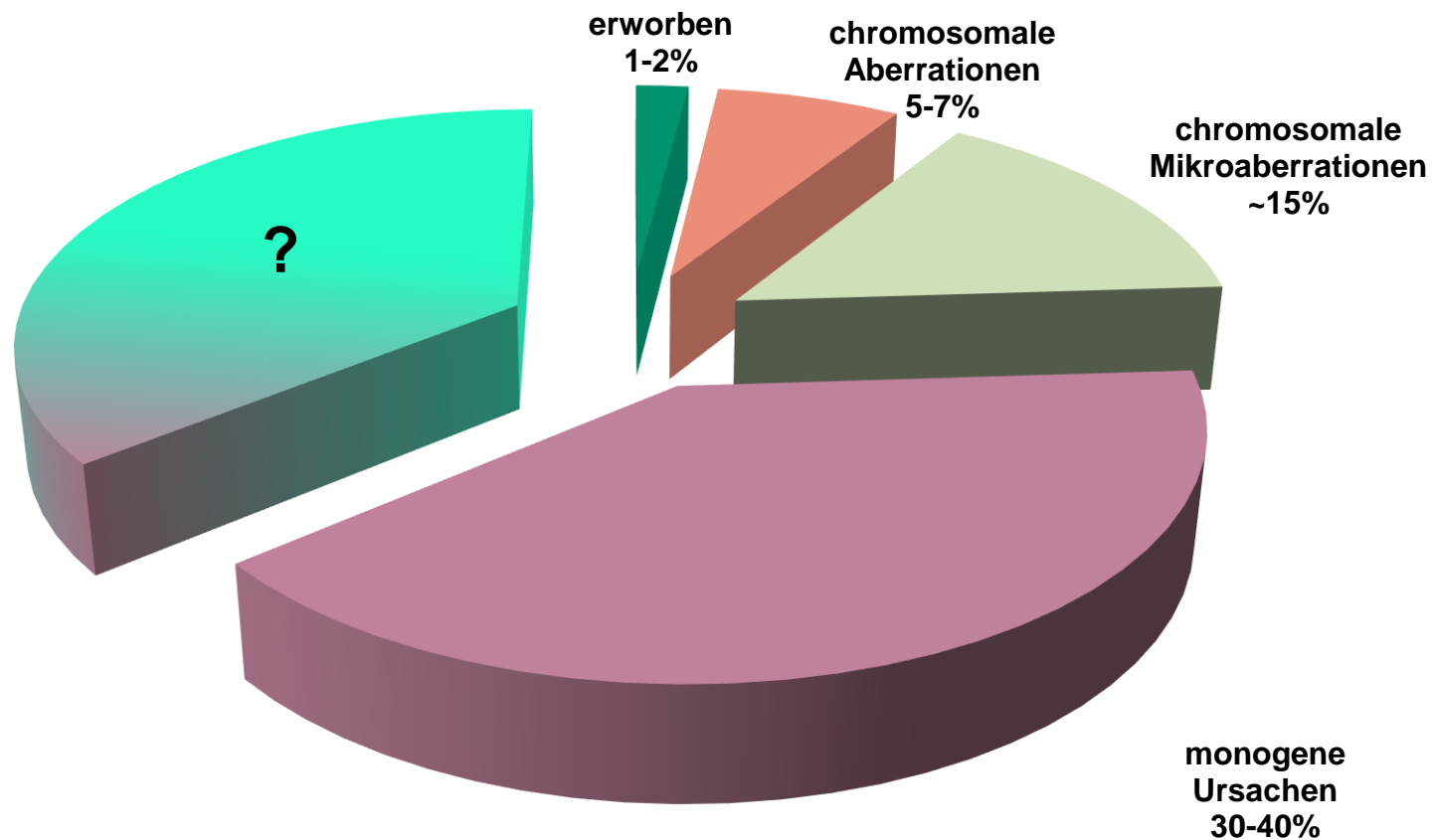


Aktuelles aus der Genetik

Prof. Dr. Dr. med. Christiane Zweier, Universitätsklinik für Humangenetik



Genetische Ursachen von Entwicklungsstörungen



**Oktober 2025: > 1770
bestätigte NDD-Gene
> 1390 Kandidatengene**

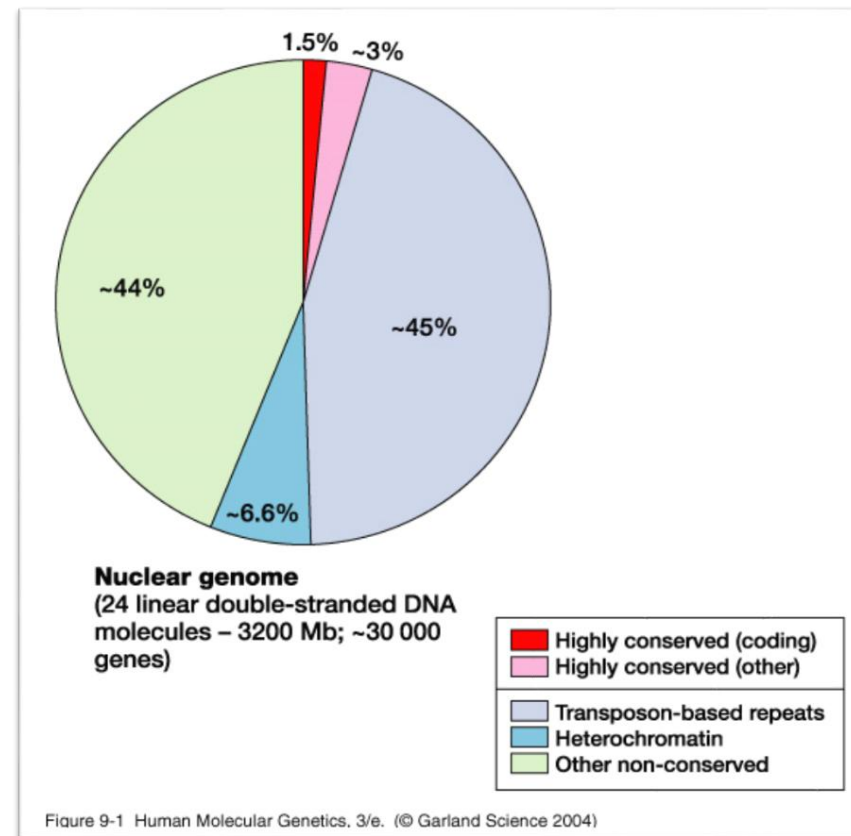
Next-Generation-Sequenzierung (NGS)

Mit Anreicherung von Zielregionen:

- Panel-Sequenzierung (~ 5-100 Gene)
- Klinisches Exom/Mendeliom: z.B. ~8000 Krankheitsgene
- **(Trio-)Exom:** kodierende Regionen aller ~20.500 genes

Ohne Anreicherung von Zielregionen:

- **(Trio-)Genom:** kodierende und nicht-kodierende Regionen

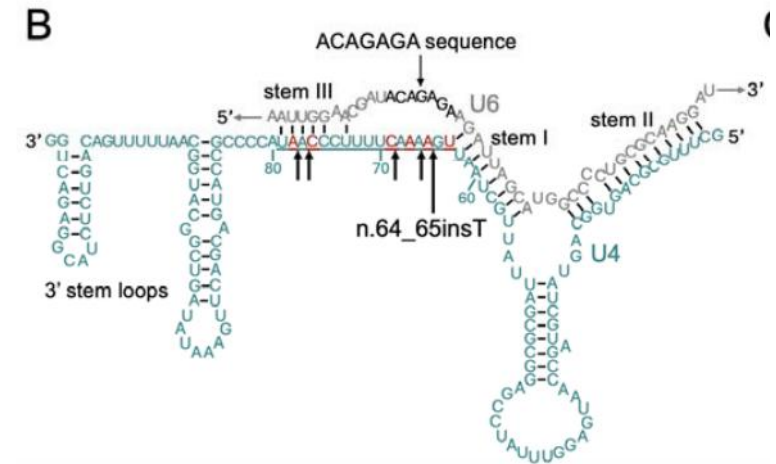


→ Bisher: «Exom-Analyse» nach Genom-Sequenzierung begrenzte Vorteile gegenüber Exom-Sequenzierung

2024: RNU4-2 – erstes «häufiges», nicht-kodierendes NDD-Gen

Jahrestagung ESHG, Berlin, Juni 2024:

- Chen et al., Nature, **2024**, PMID: 38991538: «De novo variants in the RNU4-2 snRNA cause a frequent neurodevelopmental syndrome»
 - Greene et al., Nat Med, **2024**, PMID: 38821540: «Mutations in the U4 snRNA gene RNU4-2 cause one of the most prevalent monogenic neurodevelopmental disorders»
- Recurrente **de novo** Varianten in einer 18bp Region von RNU4-2 ursächlich für **0.5%** aller Entwicklungsstörungen
- Für die Identifizierung Trio-Genome in >8000 und >5000 Probanden mit NDD erforderlich
- RNU4-2 ist hoch exprimiert im sich entwickelnden humanen Gehirn, nicht im Blut (RNA-Seq im Blut unauffällig)



Chen et al., Nature, 2024

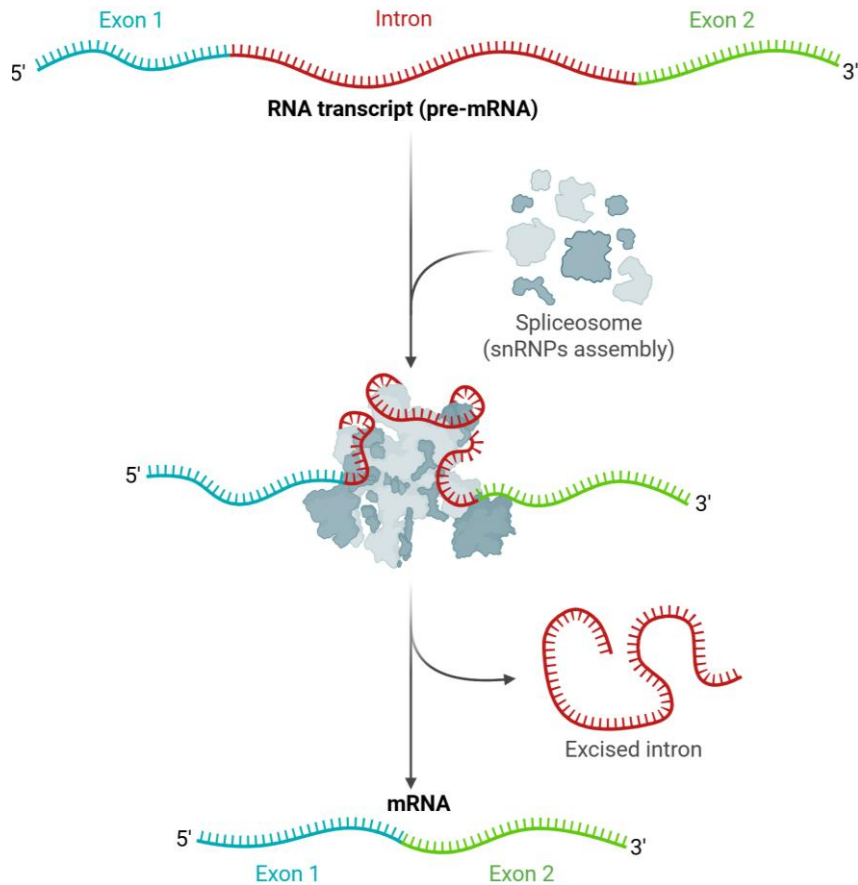
ReNu-Syndrom

- Meist schwere geistige Behinderung
- 75% Epilepsie
- Hypotonie
- Mikrozephalie
- Kleinwuchs
- Faziale Besonderheiten
- DD u.a. Angelman-Syndrom, Pitt-Hopkins-Syndrom



Chen et al., Nature, 2024, PMID: 38991538

Small nuclear RNA (snRNA)



snRNAs

- ca. 150-300 nukleotid lange RNAs
- nicht protein-kodierend
- snRNAs bzw. snRNPs sind Bestandteile des Spleissosoms (snRNAs: U1, U2, U4, U5, U6)
- Erkennung und Spleissen der Introns von prä-mRNAs im Zellkern

***De novo* Varianten in RNU5B-1 und RNU5A-1**

Nava et al., Nature Genetics, 2025, PMID: 40379786

- *De novo* Varianten in 50 snRNA-kodierenden Genen in >20.000 Patienten aus Frankreich plus intl. Kollaborationen
- 145 Patienten mit RNU4-2 Varianten
- 21 Patienten mit *de novo* Varianten (meist auf dem mütterlichen Allel) in RNU5B-1 und RNU5A-1

RNU5B-1 assoziierter Phänotyp (n=9/15):

- 7/9 moderate bis schwere Entwicklungsstörung
- 1/9 normale Kognition, aber Verhaltensauffälligkeiten
- 9/9 MRI Auffälligkeiten
- 1/9 Epilepsie
- 3/9 Mikrozephalie, 2/9 Makrozephalie
- Variable andere Anomalien: skeletal, kardial, Augen

RNU5A-1 assoziierter Phänotyp (n=3):

- Entwicklungsstörung
- Variable Fehlbildungen/Anomalien

Leitao et al., medRxiv, 2025, PMID: 40950445

- | G1 | | | G3 | | |
|---|---|---|---|---|---|
|  |  |  |  |  |  |
| 7 yr | 7 yr | 0-2 m | ~13 m | 13 m | 6 yr 10 m |
| G4 | | | | | |
|  |  |  |  |  |  |
| 1 yr 5 m | 2 yr 2 m | 3 yr 3 m | 3 yr 3 m | 7 yr 7 m | 10 yr 4 m |
| R1 | | | I2 | | |
|  |  |  |  |  |  |
| 17 yr 1 m | 17 yr 1 m | 17 yr 1 m | 21 yr | 21 yr | 21 yr |
| I1 | | I4 | | I5 | |
|  |  |  |  |  |  |
| 5 yr 9 m | 5 yr 9 m | 10 yr 4 m | 10 yr 4 m | 5 yr 10 m | 5 yr 10 m |
| I3 | | | I6 | | |
|  |  |  |  |  |  |
| 3 yr 7 m | 3 yr 7 m | 3 yr 7 m | 12 yr | 12 yr | 12 yr |

Insel Gruppe – Humangenetik

Bi-allelische Varianten in RNU2-2

Greene et al., medRxiv, 2025, PMID: 40909831

Leitao et al., medRxiv, 2025, PMID: 40950445

- Bi-allelische Varianten in >100 Patienten aus >80 Familien
- Häufig *de novo* Variante in trans mit vererbter Variante
- Phänotyp:
 - Entwicklungsstörung/Geistige Behinderung
 - Epilepsie
 - Autismus-Spektrum-Störung
 - Hypotonie
 - MRI-Anomalien
 - Bewegungs- und Schlafstörung

**→ Häufigste autosomal-rezessive
Entwicklungsstörung**

Update RNU4-2

Quinodoz et al., medRxiv, 2025, PMID: 39830270

De novo und vererbte Varianten in RNU4-2 und RNU6 ursächlich für autosomal-dominante nicht-syndromale Retinitis pigmentosa

De Jonghe et al., medRxiv, 2025, PMID: 40297424

Bi-allelische Varianten in RNU4-2

Entwicklungsstörung/Geistige Behinderung

MRI: progrediente white matter Anomalien und cerebelläre Atrophie

Zusammenfassung und Ausblick

- Varianten in nicht-protein-kodierenden snRNA-Genen sind eine häufige Ursache für autosomal-dominante und autosomal-rezessive Entwicklungsstörungen
- Wie erfassen wir sie in der Diagnostik?
 - Gezielte Sequenzierung rekurrenter Varianten
 - (Trio-)Exom-Sequenzierung mit spike-in für snRNA-Gene
 - Trio-Genom-Sequenzierung