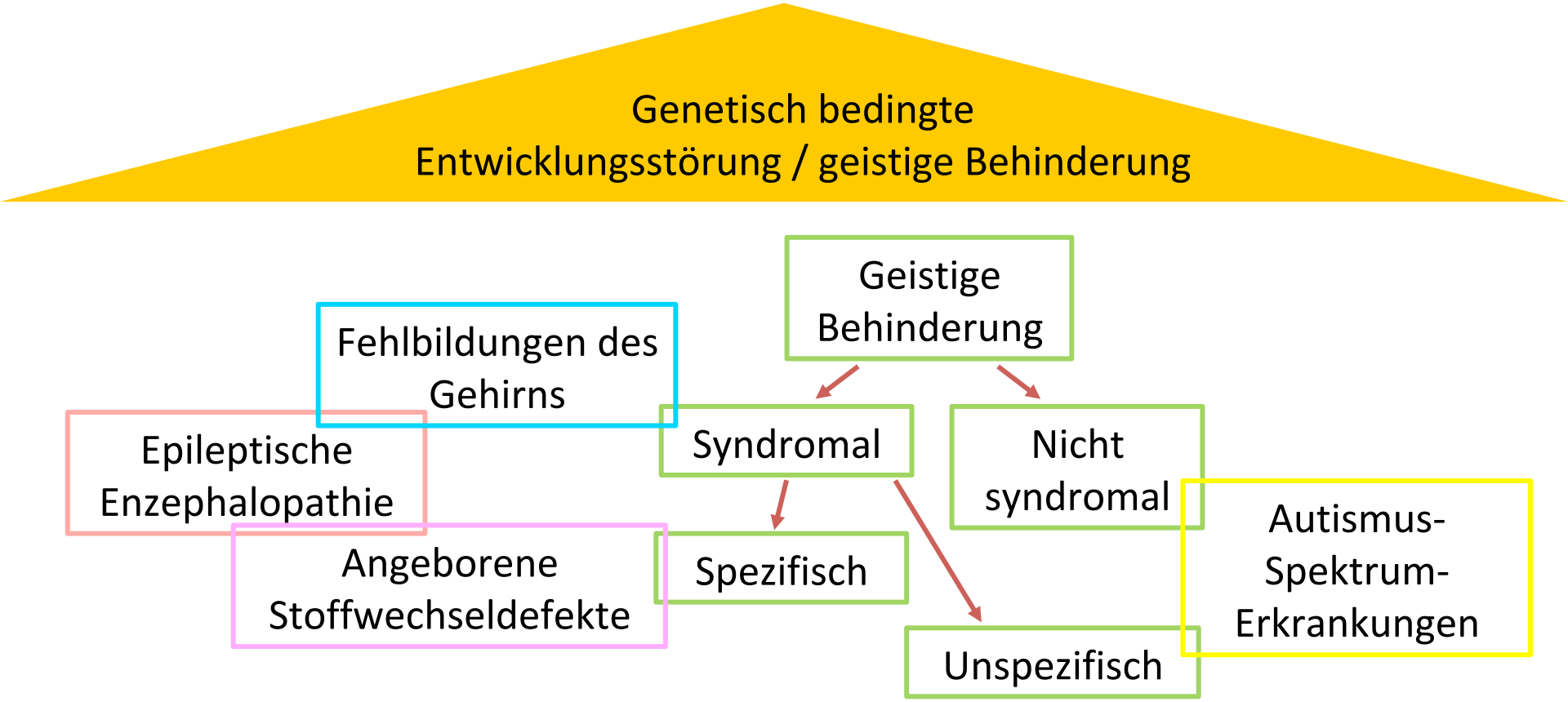
AD: autosomal mit dominanter Wirkung
AR: autosomal mit rezessiver Wirkung
XL: X-gebunden

Quelle: Chiurazzi & Pirozzi: F1000Research 2016

Geistige Behinderung – Ein Fall für die Humangenetik?

Bei jedem Menschen mit geistiger Behinderung muss man an eine mögliche genetische Ursache denken

Vielfalt genetisch bedingter GB



Keine scharfen Grenzen: die gleichen Gene für syndromale Formen kommen auch bei nicht-syndromaler GB vor

Überlappungen auch zwischen den anderen Kategorien

Wie viele seltene Erkrankungen mit geistiger Behinderung muss man erkennen können?

Es genügt meist zu erkennen, dass eine genetische Ursache in Frage kommt

Für genetische Ursache spricht, **wenn vorhanden**

- Mehrere Betroffene in einer Familie
- Elterliche Blutsverwandtschaft
- Assoziierte Fehlbildungen oder Organanomalien
- Kraniofaziale Dysmorphie

Stimmt das wirklich so?

Syndromal = genetisch

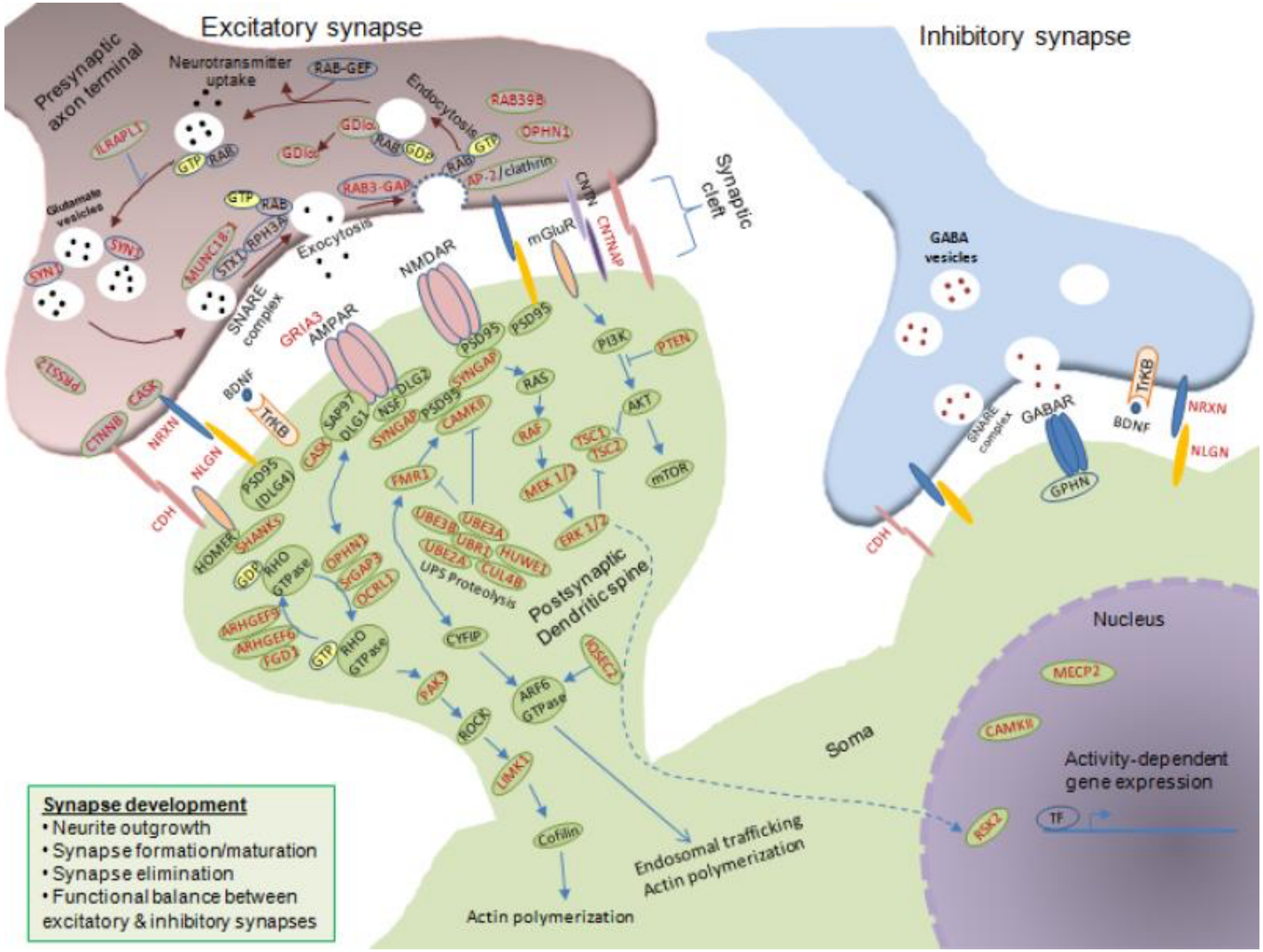
Nicht syndromal = nicht genetisch?

Tatsächlich kommen genetische Ursachen bei syndromalen **und** nicht-syndromalen Formen der GB in Betracht

Syndromal:
Gen(e) für die allgemeine Entwicklung vieler Organe

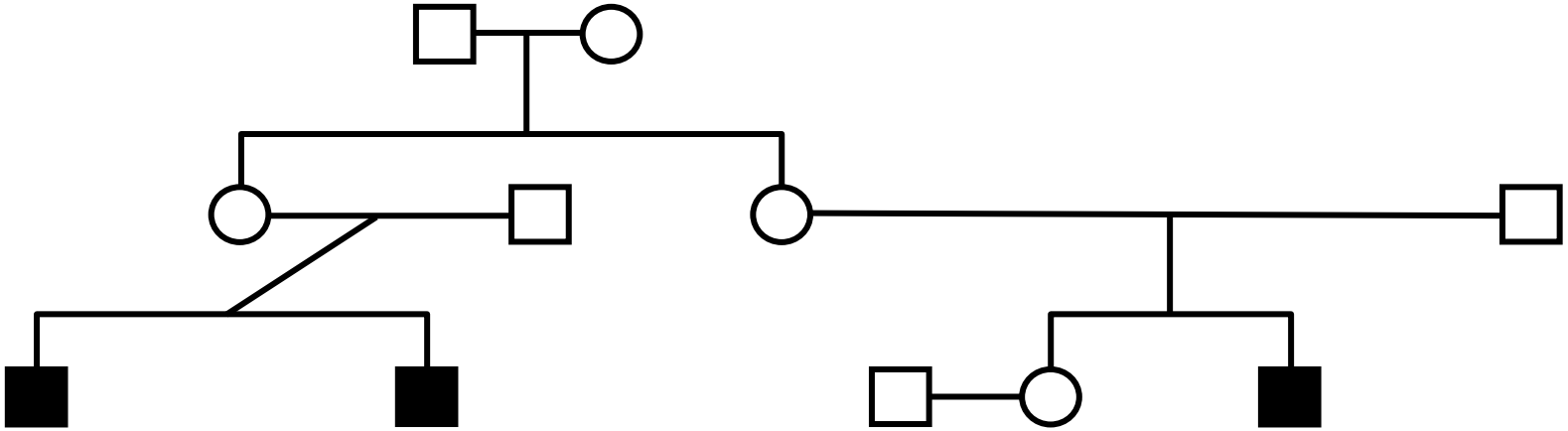
Nicht-syndromal:
Eher Gene für spezifische Funktionen im Nervensystem

Molekulare Architektur der Synapse = molekulare Architektur der GB



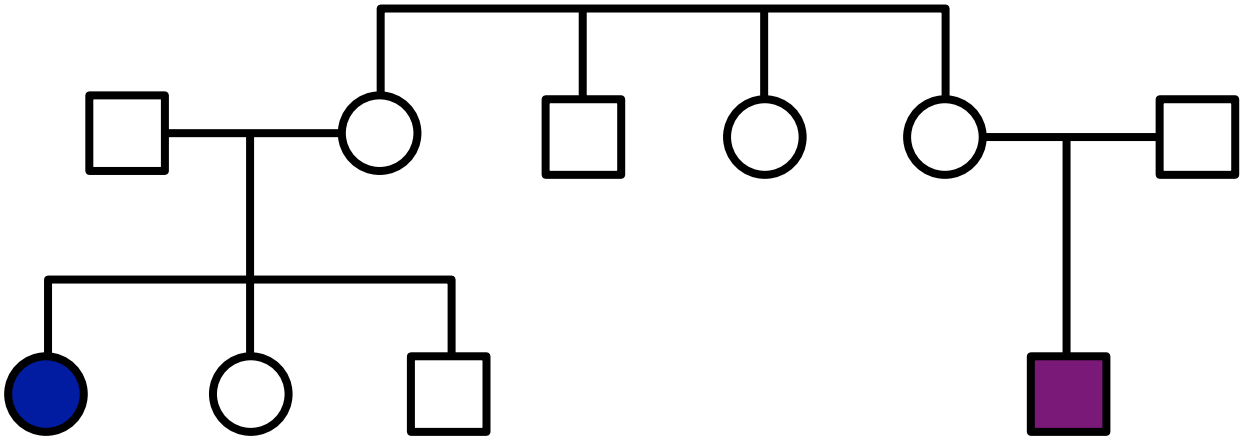
Srivastava & Schwartz: Neurosci Biobehav Rev 2014; 46:161-74

Hinweis auf Genetik: Familiäre Häufung



Stammbaum mit Hinweis für **X-gebundene Vererbung**
(Es gibt etwa 200 Formen X-gebundener mentaler Retardierung: XLMR)

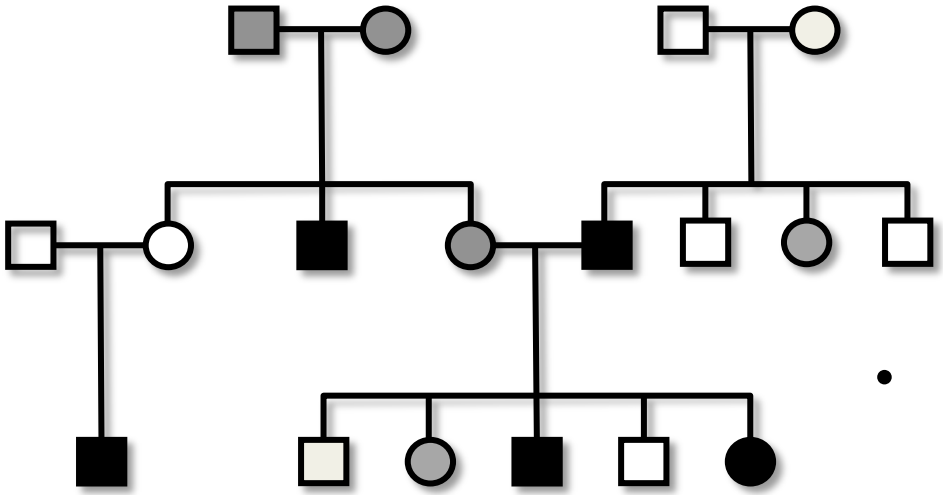
Familiäre Geistige Behinderung



Mögliche Ursachen für stark unterschiedliche Ausprägungen bei den Betroffenen innerhalb einer Familie

- Allgemeine Variabilität
- Geschlechtsab-hängige Manifestation (X-gebunden)
- Reziproke Imbalance bei unbalancierten Translokationen

Komplex vererbte, familiäre Intelligenzminderung



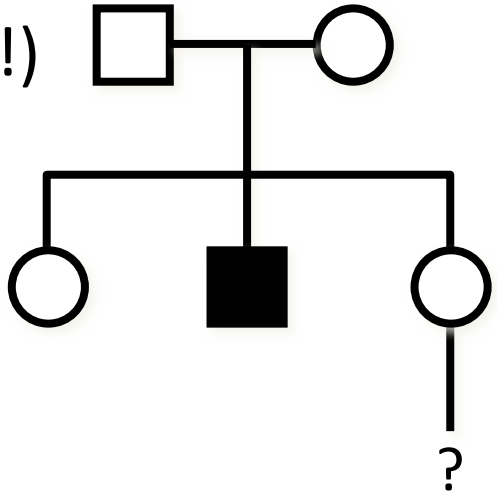
Lernbehinderung

Geistige Behinderung

- Variable Intelligenzminderung in verschiedenen Familienzweigen
- Oft genetisch komplex und multifaktoriell
- Genetische Veränderungen können nachweisbar sein, erklären aber dann oft nur einen Teil der Problematik

Wann wird GB überhaupt vererbt?

- Empirisches Risiko für die Wiederholung einer geistigen Behinderung
  - für Geschwister eines Betroffenen: 4-5%
  - für Nachkommen der Geschwister eines Betroffenen: 1%
- X-gebunden vererbte GB (Übertragung über gesunde Frauen!)
- Autosomal-rezessiv vererbte GB (beide Eltern Anlageträger)
- Unbalancierte Translokation (Möglichkeit einer balancierten Translokation bei Gesunden)
- Keimzellmosaik



Cave: sporadischer Fall schließt eine weitere Vererbung nicht aus

Wie viele seltene Erkrankungen mit geistiger Behinderung muss man erkennen können?

Es genügt meist zu erkennen, dass eine genetische Ursache in Frage kommt

Für genetische Ursache spricht, wenn vorhanden

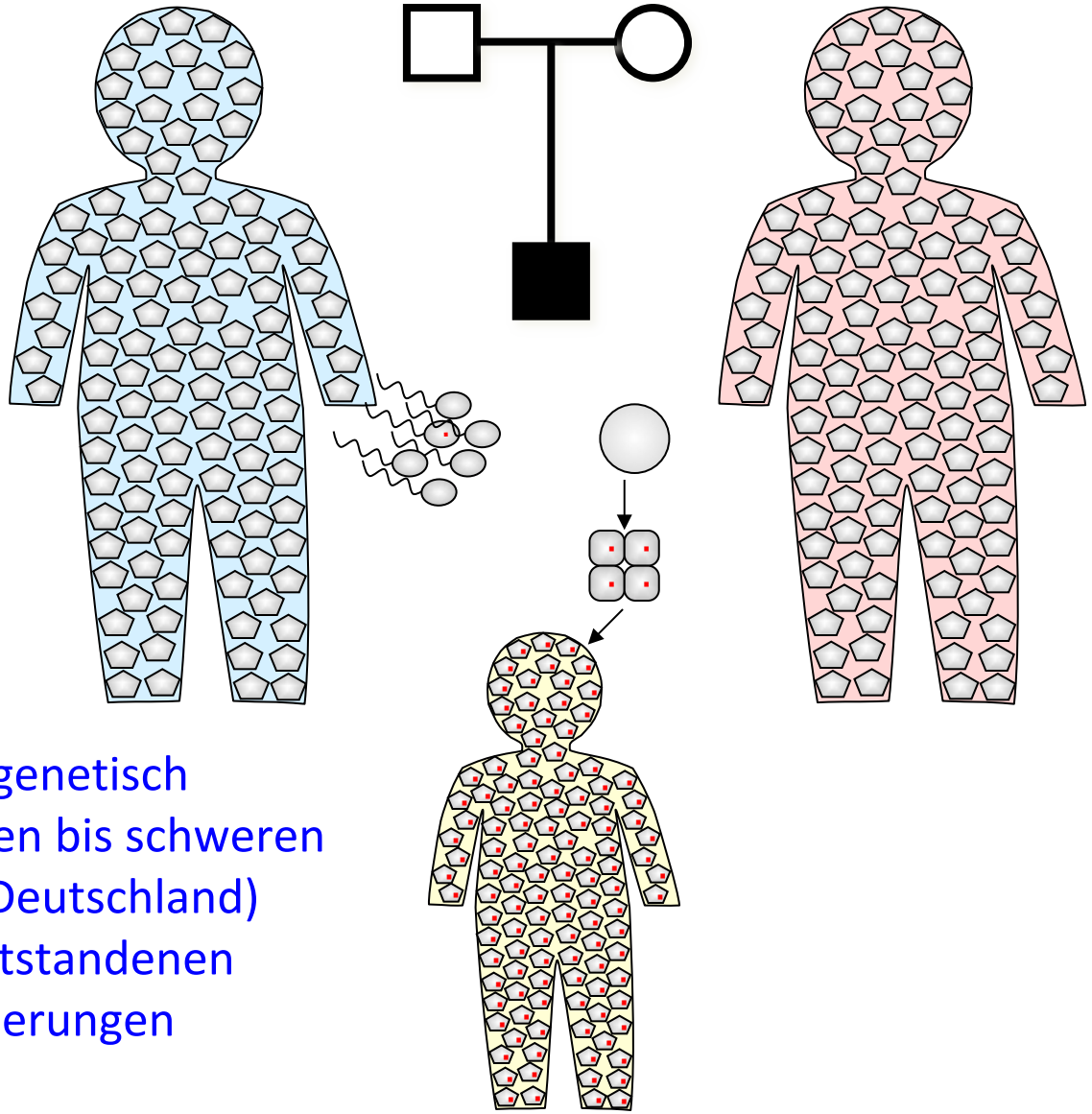
- Mehrere Betroffene in einer Familie
- Elterliche Blutsverwandtschaft
- Assoziierte Fehlbildungen oder Organanomalien
- Kraniofaziale Dysmorphie

Für genetische Ursache spricht immer

- Abwesenheit einer plausiblen (!) Erklärung durch eine nicht-genetische Ursache

aber es ist oft auch **nichts davon** da

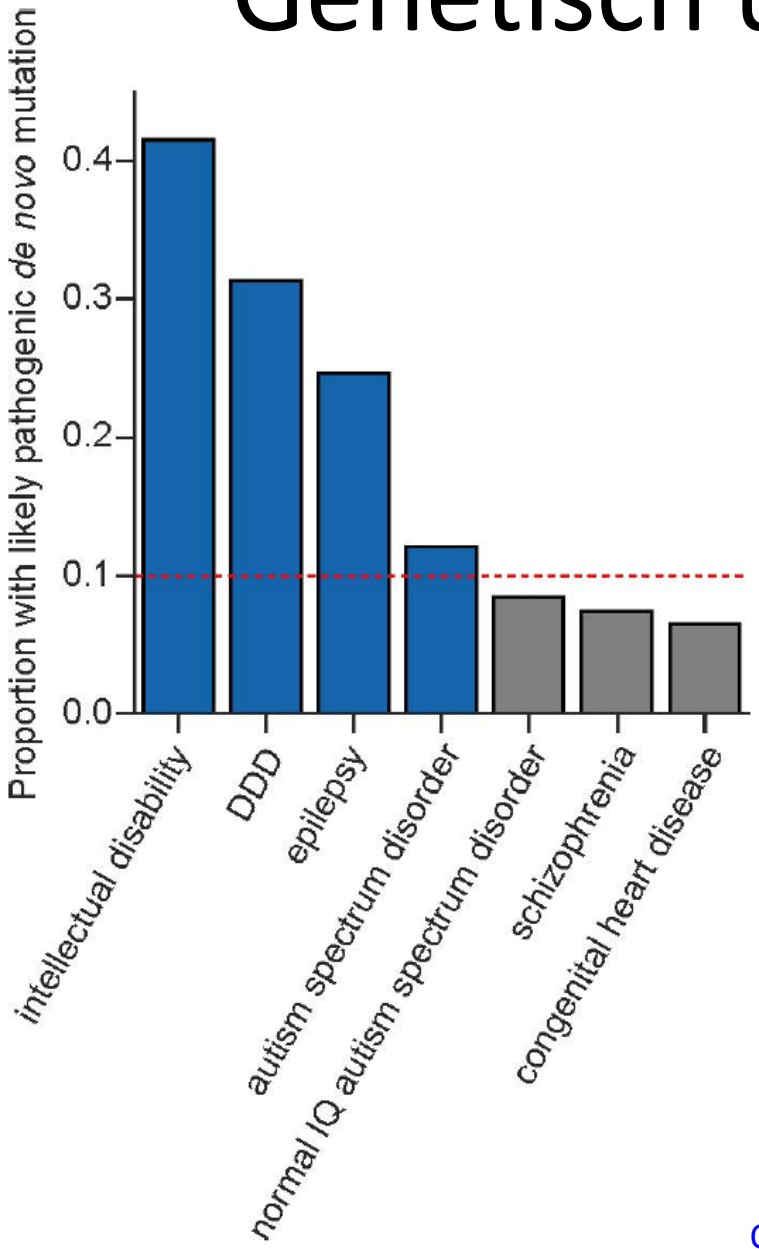
Genetisch und nicht vererbt



Neumutation

Weit über 50% der genetisch bedingten moderaten bis schweren Behinderungen (in Deutschland) beruhen auf neu entstandenen genetischen Veränderungen

Genetisch und nicht vererbt

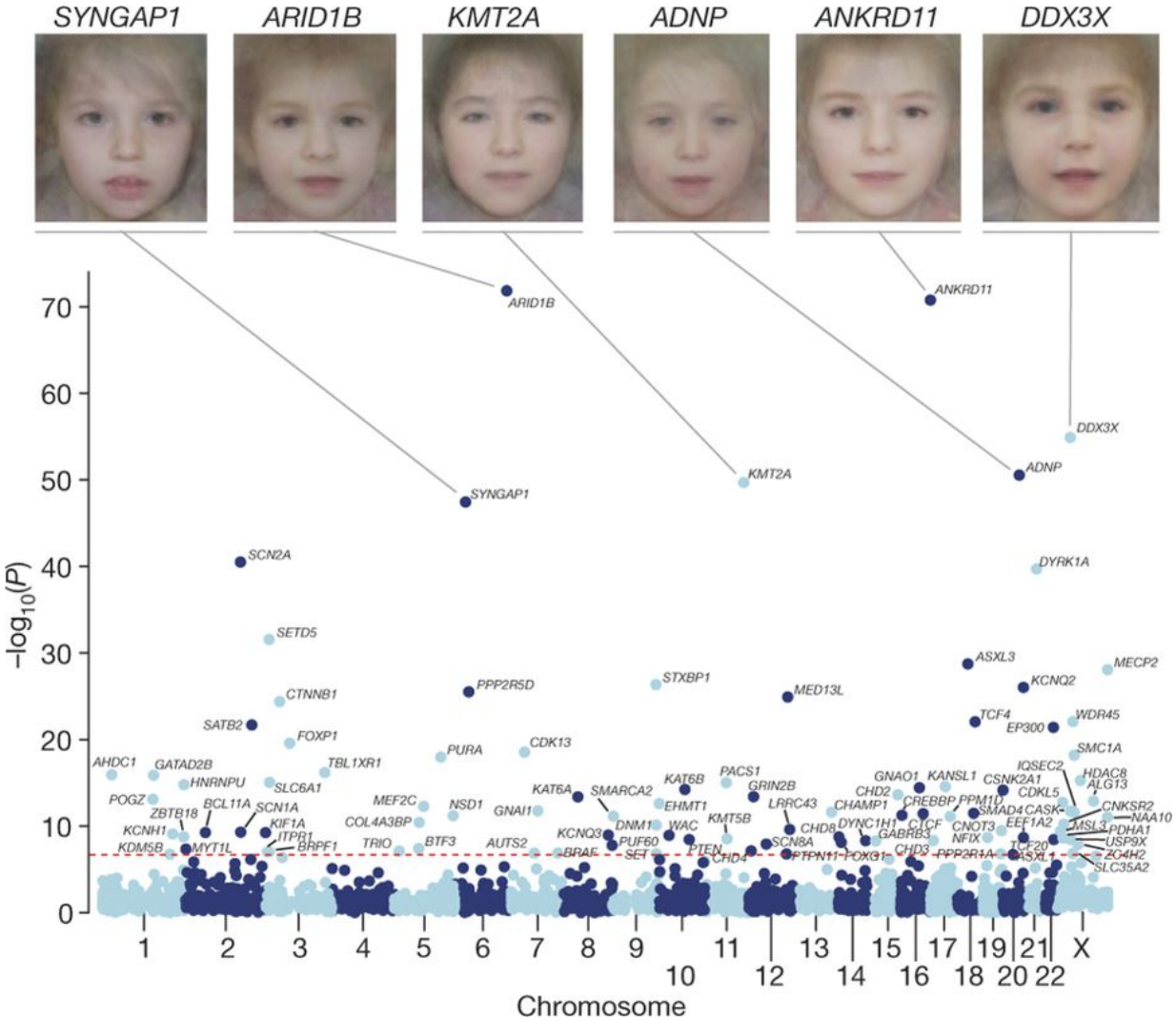


Alleine Neumutationen (die mit den neuen Methoden sehr gut nachweisbar sind) spielen eine beträchtliche Rolle vor allem in der Neurogenetik

Dabei ist der Nachweis einer kausalen Neumutation als Ursache bei geistiger Behinderung größer als z.B. bei Autismus-Störungen oder Epilepsien

Quelle: McRae et al.: Nature 2017

Die genomische Architektur von Neumutationen bei GB



Die signifikantesten Assoziationen mit GB betreffen Gene für vormals als sehr selten eingeschätzte Syndrome:

ARID1B: Coffin-Siris-S.

KMT2A: Wiedemann-Steiner-S.

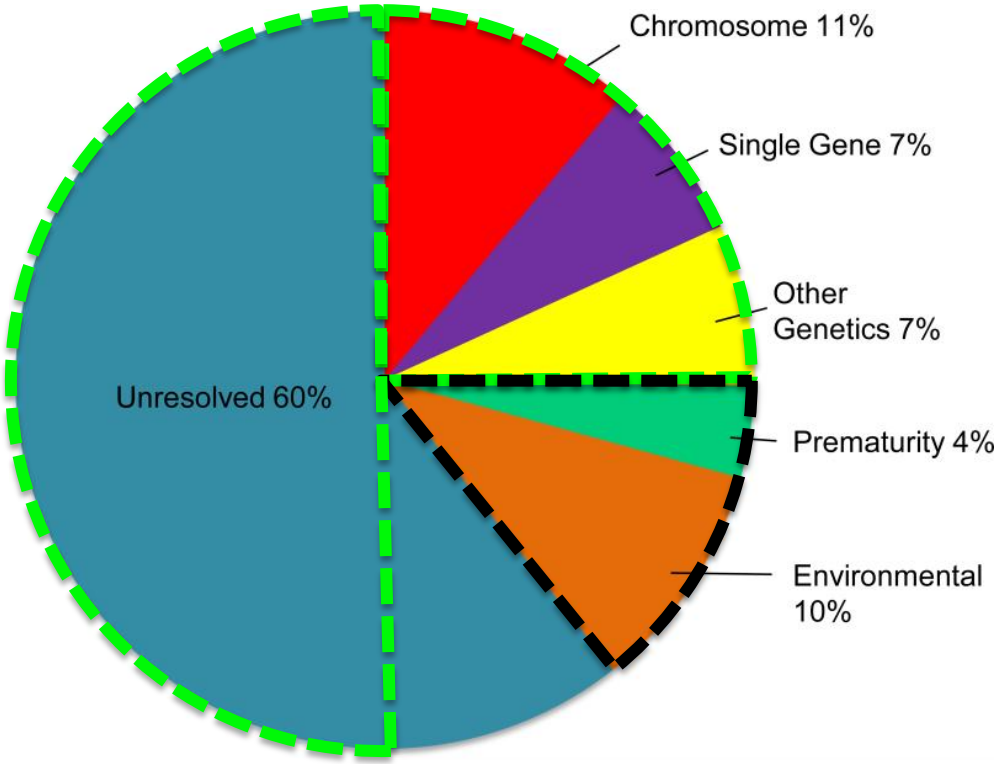
ANKRD11: KBG-S.

Die am häufigsten mutierten Gene machen nur 1-2% aus

Quelle: McRae et al.: Nature 2017

Genetik bei geistiger Behinderung

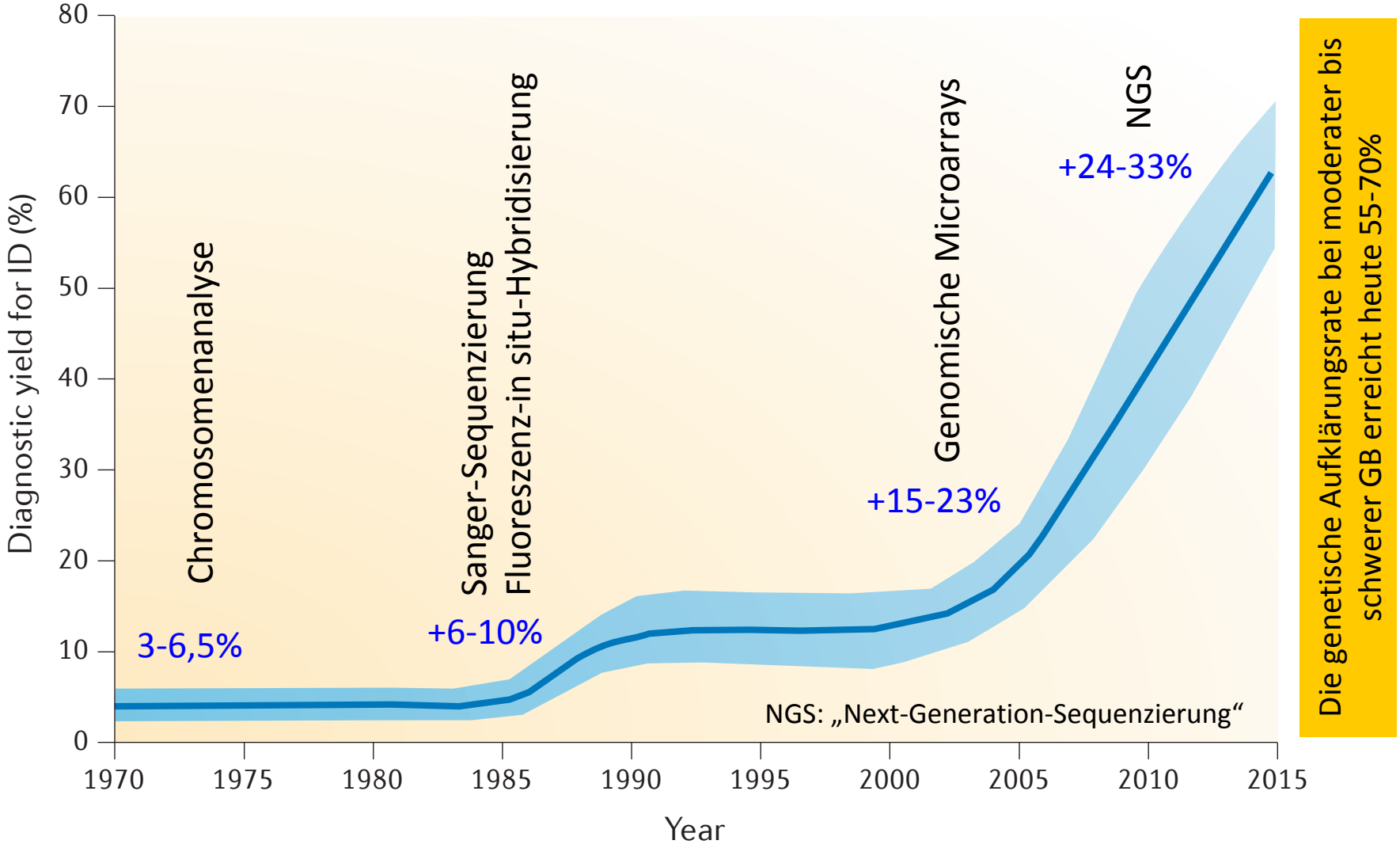
Genetische Ursachen sind für 70-80% der Fälle von geistiger Behinderung verantwortlich



Ein großer Teil der bis vor der NGS-Ära ungeklärten Fälle (60% „Unsolved“) kann heute mit Hilfe der neuen Methoden aufgeklärt werden

Ursachen bei 15.500 Patienten des Greenwood Genetic Center
Srivastava & Schwartz: Neurosci Biobehav Rev 2014; 46:161-74

Nachweisrate genetischer Ursachen geistiger Behinderung



Quelle: Vissers, Gilissen & Veltman: Nat Rev Genet 2016

Potente diagnostische Werkzeuge für Seltene Erkrankungen

- Man muss wissen, dass es sie gibt
- Man muss sie sinnvoll einsetzen
- Man muss die Ergebnisse interpretieren können

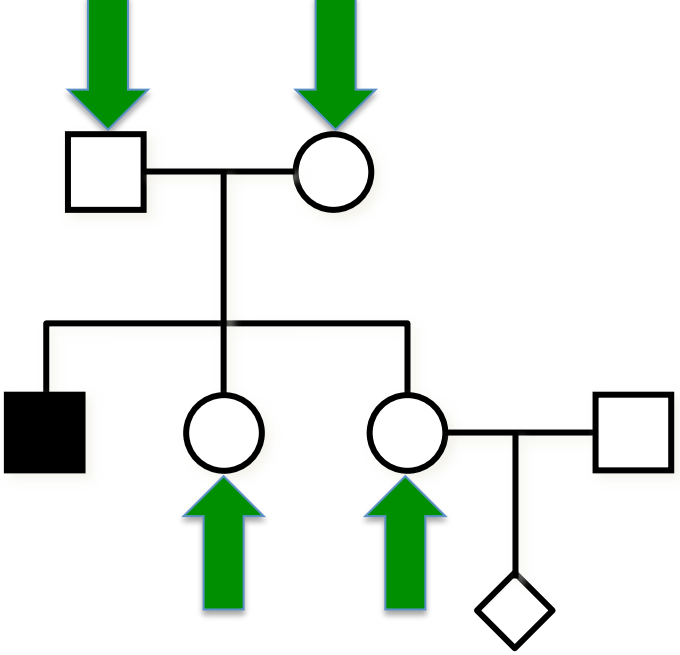
→ Es braucht Spezialisten für Seltene Erkrankungen

→ Es braucht eine strukturierte interdisziplinäre Zusammenarbeit

Geistige Behinderung – Ein Fall für die Humangenetik?

Die genetische Diagnose kann wichtige Konsequenzen für Patient und Familie haben

Nutzen für die Familie



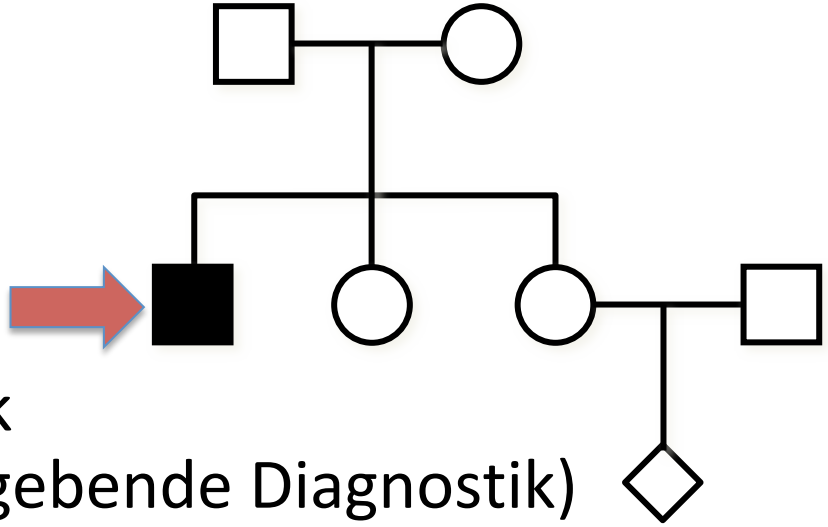
Schwangerschaft
Wiederholungsrisiko?

- Klarheit über Krankheitsursache
  ggf. Korrektur falscher Schuldzuweisungen
- Networking: Austausch mit anderen
  betroffenen Familien, Selbsthilfe-Gruppen
- Bessere prognostische Einschätzung
  (mehr noch im Kindesalter von Bedeutung)
- Erbprognostische Beurteilung
  - Abklärung von Widerholungsrisiken
  - Identifikation von Überträgern bei vererbten Formen
  - Pränataldiagnostik

Was könnte man in einer betroffenen Familie vorgeburtlich testen?

- Technisch alles, was man auch nach Geburt testen kann
- Bei in der Familie bekannter pathogener Genveränderung ist die gezielte pränatale Diagnostik daraufhin zuverlässig
- Gesetzlich untersagt ist lediglich die pränatale Untersuchung auf Erkrankungen, die erst nach dem Kindesalter auftreten (GenDG), was für geistige Behinderung nicht zutrifft
- Pränatale Diagnostik nur im Kontext mit genetischer Beratung
- Medizinisch / ethisch problematisch:
  - Untersuchung auf Erkrankungen mit sehr variabler Expression
  - Untersuchung in Familien mit wahrscheinlich komplexer Vererbung
  - Untersuchung, wenn ein Schwangerschaftsabbruch nicht in Betracht kommt
  - Pränatale Untersuchungen als nicht-indikationsbezogenes Screening

Nutzen für den/die Betroffene(n)



- Ersparnis unnötiger Diagnostik
  (Stoffwechsel-Abklärung, bildgebende Diagnostik)
- Gezielteres Management
  Krankheitsbezogene Management-Empfehlungen
  Vorsorge für bekannte Komplikationen
  (z.B. Tumorrisiken)
- Risiko-Einschätzung im Hinblick auf eigene Nachkommen eines/einer Betroffenen
- Im Einzelfall – aber in Zukunft wahrscheinlich mehr: Spezifische Behandlungsstrategien

Beispiel: GB und seltsame Tumoren

Bild nur bei Präsenz-veranstaltung verfügbar

- 40-Jährige mit moderater bis schwerer geistige Behinderung
- Kleinwuchs (147 cm)
- Seit dem Alter von 25 mehrere Pilomatrixome der Kopfhaut, die entfernt werden mussten

Diagnose: Rubinstein-Taybi-Syndrom

CREBBP-Mutation (Neumutation)

Erhöhtes Risiko für bestimmte Tumoren (u.a. Pilomatrixome)

Merke: Es gibt eine ganze Reihe von genetisch bedingten Behinderungen mit besonderer Tumorprädisposition

Beispiel: GB und psychiatrische Erkrankung

Bild nur bei Präsenz-veranstaltung verfügbar

- 52-Jähriger mit „frühkindlichem Hirnschaden“
- Moderate GB, Autismus, „ADHS“
- Hilfsarbeiter im Lager, betreutes Wohnen
- Jetzt: zunehmender sozialer Rückzug. Abbau geistiger Fähigkeiten?

Diagnose: SHANK3-Defekt

Nicht-syndromale GB

Assoziation mit Schizophrenie und psychiatrischen Störungen

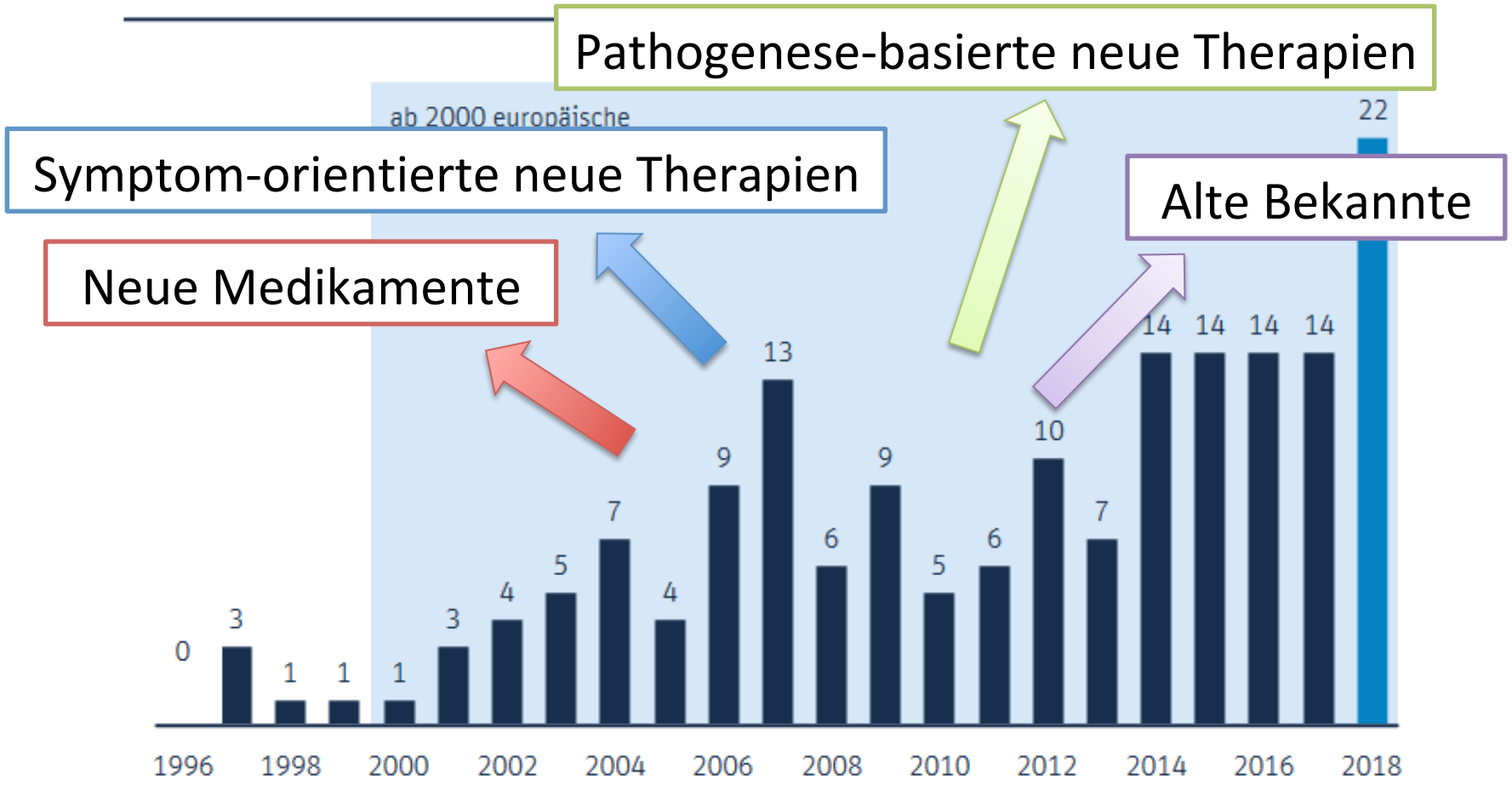
Geistige Behinderung = Systemerkrankung

- **Neurologisches System**
  Psychiatrische und Verhaltensstörungen
  Epilepsie
  Bewegungsstörungen
  Neurodegeneration

- **Allgemein**
  Organische Fehlbildungen / Funktionsstörungen
  Abnorme Alterungsdynamik
  Mögliche erhöhte Risiken für Volkskrankheiten
  Tumorrisiken

Zulassungen für Medikamente mit Orphan Drug-Status[1]

Anzahl in der Europäischen Union



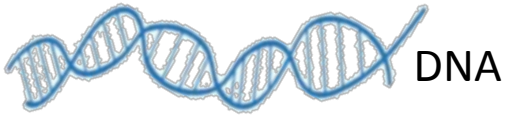
Quelle: vfa

[1] bzw. vor 2000: Medikamente, die für den Status qualifiziert gewesen wären

Neue Therapien

Genersatztherapie
Genom-Editierung

Genom-Editierung

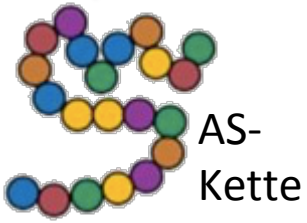


Antisense-Oligonukleotide

RNA-Interferenz

PTC-Readthrough

Korrektor

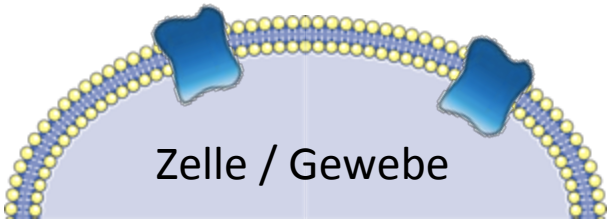


Neue kausale Therapien für genetische Erkrankungen sind nicht nur klassische Gentherapie, sondern können auf verschiedenen Ebenen angreifen

Proteinersatztherapie
Potentiator

Inhibitor

Stammzelltherapie

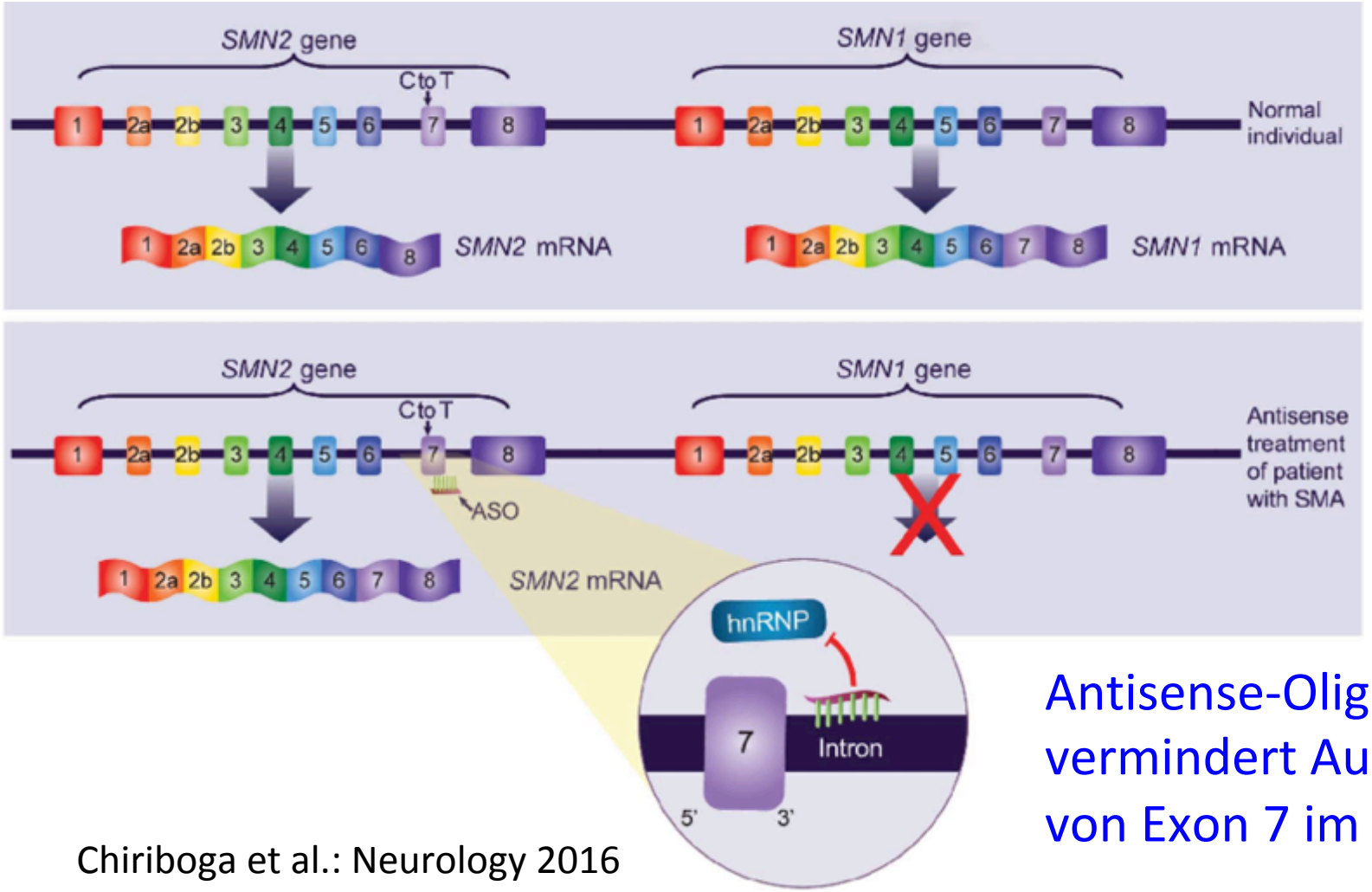


Orphan-Medikamente

- 131 Orphan-Medikamente aktuell zugelassen
- ca. 2000 in Erprobung / Zulassungsverfahren
- EMA-Gebühren reduziert oder erlassen
- Veränderte Anforderungen für die klinische Erprobung, z.B. Verzicht auf kontrollierte Studien, Verpflichtung zur Dokumentation des Behandlungsergebnisses nach Zulassung
- 10-jährige Marktexklusivität nach Zulassung

Quelle: VFA: Verband der forschenden Arzneimittelhersteller, www.vfa,de

Beispiel aus dem Bereich neuromuskuläre Erkrankungen: Antisense Oligonukleotid-Therapie bei SMA



Antisense-Oligonukleotid vermindert Ausspleißen von Exon 7 im SMN2-Gen

Chiriboga et al.: Neurology 2016

Gibt es eine kausale Behandlung bei genetisch bedingter GB?

Etablierte gezielte Therapien heute (Beispiele):

- Phenyketonurie u.a. Stoffwechselkrankheiten: Diät
- Enzymersatztherapie bei einigen Speicherkrankheiten
- mTOR-Inhibitoren bei Tuberöser Sklerose
- Ketogene Diät bei Glucose-Transporter-Defekt

Therapie-Ansätze (Beispiele, gegenwärtig in der Forschung)

- Histon-Deacetylase-Hemmer bei genetischen Störungen der Histon-Modifikation (Mausmodell)
- MEK-Inhibitoren bei RASopathien (Tiermodelle)
- GABA-Rezeptor-Inhibitoren bei FraX (Tiermodelle, klinische Studien)
- Gentherapie bei Rett-Syndrom (Tiermodell)
- NMDA-Rezeptor-Antagonisten bei GRIN2B-Mutationen (in vitro)

Pharmacology, Biochemistry and Behavior 187 (2019) 172796

Contents lists available at ScienceDirect

Pharmacology, Biochemistry and Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pharmbiochembeh

ANAVEX®2-73 (blarcamesine), a Sigma-1 receptor agonist, ameliorates neurologic impairments in a mouse model of Rett syndrome

Walter E. Kaufmann[a,b,*], Jeffrey Sprouse[a], Nell Rebowe[a], Taleen Hanania[c], Daniel Klamer[a], Christopher U. Missling[a]

[a] Anavex Life Sciences Corp., 51 West 52nd Street, 7th floor, New York, NY 10019, USA
[b] Department of Human Genetics, Emory University School of Medicine, 615 Michael Street, Atlanta, GA 30322
[c] PsychoGenics Inc., 215 College Road, Paramus, NJ 07652, USA

Beisiel Rett-Syndrom: Sogar für Erkrankungen, die aufgrund des genetischen Mechanismus als kasualtherapeutisch sehr schwer adressierbar gelten, gibt es neue Entwicklungen.

Paradigmenwechsel

Mensch mit GB

Ursachensuche

Nicht dringlich für das Patientenwohl

Gezielte Abklärung bei konkretem Verdacht

Breites Screening indiziert

Spezifische Therapie

Wenige distinkte Erkrankungen kausal behandelbar, die ich kenne

Erkrankungen, die ich nicht alle kenne, mit kausaler Behandlungsoption (bereits gegeben oder erwartet)

Und denken Sie nicht, dass das für Erwachsene nicht mehr gilt!

Konsequenzen der neuen Therapieoptionen für SE

- Wechsel von rein symptomatischer Therapie zu spezifischer kausaler Therapie
- Behandlung wird personalisiert
- Genetische Diagnose wird unabdinglich
  - Sicherung des biologischen Mechanismus
  - Nachweis spezifischer therapie-responsiver Genveränderungen
- Genetik muss ggf. als breites Screening eingesetzt werden, wenn man Patienten mit einer behandelbaren Diagnose nicht klinisch erkennen kann
- Patienten mit bisher kindlich letalen Erkrankungen kommen in die Erwachsenenmedizin

Behinderten-Medizin
= Genomische Medizin

Betreuende Ärzte/Ärztinnen müssen Diagnosen mit spezifischen effizienten Behandlungsoptionen zuverlässig stellen können

Betreuende Ärzte/Ärztinnen müssen regelmäßig prüfen, ob für die Diagnose Ihrer Patienten neue spezifische Behandlungsoptionen verfügbar sind

Humangenetik – Ein Thema für die alle, die Menschen mit geistiger Behinderung betreuen!