

Erfðir einhverfu og skyldra raskana

G. Bragi Walters

Íslensk Erfðagreining/deCODE genetics



Mátturinn í margbreytileikanum! Einhverfa og skyldar raskanir

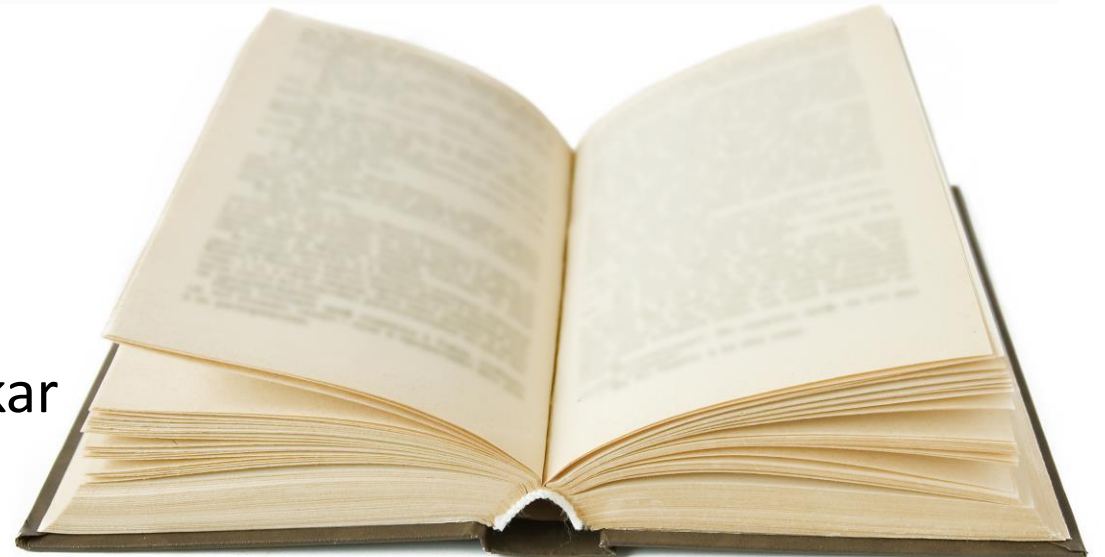
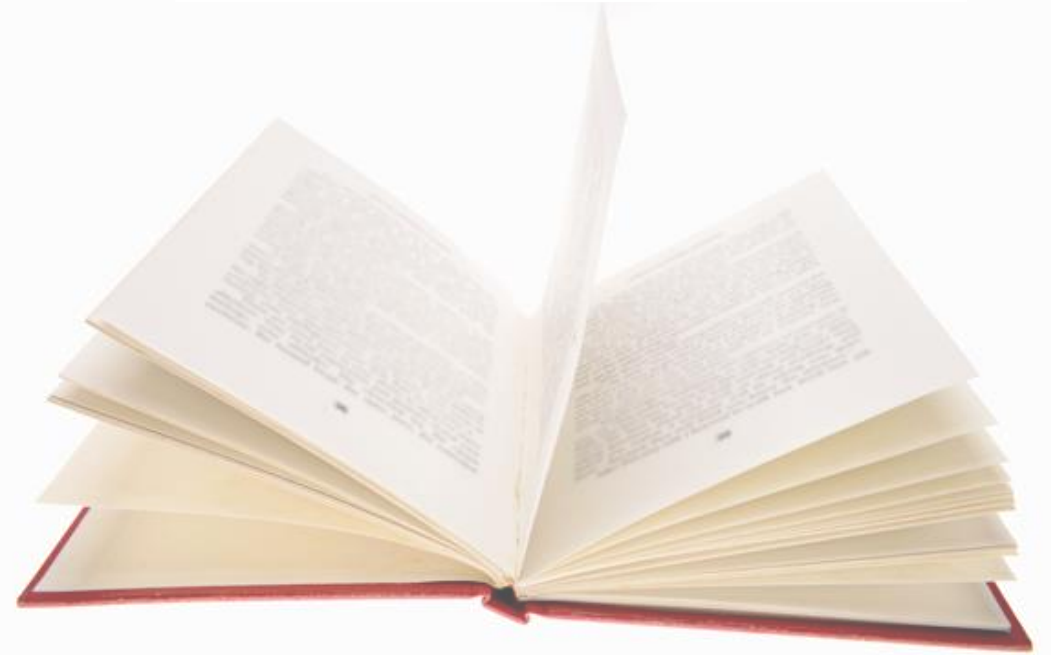
Vorráðstefna

Greiningar- og ráðgjafarstöðvar ríkisins

Hilton Reykjavík Nordica 26. og 27. apríl 2018

Erfðamengið

- A C G T
 - 3 milljarðar basa
- Erfum litninga frá móður og föður:
 - 23 litninga (22 + 1) pör
 - ~ 20,000 gen
- Fjölritað → Einbasabreytileikar
- Endurröðun í kynfrumu → Eintakabreytileikar





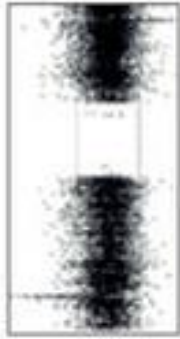
Af hverju beita erfðafræði á einhverfurófið

- Vitum lítið um líffræðina á bak við raskanir á einhverfurófinu og aðrar taugaproskaraskanir
- Arfgengi er hátt
 - Bera saman foreldra og börn – hversu lík eru þau?
- Tvíbura rannsóknir
- Fjölgena arfgengi

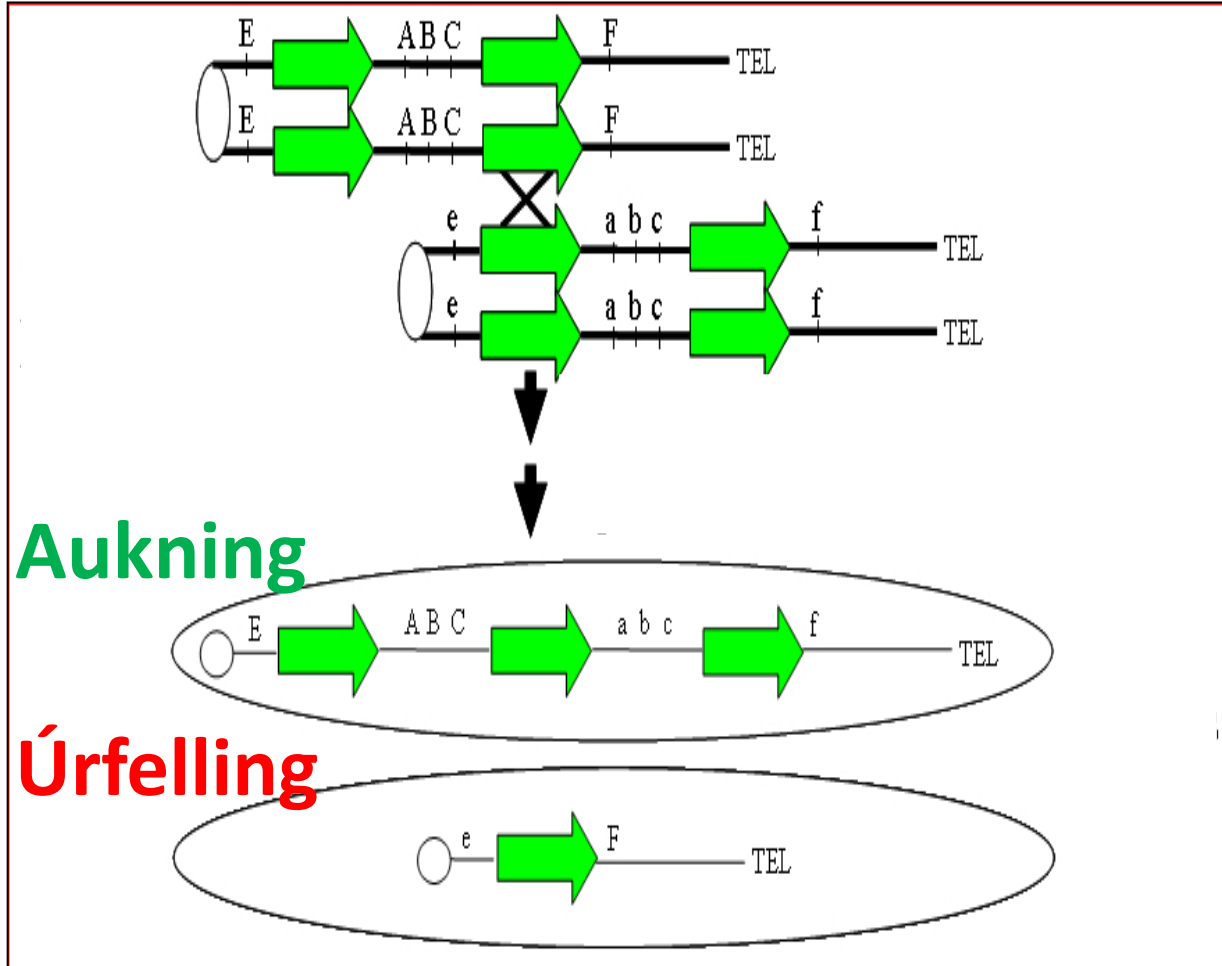
Hvað viljum við vita

- Hvaða gen útskýra taugaproska og heila starfsemi í einhverfurófsröskun
- Af hverju er samsetning einkenna misjöfn
 - Einhverfurófsröskun er sjaldan ein
 - Greindarskerðing, ADHD, Flogaveiki
- Er hægt að útskýra kynjamismuninn með erfðafræði
 - Fleiri drengir greindir en stúlkur

Hvaða verkfæri eru til að skoða erfðamengið

	Light microscope	G-banded karyotype	Microarray	Whole-exome sequence	Whole-genome sequence
				<pre>CGGATGATTACCCGTT G.....GCTC TAGCTAGCTATA....</pre>	<pre>CGGATGATTACCCGTT GATATAGCTCTCGCTC GCTCTAGCTAGCTATA GGCTATGGGTGGGGGC</pre>
Upplausn	Litningur	5–10 Mb	> 1000 bp	1 bp	1 bp
Svæði skoðuð	N/A	~500	~0.05–2 million	~50 million	3 billion
Tegund svæða	Aneuploidy, polyploidy	Variants >5 Mb	Eintakabreytileikar	Útraðir gena	~ Allir basar
Breytileikar per einstakling	0 or 1	0 or 1	10–100s	30,000	4–5 million

Eintakabreytileikar í Einhverfurófsröskun

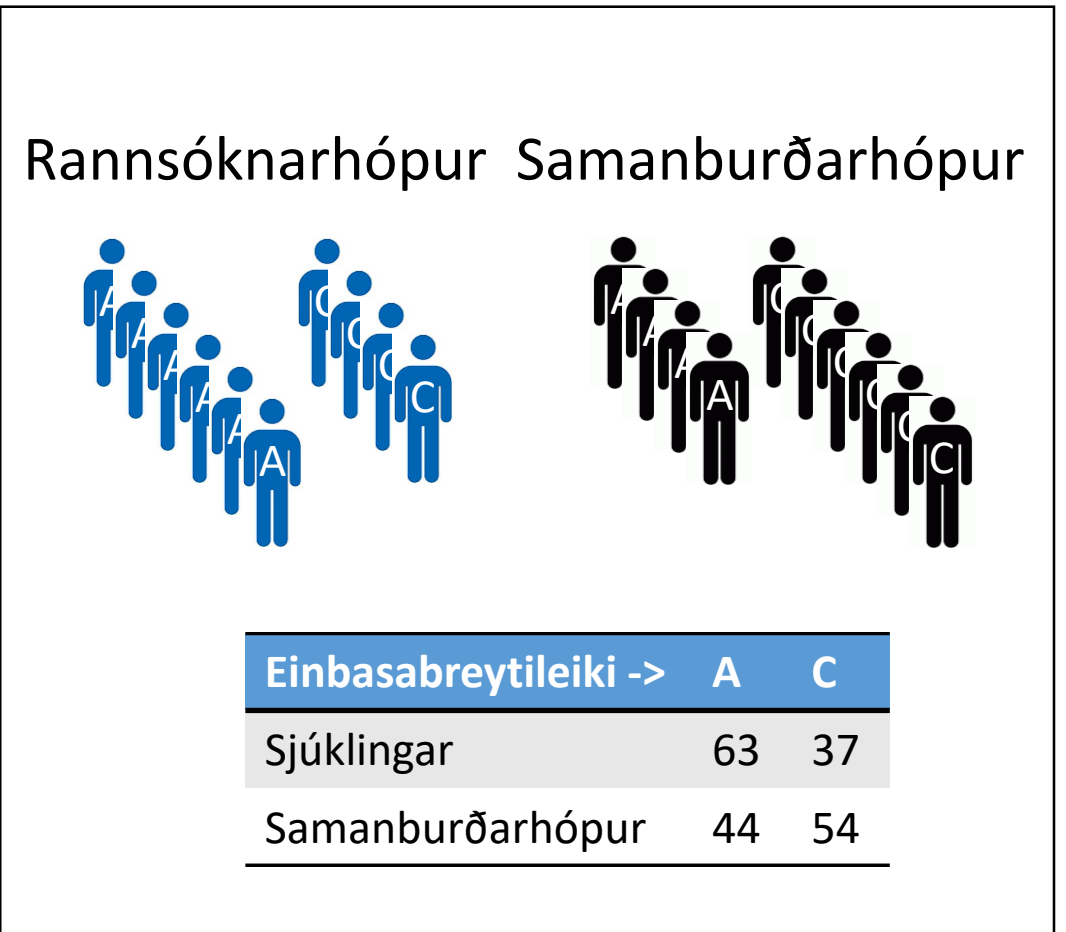


- 1q21.1 úrfelling og aukning
- 2p16.3 úrfelling
 - NRXN1
- 3q29 úrfelling
- 7q11.23 aukning
 - (Williams heilkenna svæðið)
- 15q11.2-13.1 aukning
 - (Prader-Willi/Angelman heilkenna svæðið)
- 15q13.3 úrfelling
- 16p11.2 úrfelling og aukning
- 22q11.21 úrfelling og aukning
 - (Di-George heilkenni)

Víðtæk Erfðamengis Tengslaleit

Einhverfurófsröskun

- yfir 9 milljón breytileika
- 18 þúsund einstaklingar með einhverfurófs greiningu
- 40 þúsund einstaklingar til samanburðar
- Fimm tölfræðilega marktæk svæði



Fjölgena áhættu mat

- Samanlögð áhætta einbasabreytileika fyrir ákveðna svipgerð
- Samanlögð skor notuð til að spá fyrir um
 - áhættu á svipgerð
 - til að greina sameiginlegan erfðapátt tveggja svipgerða
- Talið að fjölgena þáttur í einhverfurófsröskun sé mikilvægur
 - og sé óháður sjaldgæfu áhættuþáttunum

Raðgreining Erfðamengis Einstaklinga

- Raðgreinum einstaklinga með sömu svipgerð (röskun)
 - Mismunandi vefi úr sama einstakling
- Raðgreinum ættingja án greiningar
- Leitum að breytileikum sem skemma prótein

3,000,000,000 basa í erfðamenginu

5,000,000 breytileikar í hverjum einstakling

40,000 breytileikar í útröðum ->

400 sjaldgæfar breytileikar í útröðum

10-20 sjaldgæfar breytileikar í viðeigandi genum

1-4 breytileikar að finna í einstaklinggreiningu (ekki útröðum)

0-2 breytileikar sem koma til greina

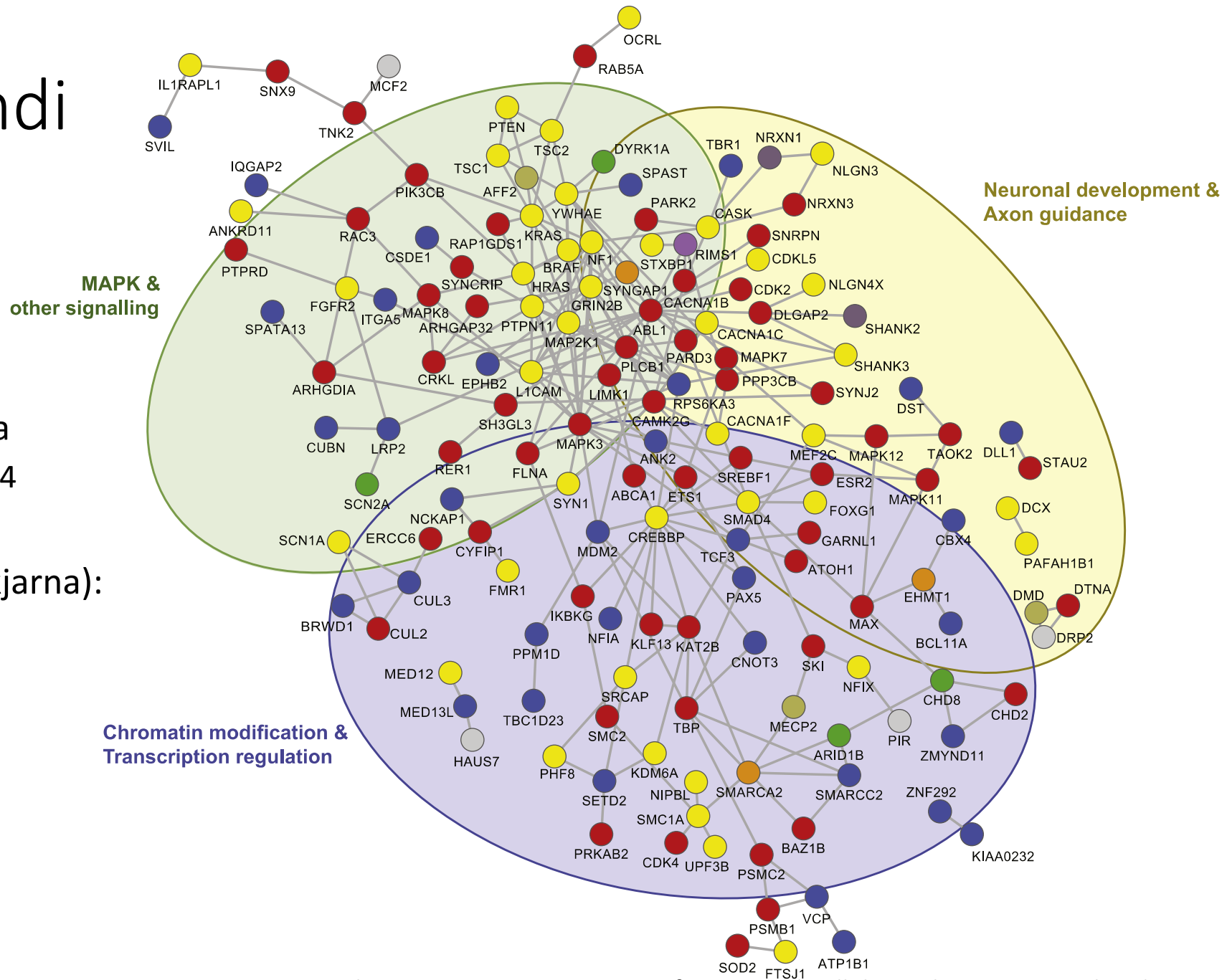
Hvað vildum við vita

- Hvaða gen útskýra taugaproska og heilastarfsemi í einhverfurófsröskun
- Af hverju er samsetning einkenna misjöfn
 - Einhverfurófsröskun er sjaldan ein
 - Greindarskerðing, ADHD, Flogaveiki,.....
- Er hægt að útskýra kynjamismuninn með erfðafræði
 - Fleiri drengir greindir en stúlkur

Gen úr mismunandi rannsóknum

Gen sem framleiða prótein virk í

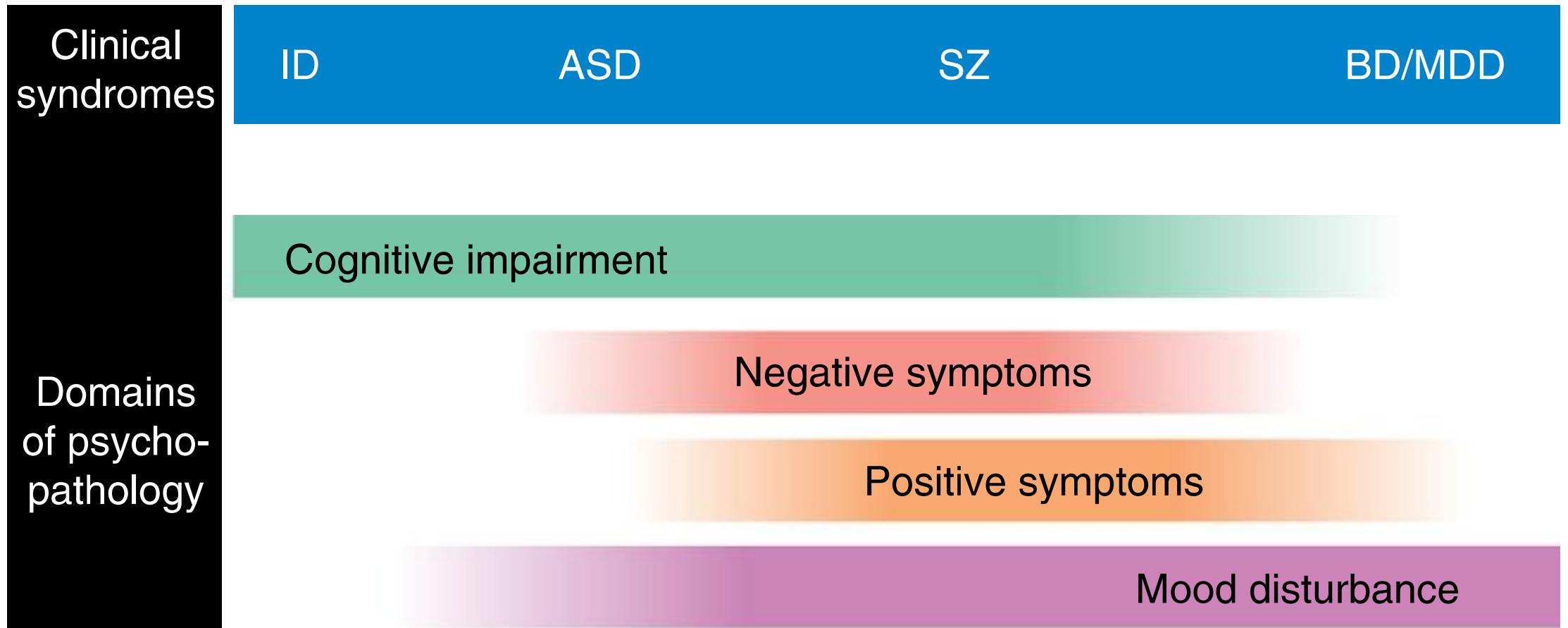
- **Taugaproska**, leiðbeina vöxt taugasíma, starfsemi taugamóta
 - SHANK2/3, NRXN1/3, NLGN3/4
 - CACNA1C (Timothy heilkenni)
- **Boðleiðum** (frumuhimnu inn í kjarna):
 - MAPK og WNT
 - TSC1/2, PTEN, NF1/2
- **Tjáningu** gena og litni virkni
 - CHD8 (raðgreiningu)
 - MECP2 (Rett heilkenni)
 - FMR1 (Brothætt X heilkenni)



Hvað vildum við vita

- Hvaða gen útskýra taugaproska og heilastarfsemi í einhverfurófsröskun
- Af hverju er samsetning einkenna misjöfn
 - Einhverfurófsröskun er sjaldan ein
 - Greindarskerðing, ADHD, Flogaveiki
- Er hægt að útskýra kynjamismuninn með erfðafræði
 - Fleiri drengir greindir en stúlkur

Skörun einkenna taugaproskaraskana og geðraskana



Áhætta

50

3

1.5

1.1

Ofur sjaldgæfar
breytingar í
Mendelskum
sjúkdóm

Sjaldgæfar
breytingar með
miðlungs áhættu

Algengar
breytingar með
litla áhættu

Breytingar með miðlungs
til mikla áhættu –
eintakabreytileikar og
einbasabreytileikar sem
skemma prótein

- Breytileikar úr erfðamengis tengslaleitinni
- Lítil áhætta frá stökum breytingum en saman mynda fjölgena áhrif

0.1

0.5

5

Tíðni (%)

Hvað vildum við vita

- Hvaða gen útskýra taugaproska og heilastarfsemi í einhverfurófsröskun
- Af hverju er samsetning einkenna misjöfn
 - Einhverfurófsröskun er sjaldan ein
 - Greindarskerðing, ADHD, Flogaveiki,.....
- Er hægt að útskýra kynjamismuninn með erfðafræði
 - Fleiri drengir greindir en stúlkur

Kynjahlutfallskenningar

Konur verndaðar

- Þurfa fleiri áhættuþætti til að einkenni komi fram
 - sést í eintaka- og einbasa-breytileika rannsóknum
 - áhætta einhverfurófsröskunar hærri hjá yngri systkinum greindra stúlkna og einhverfurófs einkenni sterkari hjá ættingjum
- Eru með “auka” X litning
 - Þó slökkt sé á öðrum litning þá eru sum gen virk – gætu verið verndandi
- Áhættu gen ekki kyn háð – en verka á kyn háða ferla, td. hormón, taugaboðefni -> minnka áhættu

Karlar í áhættu

- Hærri tíðni á eintakabreytileikum erfðir frá móður til sonar
- X litnings gen – td. FMR1
 - MECP2 (Rett heilkenni) – enn alvarlegri einkenni sem valda dauða kringum fæðingu
- Gen yfirtjáð í karl (miðað við kven-) heilum oftast bendluð við einhverfurófsröskun
- Heilinn er í grunninn kvenkyns – Y litningur - setur af stað ferla sem enda í karlkyns heila
- Áhættu gen ekki kyn háð – en verka á kyn háða ferla, td. hormón, taugaboðefni -> auka áhættu

Hvert Stefnum Við

- Forspárgildi – nákvæmari með betri svipgerðasöfnun
- Próteinkerfi og ferlar – hvaða taugaproskaferlar eru undir áhrifum hvaða gena og hvenær
- Dýramódel – rannsaka atferli og líffræði
- Stofnfrumurannsóknir – rannsaka td. taugalíffræðina
- Lyfjapróun

- Sérniðin Heilbrigðisþjónusta – auka lífsgæði einstaklinga
 - Aðstoða við hefðbundna greiningu (mismunagreining)
 - Spá fyrir um horfur – líkur á öðrum einkennum
 - flog, seinnkun á tal- eða hreyfi þroska, sjónskerðing, hjartagallar, meltingar truflanir
 - Stuðningshópar – með sameiginlega áhættu þætti
 - Meðferð

Takk fyrir

