

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Genetiska Riskfaktorer för neuropsykiatriska funktionshinder


MaiBritt Giacobini
PRIMA Järva



PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Genomic Era

- 50tal – Watson –Crick "double helix"
- 2003 Humana genomet - 3 miljarder baspar kartlagt
- Stor implikation för både diagnostik och behandling av sjukdomar inte minst neuropsykiatriska funktionsnedsättningar som tex autism



PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Ofta avsaknad av strukturella avvikelser vid neuropsykiatriska tillstånd



Normal

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Vad är autism?

Ett spektrum av tillstånd som karakteriseras

- Nedsatt socialt samspel
- Nedsatt social kommunikation
- Repetitiva beteenden

- En klinisk diagnos – inga prover eller specifika undersökningar är diagnostiska
- Ca 1% av befolkningen (mer?)
- Våldigt stora variationer



PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Vad orsakar autism??

- Miljötoxiner
- Vaccinationer
- Hög maternell/paternell ålder
- Perinatale komplikationer
- Läkemedelsexposition under graviditet
- Drog, alkohol exposition under graviditet
- Prenatal testosteron exponering
- Pre/perinatale infektioner, tex röda hund
- Gener?!!



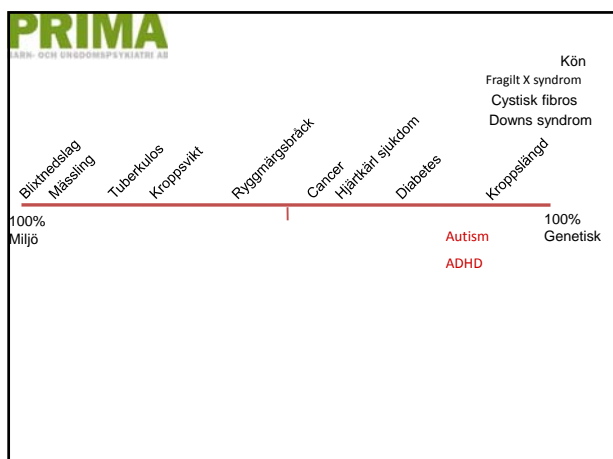



PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Tvillingstudier

- Konkordans hos enäggstvillingar mellan 60 - 90% och konkordans (ADHD/Autism) hos tvåäggstvillingar 0 - 30%



PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Nedärvda Genetiska tillstånd kan vara recessiva, dominanta eller multigenetiska

- Recessiva - tex cystisk fibros
- Dominanta - tex Tuberös skleros, NF1
- Multigenetiska tex högt blod tryck, Typ 2 diabetes

Dominant

Recessive

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Alla genetiska tillstånd är inte nedärvda

”De novo mutationer”

Flera microdeletions och duplikationssyndrom

De novo mutations
No family history of hereditary cancer

Mutations occur in eggs or sperm cells before fertilization, or spontaneously after fertilization.

Affected offspring

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Fragilt X Syndrom

- ❖ Vanligaste formen av nedärvd utvecklingsstörning (1/4000 pojkar)
- ❖ Begåvningshandikapp
- ❖ Neuropsykiatriska symtom
- ❖ Fysiska symtom
- ❖ Mutation i FMR1-genen Xq27 expansion av CCG
- ❖ FMRP viktigt för synaptisk plasticitet
- ❖ mGluR5 upreglerat vid FRAX

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Skräddarsydda terapier

- FMRP är nyckel protein i flera neurobiologiska processer under hjärnans utveckling. Riktade terapier som normaliserar FMRP nivåer kan vara viktiga
- Vid avsaknad av FMRP upregleras mGlu och GABAa nedregleras

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

FMRP nivåer

- Även hos personer utan mutationer i FMRP genen så är det stora variationer i mängd FMRP
- Personer med lite FMRP kan ha neurocognitiva tillstånd
- FMRP var lägre hos individer med schizofreni, autism, depression och bipolärt syndrom
- Risk faktor??

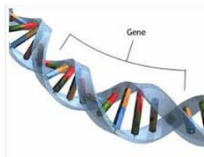
PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

2005 visste vi väldigt lite om genetiska orsaker vid autism

Ovanliga nedärvda sk "singel gene" disorders

- Fragilt X syndrom
- Tuberös skleros

Ca 1 - 3% av alla barn med autism
Dyrt att testa < 1% av barnen



PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Copy Number Variations (CNV)

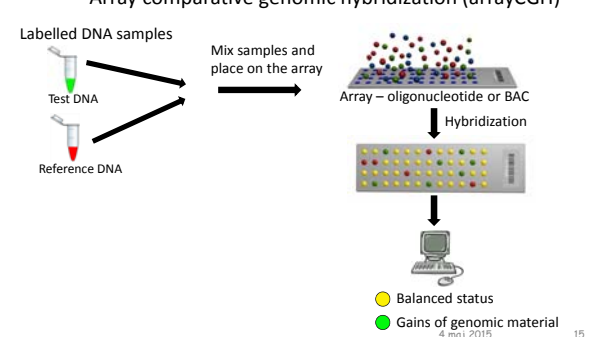
En ny nivå av genomisk komplexitet 2007

- ❖ Deletioner och duplikationer
- ❖ 1000 baser - flera miljoner baser
- ❖ Från inga till flera hundra gener
- ❖ Ändrad gendos till en eller tre kopior istället för normalt två
- ❖ Normala varianter eller sjukdomsframkallande?
- ❖ Riskfaktorer för olika symtom?
- ❖ CNV associerade till adhd

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Nya verktyg för genetisk testning

Array comparative genomic hybridization (arrayCGH)



Labelled DNA samples

Mix samples and place on the array

Array – oligonucleotide or BAC

Hybridization

4 maj 2015 15

- Balanced status
- Gains of genomic material
- Loss of genomic material

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Copy Number Variations - CNV


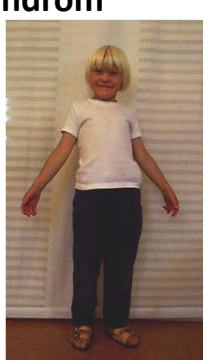
- ❖ Fler CNVs vid ADHD (ffa vid samtidig MR)
- ❖ Överlap med fynd vid autism, schizofreni
- ❖ Kända mikrodeletionssyndrom
 - ❖ 22q11 deletionssyndromet
 - ❖ Williams syndrom - 7q11
 - ❖ Smith-Magenis syndrom - 17p11.2
- ❖ Mikrodeletioner/duplikationer kopplade till adhd
 - ❖ 16p13.11 duplikation/del

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Smith-Magenis Syndrom

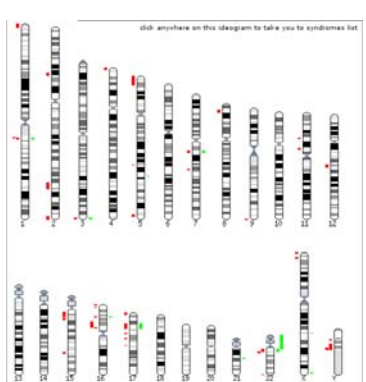
17p11.2 deletion
1/20,000

- Utvecklingsstörning
- Dymorfa drag
- Beteendevikelse
- Perifer neuropati
- Kortvuxenhet
- Språkförsening
- Hes röst
- Majoritet uppfyller diagnoskriterier för AST/ADHD

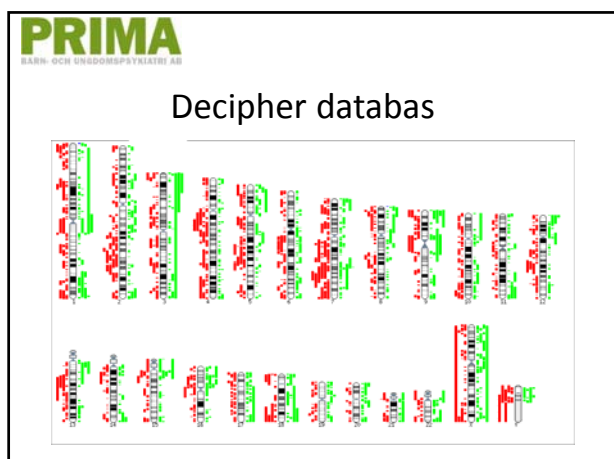



PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Mikrodeletion och mikroduplikation syndrom



Look anywhere on this ideogram to tell you the syndromes list



PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

2007

- Cgh- array teknologi har möjliggjort att ytterligare ca 8% av alla individer med autism få en etiologisk diagnos
- Nya autism/adhd specifika syndrom identifieras på tex 15, 16 och 1

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

2005-2010 Whole Exome sequencing

- Sekvensning av kodande del av genomet
- Punkt mutationer - förändringar som förändrar protein struktur eller inaktiverar
- Antal punkt mutationer vid autism är lika många som deras "friska syskon" men autistiska barn fler punkt mutationer som orsakar störningar i hjärnan
- Används ej diagnostiskt än

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

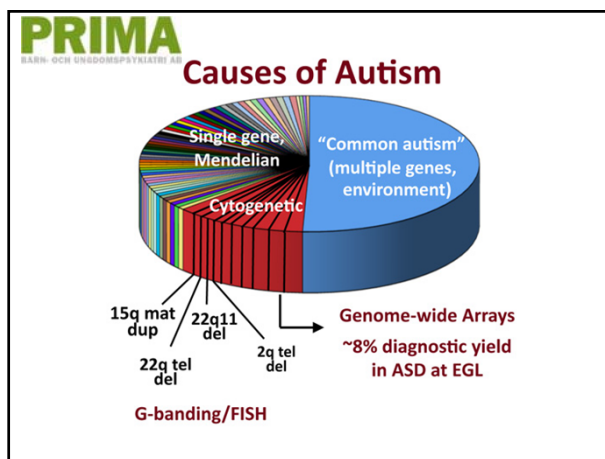
Några Kandidatgener

• SLC25A12	2q31	Transportör
• RELN	7q22	Celladhesion neuron
• FOXP2	7q31	Transkriptionsfaktor
• UBE3A	15q11q13	Nedbrytning av proteiner
• GABRB3	15q11q13	GABA-receptor
• SLC6A4	17q11q12	Serotonintransportör
• SHANK3	22q13	Synapsfunktion
• NLGN4	Xp22	Interaktion mellan nervceller
• CNTNAP2	7q35	Cell adhesion

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Var står vi 2015?

- Idag har vi möjlighet att hitta en genetisk orsak i ca 35%
 - Testning för FraX, Tuberös scleros
 - Array CGH – microdeletions/duplikationssyndrom
 - Whole exome sequencing



PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

De flesta "autism gener" är också associerade med andra neuropsykiatriska tillstånd


- ADHD
- Dyslexi/språkstörningar
- Schizofreni



PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Framtiden?


- Flera recessiva mutationer
- Interaktioner mellan olika gener/genmutationer
- Somatiska mutationer (mosaiska mutationer i hjärnan, ej i blodet)?
- Studier i postmortem hjärnan
- Skräddarsydda terapier



PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

DID YOU KNOW?
SOME FACTS ABOUT ADHD

ADHD RUNS IN FAMILIES. IF A CHILD HAS IT, THERE IS A GREAT CHANCE THE PARENT HAS THE DISORDER.



#012 [HTTP://DODOL ADHD.TUMBLR.COM](http://dodol ADHD.TUMBLR.COM)

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

Varför är det viktigt med genetisk diagnostik ??

- Inga fler etiologiska utredningar
- Genetisk vägledning- information angående upprepningsrisk, fosterdiganostik
- Korrekt behandling/uppföljning kan erbjudas
- Möjlighet att uttala sig om prognos
- Information om den underliggande biologiska mekanismen, vilket i sin tur kan vara starten för nya och bättre behandlingar

PRIMA
BARN- OCH UNGDOMSPSYKIATRI AB

the
THEORY
of
EVERYTHING

The incredible story of Jane and Stephen Hawking

