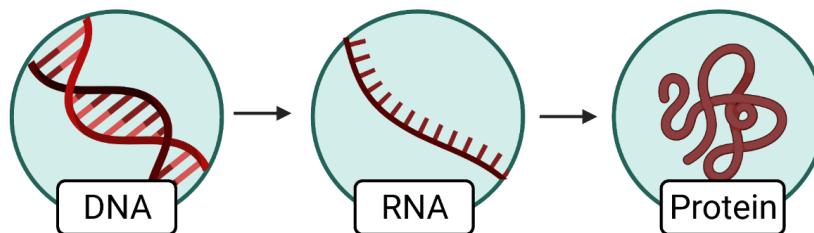


## Lesen und Verstehen eines Genetischen Report

### Die Grundlagen des *NR2F1*-Gens:

- *NR2F1* ist ein Gen, das sich auf Chromosom 5 befindet.
- Die in den Chromosomen enthaltene DNA liefert Anweisungen für die Produktion von Boten-RNA aus jedem Gen.
- Die RNA eines Gens enthält wiederum Anweisungen zur Herstellung eines bestimmten Proteins.
- Da es sich also um einen "genetischen Code" für die Produktion von Proteinen handelt, spricht man davon, dass das Gen für ein Protein "kodiert".



- Proteine sind lange Ketten, die aus einer Vielzahl verschiedener *Moleküle* bestehen, die Aminosäuren genannt werden.
- Jedes in Zellen produzierte Protein hat mehrere wichtige Funktionen für das Funktionieren der Zellen selbst.
- Zum Beispiel produziert das *NR2F1*-Gen die *NR2F1*-Boten-RNA, die wiederum *NR2F1*-Proteine produziert.
- Letztendlich beschreibt die Sequenz des *NR2F1*-Gens in der DNA wie und wie viel *NR2F1*-Protein produziert werden soll.

### Es gibt zwei Haupttypen von genetischen Mutationen (auch "Varianten" genannt):

1. Einfache Punktmutationen (auch "Missense-Mutationen" genannt): Dies sind Mutationen, die dazu führen, dass sich ein einzelner Buchstabe in der DNA verändert. Beim Bosch-Boonstra-Schaaf-Optikusatrophie-Syndrom (BBSOAS) treten diese Mutationen am häufigsten in zwei Bereichen des *NR2F1*-Proteins auf:
  - DNA-bindende Domäne (DBD)
  - **oder**
  - Ligandenbindungsdomäne (LBD)

2. Trunkierende Mutationen: Dies sind Deletionen in der DNA oder eine bestimmte Art von Punktmutation in der DNA, die die Produktion des NR2F1-Proteins ganz oder in der richtigen Menge verhindern. Es gibt verschiedene Arten:
  - Mutationen zu Beginn des Gens (Mutationen im Startcodon oder Codon ATG).
  - Nonsense Mutationen (Punktmutation in der DNA-Sequenz, die zu einem Stopcodon führt: das gebildete Protein ist also kürzer).
  - Frameshift Mutationen (Verschiebung des Leserasters von Genen auf der DNA).

### So übersetzen Sie Ihren genetischen Bericht:

1. Suchen Sie nach dem Bericht, in dem die genetische Variante (d. h. die Mutation) im NR2F1-Gen des betreffenden Patienten gemeldet wird.
  - ★ In der Regel ist auf der ersten Seite des genetischen Berichts eine kleine Tabelle mit den "pathogenen Varianten" enthalten. Typischerweise enthält die Tabelle Spalten, die unter anderem durch "Gen", "Kodierende Sequenz" und "Aminosäureänderung/-sequenz" identifiziert werden.
  - ★ (Die genaue Position dieser Informationen in genetischen Berichten kann variieren, abhängig von der Einrichtung, die den Gentest durchgeführt hat.)
2. Sobald Sie die Tabelle gefunden haben, suchen Sie unter dem *NR2F1-Gen* nach der Reihe von Buchstaben und Zahlen, die mit "c." und / oder "p." beginnen. Die Anmerkung "c." bezieht sich auf DNA-Sequenzen. Die Anmerkung "p." kennzeichnet die Proteinsequenzen.

#### Beispiele:

**c.123 T>C** : diese Anmerkung beschreibt eine Punktmutation.

- In diesem Beispiel zeigt die Anmerkung an, dass an Position **123** der kodierenden DNA (**c.**) das Nukleotid (bezeichnet durch die Buchstaben A, T, C oder G) in der DNA von NR2F1 ein **T** sein sollte, aber stattdessen zu einem C mutiert sein sollte.

**p.F41S** : dies ist die gleiche Mutation, die im ersten Beispiel gezeigt wird, aber anders beschrieben wird.

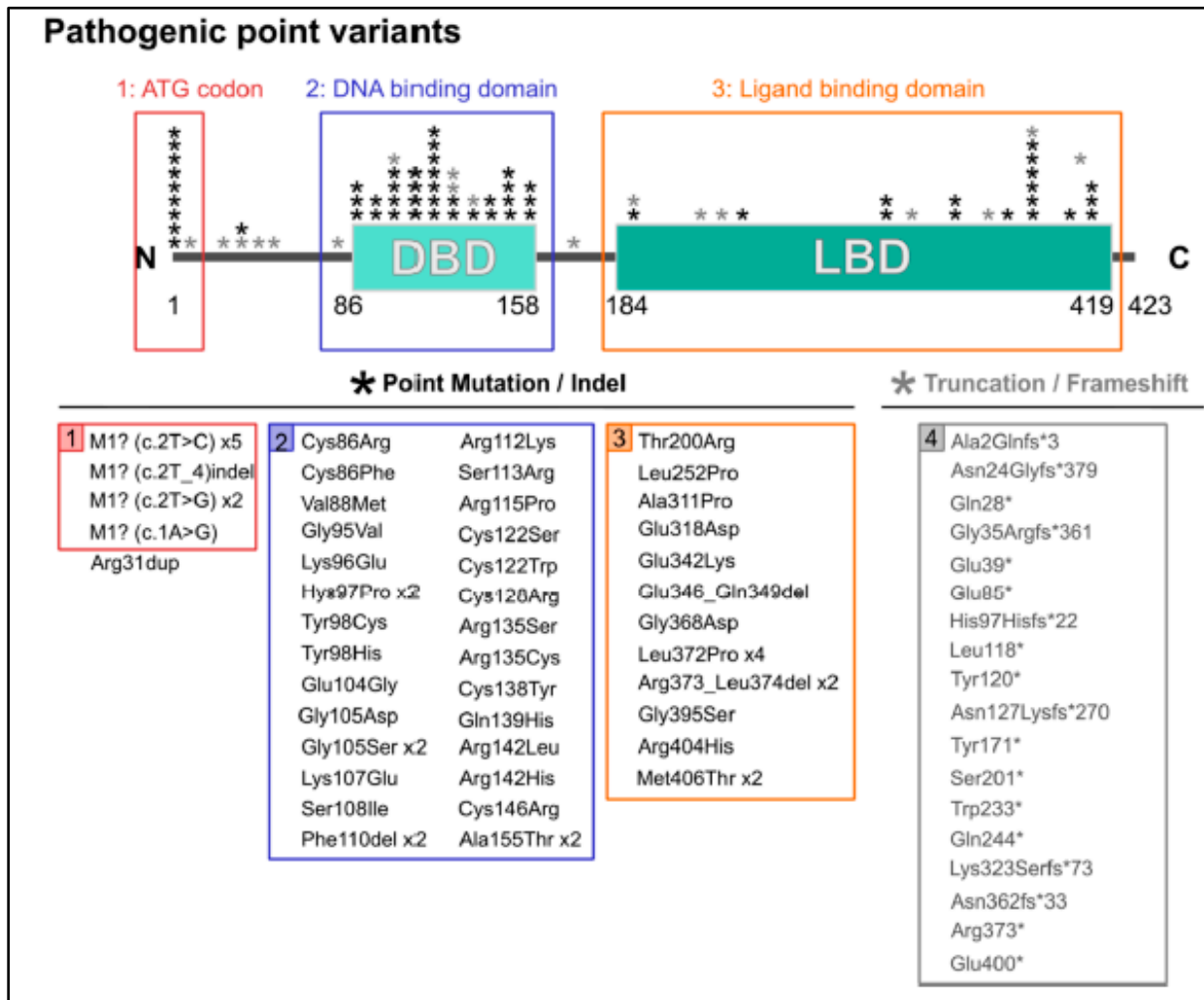
- Hier beschreiben wir die Art der *Aminosäure* im NR2F1-Protein. Im Beispiel änderte sich die Aminosäure an Position **41** der NR2F1-Proteinsequenz von **F** nach **S**.
- In einigen Berichten können Aminosäuren durch 3-Buchstaben-Abkürzungen anstelle eines Buchstabens angegeben werden (z. B. wird **F** auch durch **Phe** angegeben).
- Sie müssen sich keine Sorgen um die spezifische Art von Aminosäure machen, die durch die Buchstaben angezeigt wird!

\*\*\*Beachten Sie, dass die Positionen der DNA-Koordinaten "c." nicht mit den Proteinkoordinaten "p." übereinstimmen. \*\*\*

Weitere Beispiele:

- **M1?** c.2T>C oder andere ähnliche Anmerkungen, die "**M1?**", deutet auf eine Mutation im Startcodon (auch ATG-Codon genannt) hin.
  - p.R373\_L 374 **zeigt** eine Deletion an, in diesem Fall den Verlust von zwei Aminosäuren von Position 373 **bis 374**.
  - p.L118\* oder p.L118 **X** zeigen eine Nonsense-Mutation an Position **118** an.
  - p.A2Q **fs** zeigt eine Frameshift-Mutation an Position **2** an.
3. Versuchen Sie herauszufinden, welches Beispiel Ihnen oder dem Ihres Kindes am nächsten kommt. Weitere Beispiele für NR2F1-Proteinsequenzmutationen finden Sie in der folgenden Abbildung. *Machen Sie sich keine Sorgen, wenn Sie die spezifische Mutation Ihres Falles nicht finden, sie wurde möglicherweise noch nie zuvor gemeldet und steht daher nicht auf der Liste!*

## Karte der bekannten Mutationen im NR2F1-Protein:



(Abbildung reproduziert von Bertacchi et al 2022)

### Vergleichen Sie Ihre Mutation oder die Ihres Kindes mit denen anderer Patienten:

Unter Verwendung der Informationen c. und p. im genetischen Bericht und dem Vergleich mit dem unten angegebenen Bereich ist es möglich, fast jeden BBSOAS-Patienten in eine der folgenden 6 genetischen Gruppen einzuteilen:

1. Punktmutationen bei DBD (von p. 86 bis 158)
2. Punktmutationen in LBD (von p. 184 bis 419)
3. Punktmutationen im Startcodon (ATG Codon) ("M1? ")
4. Löschungen ("del")
5. Frameshift-Mutationen ("fs")
6. Nonsense Mutationen/Trunkierungen (\* oder X)

\*\*\*Denken Sie daran, dass die "p." Positionen nicht gleichbedeutend sind mit "c."-Positionen!\*\*\*

## Ergebnisse von Patienten mit ähnlichen Mutationen:

	Anzahl insgesamt	Mutationen in DBD	Mutationen in LBD	Deletionen	Mutationen im Startcodon	Nonsense Mutationen	Frameshift
	(N = 92)	(N = 32)	(N = 17)	(N = 15)	(N = 9)	(N = 11)	(N = 7)
<b>Zerebrale Morphologie</b>							
Myelindefekte	14.13%	25%	11.76%	6.67%	0%	18.18%	0%
	13/92	8/32	2/17	1/15	0/9	2/11	0/7
Fehlbildungen des Corpus callosum	32.61%	46.88%	0%	13.33%	33.33%	63.64%	42.86%
	30/92	15/32	0/17	2/15	3/9	7/11	3/7

	Anzahl insgesamt	Mutationen in DBD	Mutationen in LBD	Deletionen	Mutationen im Startcodon	Nonsense Mutationen	Frameshift
	(N = 92)	(N = 32)	(N = 17)	(N = 15)	(N = 9)	(N = 11)	(N = 7)
<b>Entwicklung &amp; Verhalten</b>							
Entwicklungsverzögerung	88.04%	90.62%	70.59%	93.33%	88.89%	90.91%	100%
	81/92	29/32	12/17	14/15	8/9	10/11	7/7
Verzögerte Motorische Entwicklung	30.43%	40.63%	11.67%	20.00%	66.67%	9.09%	42.86%
	28/92	13/32	2/17	3/15	6/9	1/11	3/7
Geistige Behinderung / Sprachverzögerung	86.95%	93.75%	70.59%	86.67%	88.89%	90.91%	85.71%
	80/92	30/32	12/17	13/15	8/9	10/11	6/7
Autismus-Spektrum (ASD)	38.04%	40.63%	29.41%	26.67%	33.33%	45.45%	71.43%
	32/92	13/32	5/17	4/15	3/9	5/11	5/7
Milde autistische Merkmale	14.13%	28.13%	0.00%	6.67%	22.22%	0.00%	14.29%
	13/92	9/32	0/17	1/15	2/9	0/11	1/7
ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung)	18.48%	9.38%	5.88%	26.67%	22.22%	36.36%	42.86%
	17/92	3/32	1/17	4/15	2/9	4/11	3/7

	Anzahl insgesamt	Mutationen in DBD	Mutationen in LBD	Deletionen	Mutationen im Startcodon	Nonsense Mutationen	Frameshift
<b>Visuelles System</b>	<b>(N = 92)</b>	<b>(N = 32)</b>	<b>(N = 17)</b>	<b>(N = 15)</b>	<b>(N = 9)</b>	<b>(N = 11)</b>	<b>(N = 7)</b>
CVI (Sehstörung zentralen Ursprungs)	42.39%	53.13%	47.06%	26.67%	33.33%	27.27%	42.86%
	39/92	17/32	8/17	4/15	3/9	3/11	3/7
Optikusatrophie	67.39%	78.13%	47.06%	53.33%	77.78%	72.73%	71.43%
	62/92	25/32	8/17	8/15	7/15	8/11	5/7
Hypoplasie des Sehnervs	21.74%	12.50%	29.41%	0.00%	44.44%	27.27%	57.14%
	20/92	4/32	5/17	0/15	4/9	3/11	4/7
Blasser oder verkleinerter Sehnerv	19.56%	18.75%	11.76%	33.33%	22.22%	18.18%	14.29%
	18/92	6/32	2/17	5/15	2/9	2/11	1/7

	Anzahl insgesamt	Mutationen in DBD	Mutationen in LBD	Deletionen	Mutationen im Startcodon	Nonsense Mutationen	Frameshift
<b>Andere</b>	<b>(N = 92)</b>	<b>(N = 32)</b>	<b>(N = 17)</b>	<b>(N = 15)</b>	<b>(N = 9)</b>	<b>(N = 11)</b>	<b>(N = 7)</b>
Epilepsie	45.65%	62.50%	29.41%	26.67%	55.56%	45.45%	42.86%
	42/92	20/32	5/17	4/15	5/9	5/11	3/7
Muskelhypotonie	61.96%	75.00%	35.29%	60.00%	88.89%	54.55%	57.14%
	57/92	24/32	6/17	9/15	8/9	6/11	4/7

(Tabellen angepasst von Bertacchi et al 2022)

Denken Sie daran, dass, da BBSOAS ein seltenes Syndrom ist, diese Prozentsätze wurden anhand von einigen wenigen Patienten berechnet werden und können in Zukunft variieren.

#### Bibliographische Referenz:

Bertacchi, M.; Tocco, C.; Schaaf, C.P.; Studer, M. Pathophysiological Heterogeneity of the BBSOA Neurodevelopmental Syndrome. *Cells* 2022, 11, 1260. <https://doi.org/10.3390/cells11081260>.

Geschrieben von Dr. Kyle Horning, übersetzt von Dr. Dr. Christian Schaaf.