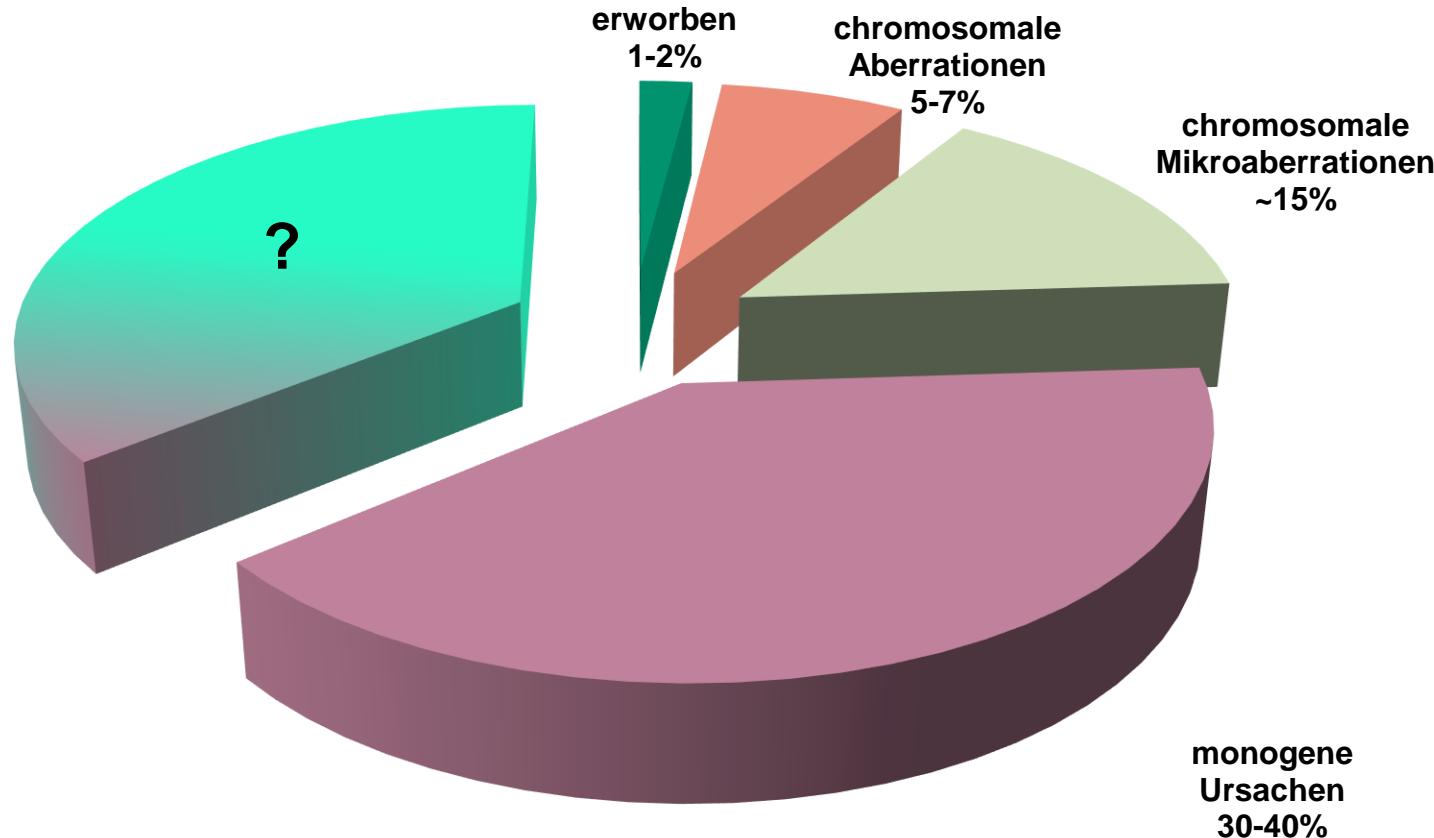


# Aktuelles aus der Genetik

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

# Genetische Ursachen von Entwicklungsstörungen



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

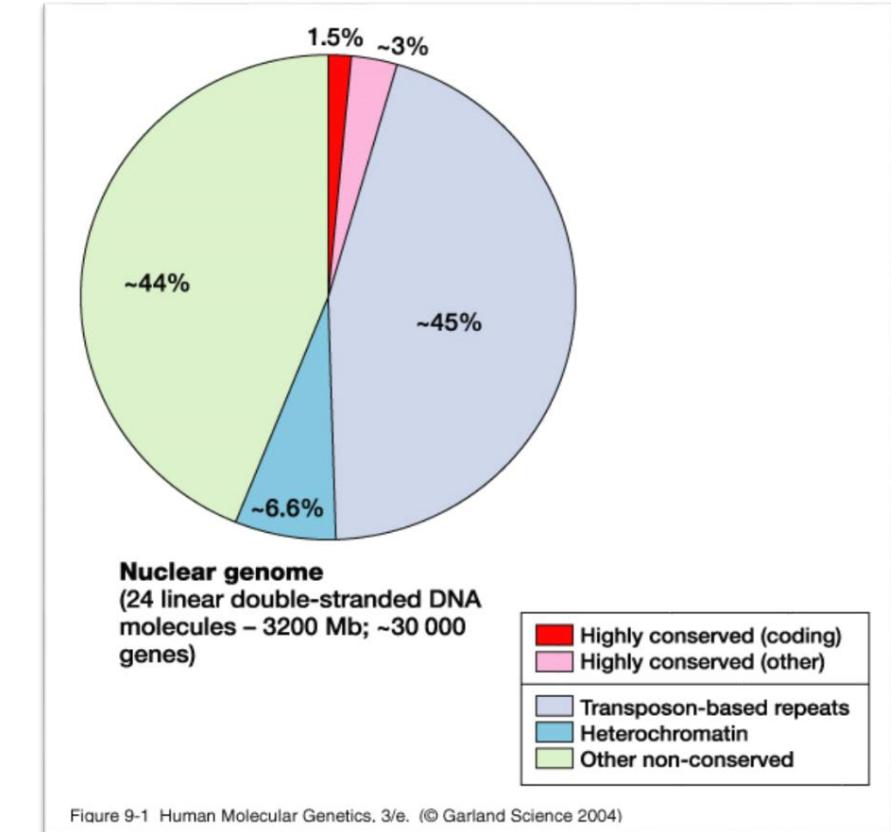
# Next-Generation-Sequenzierung (NGS)

## 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

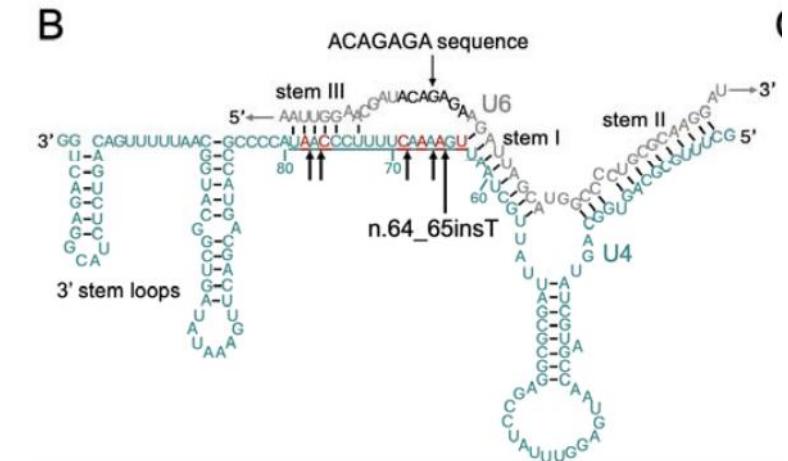


→ Bisher: «Exom-Analyse» nach Genom-Sequenzierung begrenzte Vorteile gegenüber Exom-Sequenzierung

# 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

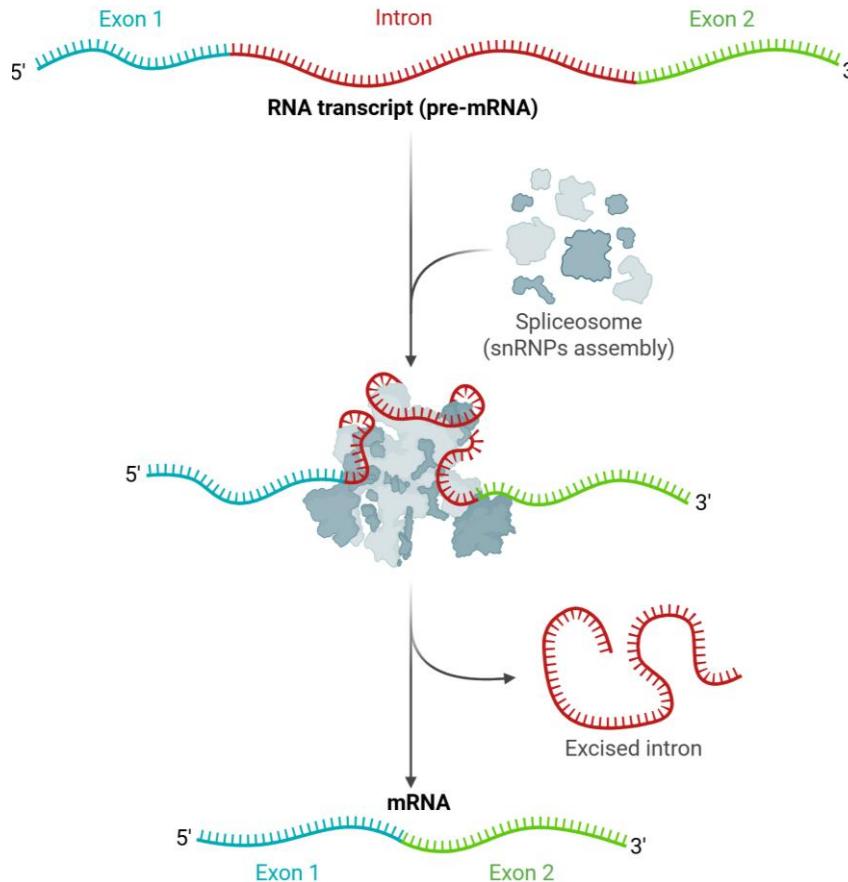
# ReNu-Syndrom

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



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

BioRender

# ***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

# ***De novo* Varianten in RNU2-2**

**Greene et al., Nature Genetics, 2025, PMID: 40210679**

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

- Meist Varianten an Position 4 und 35 von RNU2-2 in >50 Patienten
  - Entwicklungsstörung/Geistige Behinderung
  - schwere Epilepsie
  - autistisches Verhalten
  - Mikrozephalie
  - Hypotonie
  - Hyperventilation



**Greene et al., Nature Genetics, 2025, PMID: 40210679**

# 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