

# Autismus-Kongress Gera

Autismus im Bildungswesen - besteht Handlungsbedarf?

2023

Präsentationsfolien zum Vortrag

**„Genetik bei Autismus – Was wir wissen und was wir nicht wissen“** von Prof. Dr. rer. nat. Andreas Geburtig-Chiocchetti

Freigegeben zur Veröffentlichung durch den Referenten – Vielen Dank!

- [www.autismus-kongress.de](http://www.autismus-kongress.de) -



# Genetik bei Autismus

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Geburtig-Chiocchetti

Leiter Molekulargenetisches Labor der

Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Frankfurt





# Molekular Genetisches Labor Frankfurt



- Translationale Kinderpsychiatrie
- Autismus, ADHS, Störung des Sozialverhaltens
- Zell- Molekularbiologie, Bioinformatik, Genetik
- Multidisziplinär, inklusiv
- Gerne per du



# **Begriffserklärung**



## Schlüsselbegriffe

### Vererbung

Weitergabe von Erbanlagen/Genen von einer Generation an ihre Nachkommen, die bei diesen ähnliche Merkmale und Eigenschaften bewirken und hervorbringen.

Die materielle Grundlage der Erbanlagen, die Erbsubstanz, ist die DNA.

### Penetranz

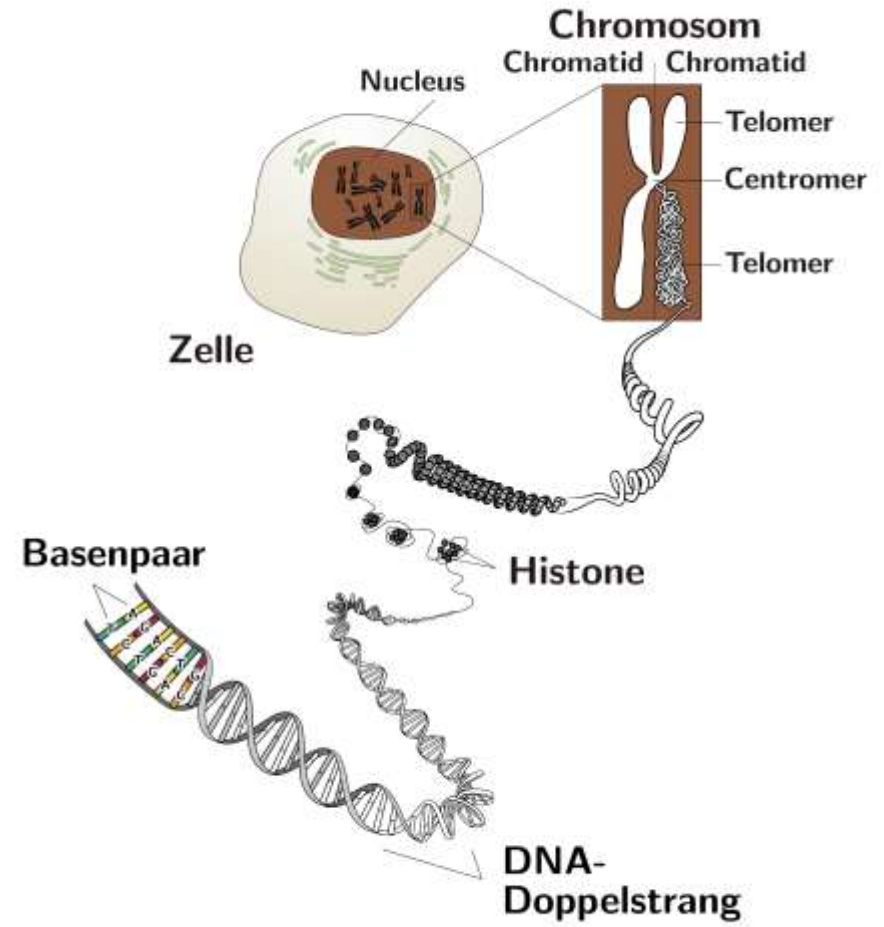
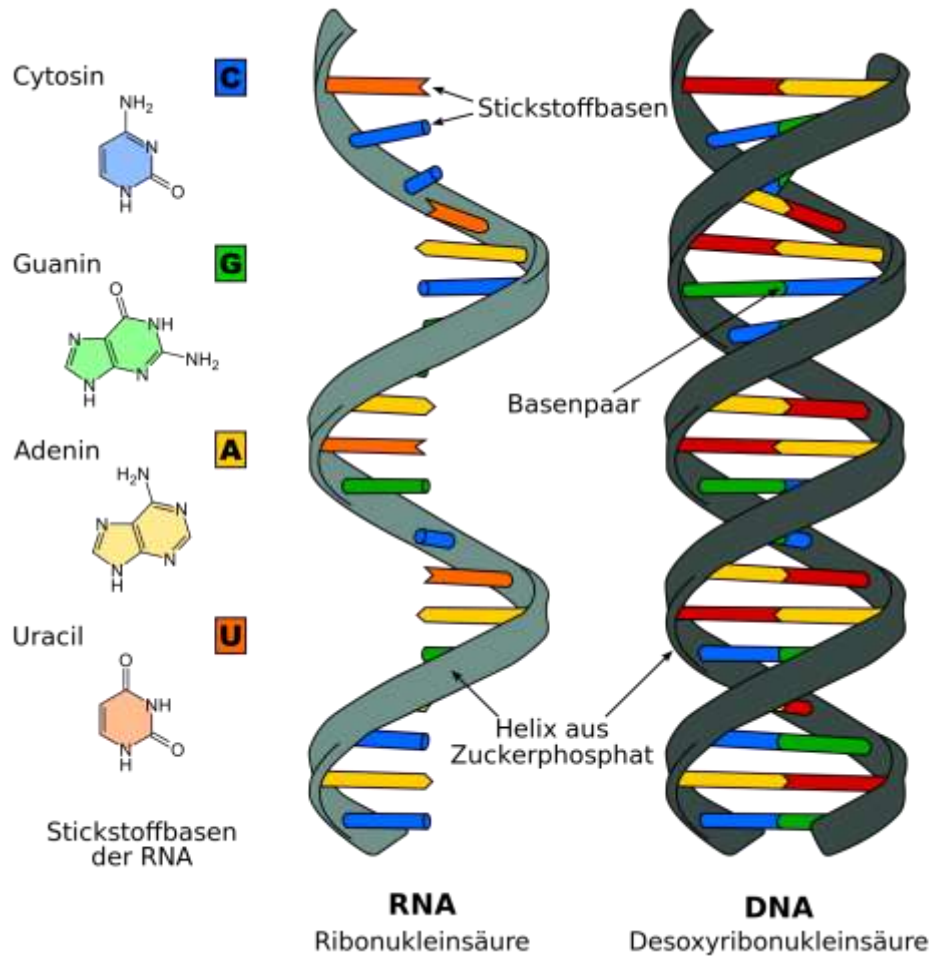
Mit wie hoher Wahrscheinlichkeit führt eine bestimmte Genvariante zu einem Phänotypen

### Phänotyp

Die Ausprägung oder Eigenschaft wie Haarfarbe, Autismus, Größe



# DNA

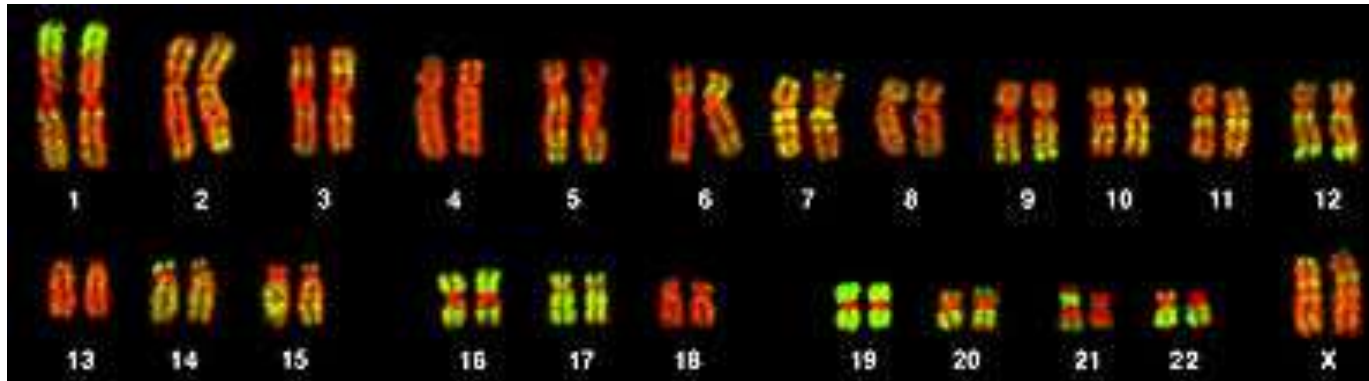


<https://de.wikipedia.org/wiki/Nukleinbasen#/media/Datei:Difference DNA RNA-DE.svg>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Chromosom und DNA.png>

# Chromosomen

## Weibliches Karyogramm



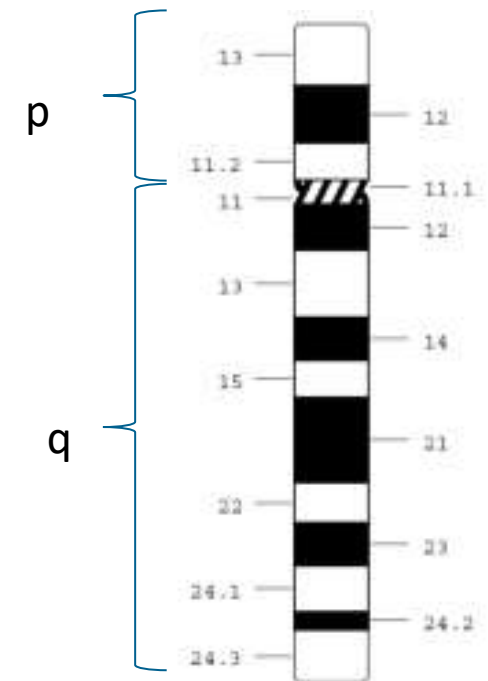
<https://de.wikipedia.org/wiki/Chromosom>

## Homologe Chromosomenpaare

Allel: Ausprägungsform eines Gens

heterozygot: zwei versch. Ausprägungsformen eines Allels an bestimmter Stelle

## Idiogramm

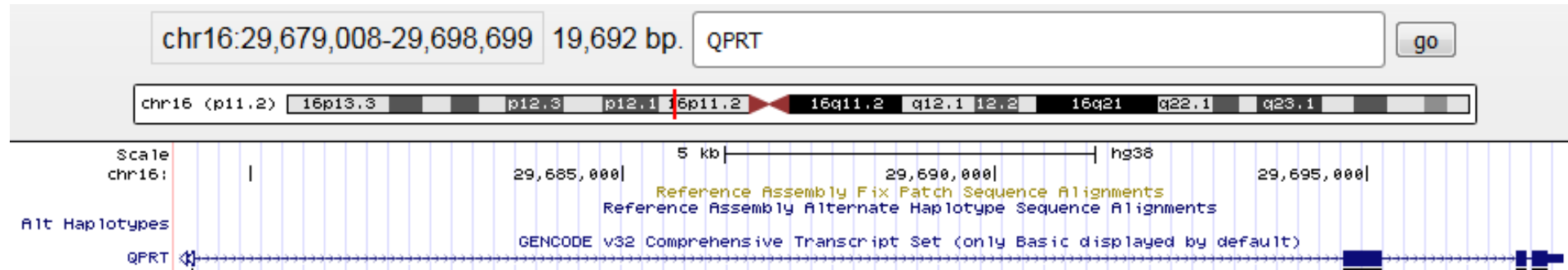


<https://www.nature.com/scitable/topicpage/chromosome-mapping-idiograms-302/>



# Chromosomen

UCSC genome browser (University of California Santa Cruz)



**Intron**

Zwischen Exons

Enthält kaum Informationen

**Exon**

Enthält Information zur  
Kodierung von  
Aminosäuren





# Was sind genetische Varianten



Single Nucleotide Variation/Polymorphism  
SNV oder SNP genannt



Copy Number Variation  
CNV genannt



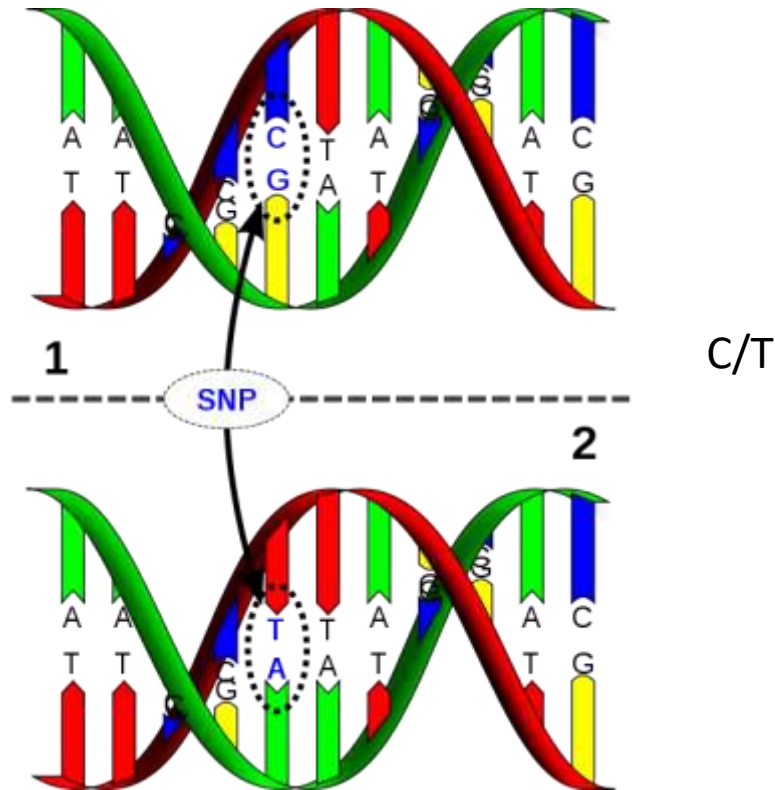
Individual 1: AACGGCC**T**GTAAC  
 Individual 2: AACGGCC**T**GTAAC  
 Individual 3: AACGGCC**T**GTAAC  
 Individual 4: AACGGCC**A**GTAAC  
 Individual 5: AACGGCC**T**GTAAC  
 Individual 6: AACGGCC**A**GTAAC

Individual 7: AAC  
 Individual 8: AAC  
 Individual 9: AAC  
 Individual 10: AAC  
 Individual 11: AAC  
 Individual 12: AAC

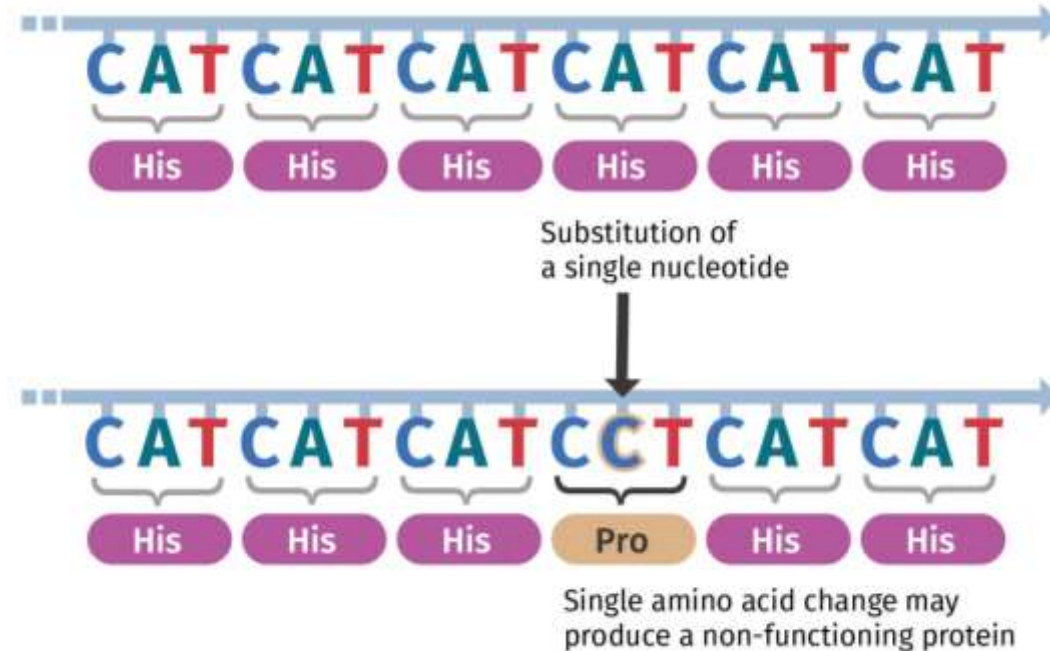
Bei genetischen Studien versuchen wir Varianten zu finden die häufiger bei einer Gruppe von Personen auftauchen.

# Genetische Variation – SNPs, SNVs

Zwei Chromosomensätze  
0, 1 oder 2 Allele  
Homo- vs Heterozygot



Änderung der Basensequenz kann die Proteinfunktion verändern



[https://isogg.org/wiki/Single-nucleotide\\_polymorphism#/media/File:SNP\\_diagram](https://isogg.org/wiki/Single-nucleotide_polymorphism#/media/File:SNP_diagram)

<https://www.garvan.org.au/research/kinghorn-centre-for-clinical-genomics/learn-about-genomics/dna-base/collection1/small-variants>

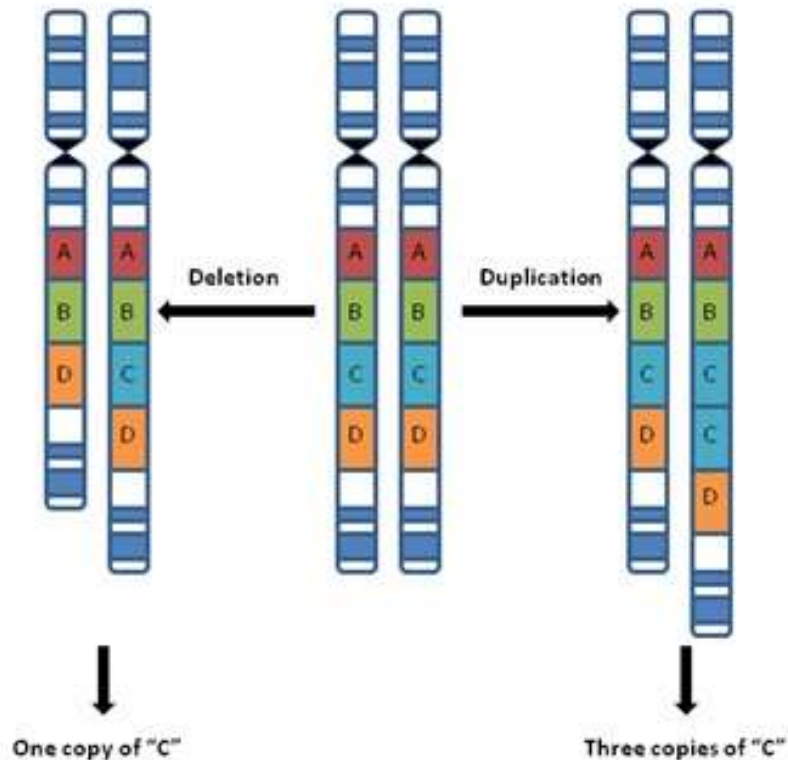


# Copy Number Variation CNV

CNVs betreffen in der Regel 10% des menschlichen Genoms (Redon et al., 2006)

Chromosomale Region kann

- dupliziert (>2 Kopien)
- gelöscht sein (<2 Kopien)
- Kann in Regionen mit oder ohne Gene sein
- Kann Gene abbrechen



<http://neurowiki2013.wikidot.com/individual:copy-number-variations>



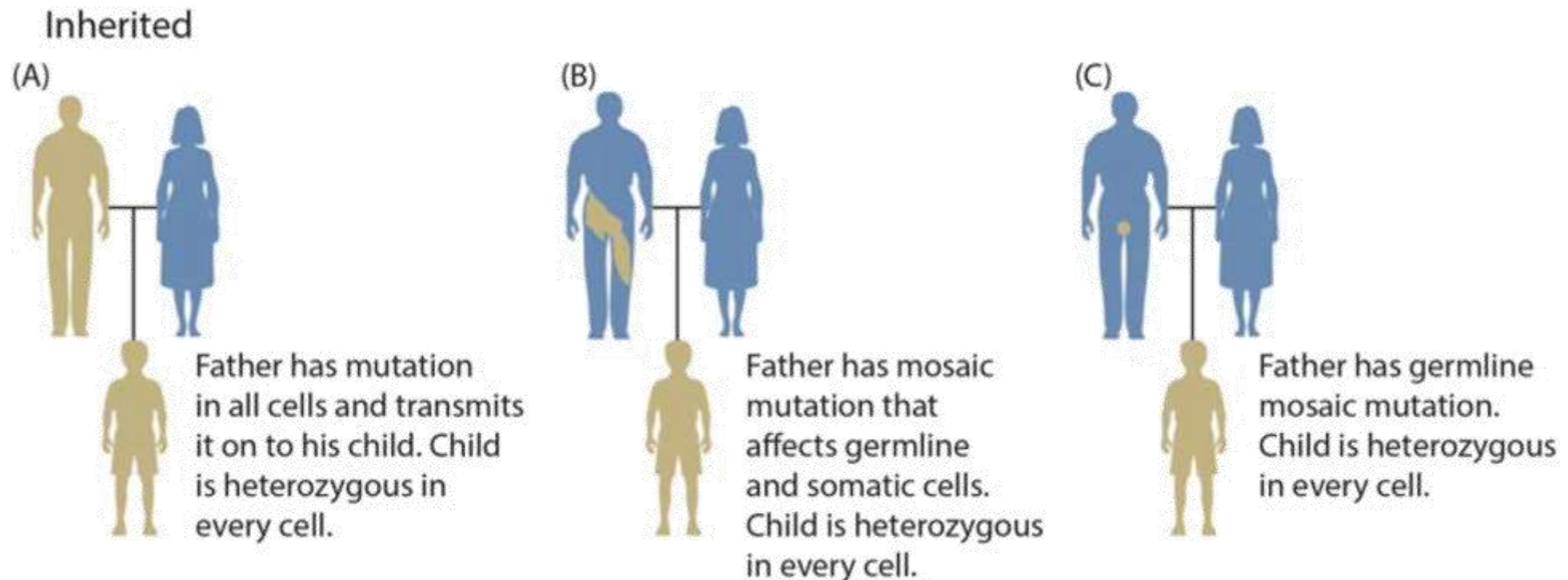
## Genetische Variation ist Alltag

- Pro Tag entstehen in unserem Körper 10.000.000.000 Varianten, die wenigsten bleiben, die meisten werden repariert
- Insgesamt sind mehr als 8 Mio Varianten (SNV) bekannt die in der Bevölkerung vorkommen
- Rund 3-4% Genkopiepolymorphismen in unserer DNA



**Woher bekommt man  
eigentlich die genetischen Varianten**

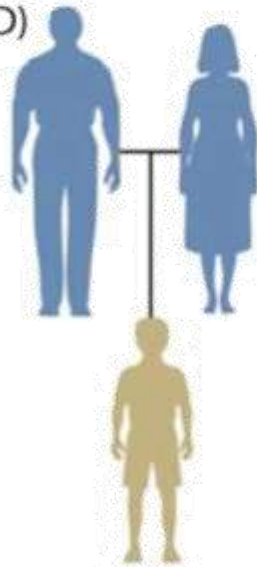
## Genetische Variante wird vererbt



# Genetische Variante entsteht neu bei Befruchtung

De novo

(D)



Father has mutation  
in a single sperm cell  
and transmits it to the  
child. Child is heterozygous  
in every cell.

(E)

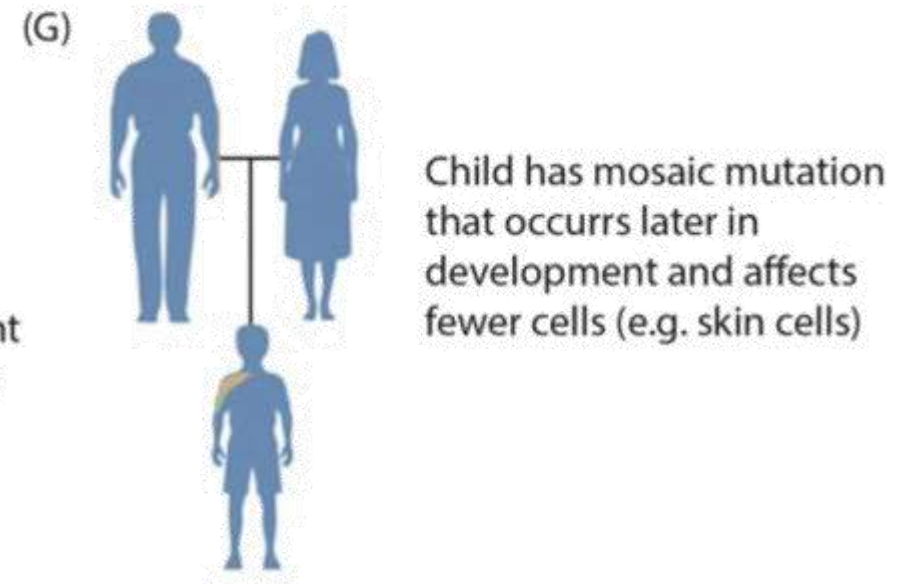
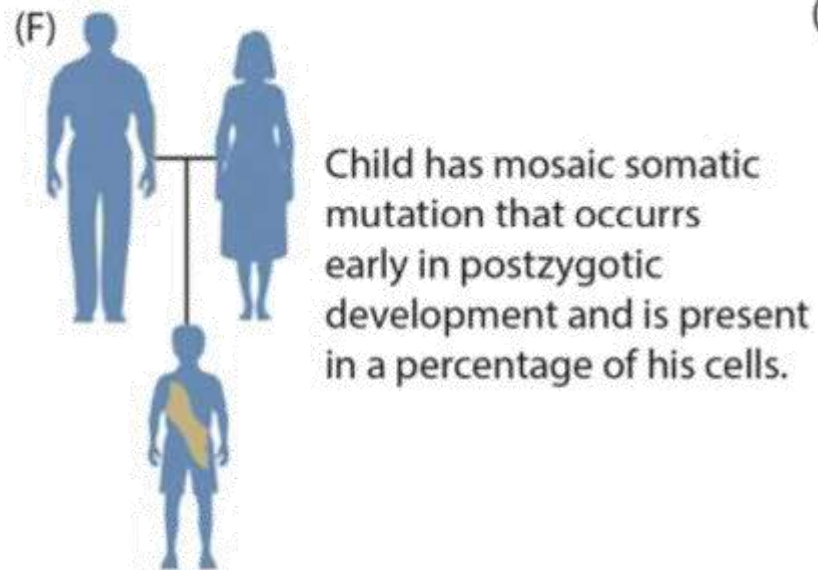


Mutation occurs in zygote  
within first few cell divisions.  
Child is heterozygous  
in every cell.



# Genetische Variante entsteht im Embryo

## Somatic







## Kurz und knapp

- Genetik beschäftigt sich mit Veränderungen (Mutationen) in der DNA und dem Zusammenhang mit einer Eigenschaft (Phänotyp)
- Die häufigsten untersuchten Veränderungen sind
  - Austausch einzelner Bausteine der DNA (SNP, SNV)
  - Mehr oder weniger als zwei Kopien eines Abschnitts (CNVs)
- Veränderungen können die Funktion von Proteinen verändern
- Genetische Veränderungen können vererbt oder neu entstehen und betreffen nicht immer den ganzen Körper



**Woher wissen wir dass ein Phänotyp  
Autismus genetisch ist?**



# Zwillingsstudien

Monozygot = eineiige Zwillinge



$$r_{mz} = A + C$$



Dizygot = zweieiige Zwillinge

$$r_{dz} = \frac{1}{2}A + C$$

A

Additive Genetik

C

Gemeinsame  
Umweltbedingungen

E

Individuelle  
Umweltbedingungen

r

Korrelation  
(z.b. Beide betroffen)

Grundmodell:

Zwei-eiige Zwillinge (MZ) haben 50% der Genetik gleich  
Ein-eiige Zwillinge (DZ) haben 100% der Genetik gleich

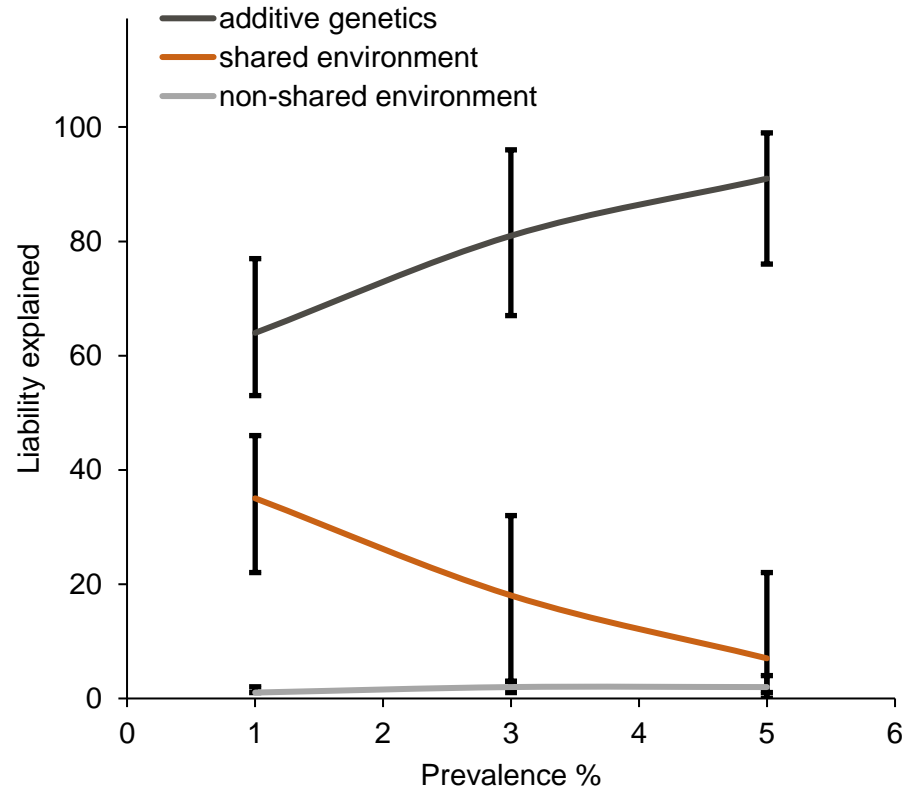
Beide haben 100% der Umgebung gleich

100% Genetik = 100% der MZ und 50%DZ  
100% Umwelt = 100% der MZ und 100%DZ



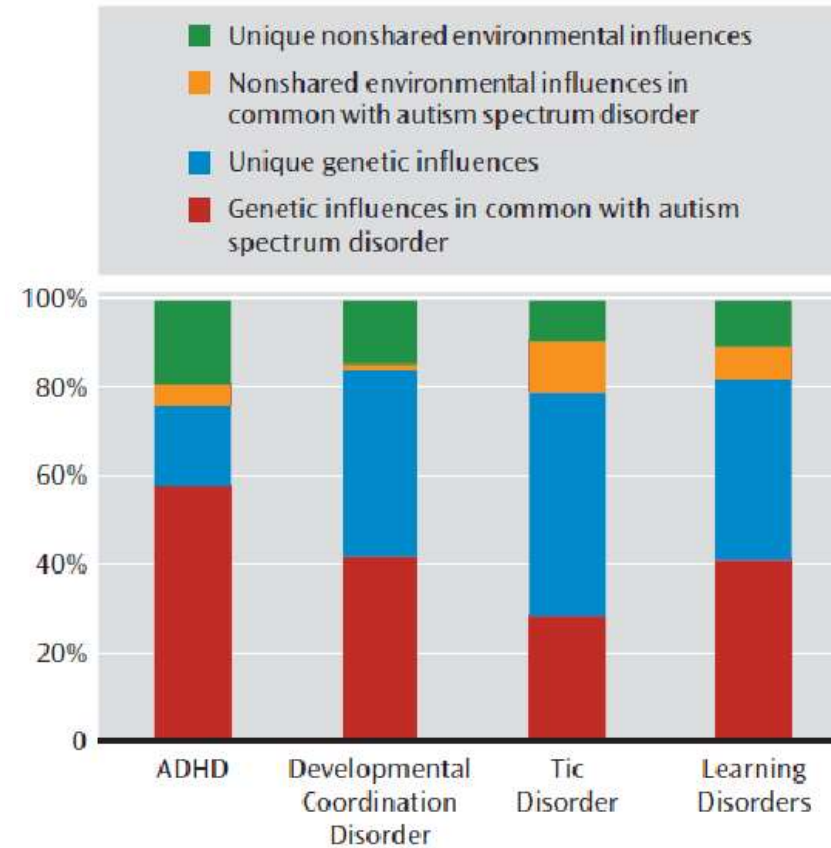
# Zwillingsstudien Befunde

## Genetische Grundlage Zwillingsstudien Autismus



Based on Tick et al 2016

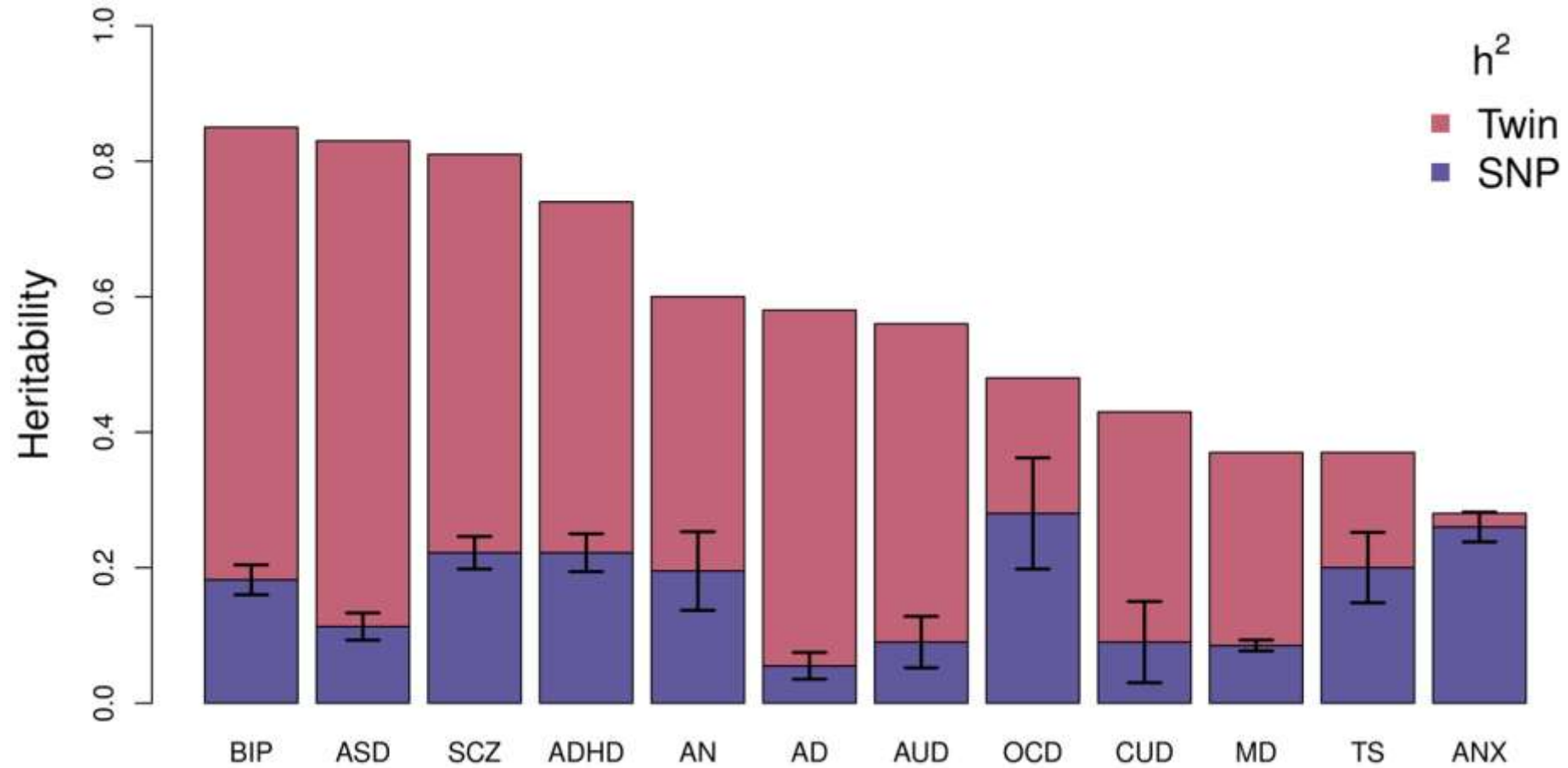
## Überlappung der Genetik mit anderen Diagnosen



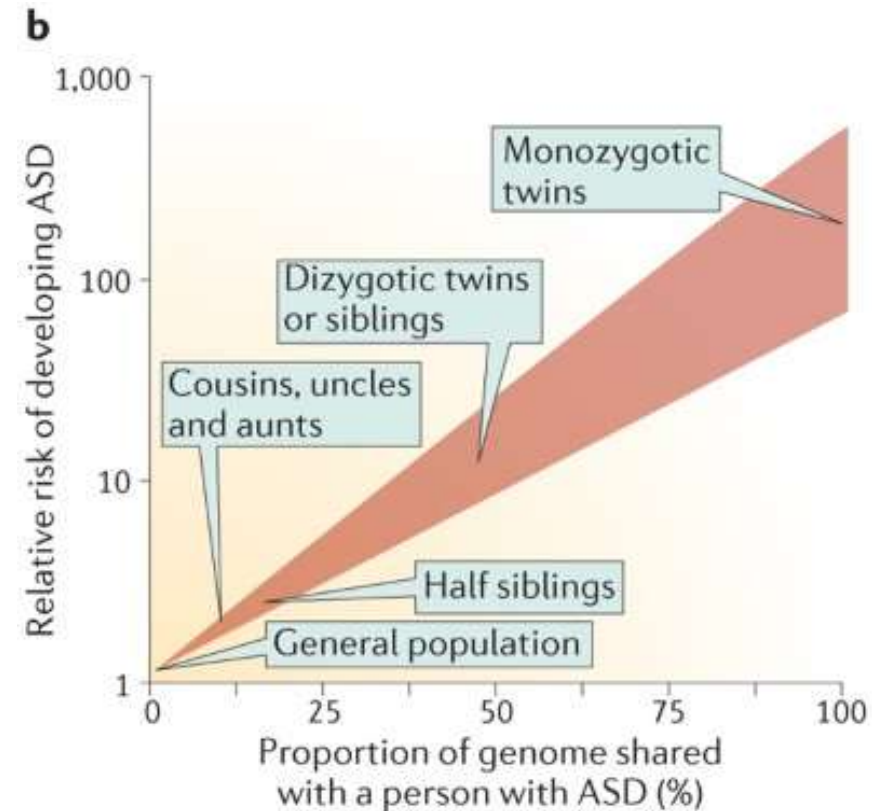
Lichtenstein et al 2010



# SNP basierte Erblichkeit

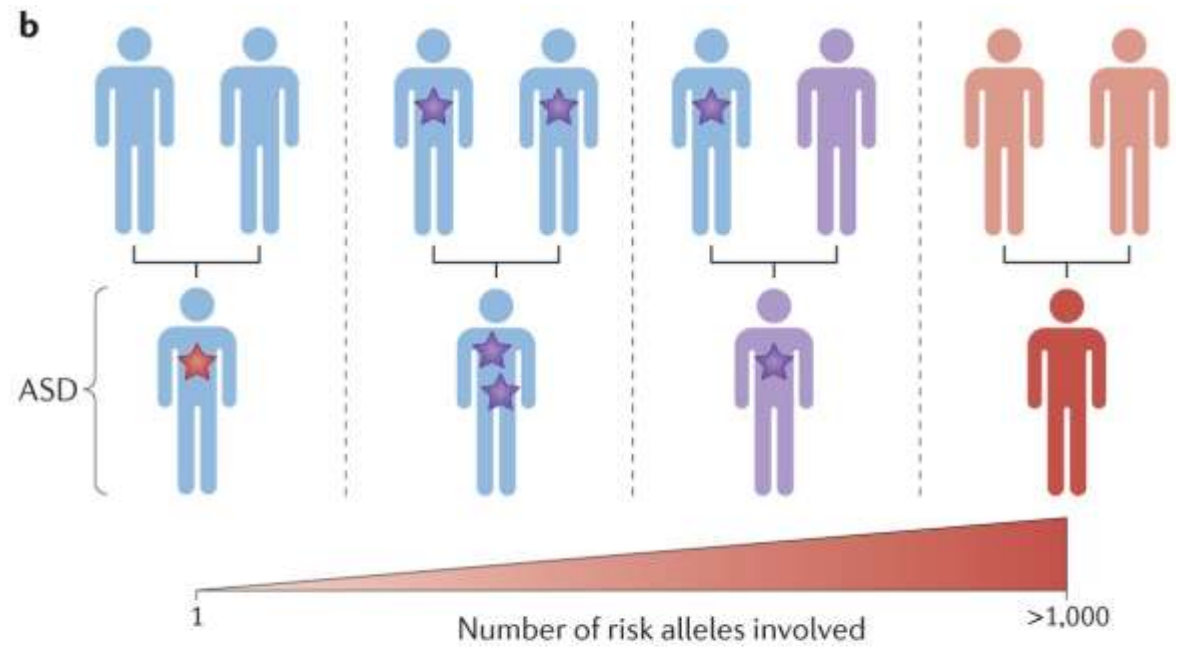
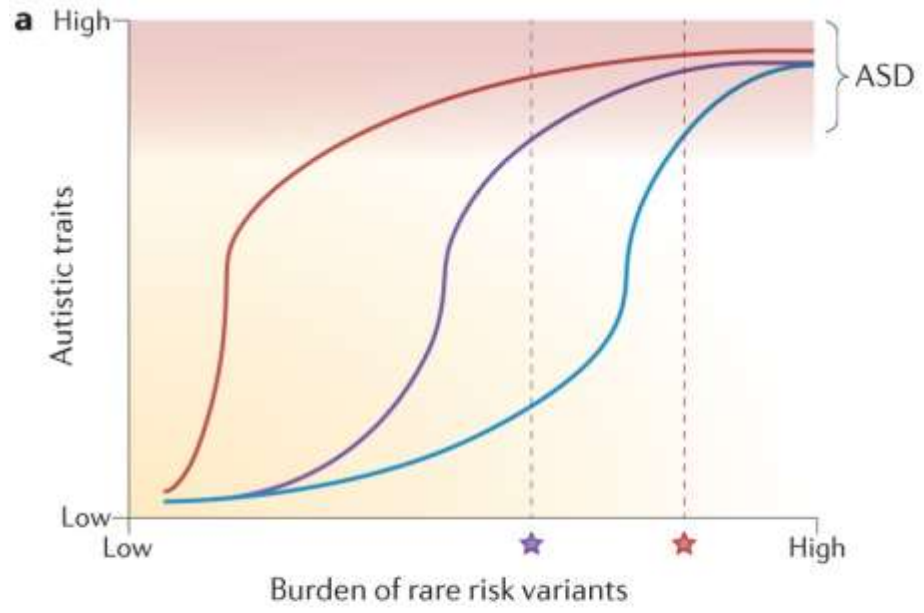


Je mehr gemeinsame Genetik desto höher ist die relative Wahrscheinlichkeit den gleichen Phänotyp zu haben



Nature Reviews | Neuroscience





- Low burden of common risk variants
- Medium burden of common risk variants
- High burden of common risk variants
- ASD-causing burden of common risk variants
- Medium burden of rare risk variants
- Rare, *de novo* deleterious mutation

Nature Reviews | Neuroscience





hohe Heritabilität bedeutet nicht,  
dass Umwelt keinen Einfluss hat

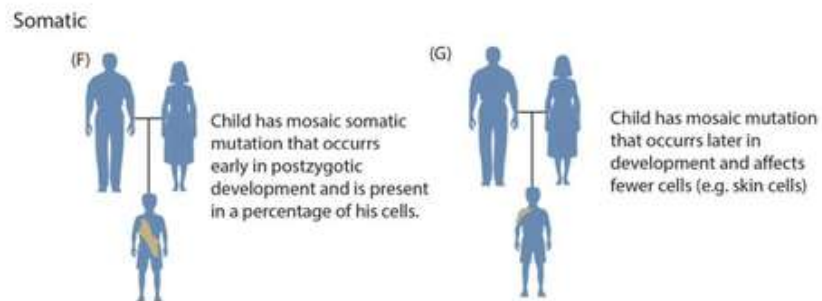
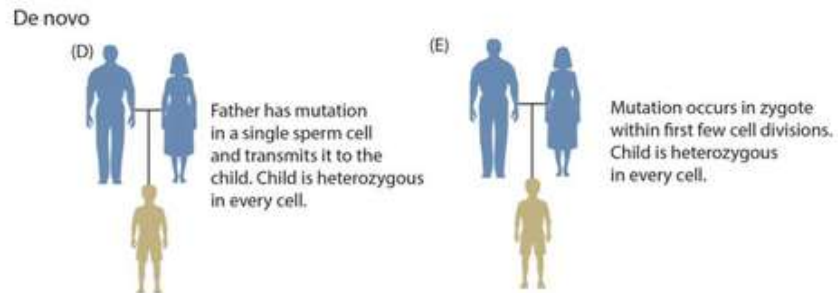
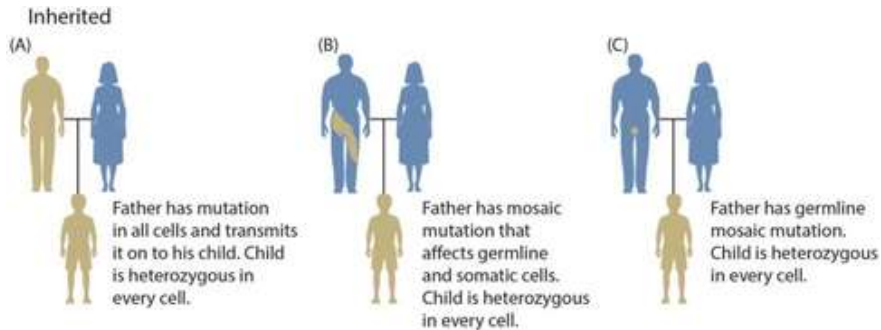
ein Gedankenexperiment

*Richard Lewontin*



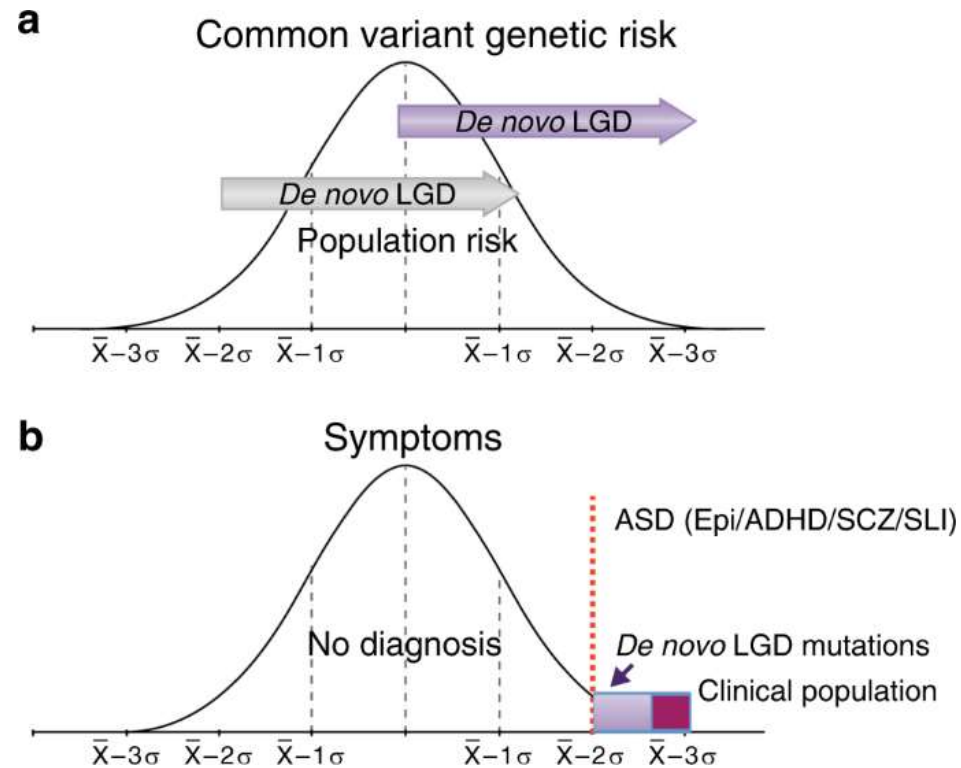


**Welche Vererbungsmuster sind bei ASD  
relevant**



- Klassische Mendel'sche Vererbung
  - gerade bei häufigen Varianten und Varianten mit geringer Penetranz
- De-novo Varianten besonders bei seltenen „Gene-Disrupting“ Varianten
  - Mutation nur in einem einzelnen Spermium
  - Mutation entsteht in den ersten Zellteilungen
- Mosaik Varianten
  - Mutation entsteht in frühen Phasen der postzygotischen Entwicklung
  - Mutation entsteht in späten Phasen der postzygotischen Entwicklung

# Genetische Faktoren interagieren



Quick et al 2020,





## Kurz und knapp

- Autismus ist ein komplexer Phänotyp
- Autismus hat eine sehr hohe genetische Komponente
- Genetik ist komplex
  - Vererbte häufige Varianten
  - Vererbte seltene Varianten
  - De-novo Varianten
- Genetische Faktoren interagieren vermutlich additiv

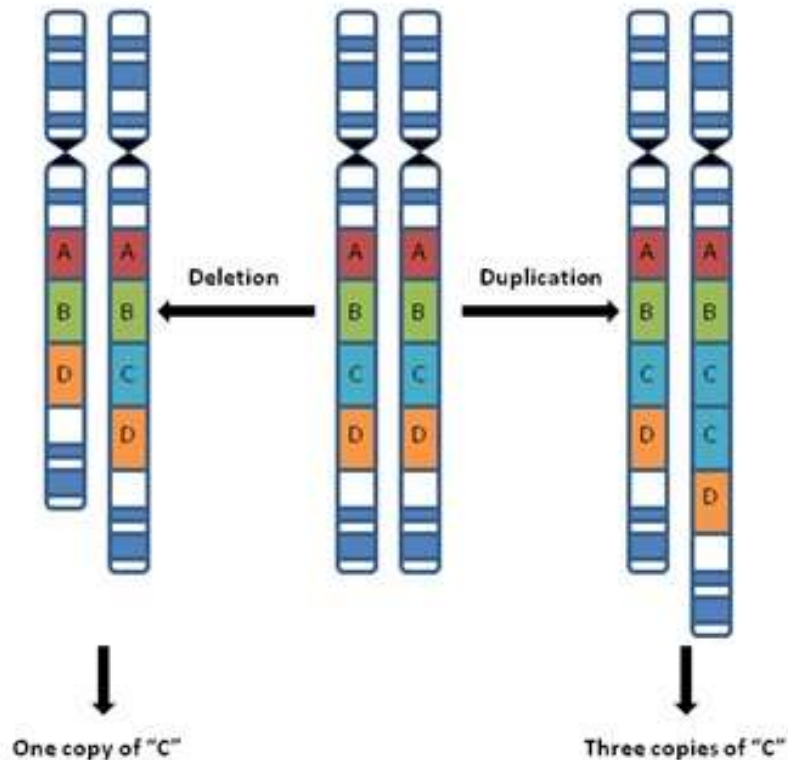


# Copy Number Variation CNV

CNVs betreffen in der Regel 10% des menschlichen Genoms (Redon et al., 2006)

Chromosomale Region kann

- dupliziert (>2 Kopien)
- gelöscht sein (<2 Kopien)
- Kann in Regionen mit oder ohne Gene sein
- Kann Gene abbrechen

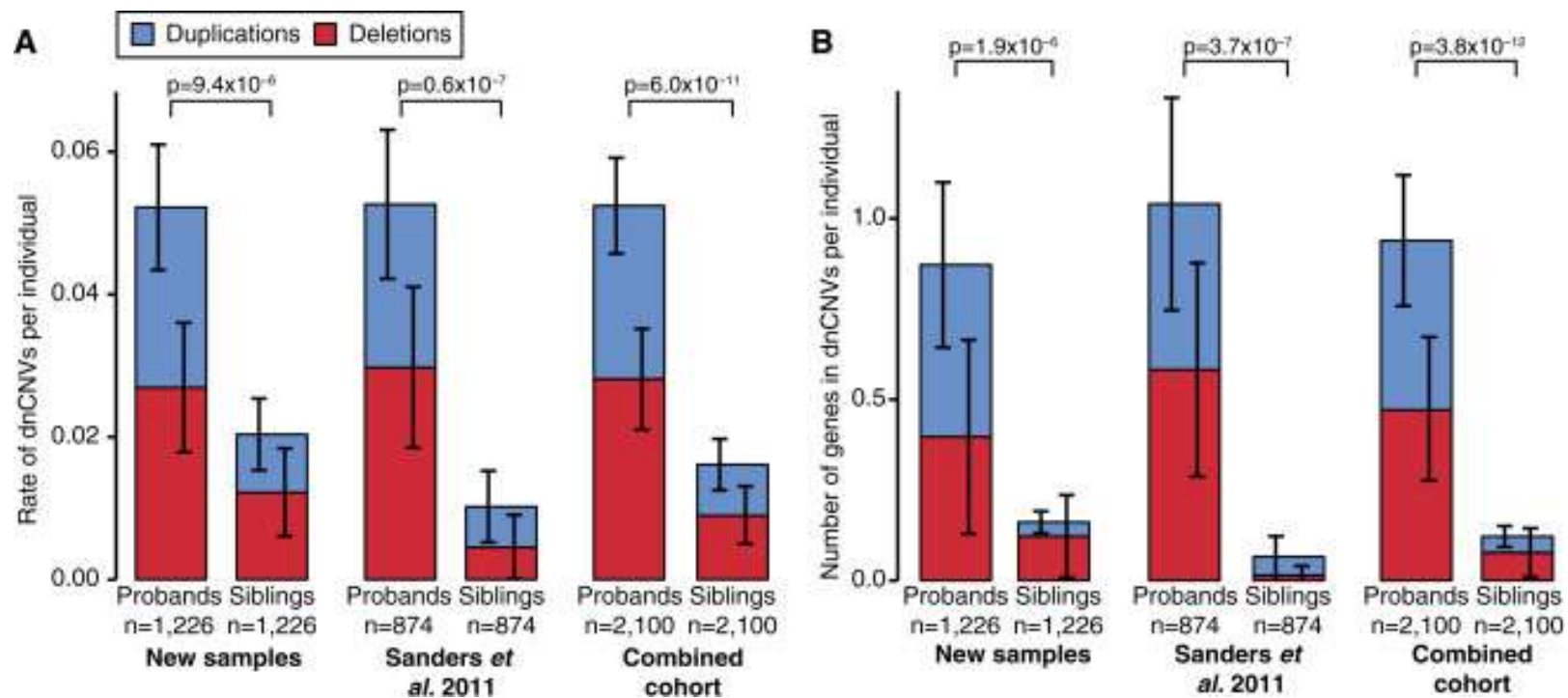


<http://neurowiki2013.wikidot.com/individual:copy-number-variations>

**Welche Bedeutung haben  
Genkopiepolymorphismen?**

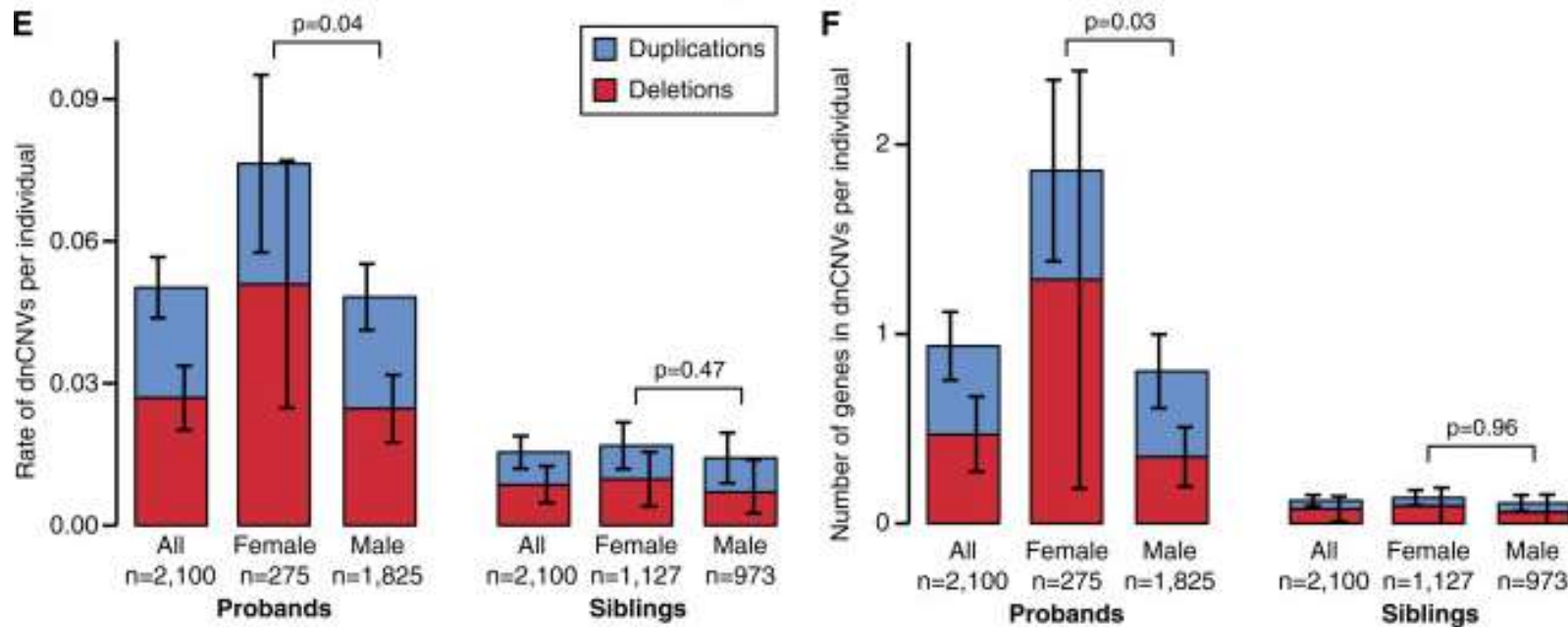
# CNVs bei Autismus

De-novo CNVs kommen häufiger vor und betreffen mehr Gene



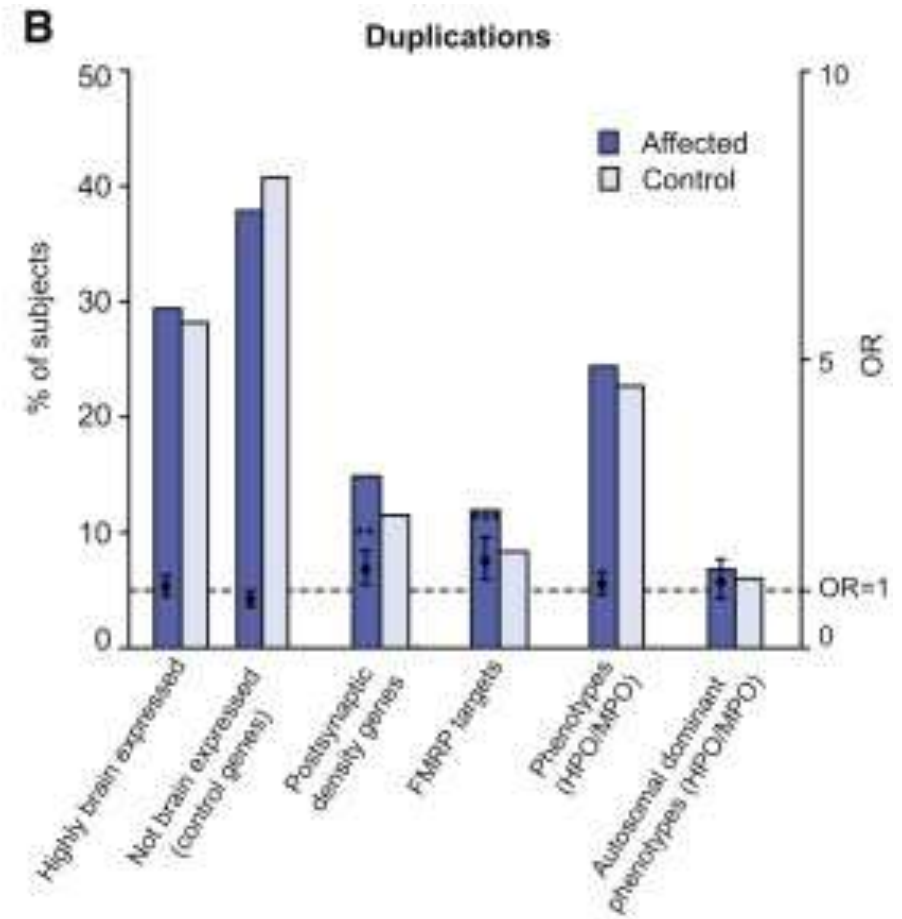
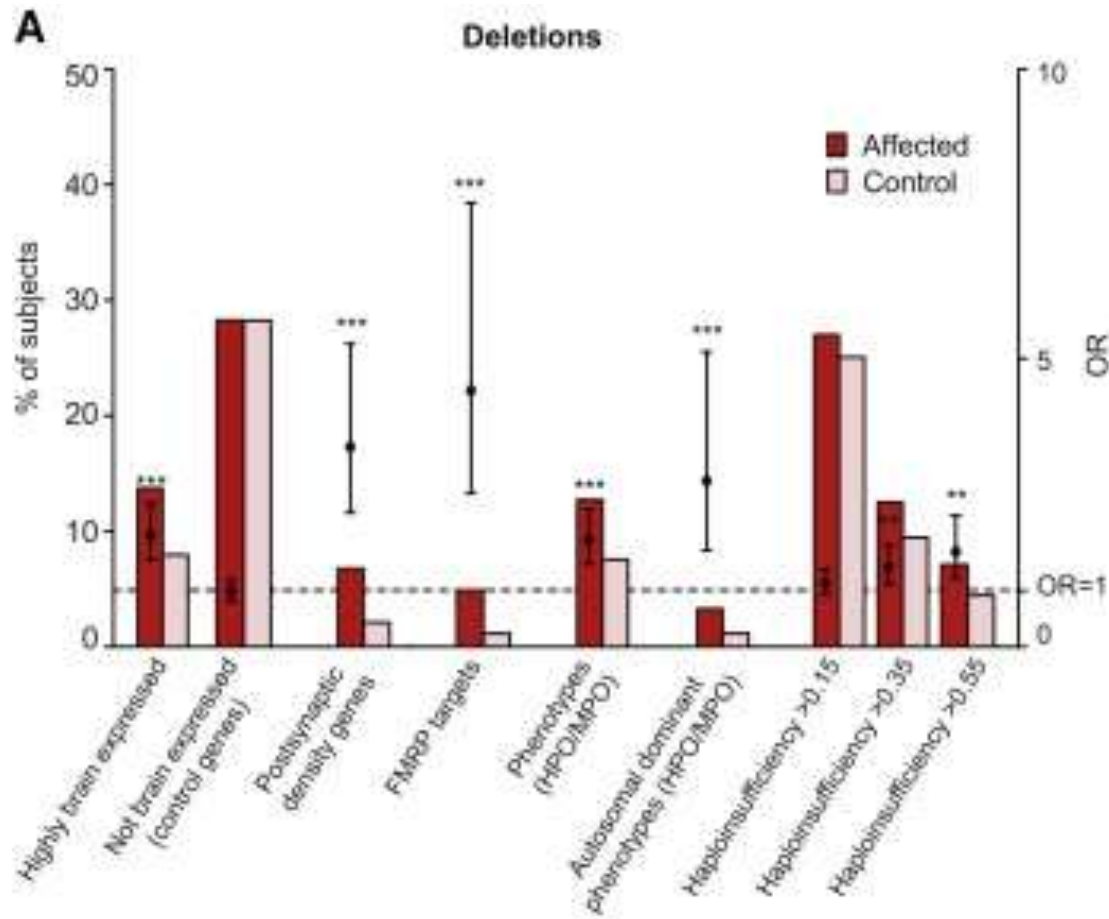
# CNVs bei Autismus

De-novo CNVs kommen häufiger bei Frauen mit Autismus vor und betreffen mehr Gene





# CNVs bei Autismus



# CNVs bei Neuronalen Entwicklungsstörungen

Original Investigation

FREE

January 26, 2022

## Clinical Characterization of Copy Number Variants Associated With Neurodevelopmental Disorders in a Large-scale Multiancestry Biobank

Rebecca Birnbaum, MD<sup>1,2</sup>; Behrang Mahjani, PhD<sup>1,3</sup>; Ruth J. F. Loos, PhD<sup>4,5</sup>; et al

> Author Affiliations | Article Information

JAMA Psychiatry. 2022;79(3):250-259. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.4080

Variant	Location (hg19)	Genes	Participants harboring NDD CNV, No.	Prevalence, %
15q11.2del	chr15:22,81-23,09	5	60	0.241
15q11.2dup	chr15:22,81-23,09	5	163	0.655
16p11.2distal_del	chr16:28,82-29,05	11	5	0.020
16p11.2distal_dup	chr16:28,82-29,05	11	4	0.016
16p11.2del	chr16:29,65-30,20	30	15	0.060
16p11.2dup	chr16:29,65-30,20	30	4	0.016

15q11.2del

15q11.2dup

16p11.2distal\_del

16p11.2distal\_dup

16p11.2del

16p11.2dup

Location (hg19)	Genes, No.	Participants harboring NDD CNV, No.	Prevalence, %
chr15:22,81-23,09	5	60	0.241
chr15:22,81-23,09	5	163	0.655
chr16:28,82-29,05	11	5	0.020
chr16:28,82-29,05	11	4	0.016
chr16:29,65-30,20	30	15	0.060
chr16:29,65-30,20	30	4	0.016

Abbreviations: del, deletion; dup, duplication; \*Cachexia (cachectic syndrome) associated with congenital or acquired wasting.

## CNVs bei Autismus

Cytoband	Location (hg19)	De novo SNVs	Del/Dup	FDR	Associated with
1q21.1	chr1:146,467,203–147,801,691	9	1/8	$2 \times 10^{-9}$	
2p16.3	chr2:50,145,643–51,259,674	8	7/1	$4 \times 10^{-8}$	<i>NRXN1</i>
3q29	chr3:195,747,398–196,191,434	4	4/0	0.02	
7q11.23	chr7:72,773,570–74,144,177	5	1/4	0.0008	
15q11.2-13.1	chr15:23,683,783–28,446,765	10	0/10	$<1 \times 10^{-10}$	Angelman/Prader-Willi
15q13.2-13.3	chr15:30,943,512–32,515,843	5	3/2	0.0008	
16p11.2	chr16:29,655,864–30,195,048	19	12/7	$<1 \times 10^{-10}$	
22q11.21	chr22:18,889,490–21,463,730	8	4/4	$1 \times 10^{-7}$	
22q13.33	chr22:51,123,505–51,174,548	4	4/0	0.02	<i>SHANK3</i> , Phelan-McDermid

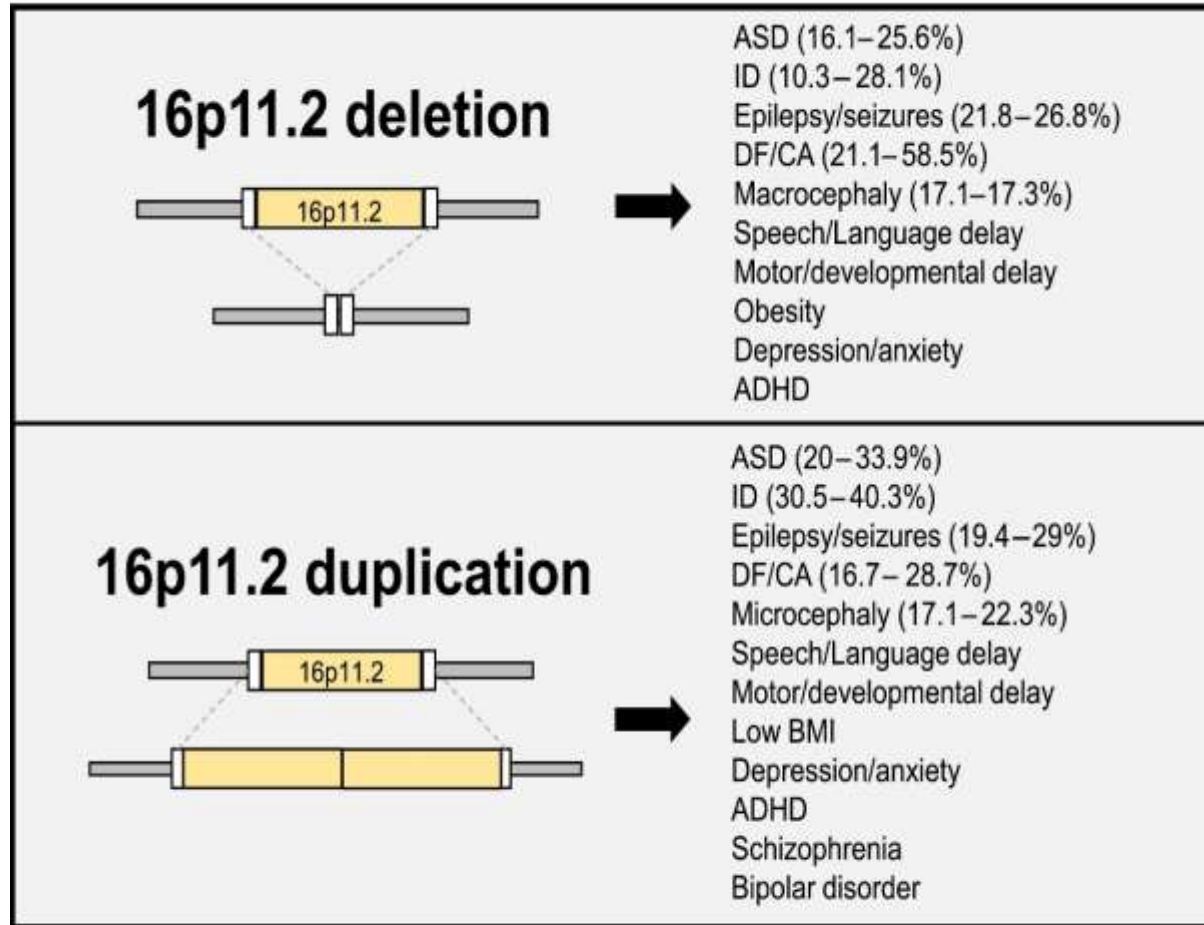
Quick et al 2020, Simons Simplex Collection and Autism Genome Project cohorts

Penetranz nicht 100% interagieren mit dem genetischen Hintergrund  
Nicht jeder mit der Variante ist autistisch



**Was machen CNVs eigentlich?**

# CNV 16p11.2 beeinflusst die Menge der gebildeten Genprodukte

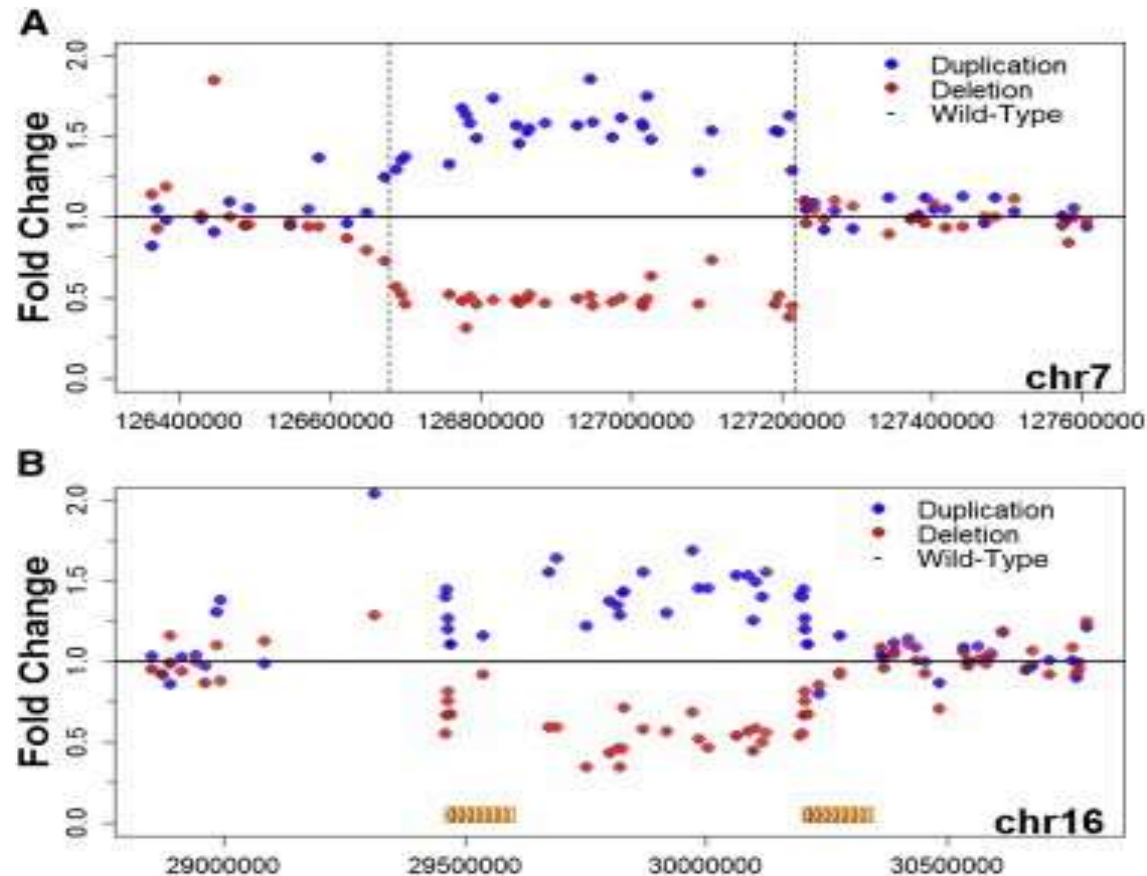


- SPN
- QPRT
- C16ORF54
- ZG16
- KIF22
- MAZ
- PRRT2
- C16ORF53
- MVP
- CDIPT
- SEZ62L
- ASPHD1
- KCTD13
- TMEM219
- TAOK2
- HIRIP3
- INO80E
- DOC2A
- C16ORF92
- FAM57B
- ALDOA
- PPP4C
- TBX6
- YPEL3
- GDPD3
- MAPK3
- CORO1A

Trends in Neurosciences



# CNV 16p11.2 beeinflusst die Menge der gebildeten Genprodukte



Maus

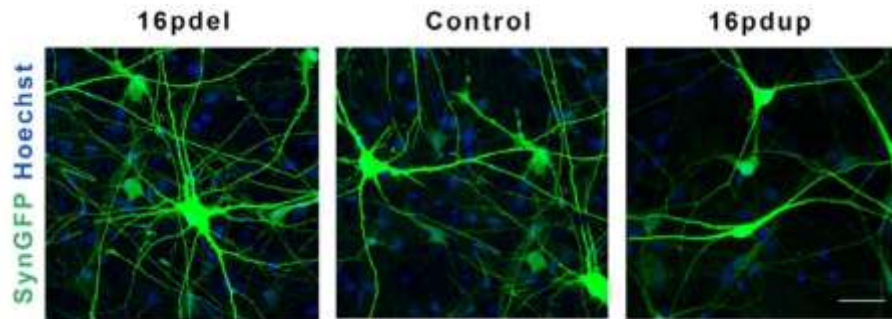
Mensch

Blumenthal et al 2017

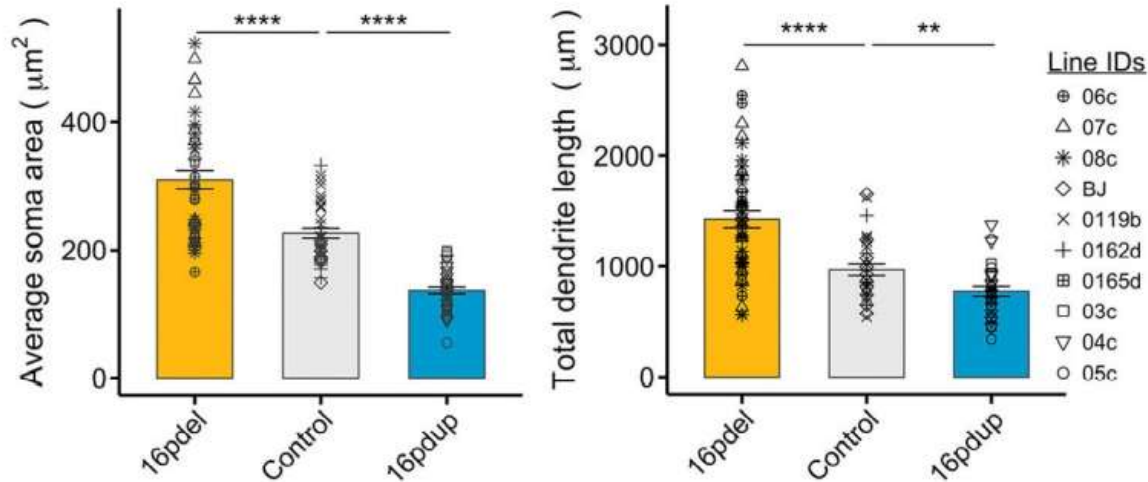


# 16p11.2 CNVs Befunde aus dem Zellmodell

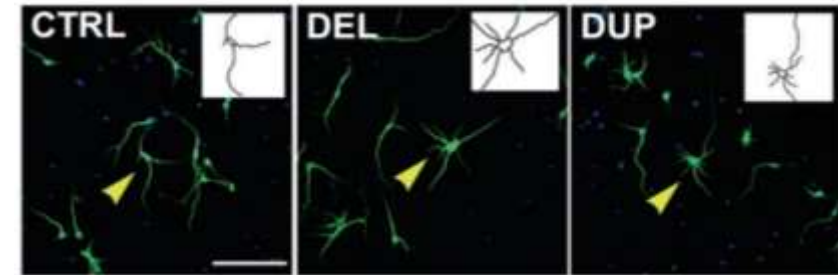
## Veränderte Verzweigung im 2D Modell



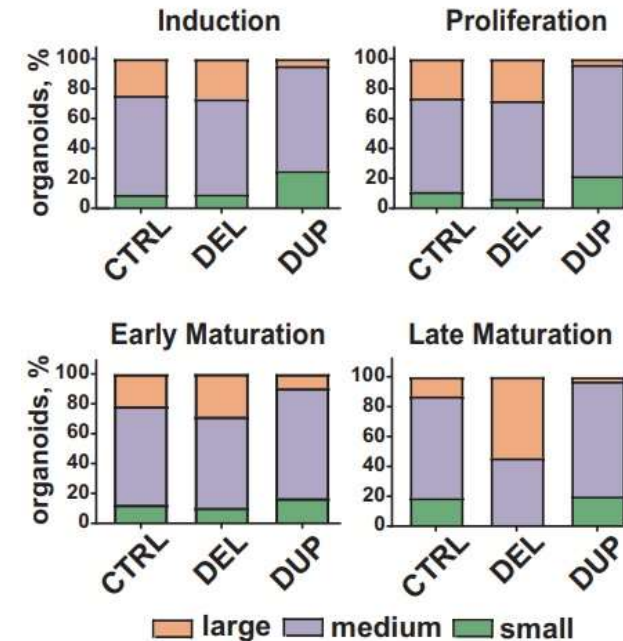
Deshpande et al. 2017



## Veränderte Entwicklung in 3D



Urresti et al. 2021



## Kurz und knapp

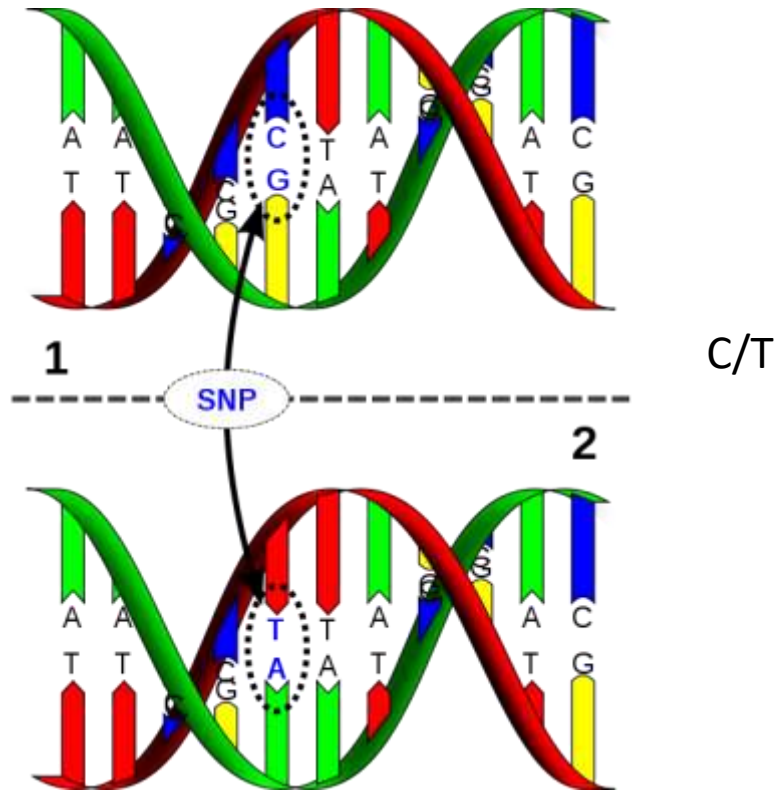
- Genkopiepolymorphismen (CNVs) kommen öfter bei Autisten vor als bei Personen ohne Autismus.
- Bei Frauen mit Autismus häufiger als bei Männern
- Sie betreffen häufiger Gene
- CNVs können in bis zu 10% der Fälle identifiziert werden die vermutlich für Autismus relevant sind
- CNVs verändern oft die Menge an Gen/Protein und haben direkte Konsequenz zur Entwicklung der Neuronen



**Wenn wir alle SNPs haben, wie wissen wir welche für Autismus eine Rolle spielen?**

## Genetische Variation – SNPs, SNVs

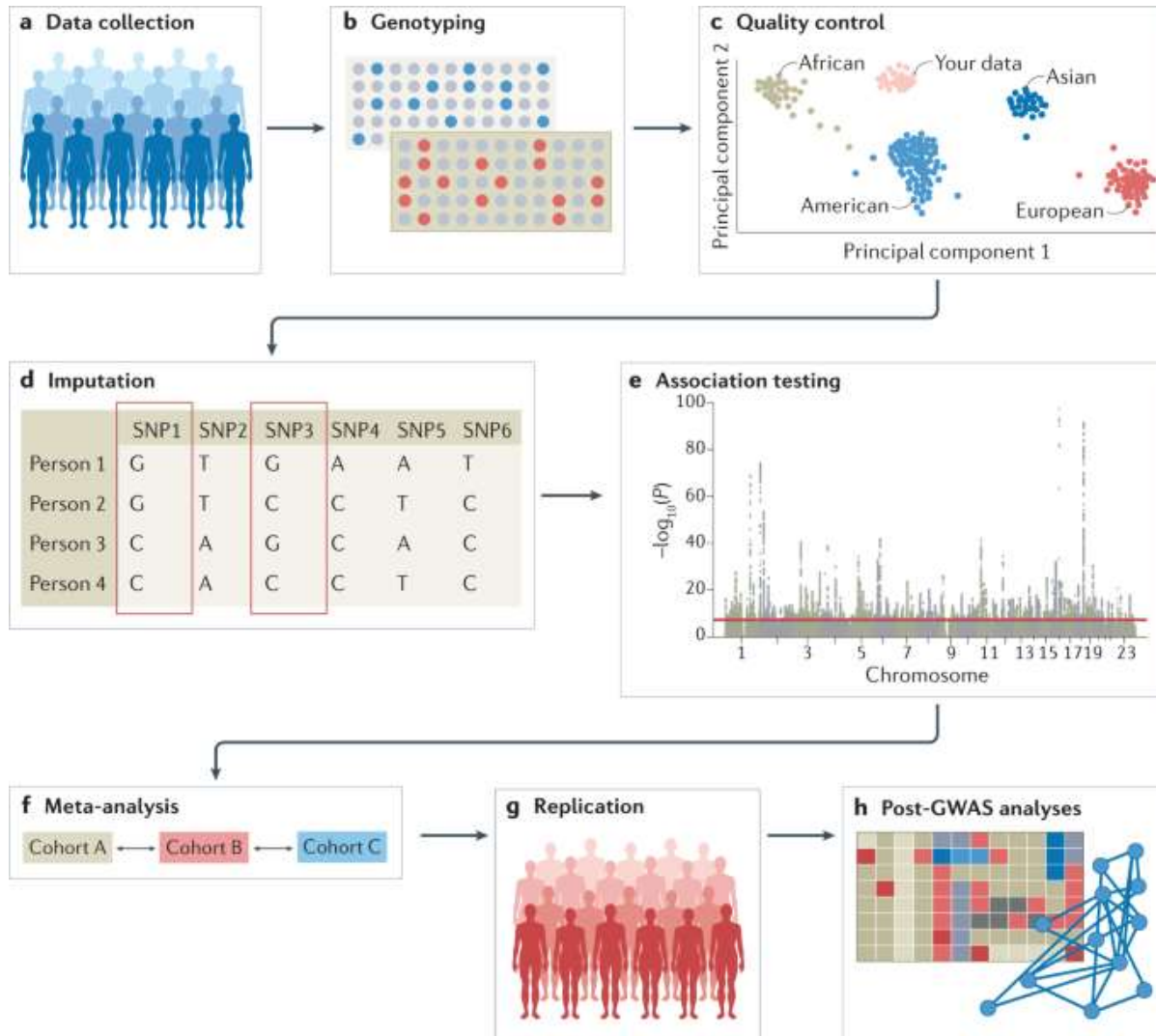
Zwei Chromosomensätze  
0, 1 oder 2 Allele  
Homo- vs Heterozygot



[https://isogg.org/wiki/Single-nucleotide\\_polymorphism#/media/File:SNP\\_diagram](https://isogg.org/wiki/Single-nucleotide_polymorphism#/media/File:SNP_diagram)



# Genomweite Assoziationsstudien



- SNP basierte Studien
- Untersuchen ob einzelne Genotypen/SNPs mit einem Phänotypen assoziiert/korreliert sind
- Erlaubt Rückschluss auf involvierte Gene und Funktionen

## Base data

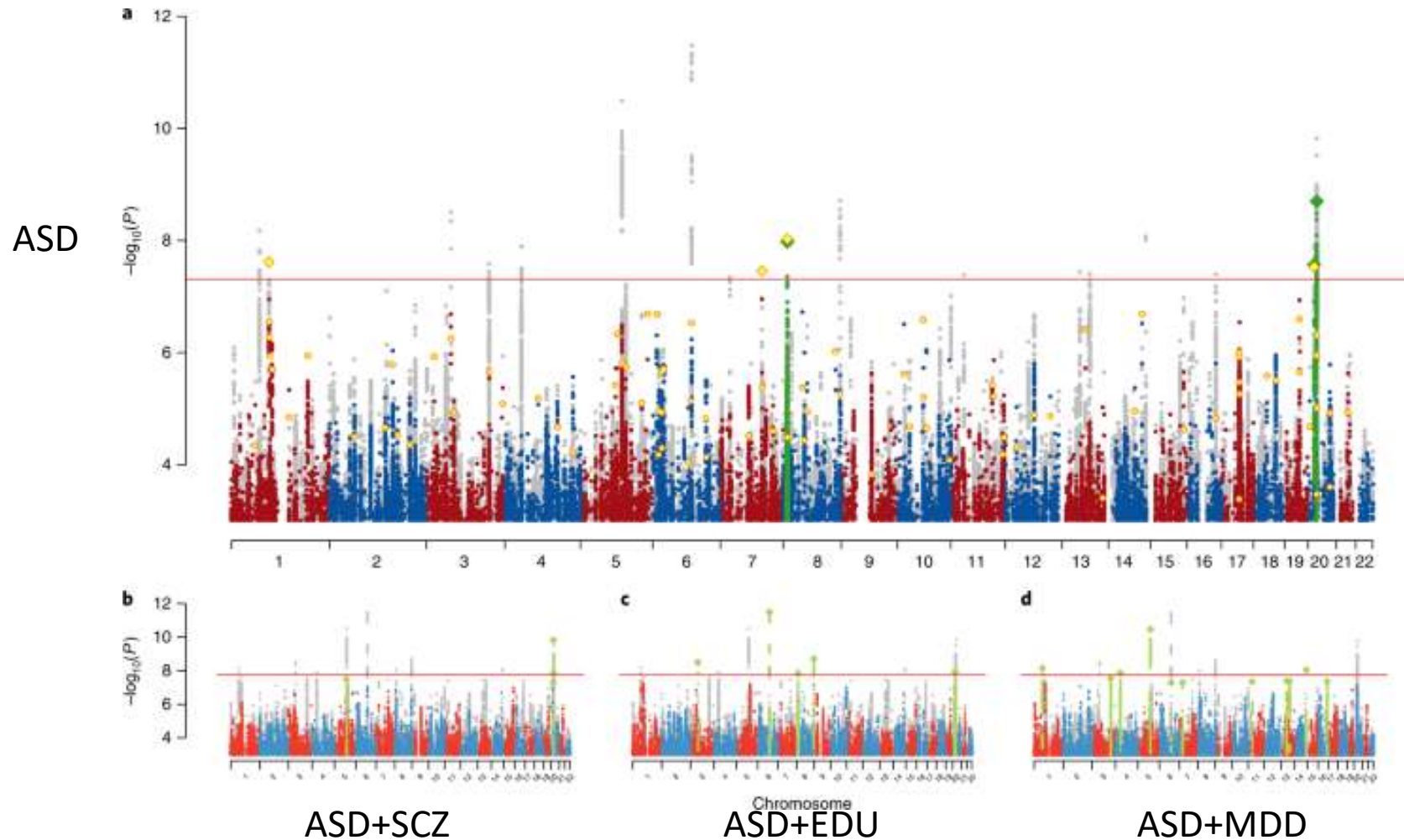
SNP	Risk/ non- risk Allele	Effect Size ( $\beta$ )	P- value
rs4648845	T/C	0.070	9E-10
rs1498232	T/C	0.067	3E-09
rs11210892	A/G	0.068	3E-10
rs12129573	A/C	0.075	2E-12
rs1702294	C/T	0.12	3E-19

Folkersen et al 2020



# Größte GWAS liefert 5 bzw. 7 neue loci

18,381 Personen mit ASD and 27,969 ohne ASD



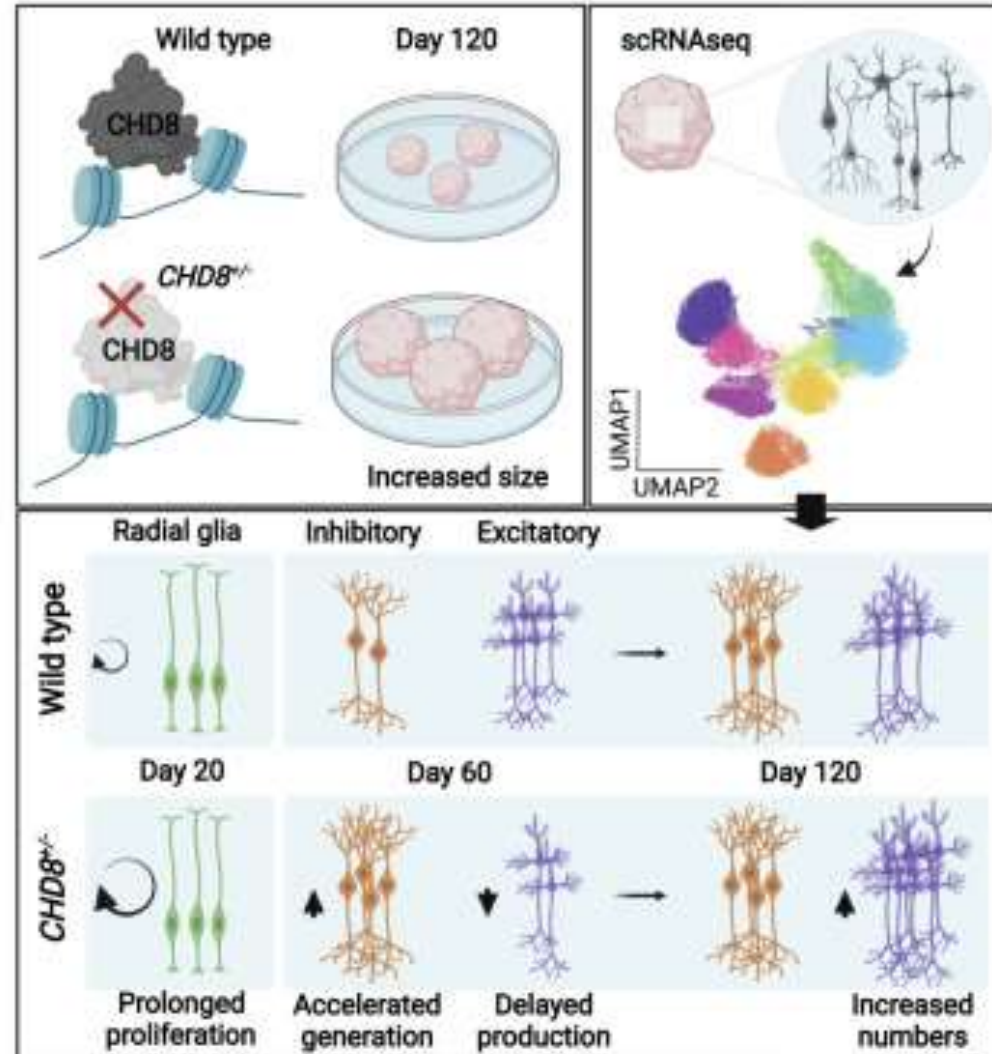


## Kandidatengene aus GWAS

Gene	Funktion
<i>NEGR1</i>	Reguliert neuronales Wachstum
<i>PTBP2</i>	Koordiniert die Zusammenstellung der mRNA Transkripte
<i>CADPS</i>	Reguliert das Freilassen von Neurotransmittern
<i>KCNN2</i>	Signalrezeptor im Gehirn
<i>KMT2E</i>	Reguliert Chromosomenstruktur und Zugänglichkeit der Gene
<b>CDH8</b>	Reguliert Chromosomenstruktur und Zugänglichkeit der Gene

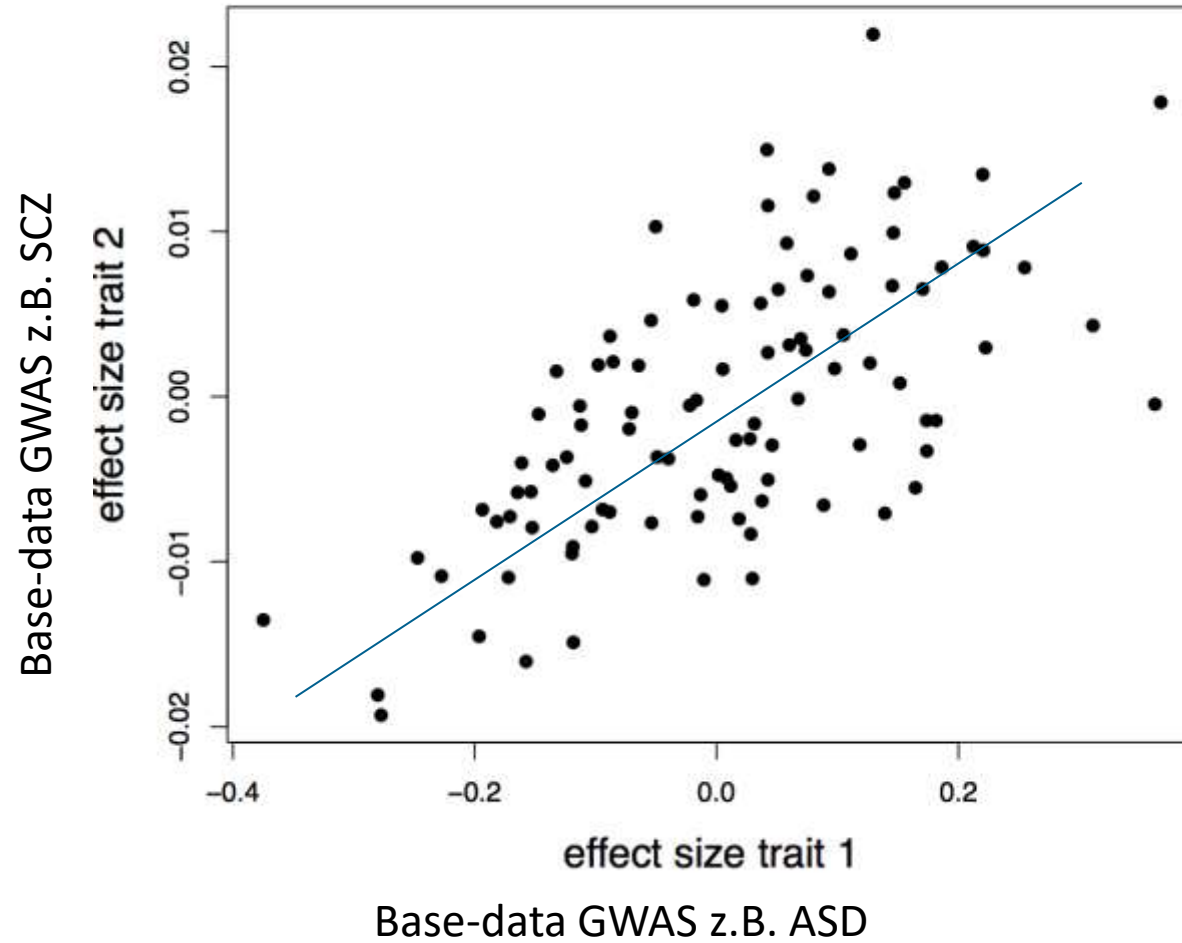


# Nächster Schritt: Funktionelle Rolle der Gene verstehen



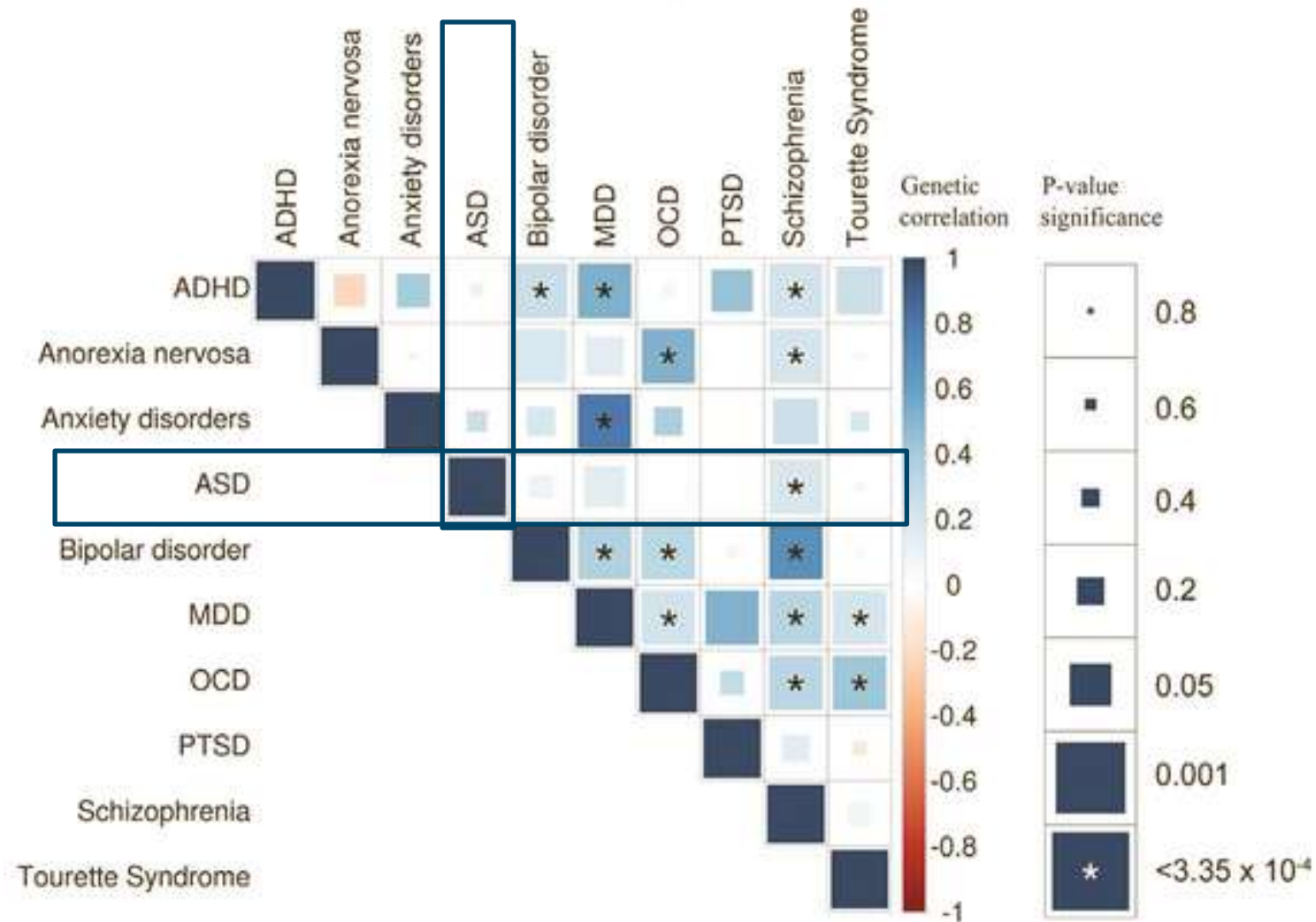
**Sind diese SNPs denn spezifisch für  
Autismus**

# Genetische Korrelation

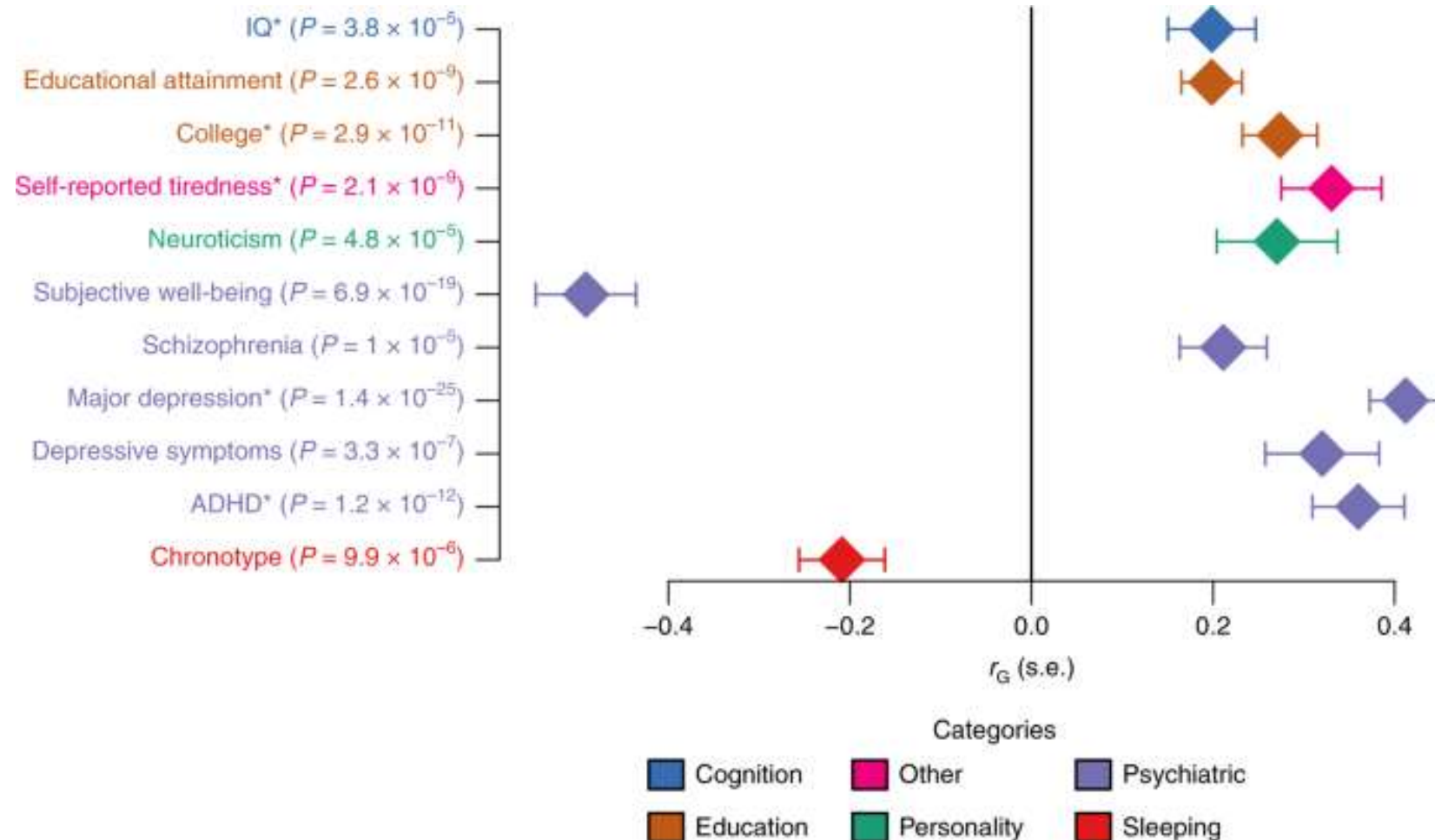




# Genetische Korrelation mit anderen Psychiatrischen Diagnosen

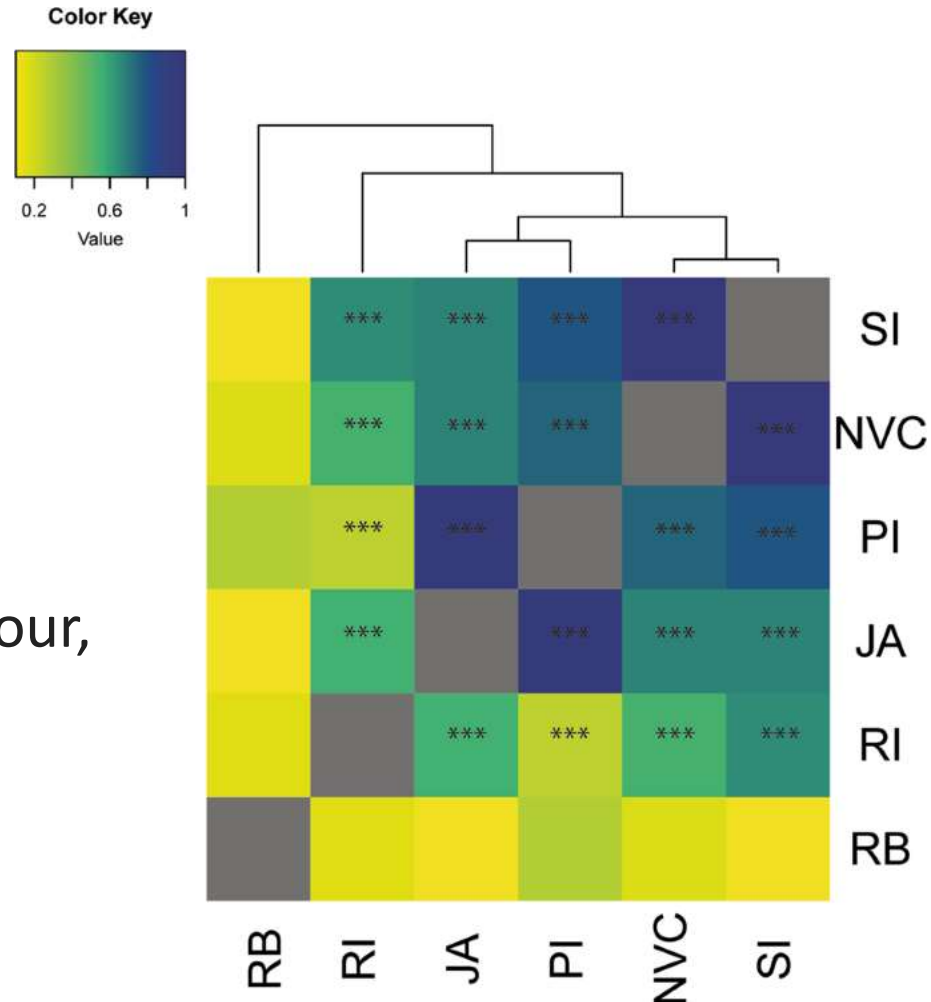


# Genetische Korrelation mit anderen Eigenschaften/Diagnosen



# Subdomänen von ASD sind genetisch unabhängig

- SI social interaction,
- JA joint attention,
- PI peer interaction,
- NVC nonverbal communication,
- RB repetitive sensory-motor behaviour,
- RI restricted interest

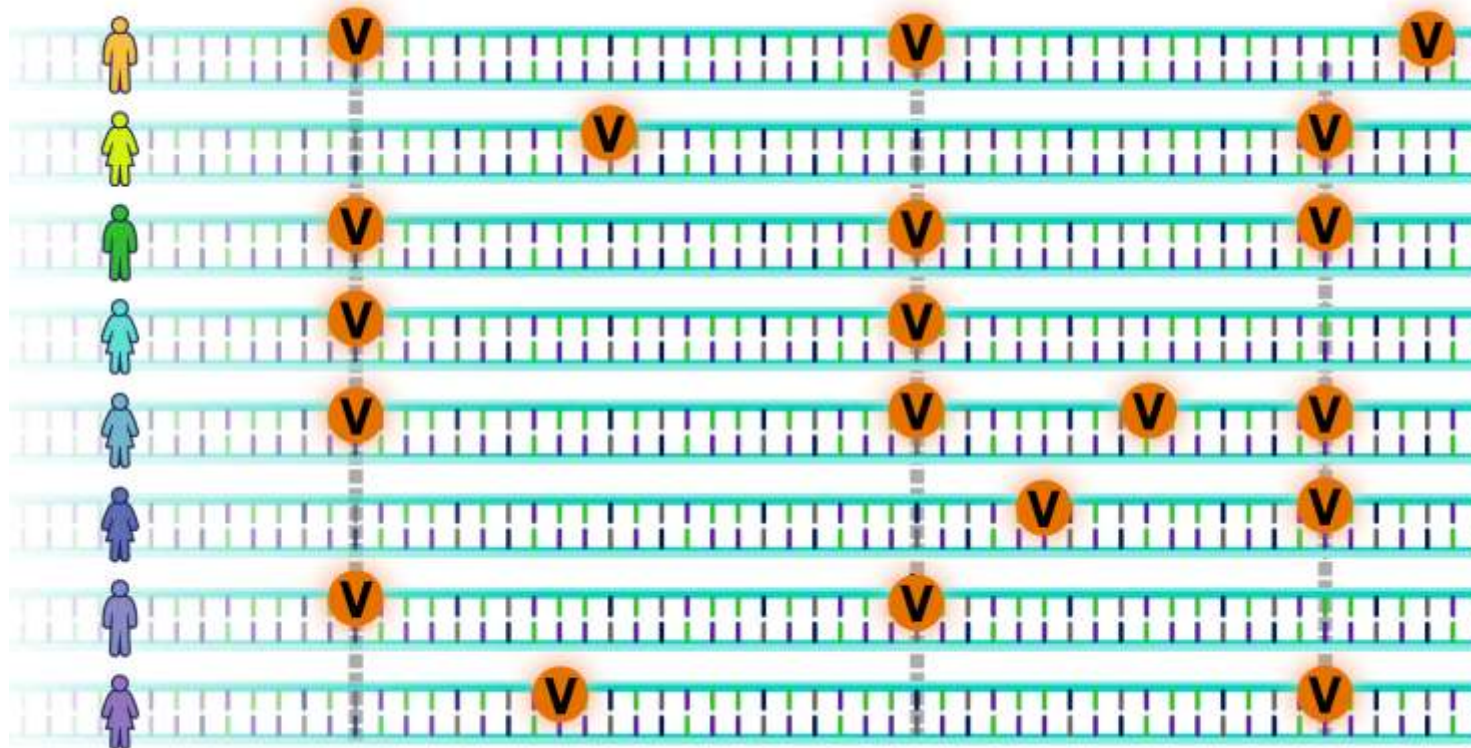


Yousaf et al., 2020



**Ist Autismus genetisch das gleiche wie  
autistisch assoziierte Verhaltensmuster?**

# Polygenetischer Score



Score Phänotyp

3

5

2

1

3

4

2

0

4

3

2

1

2

0

2

2

Yousaf et al., 2020

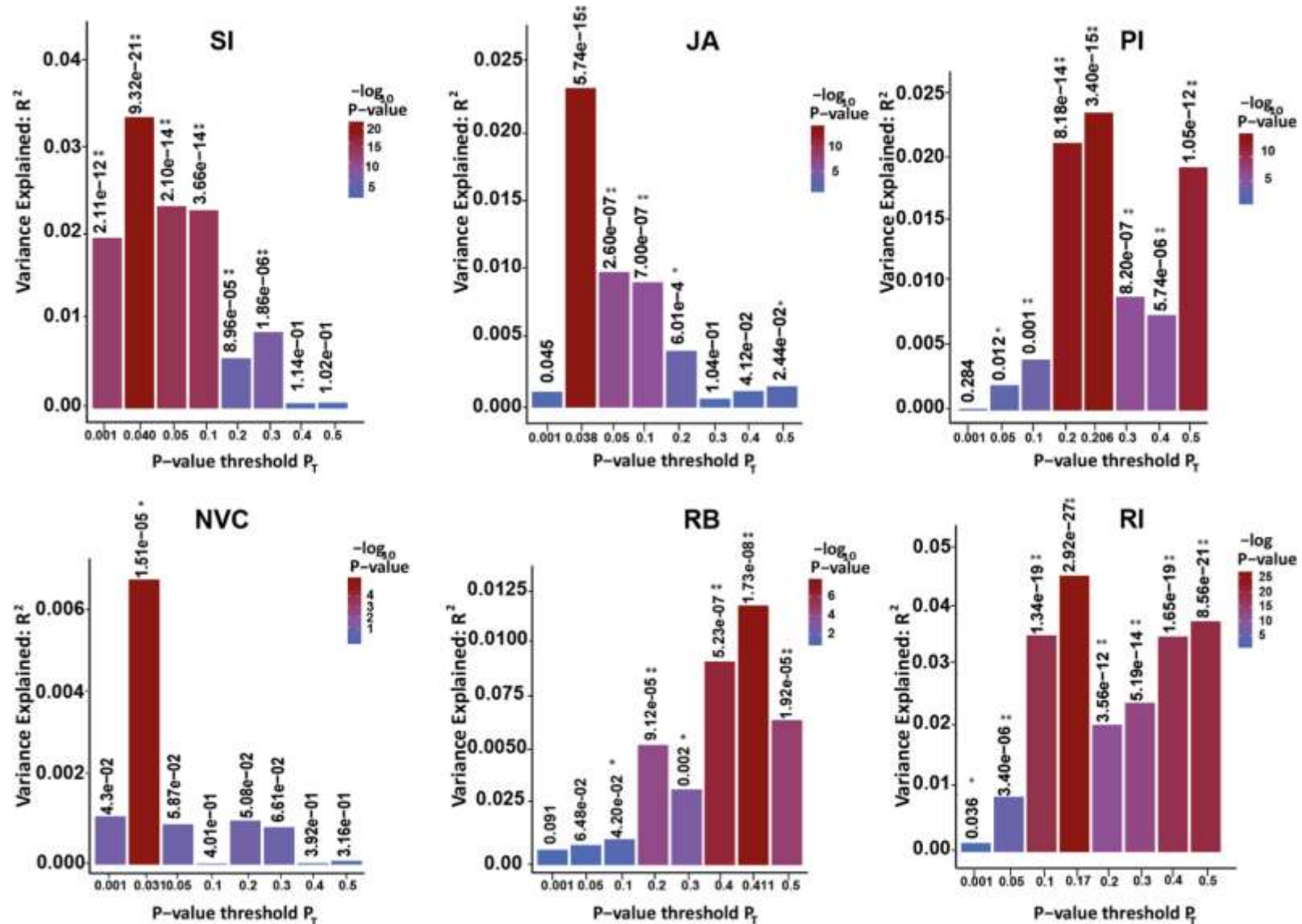
Choi et al 2020



# Polygene Scores für ASD Subdomänen

- SI social interaction
- JA joint attention
- PI peer interaction
- NVC nonverbal communication
- RB repetitive sensory-motor behaviour
- RI restricted interest

Polygener Score von ASD korreliert wenig mit Polygenen Scores der Subdomänen





## Kurz und knapp

- Genomweite Studien identifizieren neue Zusammenhänge
- Effekt einer einzelnen Variante ist sehr klein
- Genetische Varianten sind nicht nur spezifisch für Autismus
- Genetisch gesehen ist Autismus nicht gleichzusetzen mit Autismus-assozierte Verhaltensmuster (aber auch nicht ganz unabhängig)

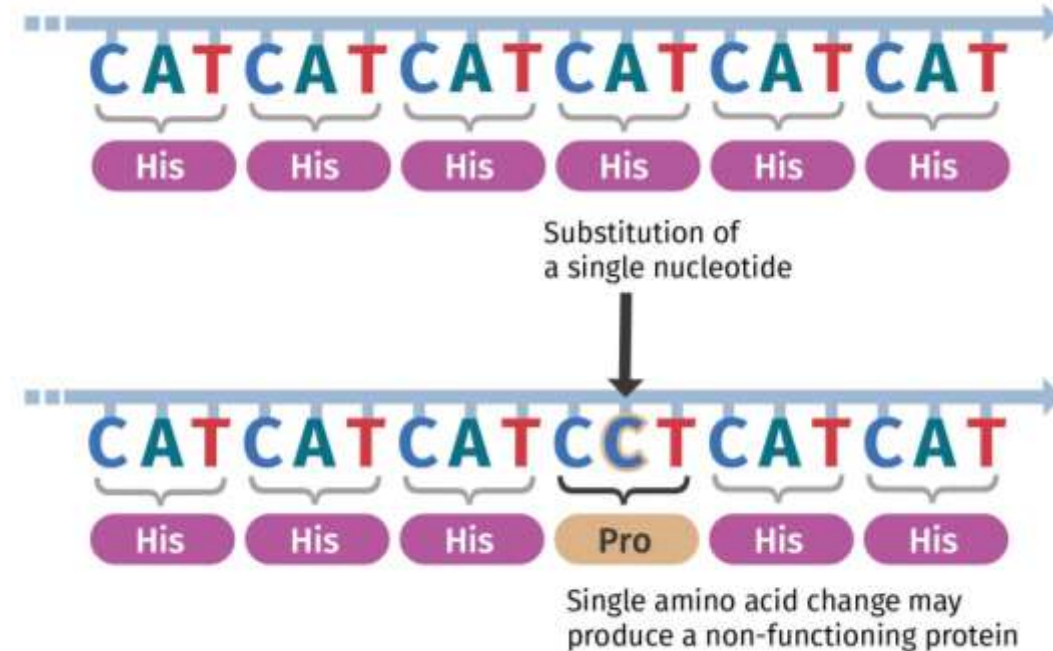


**Welche Rolle spielen seltene funktionelle Mutationen?**



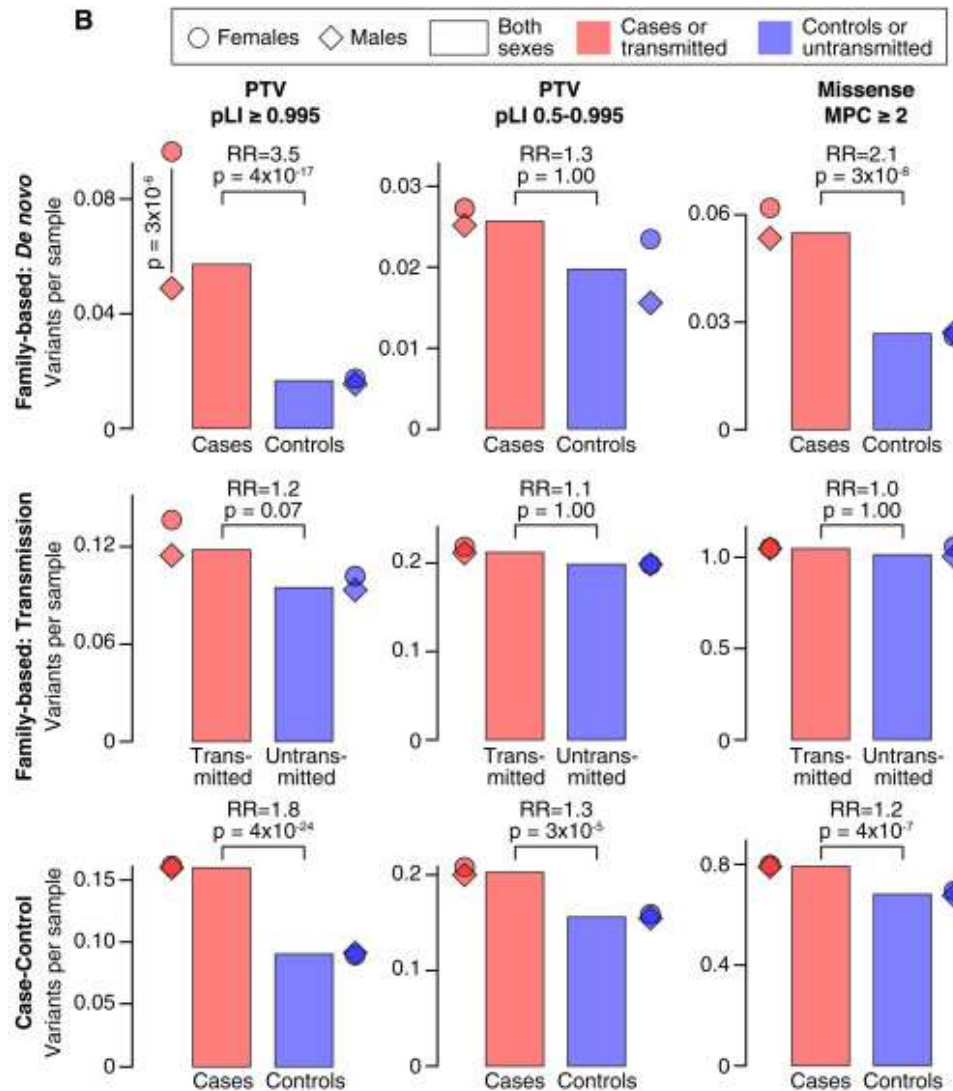
## Genetische Variation – SNPs, SNVs

Änderung der Basensequenz kann die Proteinfunktion verändern



<https://www.garvan.org.au/research/kinghorn-centre-for-clinical-genomics/learn-about-genomics/dna-base/collection1/small-variants>

# Mehr Varianten, die Proteine verändern



Mehr de-novo Varianten in ASD  
 Mehr de-novo bei Frauen

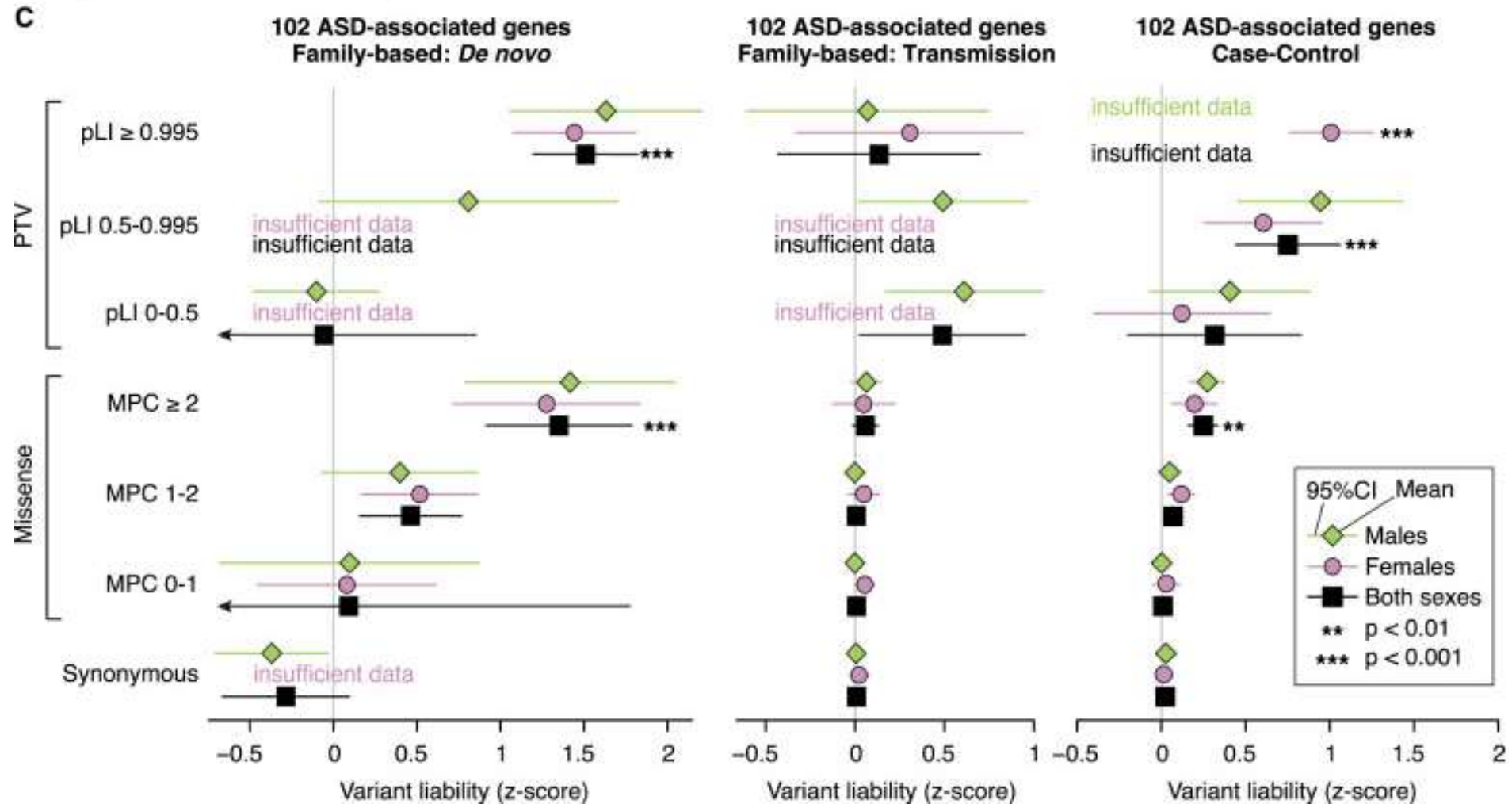
Nicht mehr vererbte Varianten

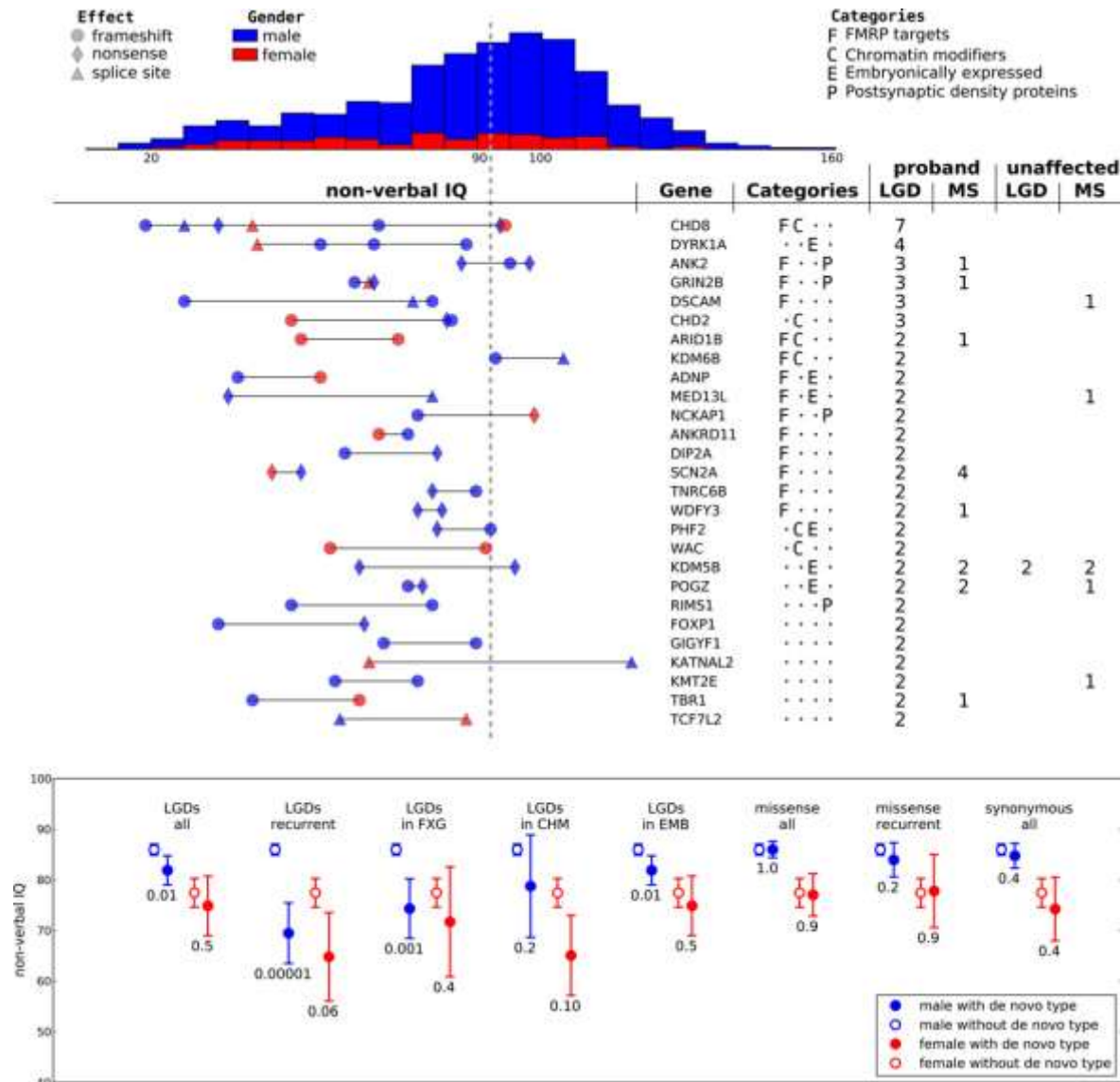
Aber grundsätzlich mehr Varianten

PTV: Protein Truncating Variant  
 Missense: Protein Sequence Altered  
 pLI: probability of being loss-of-function intolerant



# Varianten mit hohem funktionellen Einfluss haben hohen Effekt





Höhere rate bei niedrigem IQ

- Studie zeigt niedrigeren IQ bei Mädchen mit ASD
- erhöhte Rate an „funktionellen“ Varianten

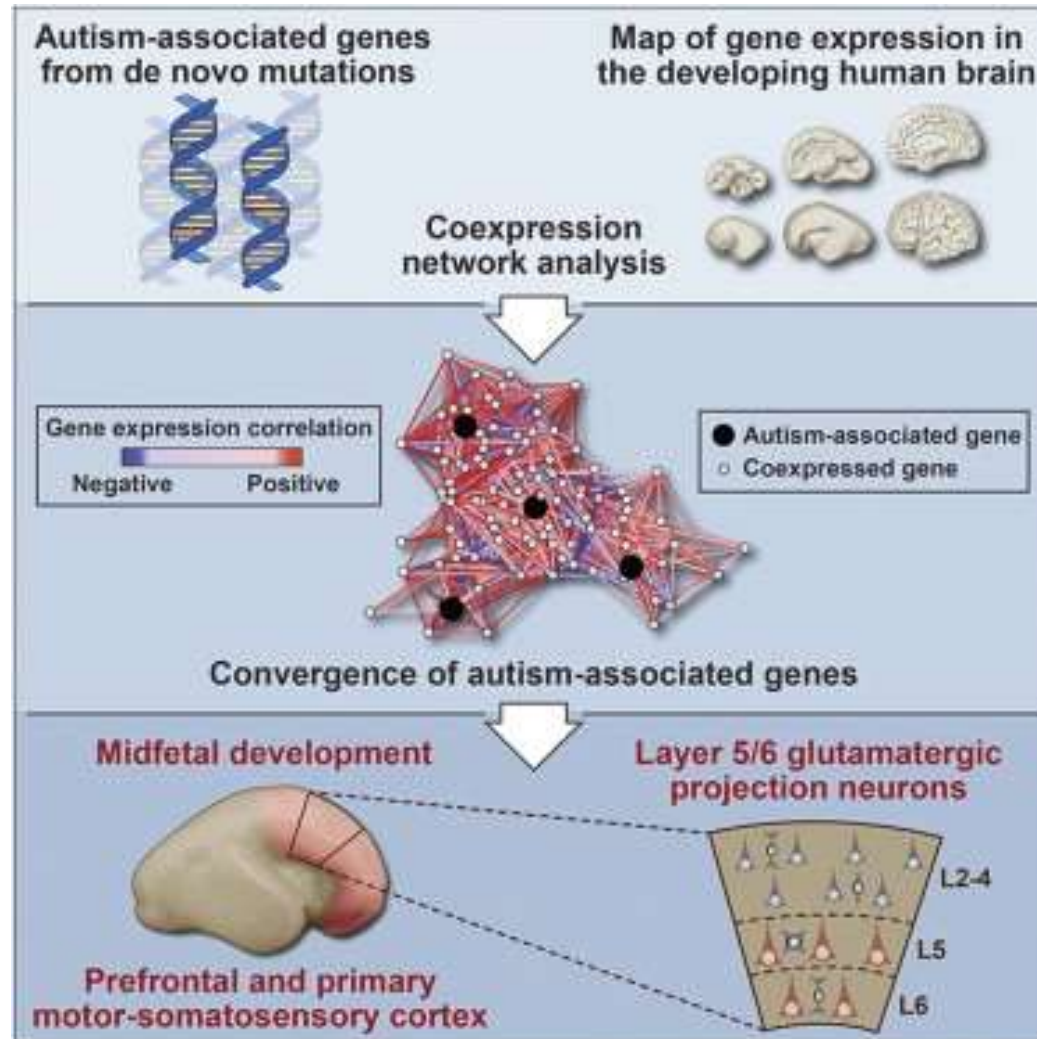


**Wie hängen die Varianten zusammen?**

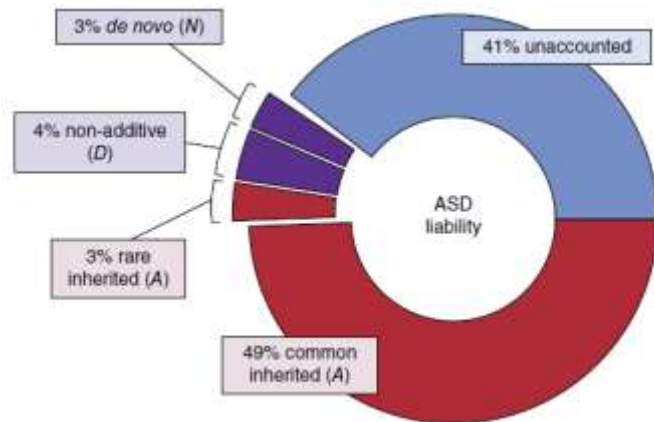
# Genetische Varianten interagieren in Netzwerken

**Seltene de-novo funktionelle Varianten** agieren in genetische Netzwerke der **frühen neuronalen Entwicklung der Gehirnschichten** der erregenden Neuronen

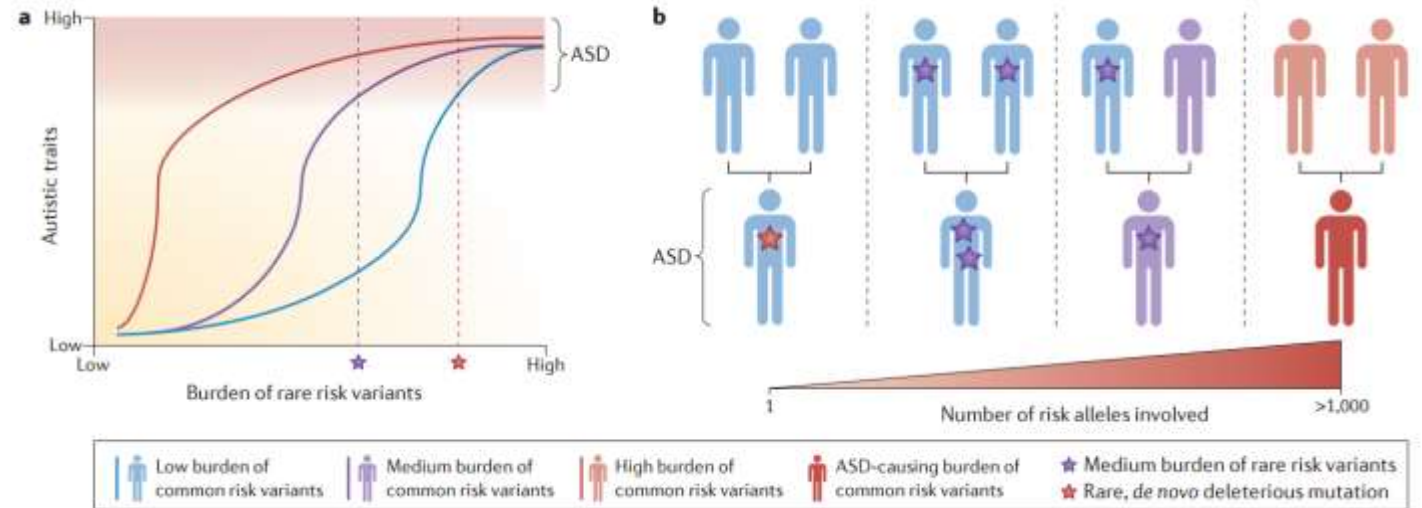
*Willsey et al 2014*



# Genetische Faktoren interagieren



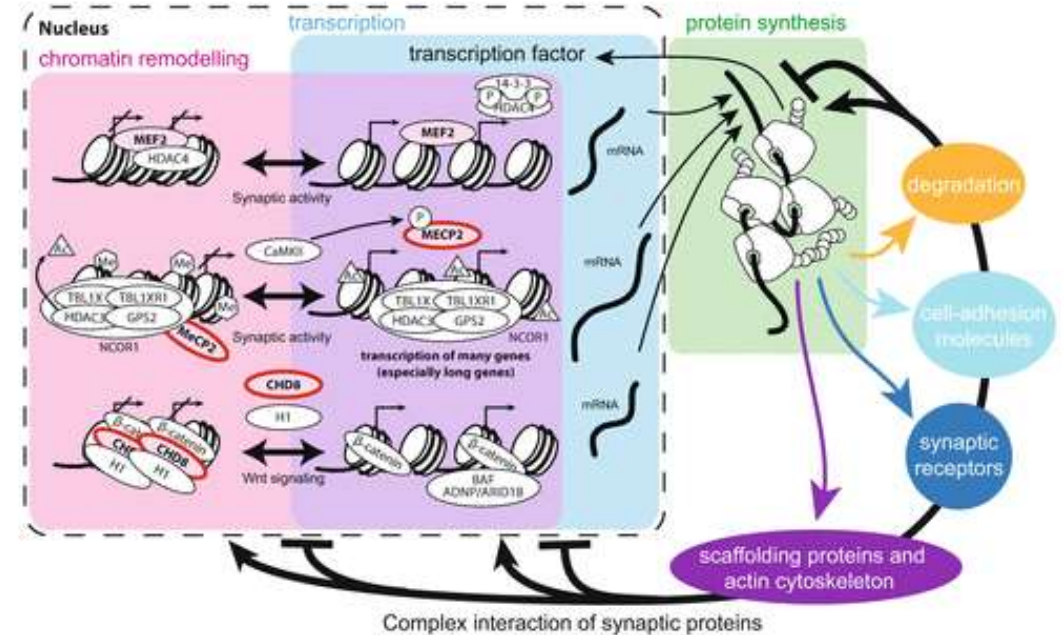
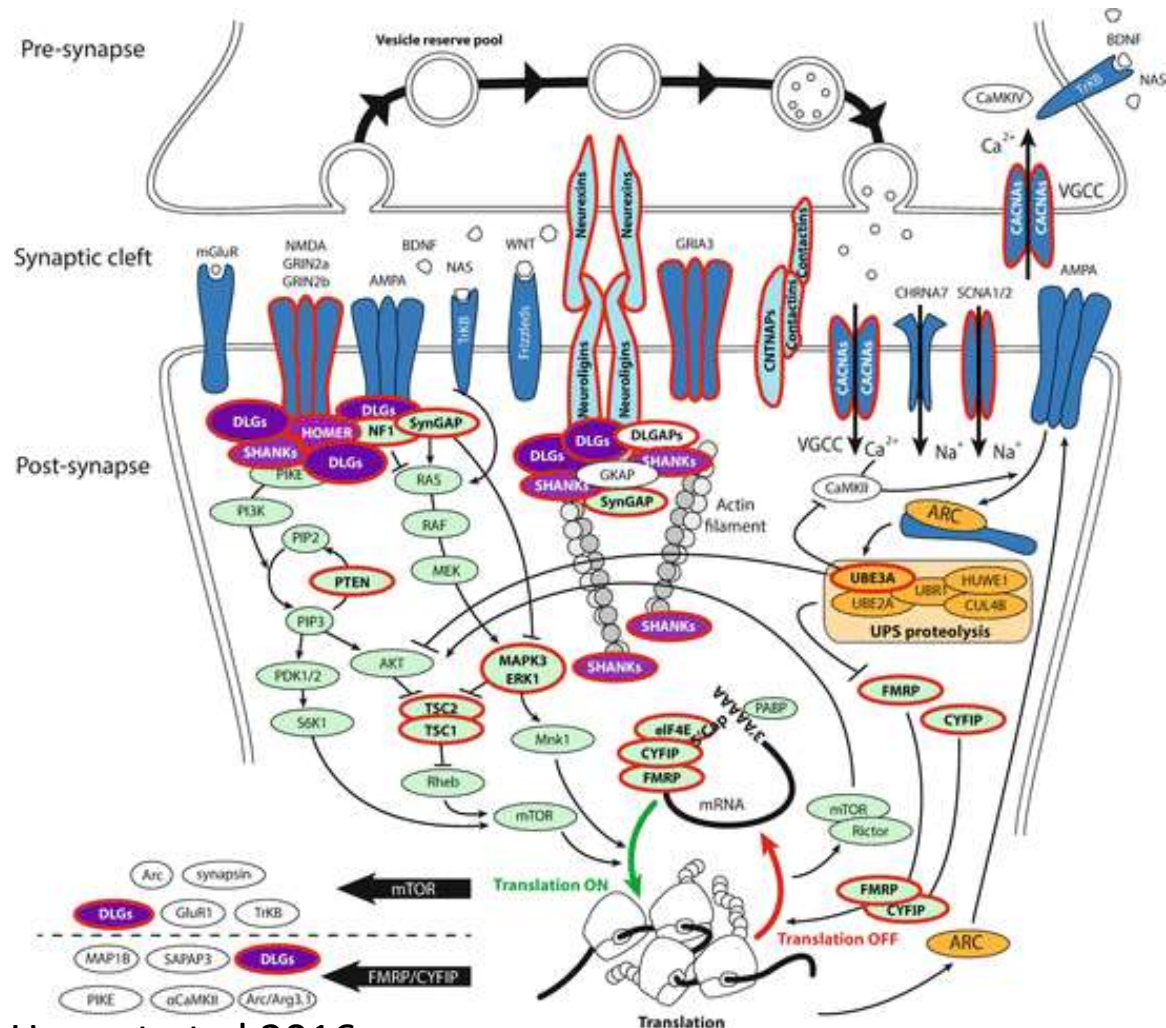
Gaugler et al., 2014



Bourgeron 2015

# Befunde konvergieren:

## Veränderte Ausbildung von anregenden und hemmenden Synapsen







## Kurz und knapp

- Mehr funktionelle Varianten bei Autismus als in Gruppe
- Vor allem bei Personen mit niedrigem IQ
- Vor allem bei Frauen mit Autismus
- Varianten beeinflussen genetische Prozesse zur Gehirnentwicklung



**Welche klinische Relevanz hat die Genetik  
aktuell?**



# Genetische Syndrome mit Autismus Symptomatik

<https://www.omim.org/entry/300624>

- Fragiles X Syndrom (FXS); 12% mit Autismus
  - Geht oft mit kognitiven Beeinträchtigungen und typischen morphologischen Merkmalen einher
  - 1:1250 bei XY  
1: 2500 bei XX  
(X-chrom rezessiv)
  - Wiederholte CCG Sequenz (~200fach, typisch 20-30) führt zu einem Stopp des FMR Proteins
  - 20-30% nicht-penetranz



<https://www.omim.org/entry/191100>

- Tuberöse Hirnsklerose 40-50% mit Autismus
  - autosomal dominante Multisystemerkrankung,
  - Hamartome in mehreren Organsystemen (Gehirn, Haut, Herz, Nieren und Lunge etc.)
  - Epilepsie, Lernschwierigkeiten, Verhaltensprobleme und Autismus
  - Mutationen in den Genen TSC1/TSC2 führen zu einer erhöhten Aktivität des mTOR Signalweges

<https://www.omim.org/entry/312750>

- Rett-Syndrom  
Anfangs ähnliche Symptome
  - X-Chromosomal dominant (fast immer intrauterin letal bei XY Embryonen)
  - 1:15.000
  - Anfangs normale Entwicklung
  - Mit 1-3 Jahren Stagnation/Regression
  - Dann Stabilisierung
  - Atypische, manieristische Handbewegungen
  - Häufig Intelligenzminderung, Morphologische Merkmale
  - Mutationen im MECP2-Gen, ein DNA Methylierungs-Binde-Enzyme



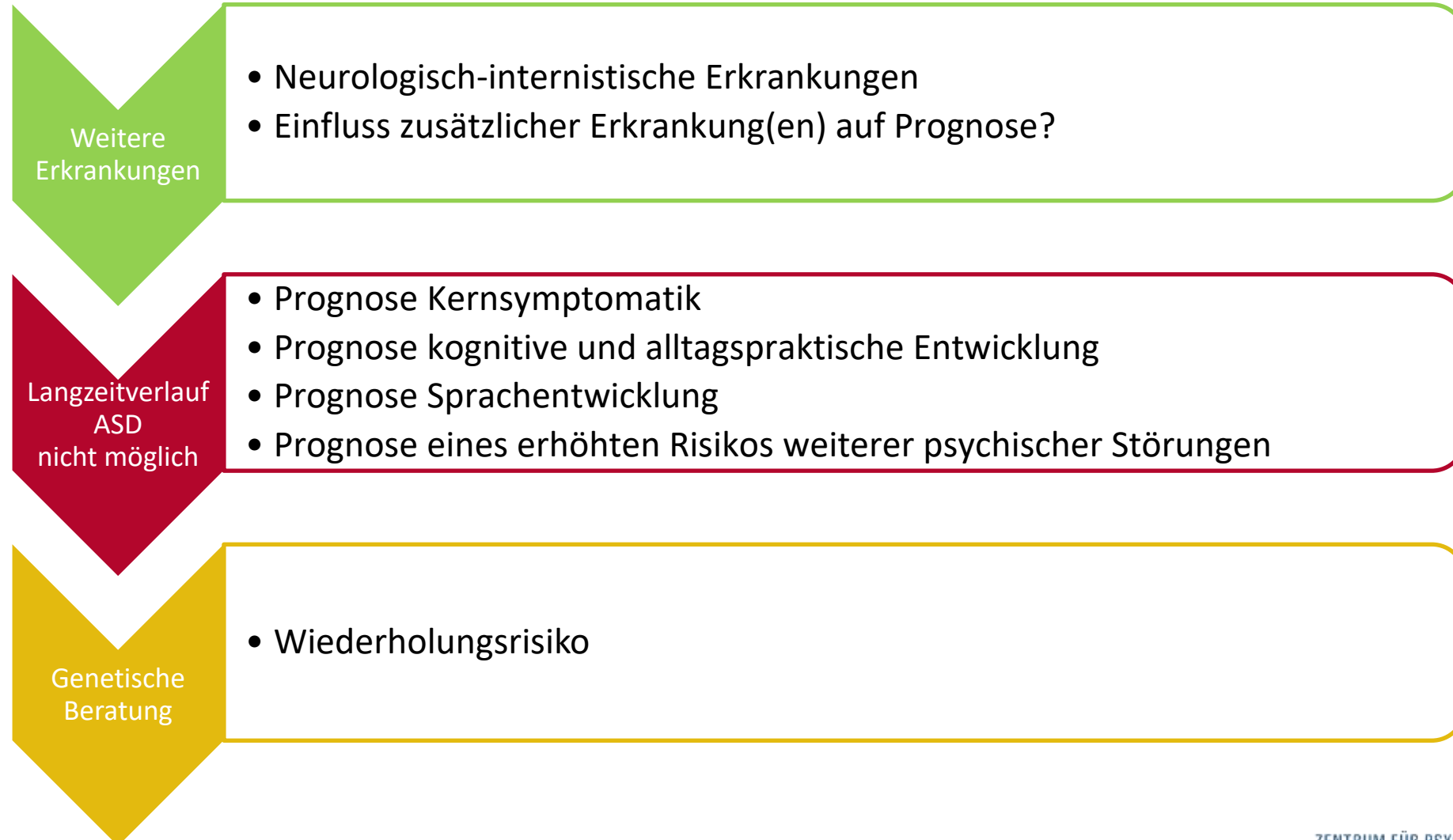
## CNVs bei Autismus

Cytoband	Location (hg19)	De novo SNVs	Del/Dup	FDR	Associated with
1q21.1	chr1:146,467,203–147,801,691	9	1/8	$2 \times 10^{-9}$	
2p16.3	chr2:50,145,643–51,259,674	8	7/1	$4 \times 10^{-8}$	<i>NRXN1</i>
3q29	chr3:195,747,398–196,191,434	4	4/0	0.02	
7q11.23	chr7:72,773,570–74,144,177	5	1/4	0.0008	
15q11.2-13.1	chr15:23,683,783–28,446,765	10	0/10	$<1 \times 10^{-10}$	Angelman/Prader-Willi
15q13.2-13.3	chr15:30,943,512–32,515,843	5	3/2	0.0008	
16p11.2	chr16:29,655,864–30,195,048	19	12/7	$<1 \times 10^{-10}$	
22q11.21	chr22:18,889,490–21,463,730	8	4/4	$1 \times 10^{-7}$	
22q13.33	chr22:51,123,505–51,174,548	4	4/0	0.02	<i>SHANK3</i> , Phelan-McDermid

Quick et al 2020, Simons Simplex Collection and Autism Genome Project cohorts



# Klinische Genetik bei Autismus





# Genetische Testung Leitlinien Deutschland

publiziert bei:  **AWMF online**  
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

## Leitlinien und Stellungnahmen

medgen 2018 · 30:469–522

<https://doi.org/10.1007/s11825-018-0223-1>

Online publiziert: 9. Januar 2019

© Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.

Published by Springer Medizin Verlag GmbH. All rights reserved 2019

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)<sup>1</sup>

Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> München, Deutschland

<sup>2</sup> Berlin, Deutschland

## S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung

Molekulare Zytogenetik (FISH, Sonden spezifisch)

Molekulare Karyotypisierung (Arrays; CNVs)

Enthält keine dezidierte Leitlinie zu ASD





# Genetische Testung Leitlinien Deutschland

## 2. Indikation

Die Indikation zur genetischen Beratung ist bei Fragestellungen gegeben, die mit dem Auftreten **oder der erhöhten Wahrscheinlichkeit** des Auftretens einer (epi)genetisch bedingten oder mitbedingten Erkrankung oder Entwicklungsstörung zusammenhängen [3, 4, 9, 12, 18, 22, 29, 31, 54, 55]. Auch teratologische Fragestellungen können eine Indikation zur genetischen Beratung darstellen. Indikationen sind insbesondere die klinische und genetische (Differenzial)Diagnostik aus Keimbahn- und Tumorgewebe bei einer manifesten Erkrankung, die **prädiktive Diagnostik, Heterozygoten-Untersuchung sowie die Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik.**

**Kommentar** Die Indikation kann auch in einer subjektiven Besorgnis des Patienten bestehen.





# Grundsätzlich wenn Verdacht auf psychiatrische Diagnose oder Entwicklungsstörung besteht

Bei Genetischen Syndromen  
Autismus Diagnose abklären

- Fragiles-X-Syndrom
- Phelan McDermid Syndrom
- TSC-Komplex
- PTEN-Mutationen
- CNV (siehe Birnbaum et al., 2022)
- Sex-Chromosomale Aneuploidien

S3-Leitlinie

AWMF- Registernummer:

028 - 018

## Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter

### Teil 1: Diagnostik

Interdisziplinäre S3-Leitlinie der DGKJP und der DGPPN

sowie der beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und Patientenorganisationen

Langversion; Konsensuskonferenz am 24./25.04.2015

Stand Text Leitlinie: 23.02.2016

#### 2.3 Autoren dieser Leitlinie

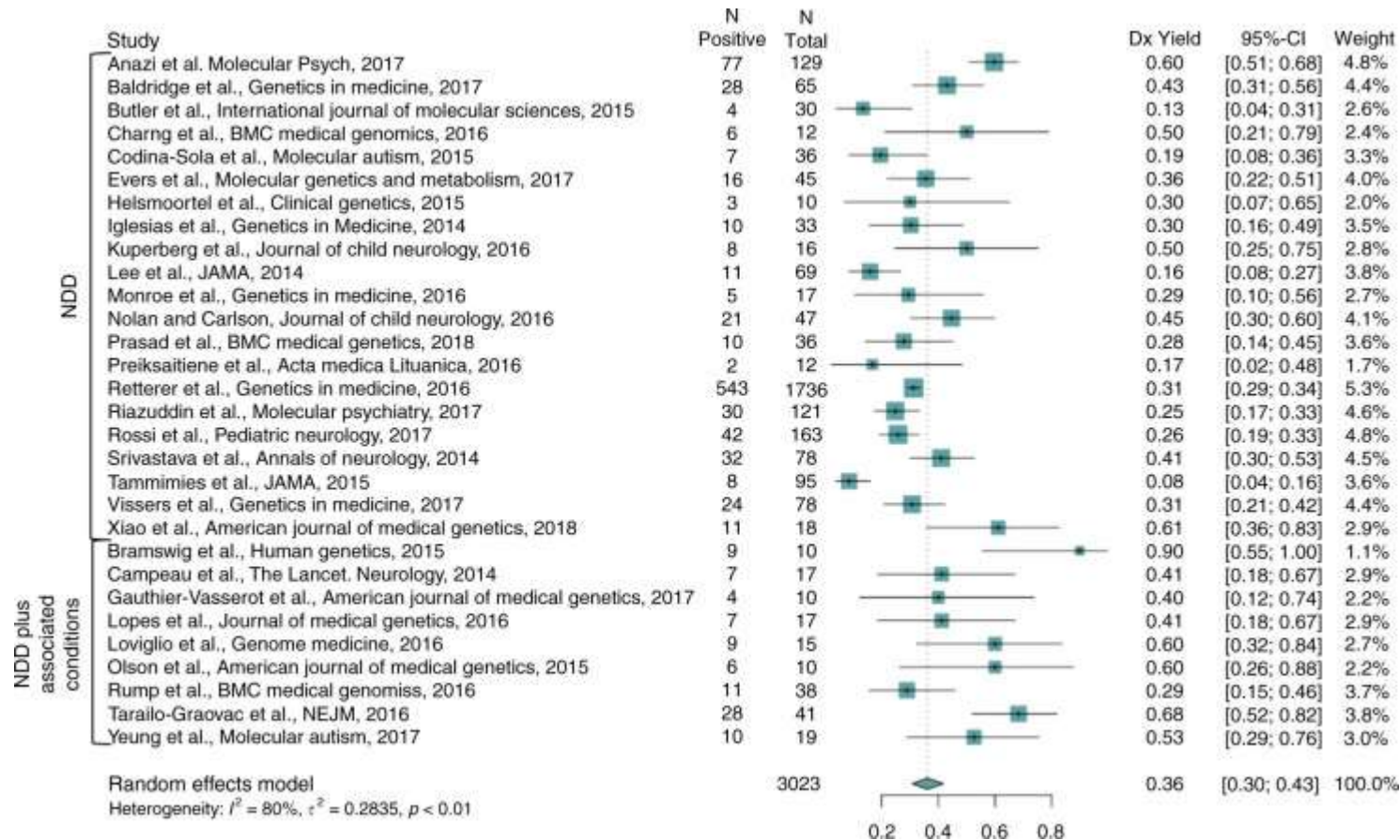
Prof. Dr. Christine M. Freitag, M. Sc. Leonora Vilasaliu, Prof. Dr. Dr. Kai Vogeley, Dr. Ulrich Hagenah, PD Dr. Ingo Spitzcok von Brisinski, Prof. Dr. Luise Poustka, Prof. Dr. Ludger Tebartz van Elst, Dr. Helmut Hollmann, Dipl.-Psych. Claus Lechmann, Prof. Dr. Inge Kamp-Becker, Prof. Dr. Matthias Dose, Diana Will, Prof. Dr. Judith Sinzig



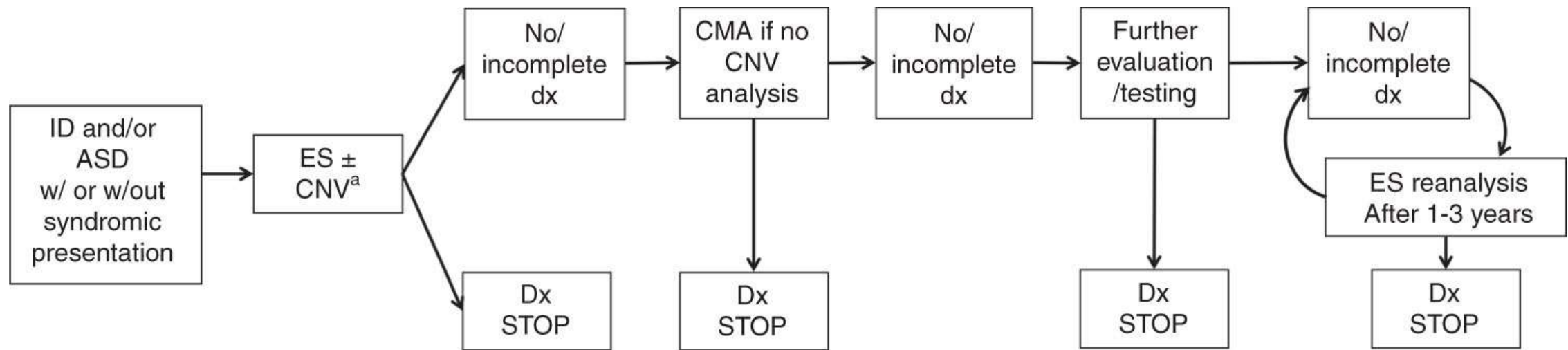


# Genetische Testung Internationaler Konsens (USA, CAD, NL)

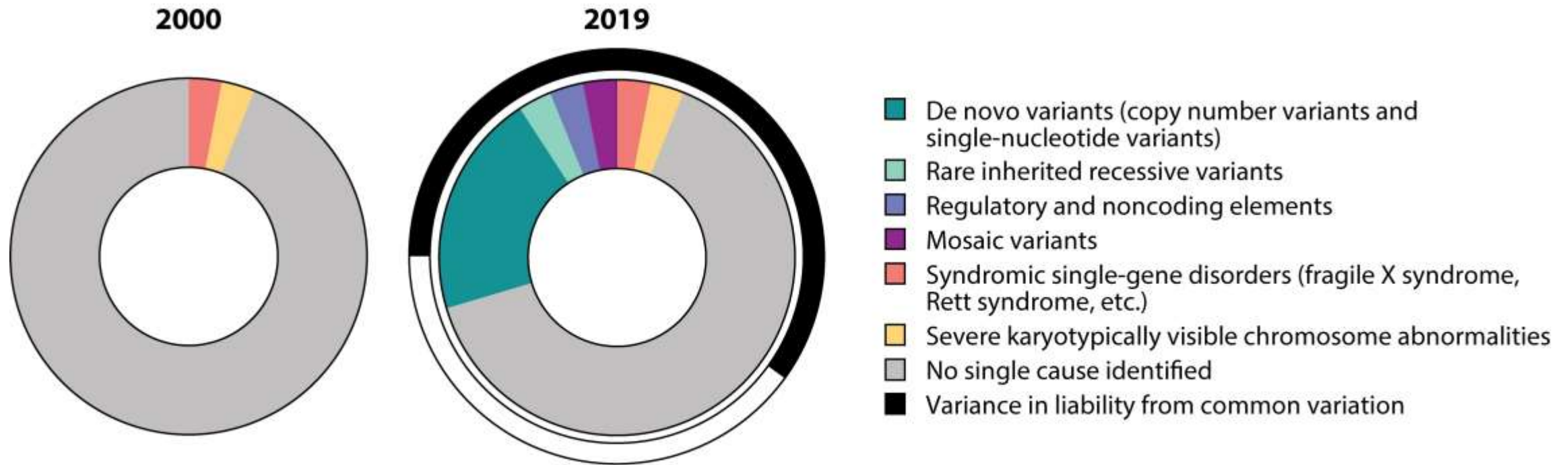
## Meta Analyse zu Neuronalen Entwicklungsstörungen



# Aktuell vorgeschlagenes Vorgehen der internationalen Community



# Enorme Fortschritte in den letzten Jahren



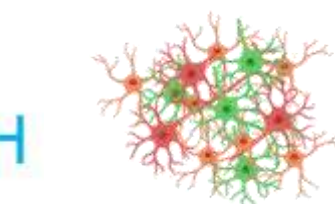
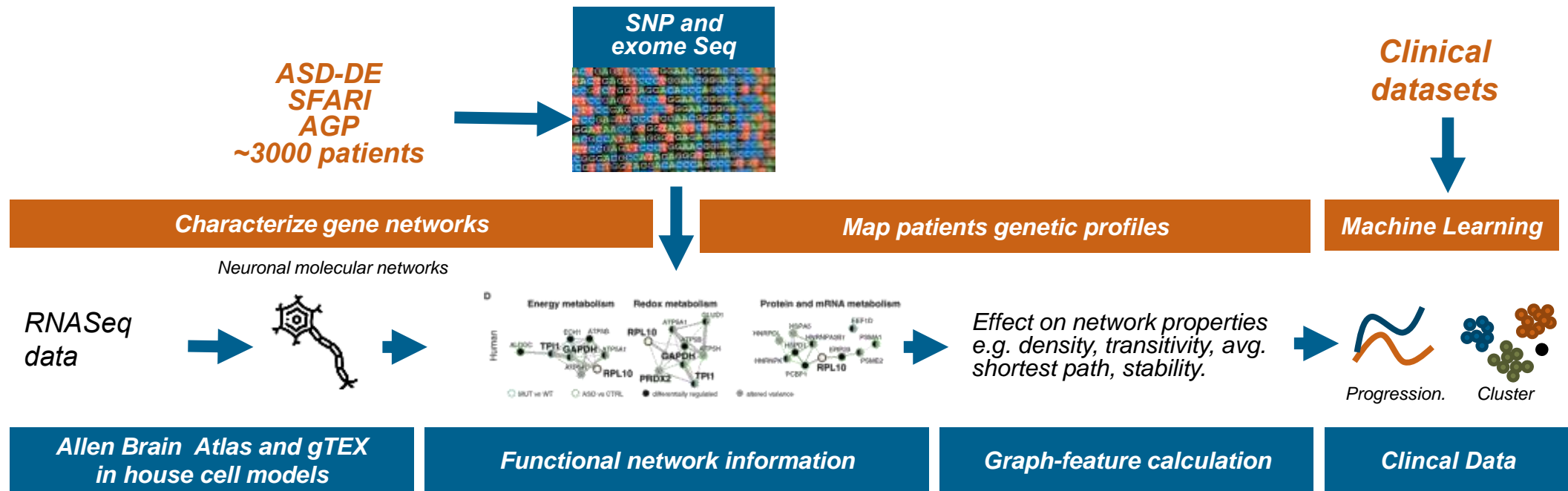
AR Dias CM, Walsh CA. 2020.  
*Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 21:289–304



**(Wie) bringt uns KI weiter?**



# Kombination verschiedenster Daten weg von „one-size-fits-all“ hin zum Individuum Gehirnentwicklung in der Petrischale



iNeuron co-cultures



Cerebral organoids



# Kombination von Genetischen Netzwerken mit Patienten SNP Daten

## 1: Signalwege identifizieren

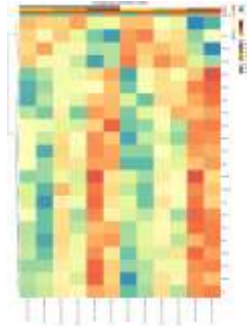
## 2: Maschinelles Lernen

## 3: Genetische Diversität

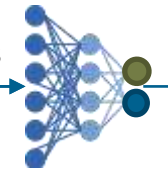
## 4: Vorhersagen

iPSC differenzierte Neuronen mit Valproate behandelt

RNASeq



SNPs+eQTLs

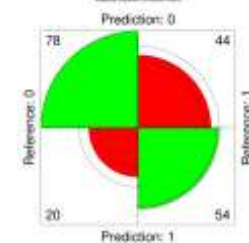
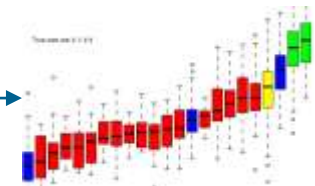


Trained Models

AutoEncoder:  
Common variation based  
Molecular diversity scores (MDS)



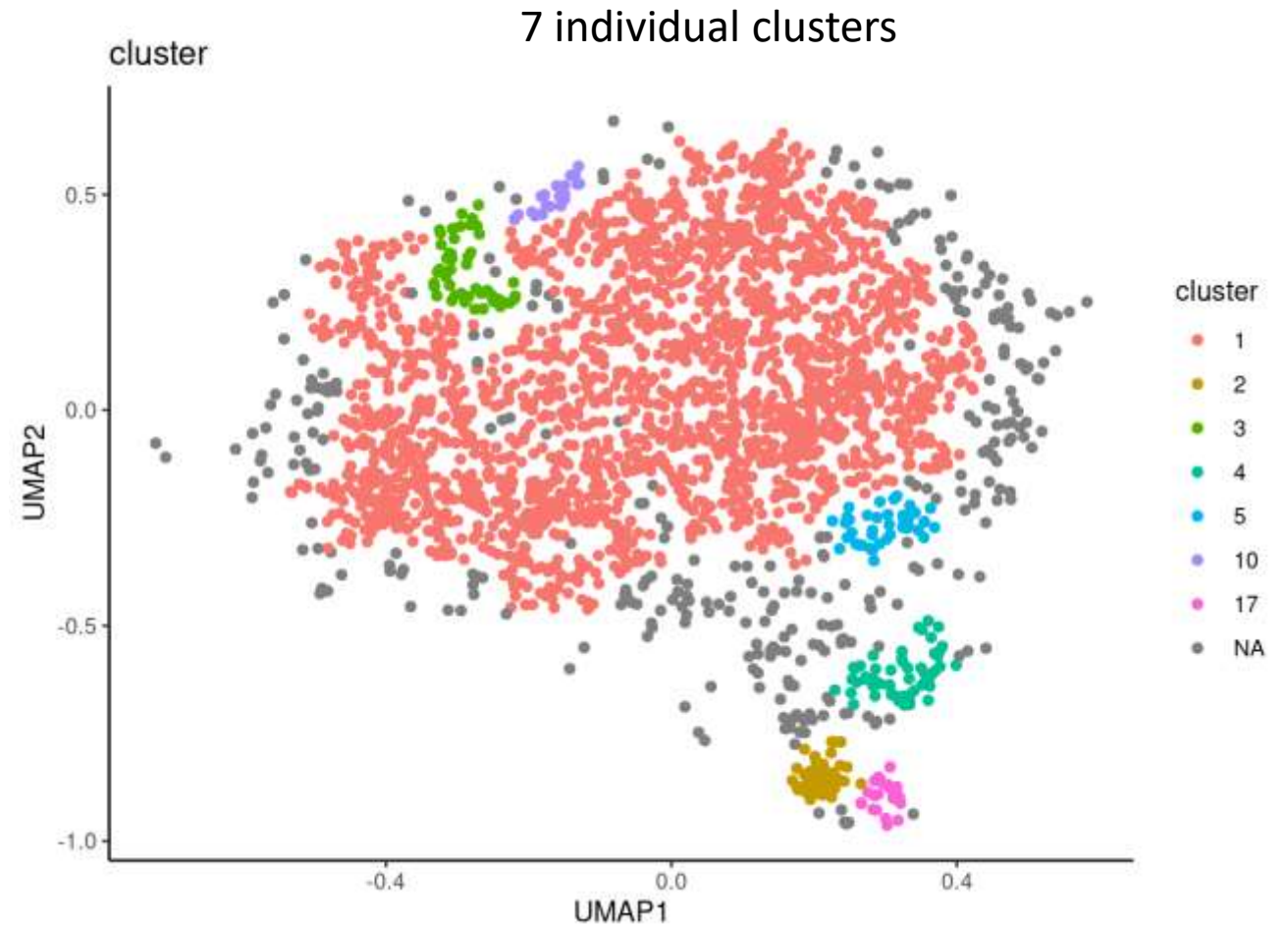
1382 patients w/  
Treatment history



## Maschinelles Lernen

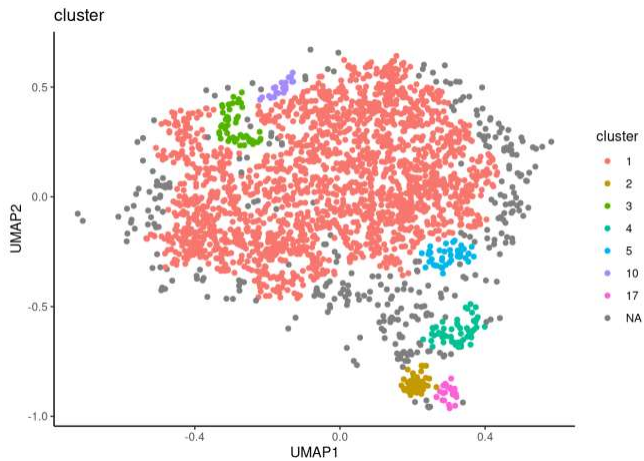
- Identifikation der Gene die mit Valproat zusammenhängen
- SNPs und SNVs des Individuums identifizieren die diese Gene beeinflussen
- Maschinelles Lernen kann dann Ähnlichkeiten identifizieren

Genetische Diversität des Valproat Systems



Unpublizierte vorläufige Ergebnisse

# GDS erlaubt Identifikation von Subcluster



	N=1941	N=52	N=47	N=54	N=42	N=23	N=24	p.overall
Age	110 (65.1)	97.6 (63.2)	113 (60.3)	105 (56.3)	98.1 (63.5)	112 (55.7)	90.9 (32.3)	0.436
IQ	81.9 (24.7)	77.6 (25.3)	81.5 (27.0)	73.7 (24.1)	78.2 (18.7)	82.3 (26.8)	65.5 (16.8)	<b>0.007</b>
JA	12.6 (4.71)	12.5 (4.91)	11.1 (5.04)	12.8 (4.81)	14.1 (4.68)	12.5 (4.26)	14.9 (4.60)	<b>0.022</b>
SI	10.2 (3.30)	10.3 (3.64)	9.81 (3.25)	10.3 (3.46)	10.2 (3.53)	10.4 (2.57)	12.0 (2.96)	0.220
PI	7.28 (2.62)	6.92 (2.69)	7.04 (2.76)	7.72 (2.65)	7.40 (2.68)	7.83 (2.67)	8.38 (2.30)	0.231
RB	5.84 (3.07)	6.04 (3.05)	5.09 (3.18)	5.94 (2.99)	5.52 (3.42)	5.43 (3.41)	7.21 (2.55)	0.190
NVC	4.18 (2.26)	3.69 (2.36)	3.85 (2.30)	5.04 (1.86)	4.14 (2.13)	3.61 (2.27)	4.96 (1.83)	<b>0.016</b>
RI	3.06 (2.00)	2.52 (1.81)	2.96 (2.11)	2.63 (2.37)	3.10 (1.68)	3.91 (2.61)	3.42 (1.93)	0.083
Aff:								.
Strict	1381 (71.1%)	36 (69.2%)	28 (59.6%)	42 (77.8%)	26 (61.9%)	15 (65.2%)	15 (62.5%)	
Broad	298 (15.4%)	8 (15.4%)	9 (19.1%)	9 (16.7%)	8 (19.0%)	4 (17.4%)	9 (37.5%)	
Spectrum	220 (11.3%)	8 (15.4%)	9 (19.1%)	2 (3.70%)	8 (19.0%)	4 (17.4%)	0 (0.00%)	
ADI-R only	41 (2.11%)	0 (0.00%)	1 (2.13%)	1 (1.85%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
Sex:								0.392
Male	1685 (86.8%)	42 (80.8%)	43 (91.5%)	45 (83.3%)	40 (95.2%)	21 (91.3%)	22 (91.7%)	
Female	256 (13.2%)	10 (19.2%)	4 (8.51%)	9 (16.7%)	2 (4.76%)	2 (8.70%)	2 (8.33%)	







## Zusammenfassung

- Genetik von Autismus ist hoch aber komplex; **es gibt kein Autismus-Gen**
- Keine 100% Penetranz
- Identifizierte Gene regulieren Gehirnentwicklung
- Gene für Psychiatrische Diagnosen überlappend
  
- Bei >30% aller Personen mit ASD kann eine genetische Ursache gefunden werden
  
- Multimodale Datenintegration zusammen mit funktionellen Analysen zwingend nötig
- Weg von Einheitsmodell hin zum Individuum



## Herzlichen Dank



Folien erhalten Sie unter [andreas.chiocchetti@kgu.de](mailto:andreas.chiocchetti@kgu.de)

Interessenskonflikte: Keine