

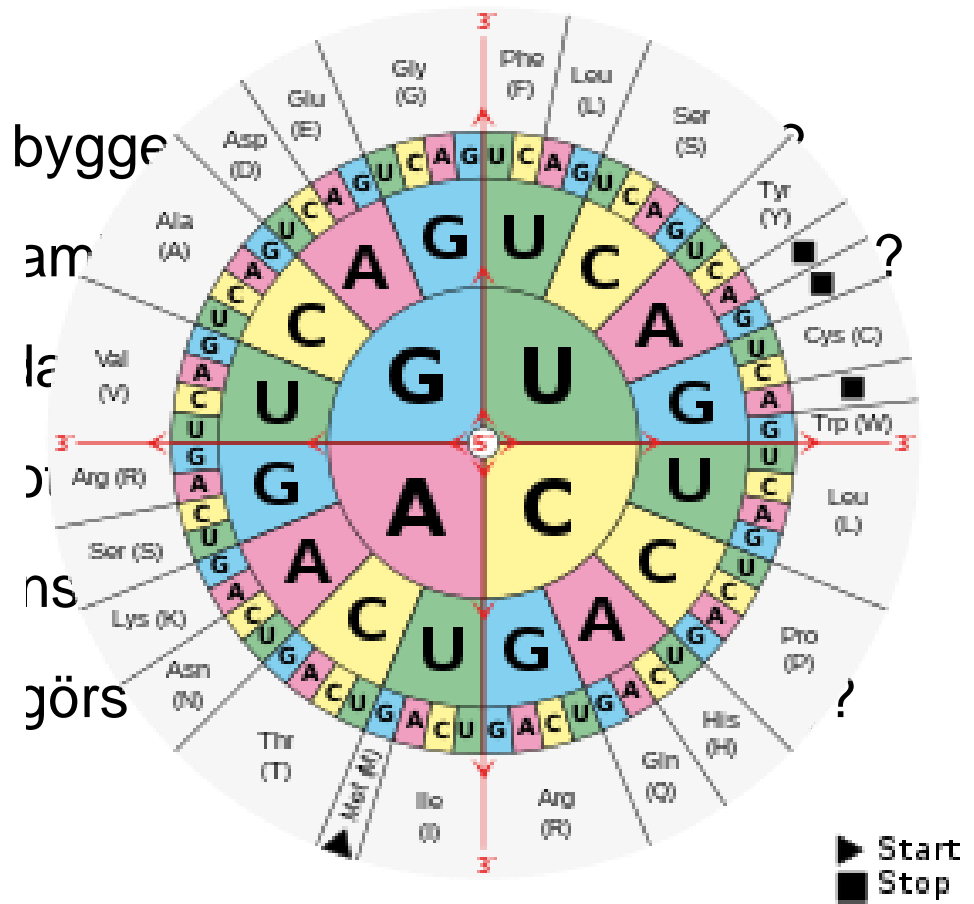
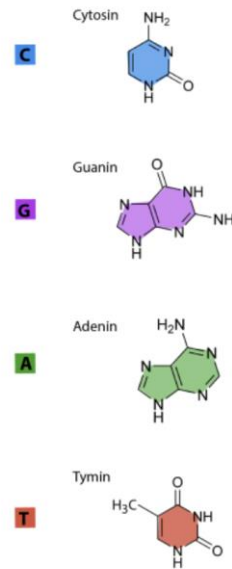
Psykiatrisk Genetik 101

Long Long Chen

Överläkare Psykiatri Sydväst

Genetik 101

- Hur många olika nukleinsyror (kvävebaser) bygge
- Hur många baspar krävs fö
- Hur många möjliga kodon (
- Hur många olika aminosyrc
- Ungefär hur många gener i
- Hur stor andel av det mäns



Vad beror vår psykiska hälsa på?

ARV

MILJÖ

Vad består arvet av?

Vanliga genetiska
variationer

Ovanliga
genetiska
variationer

Vad består arvet av?

Vanliga
genetiska
variationer

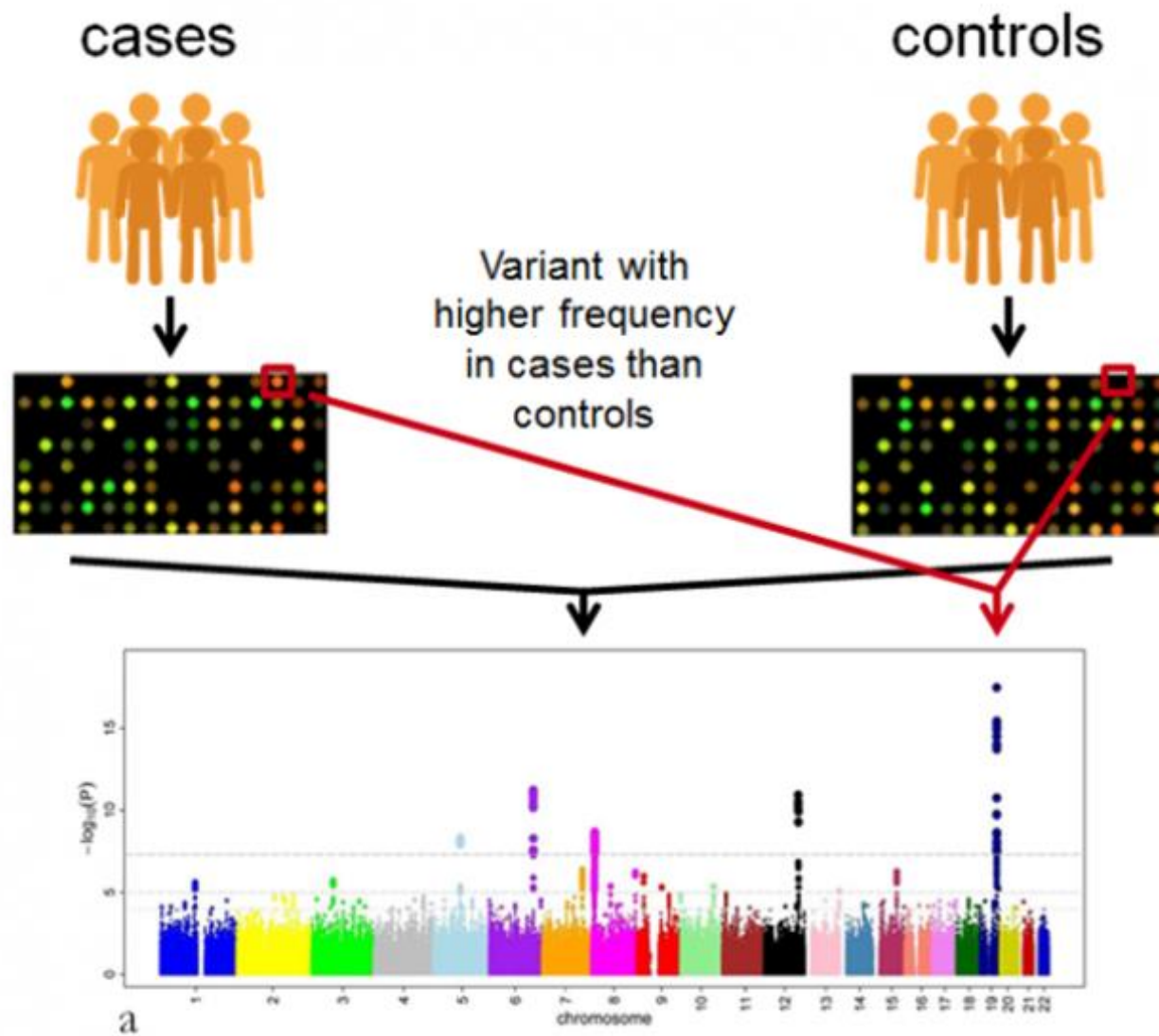
Single nucleotide polymorphism
(SNP) frekvens $>1\%$

4-5 miljoner variationer

Genome wide association study

GWAS

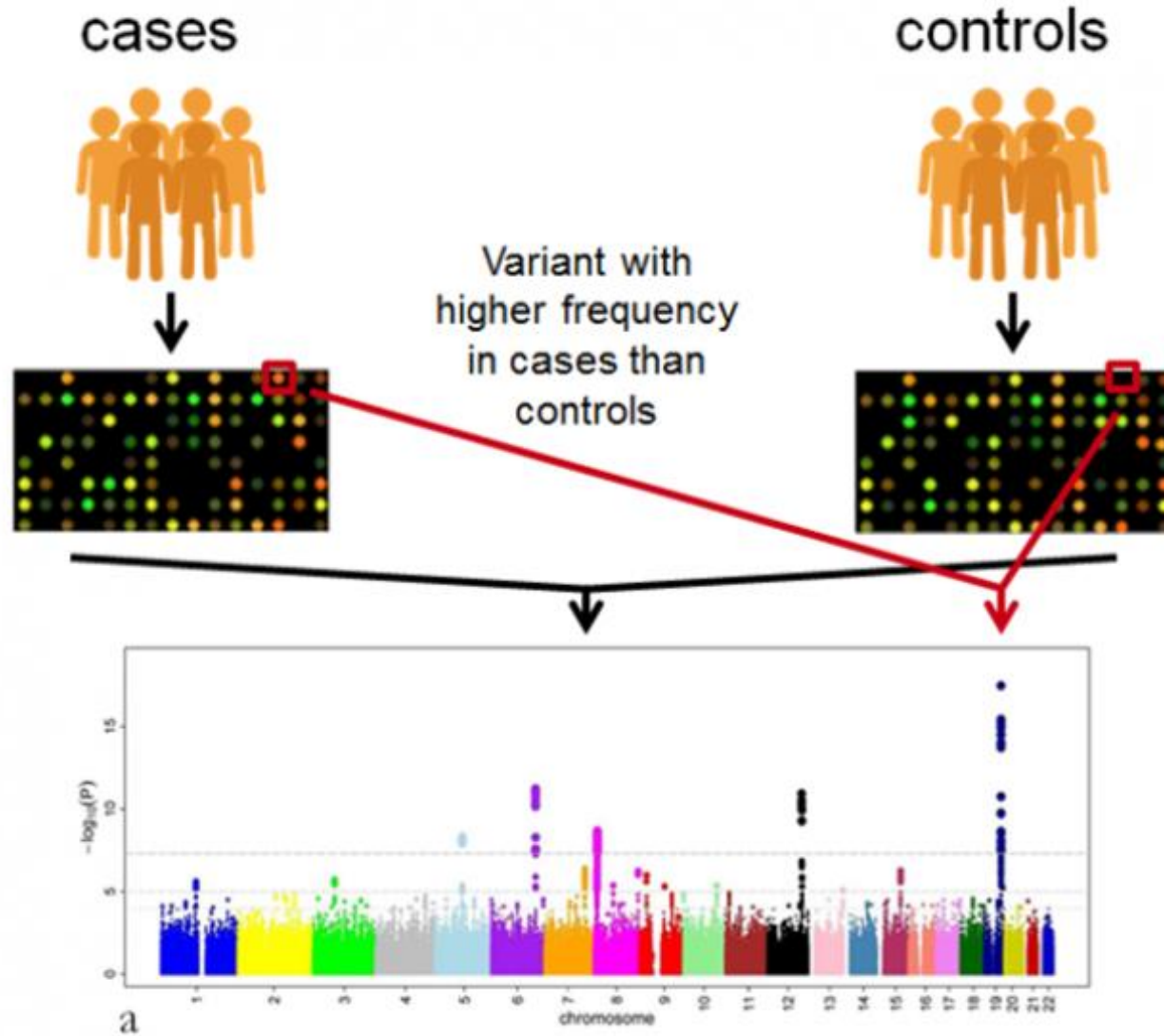
Skillnader i vanliga genetiska variationer mellan patienter med psykiatrisk diagnos och friska kontroller



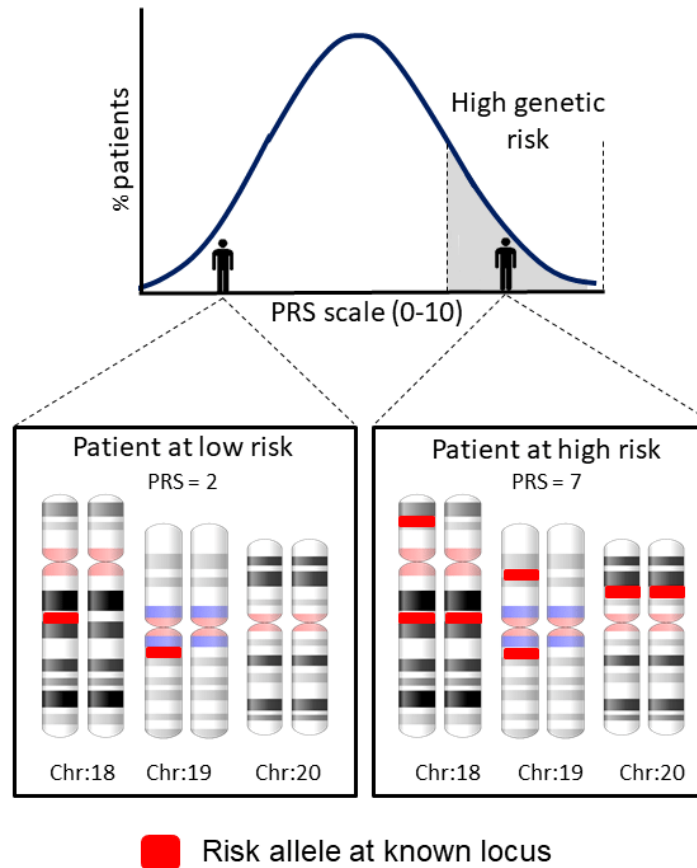
Polygenetisk riskpoäng

PRS

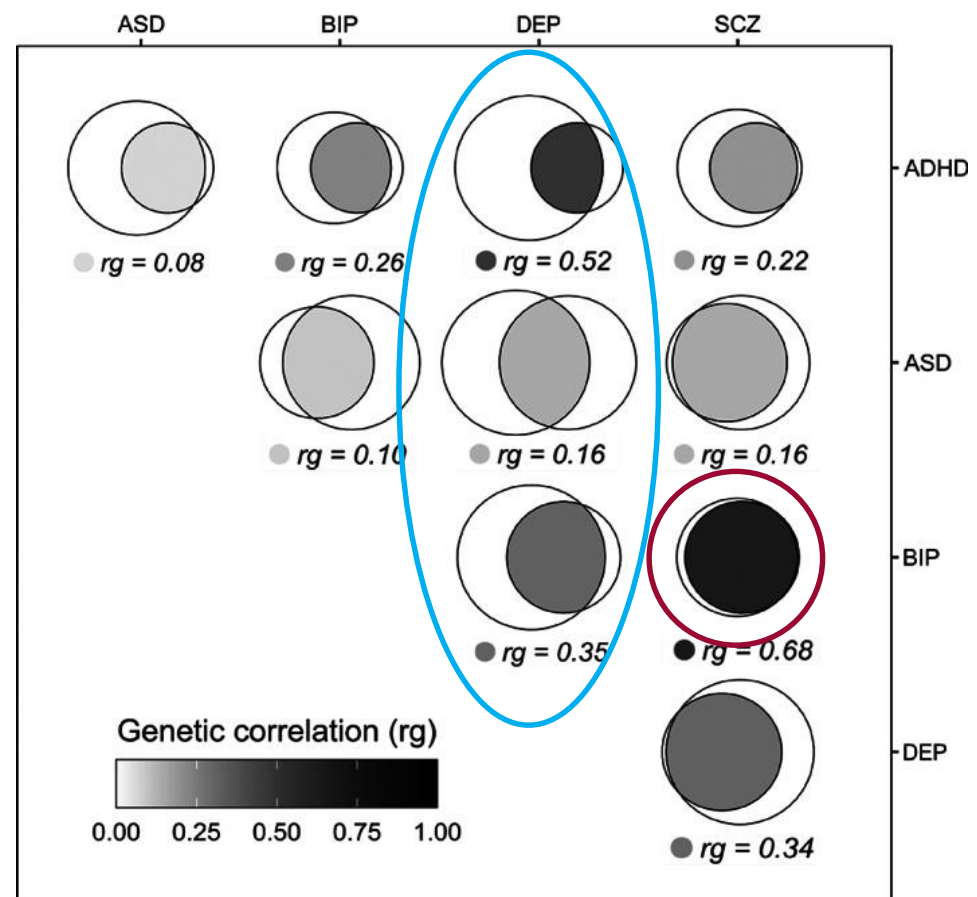
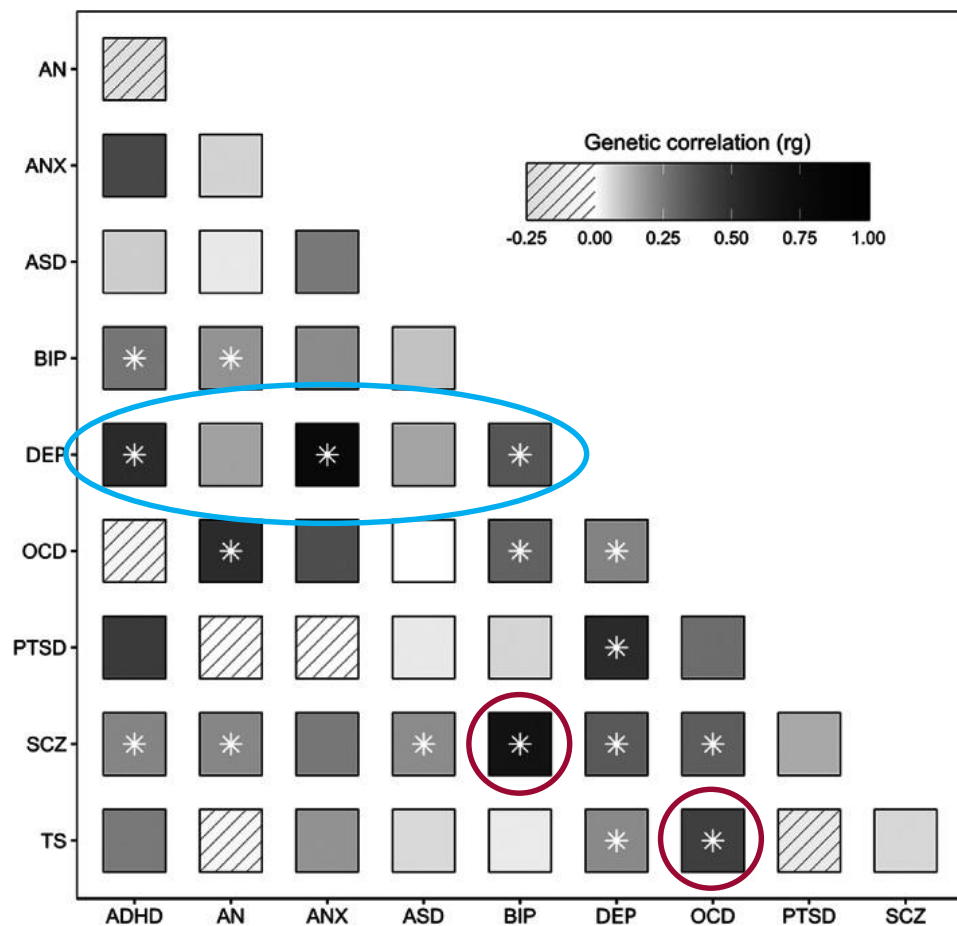
Polygenetisk risk innebär en ackumulativ risk för att drabbas av en psykiatrisk diagnos ur ett genetiskt perspektiv



P-faktor (PRS) i psykiatri

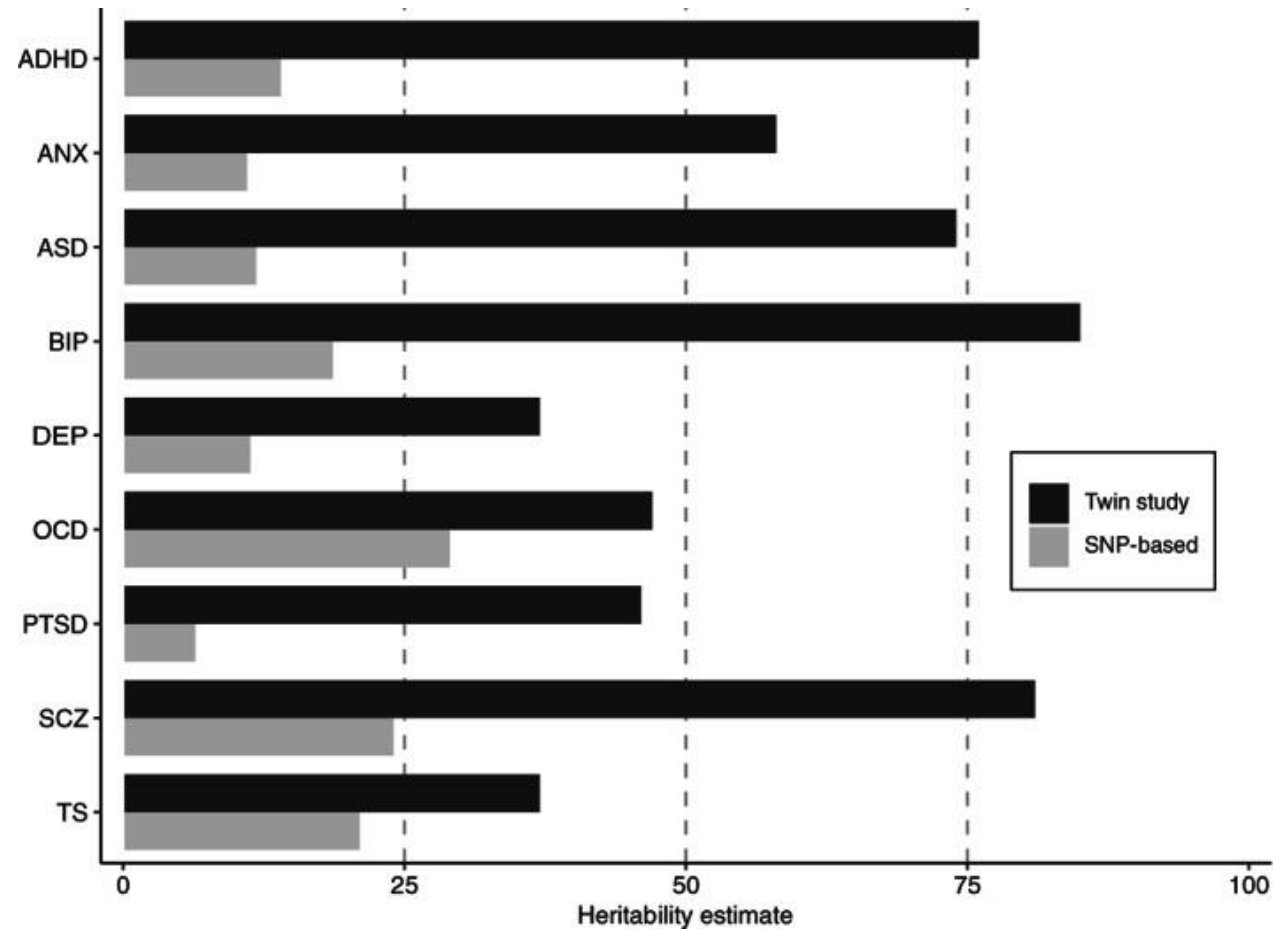


Genetisk överlapp mellan psykiatriska diagnoser



Till vilken nytta?

Vart tog ärftligheten vägen?



Vad består arvet av?

Ovanliga
genetiska
variationer

Vanliga genetiska
variationer

Rare gene variants

Ovanliga
genetiska
variationer

Minor Allele Frequency (MAF) < 1%

Evolutionärt konserverade

Många *de novo*

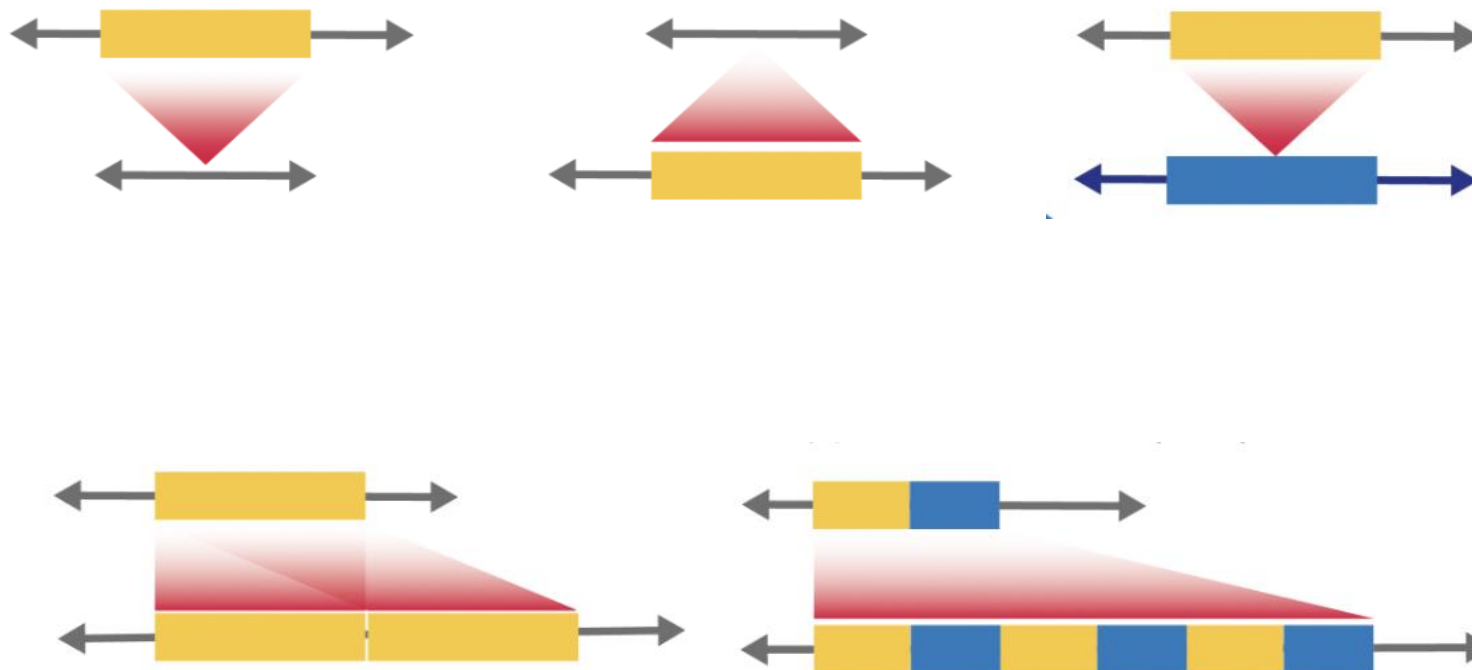
Vad kan gå fel?

Structural
Variants

Single nucleotide
variants

Strukturella varianter

Structural Variants



Vad kan gå fel?

Structural
Variants

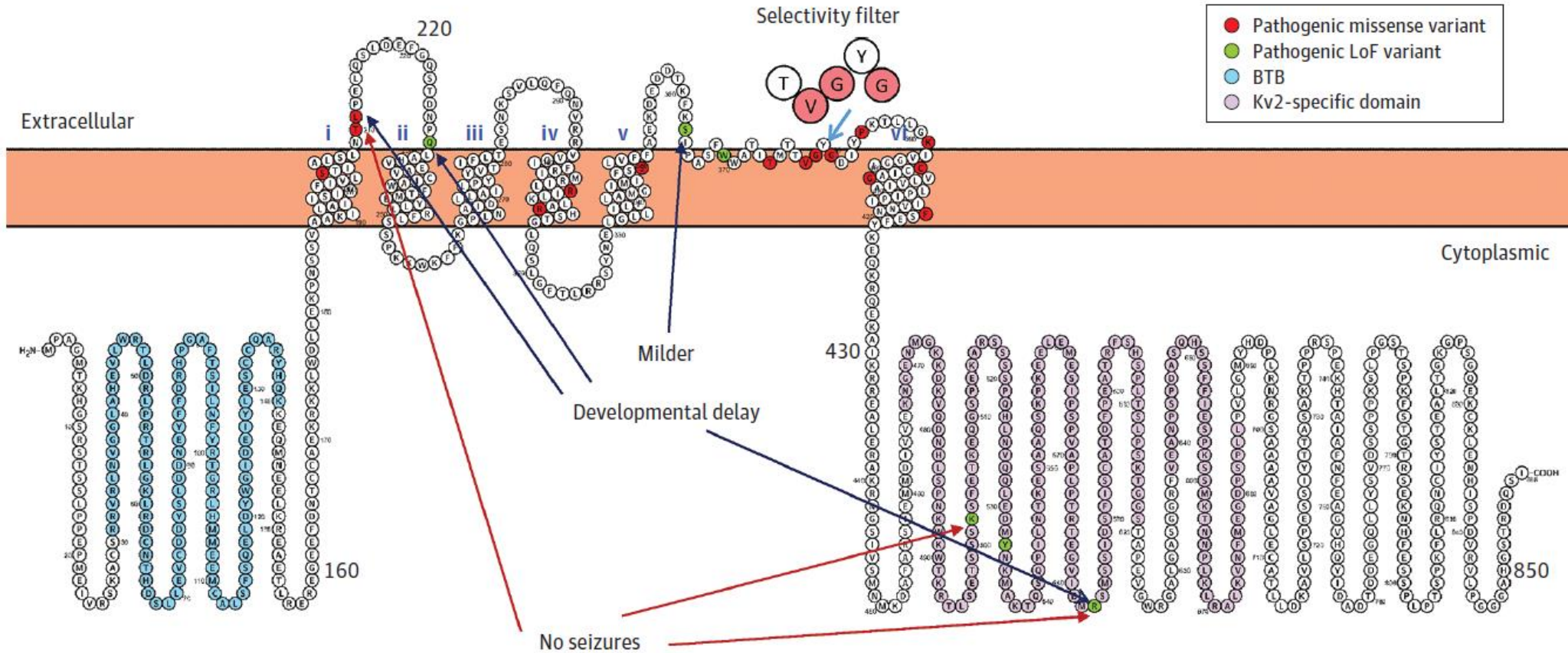
Single nucleotide
variants

Enbaspolymorfyer

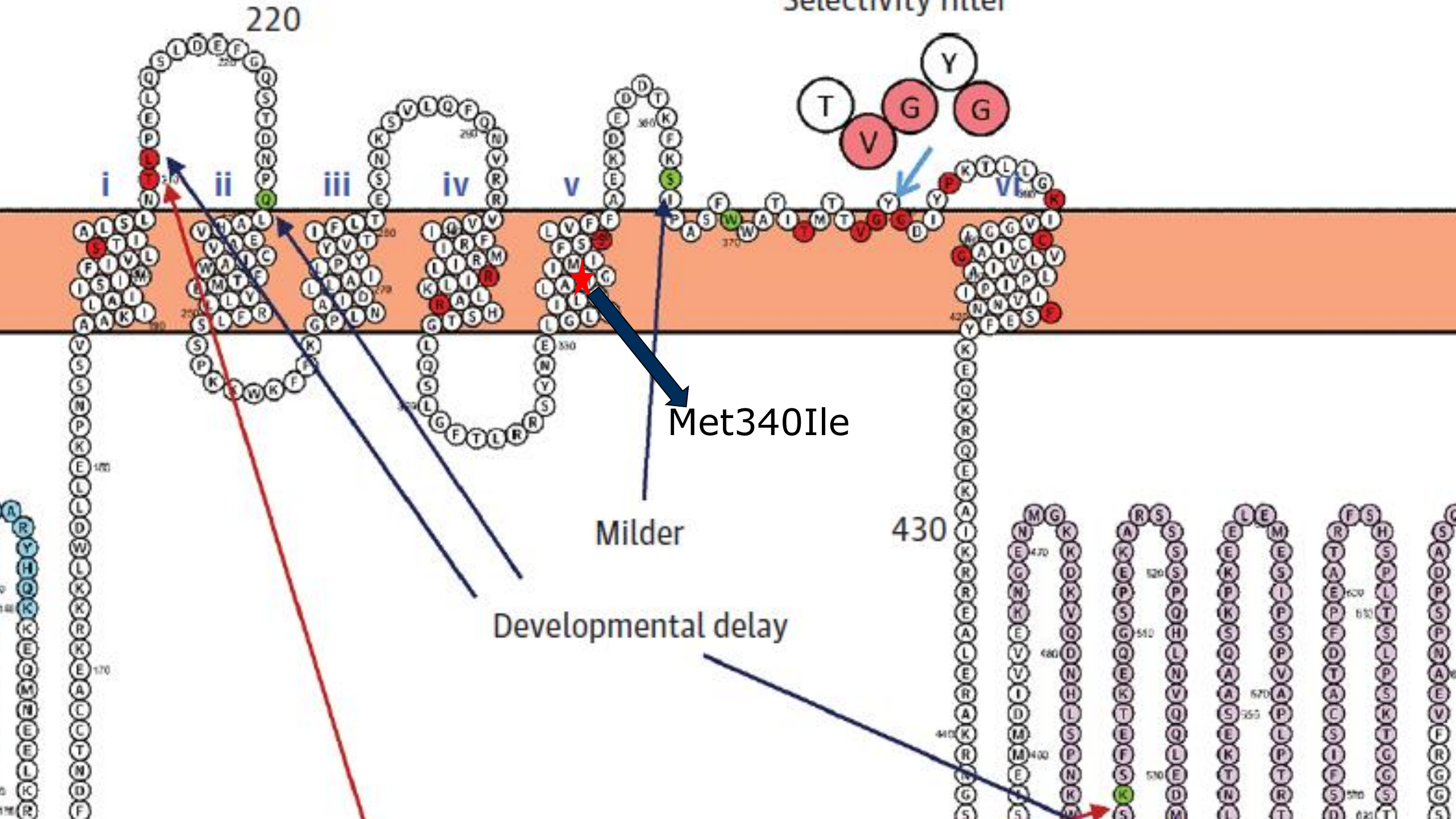
Single
nucleotide
variants

Missense
Nonsense
Frameshift
Splice site
(Synonymous)

Figure. Distribution of Pathogenic Variants in *KCNB1*

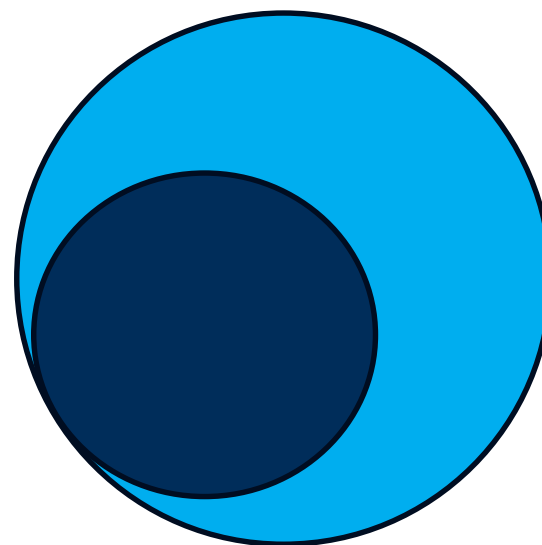
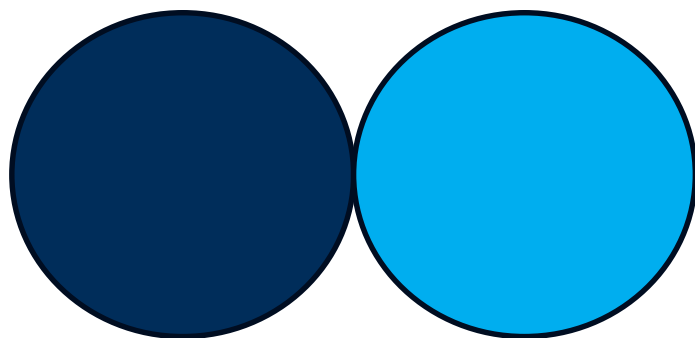


Schematic view of the Kv2.1 (*KCNB1*) protein in the membrane, showing pathogenic missense and loss-of-function (LoF) variants. BTB indicates broad-complex, tramtrack, and bric-brac domain.



gnomAD
(broadinstitute.org)

Vad är läkarens roll vid NP-utredning?



Vad beror neuroutvecklingsrelaterade tillstånd på?

ARV

MILJÖ

FISKGUIDE för gravida och ammande 	VARJE VECKA Ät 2-3 gånger i veckan – välj olika sorter	NÅGON GÅNG/ÅR
<p>De flesta fiskar man kan köpa går bra att äta.</p> <p>Den gröna listan visar exempel på fiskar du kan äta ofta, men det finns många fler.</p> <p>Den röda listan visar vilka fiskar du inte bör äta så ofta, på grund av miljöföroreningar.</p> <p>Vissa fiskar är mindre bra att äta för miljöns skull. Läs mer om fisk och miljö på www.livsmedelsverket.se</p> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">KLIPP LÅNGS LINJEN</p> 	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <ul style="list-style-type: none"> • All odlad fisk • Alaska pollock • Ansjovis • Blåmusslor • Fiskbullar • Fiskpinnar • Flundra/ skrubbskädda • Hoki • Hummer • Kolja • Krabba, det vita köttet • Kräftor • Kummel <ul style="list-style-type: none"> • Lax och laxfiskar • Lutfisk • Makrill • Pangasiusmal • Pilgrimsmusslor • Räkor • Rödspätta • Sardiner • Sej • Sik, ej från Vätern • Sill, även inlagd • Tilapia • Tonfisk på burk • Torsk </div> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">2. VIK HÄRI</p> <p>FÖR GRAVIDA Ät nygjord eller nyförpackad gravad, rökt fisk och sushi.</p>	<p>Högst 2-3 gånger per år (kvicksilver) – sammanlagt av följande sorter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abborre • Gädda • Gös • Haj • Lake • Rocka • Stor hälleflundra (<i>Hippoglossus hippoglossus</i>) • Svärdfisk • Tonfisk, färsk/fryst <p>Högst 2-3 gånger per år (dioxin och PCB) – sammanlagt av följande sorter – gäller även barn upp till 18 år och kvinnor i barnafödande ålder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Strömming/sill från Östersjön, även surströmming • Lax* och öring* vildfångad från Östersjön, Vätern och Vättern • Sik* från Vätern • Röding* vildfångad från Vättern <p>* Det gäller främst kvinnor som äter egenfångad fisk. Dessa fiskar finns sällan i vanliga affärer.</p> <p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">3. VIK HÄRI</p>

Vad beror neuroutvecklingsrelaterade tillstånd på NU?

ARV

MILJÖ

Svenska neuropediatrika föreningen 2020

- Att genomföra en medicinsk utredning innebär att söka orsak till intellektuell funktionsnedsättning. Etiologisk diagnos kan ge information om prognos och återupprepningsrisk, samt möjliggöra prenatal diagnostik och ibland riktad behandling. Utredning av ett barn med intellektuell funktionsnedsättning innefattar noggrann anamnes och status, tre generationers släkträd, bedömning av dysmorfa drag och neurologisk undersökning. Resultatet av denna kartläggning kan inge misstanke om etiologi, och därmed styra utredningen.
- **Vid IQ < 50 anges att man kan finna säker orsak i ca 80 %, vid IQ 50-70 endast i ca 45 %.** Detta har i ett kliniskt perspektiv betydelse för utredningens omfattning.



1(3)

Genpanel avseende Intellectuell Funktionsnedsättning (IF)

Version 9.0, 1314 gener

AAAS, AARS, AASS, ABAT, ABCA2, ABCC9, ABCD1, ABCD4, ABHD16A, ABHD5, ACAD9, ACADM, ACADS, ACER3, ACO2, ACOX1, ACSL4, ACTB, ACTG1, ACTL6A, ACTL6B, ACY1, ADAM22, ADAR, ADARB1, ADAT3, ADD1, ADD3, ADGREG1, ADK, ADNP, ADSL, AFF2, AFF3, AFF4, AGA, AGO1, AGO2, AHCY, AHDC1, AHI1, AIFM1, AIMP1, AKT3, ALDH18A1, ALDH3A2, ALDH4A1, ALDH5A1, ALDH7A1, ALG1, ALG11, ALG12, ALG13, ALG3, ALG6, ALG8, ALG9, ALKBH8, ALMS1, AMER1, AMPD2, AMT, ANK2, ANK3, ANKRD11, ANKRD17, AP1G1, AP1S1, AP1S2, AP2M1, AP3B1, AP3B2, AP4B1, AP4E1, AP4M1, AP4S1, APC2, APOPT1, ARCN1, ARF1, ARFGEF1, ARFGEF2, ARG1, ARHGEF9, ARID1A, ARID1B, ARID2, ARL13B, ARL6, ARMC9, ARSA, ARSB, ARSE, ARV1, ARX, ASAH1, ASH1L, ASL, ASNS, ASPA, ASPM, ASS1, ASXL1, ASXL2, ASXL3, ATAD1, ATAD3A, ATG7, ATIC, ATM, ATN1, ATP13A2, ATP1A1, ATP1A2, ATP1A3, ATP2B1, ATP6AP2, ATP6V0A1, ATP6V0A2, ATP6V1A, ATP6V1B2, ATP7A, ATP8A2, ATP9A, ATR, ATRX, AUH, AUTS2, B3GALNT2.

Känner du till?

- BRCA-2
- SOD-1
- SPG601



Vad ska man fråga efter?

Graviditet, födsel och tidig utveckling

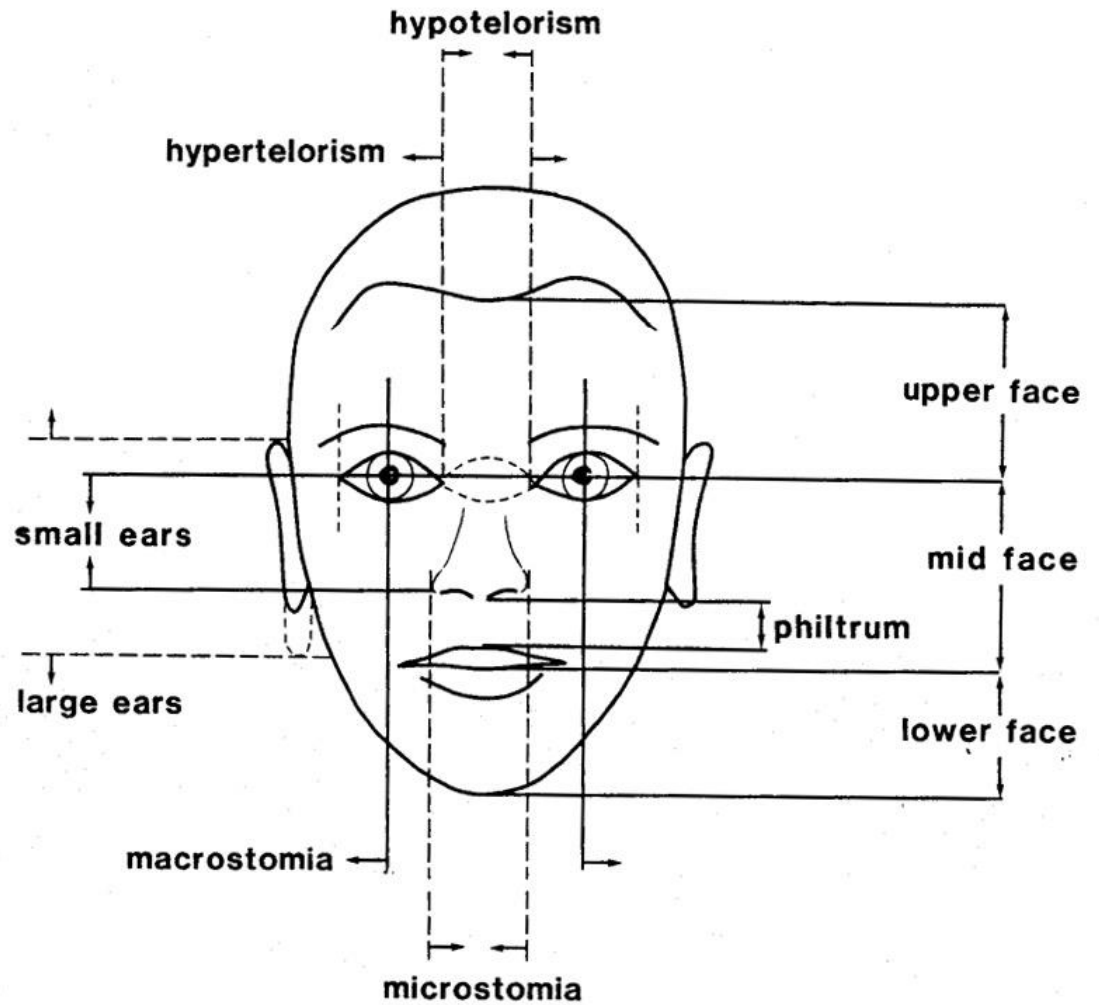
Graviditet	<ul style="list-style-type: none">o Rökning? Alkohol? Substansbruk?o Läkemedel?o Preeklampsi?o Infektioner?o Annan somatisk/psykisk ohälsa hos mamma?
Förlossning	<ul style="list-style-type: none">o Förlossningssätt _____ (vaginal/kejsarsnitt/klockning)o Förlossningsvecka _____o Vikt och längd vid födsel _____o Apgar vid födseln _____o Andra komplikationer _____
Tidig utveckling innan 2 års ålder	<ul style="list-style-type: none">o Ålder när barnet började gå?o Ålder när barnet började prata med enstaka ord?o Ålder då barnet började ge respons (jollra, peka, etablera ögonkontakt)?o Uppfödningssvårigheter?o Följde barnet tillväxtkurvan?

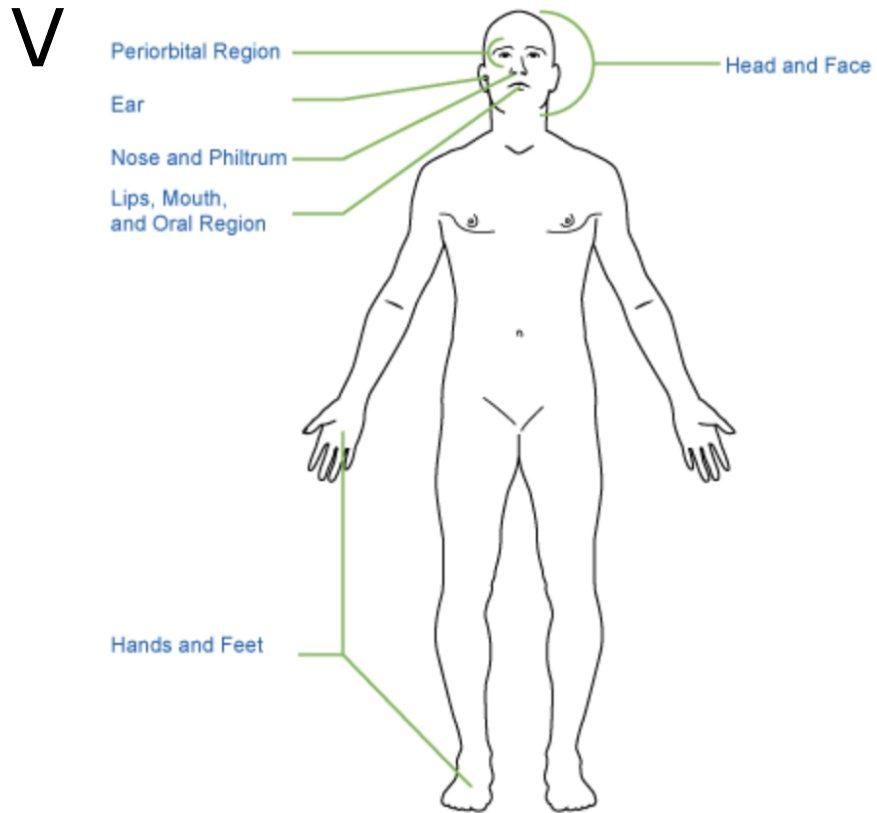
Vad ska man undersöka?

SOMATISK STATUS

Neurologisk status	<ul style="list-style-type: none">o Patienten går 10 meter fram och tillbaka utan svårigheter med medrörelser i armar och inga balanssvårigheter.o Gång på tå och häl utan anmärkning.o Kan stå på ett ben i 30 sekunder.o Kan plocka upp ett papper från golvet utan balansproblem.o Normal gripkraft i händerna.o Kan lyfta föremål från axelhöjd.o Rombergs test och finger-näs-test ua.o Normal rörelsefunktion i halsrygg, axelleder, armbågsleder, handleder, händer, rygg, höftleder och fotleder.o Kan skriva sitt namn med en penna.
Hjärta	
Lungor	
Mätning	Längd _____ cm Vikt _____ kg Huvudomfång _____ cm
Labprover	<ul style="list-style-type: none">o Utan anmärkning
U-tox	<ul style="list-style-type: none">o Normal

Vad ska man titta efter?

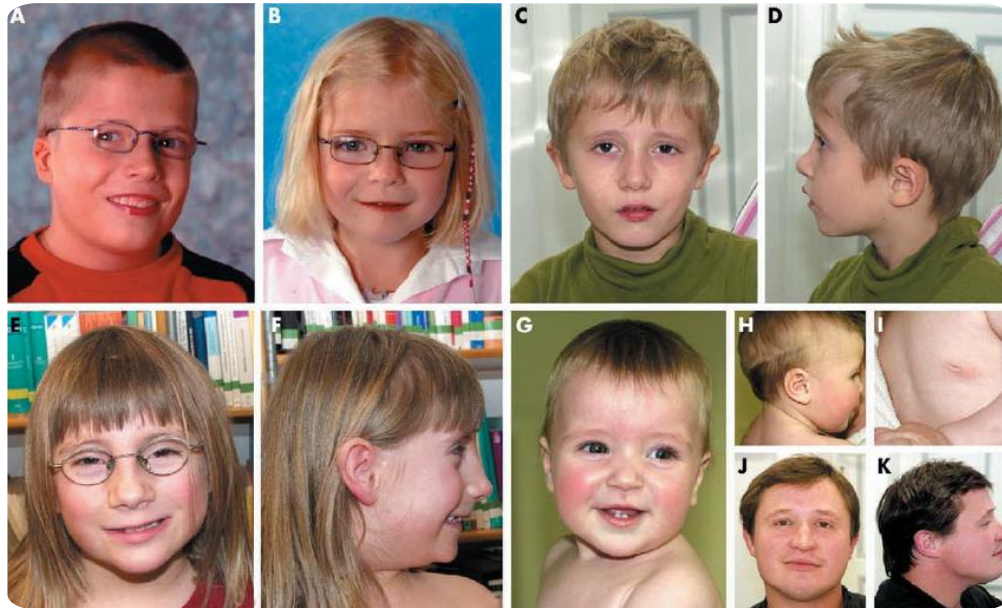




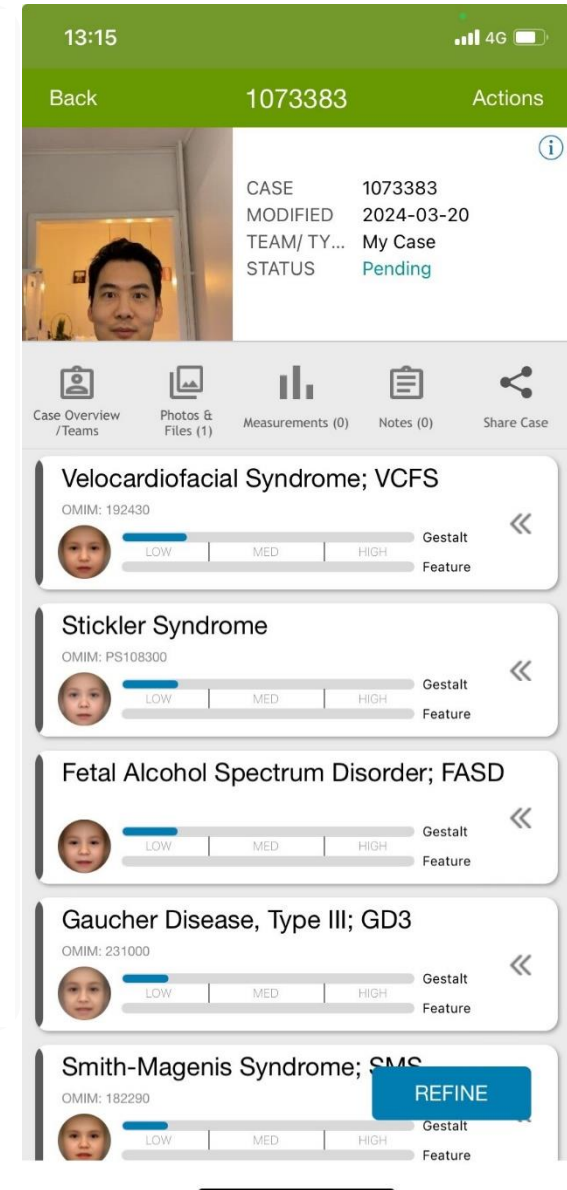
Glöm inte hud och skelett!

<https://elementsofmorphology.nih.gov>

22q11-deletionssyndromet, (22q11.2)



- Korta ögonspringor
- Fylliga ögonlock
- Platta kindben
- Bristfällig ansiktsmimik
- Rund form på ytteröronen
 - Bred näsrot
 - Bred nästipp
 - Smal mun
 - Mikrognati
- Långa och avsmalnande fingrar
- Kortvuxenhet
 - Skolios



Vilka ska man testa?

- Lindrig IF 1p
- IQ < 55 3 p
- Barndoms epilepsi 2 p
- + NP-diagnos: AST, ADHD, psykos, epilepsi 1 p
- Dysmorfa drag 1 p
- Annan somatisk utvecklingsjukdom 1 p

- >3 p TESTA!

Kar

D



kan

e

Några kliniska fall

- SYNGAP1
- SETD1A

23 årig kvinna

- Patienten har IF och autism sedan barndom. Vissa dysmorfa drag (ihopväxta ögonbryn, skelar vä öga, kortvuxen).
- Patienten har mycket stereotypa tankar och beteenden. Svåra beteendeavvikelser. Trots personliga assistenter är det svårt för patientens god man tillika mamma att hantera patientens vardag.

Utredning

Sammanfattning och utlåtande:

ANALYS MED TRIOANALYS - OMIM (fucused)

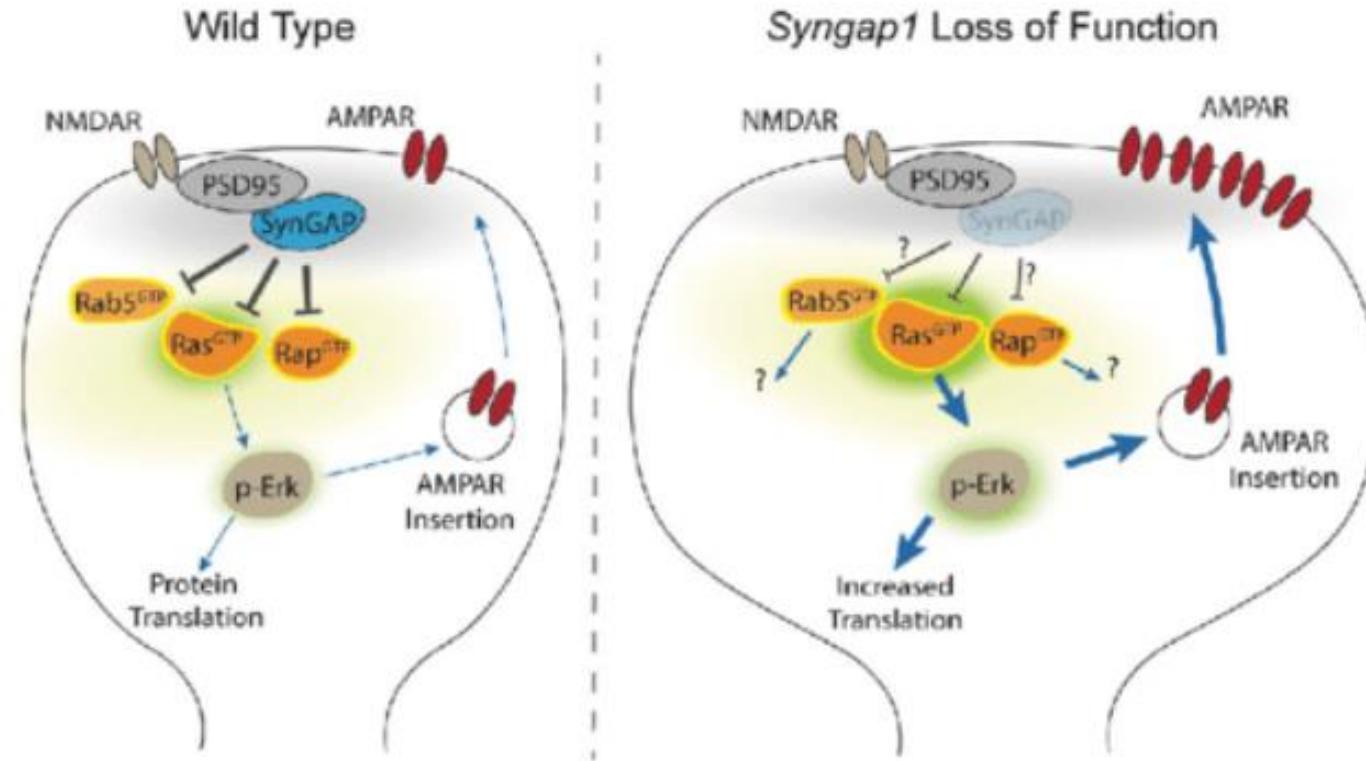
PATOLOGISKT FYND

En heterozygot sekvensvariant i SYNGAP1 genen har påvisats, och den har verifierats med en sekundär metod. Sekvensavvikelsen c.1783delC är tidigare beskriven och leder till ett sk frameshift och prematurt stopkodon. Analys av patientens föräldrar visar att ingen av dem är bärare av denna sekvensvariant (Se LabId 2016-24081 och 2017-02951).

Mutationer i SYNGAP1 genen har tidigare identifierats hos patienter med Mental retardation, autosomal dominant 5 (OMIM #612621).

Sekvensvarianten i SYNGAP1 kan med stor sannolikhet förklara patientens symptom. Sekvensvarianten ser ut att vara de novo hos patienten, men gonadal mosaicism kan ej uteslutas. Sekvensvarianten kan användas för anlagstest eller fosterdiagnostik.

Vid eventuella frågor angående den kliniska bedömningen av den utförda analysen vänligen kontakta Dr Britt Marie Anderlid, Klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset. Genetisk vägledning rekommenderas denna familj / patient.





VÄLKOMMEN TILL SYNGAP1 SVERIGE

Gruppen som är skapad av och för oss som är förenade av mutationer i genen Syngap1.

Vårt mål är att skapa ett stödjande svenskt nätverk för alla oss som på något sätt berörs av Syngap1. Vi vill även att fler människor ska kunna ta del av kunskap och i förlängningen hoppas vi att detta kan leda till fler diagnostiserade fall, mer forskning och bättre behandling.

Tillsammans strävar vi efter att ge våra syngapier och deras närmaste bästa möjliga förutsättningar för ett riktigt bra liv!



Behandling

- Vi provade först Sertralin, i låg dos på 25 + 25 mg. Viss gynnsam effekt på humöret.
- Sen testade vi att lägga till lågdos Abilify. Patienten blev mer aggressiv. Biter anhörigas fötter. Slutade därför ta medicinen efter fyra dagar.
- Klonidin ABP 20 mikrogram för sömnen. Sov bättre första natten, men dag fyra sov hon istället ingenting.

Klinisk farmakologi

Hej
Tack för din remiss!

Vi har vid sökning i PubMed inte hittat någon information om effekt eller säkerhet vid behandling för beteendestörning hos patienter med mutation i SYNGAP-1. I några studier nämns att patienterna behandlats med klonidin, melatonin, sertralin, lamotrigin, valproat, metylfenidat, cannabidiol, clobazam, guanfacin och topiramet (1), levetiracetam, etosuximid och ketogen kost (2). Många av dessa läkemedel är behandling mot epilepsi men kan nämnas att valproat och lamotrigin också är stämningsstabiliserande (3). Vi har även funnit en översikt över beteendestörning vid SYNGAP 1 och genomgång av 11 patienter (4) och deras behandling där det framgår att några patienter behandlats med t.ex diazepam, klonazepam, oxkarbazepin, kvetiapin och risperidon och en fallrapport där man redovisat medicinering hos en liten pojke som behandlades med flertalet epilepsiläkemedel (5). Statiner har i enstaka fall varit effektivt mot epilepsi vid SYNGAP 1 (6). I remissen nämns att patienten inte kunnat få statin pga. laktosintolerans. När det gäller laktos i läkemedel så är mängden så liten att det vanligtvis inte brukar påverka patienter med laktosintolerans (7). På SIL-online går det att söka fram läkemedel utifrån laktosinnehåll (när man söker på ett läkemedel kan man under "filter" välja "nej" under rubriken "laktos"). Atorvastatin finns t.ex. utan laktos (8).

1. Kranak MP, Rooker G, Smith-Hicks C. Behavioural phenotype of SYNGAP1-related intellectual disability. *J Intellect Disabil Res.* 2024 Sep;68(9):1036-1049. doi: 10.1111/jir.13145. Epub 2024 May 23. PMID: 38783394.
2. Wright D, Kenny A, Mizen LAM, McKechnie AG, Stanfield AC. The Behavioral Profile of SYNGAP1-Related Intellectual Disability. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2024 May 1;129(3):199-214. doi: 10.1352/1944-7558-129.3.199. PMID: 38657965.
3. Kloka listan, bipolär sjukdom. Nås via: <<https://klokalistan.se/terapiomrade/psykiatri/bipolar-sjukdom.html>>
4. Thomas BR, Ludwig NN, Falligant JM, Kurtz PF, Smith-Hicks C. Severe behavior problems in SYNGAP1-related disorder: A summary of 11 consecutive patients in a tertiary care specialty clinic. *Epilepsy Behav.* 2024 Jan;150:109584. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109584. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38096660.
5. Verma V, Mandora A, Botre A, Clement JP. Identification of an individual with a SYGNAP1 pathogenic mutation in India. *Mol Biol Rep.* 2020 Nov;47(11):9225-9234. doi: 10.1007/s11033-020-05915-4. Epub 2020 Oct 22. Erratum in: *Mol Biol Rep.* 2021 Sep;48(9):6663. doi: 10.1007/s11033-021-06649-7. PMID: 33090308.
6. Kluger G, von Stülpnagel-Steinbeis C, Arnold S, Eschermann K, Hartlieb T. Positive Short-Term Effect of Low-Dose Rosuvastatin in a Patient with SYNGAP1-Associated Epilepsy. *Neuropediatrics.* 2019 Aug;50(4):266-267. doi: 10.1055/s-0039-1681066. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30875700.
7. "Laktos i tablett inget hinder" Citerad 2024-09-12 Nås via: <<https://janusinfo.se/nyheter/nyheter/2014/laktositablettingethinder.5.1a06443215d73a7e2056d3bb.html>>
8. SIL Online. Citerad 2024-09-12. Nås via: <<https://silonline.silinfo.se/>>

Bästa hälsningar
Paulina Flis
Specialistläkare Klinisk Farmakologi

21 årig kvinna

- Motorisk koordinationsstörning och generell språkförsening (impressiv, expressiv) konstaterad i tidig barndom.
- Normal uppväxt och stabila hemförhållanden förutom att han har behövt ta hand om pappa som har oklar psykisk ohälsa.
- DNET hö temporallob (godartad tumör) identifierad i samband med falltrauma -08.
- Genomgått neuropsykiatrisk utredning som barn och genetisk testning.

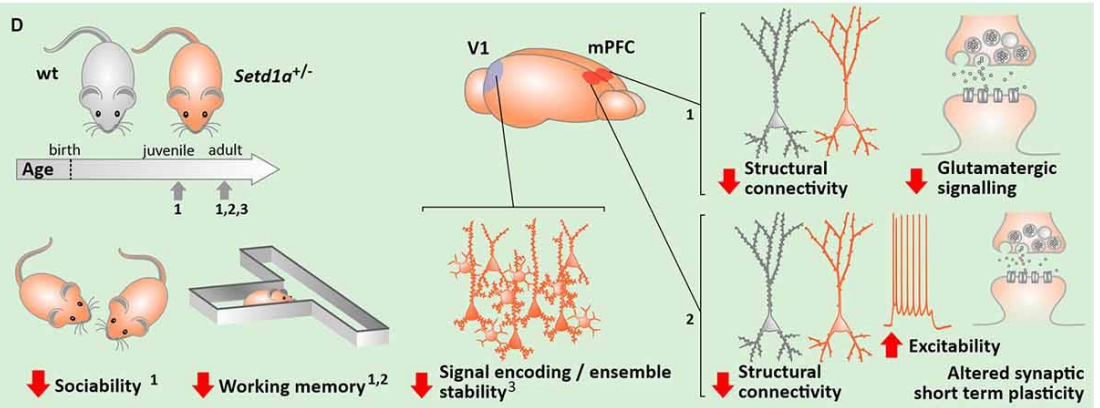
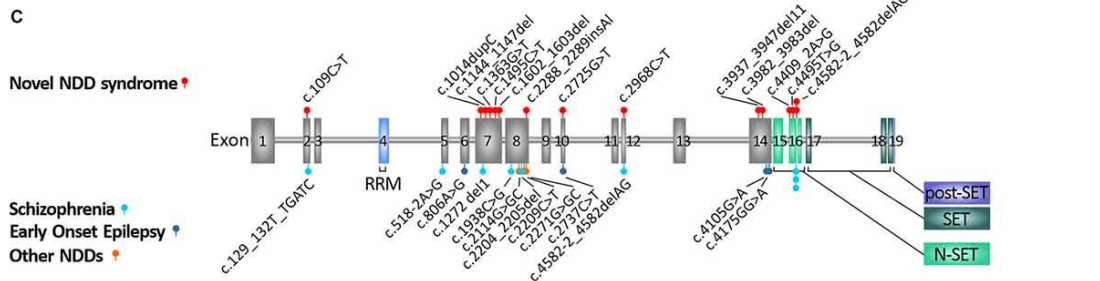
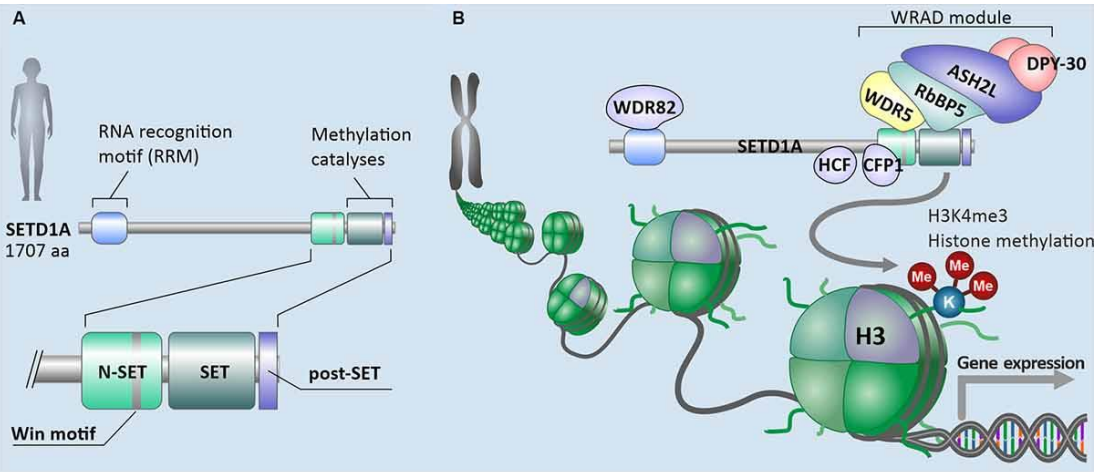
Status

- Händer: Hypermobilitet i dig 3 och 5 bilateralt i PIP-leder, möjligen något annorlunda konfiguration över tumleder, thenarmuskulatur hypotrofisk?
- Fötter: Misstänkt plattfot bilateralt. Noteras korrigerad (opererad) hallux valgus. Tårnas konfiguration i övrigt väs ua.
- Hög panna med generellt stora ansiktsdrag (stort huvud?). Något ofullständig läppslutning i vila.

Svar från klinisk genetik

Ytterligare information om varianten i SETD1A-genen:

- Varianten leder troligen till förändrad splicing, vilket förväntas resultera i ett förkortat protein alternativt degradering av mRNA.
- Varianten är tidigare rapporterad hos 5 patienter i ClinVar som troligen patologisk/patologisk. (variation ID: 417721).
- Varianten förekommer hos 2 individer i frisk referenspopulation, ca 725 000 individer (ref gnomAD v4.0.0).
- Varianten är belägen strax före exon 16 av totalt 18 exoner.



Bedömning från klinisk genetik

- Vi har nu funnit en genetisk förklaring till patientens symtombild. Mutationen i genen *SETD1A* bedöms förklara patientens symtombild (dock ej hypogonadismen). Mutationer i *SETD1A* är sedan några år en känd orsak till ett utvecklingsneurologiskt syndrom, kallat *SETD1A* syndromet. Detta syndrom karaktäriseras av sen utveckling, framför allt språkligt. Många, men inte alla individer, får så småningom en **intellektuell funktionsnedsättningsdiagnos. Denna kan dock vara åt det mildare hållet** och ibland i den nedre delen av normalspannet. Det är mycket vanligt med psykiatrisk problematik/beteendeproblematik innefattande bland annat sömnstörning, aggressivt beteende, koncentrationssvårigheter, ångest, autism. Andra vanligt förekommande symtom är förstoppning och återkommande infektioner, framför allt öroninflammationer som barn. Påverkan på syn och hörsel förekommer hos vissa. Den kliniska bilden finns väl sammanfattad i artikel från Kummeling et al, 2020.
- Vid dagens besök går vi igenom den genetiska diagnosen och de symtom som ingår. Vi går även igenom ärftlighetsmönster. Föräldrarna vill gärna lämna prov för anlagstest och jag skriver remiss för faderns del till att börja med. Patienten undrar över **riskan för hennes framtida barn att få samma diagnos och denna är 50%.**

Vad gör generna?

CNS-specifika

Regulatoriska

CNS- specifika

Neurogenes, synaptogenes,
synapsplasticitet

Vad gör generna?

CNS-specifika

Regulatoriska

Regulatoriska

Histon modifiering, splicing,
transkriptionsfaktorer som reglerar
hur andra gener uttrycks

Gemensamma karakteristika för ovanliga genetiska syndrom

- Ovanliga - Variationen är skadlig för proteinet
- Stor variabilitet i fenotyp beroende på HUR genetiska variationen påverkar proteinet
- Genetiskt konserverade evolutionärt - Ofta de novo
- Pleotropiska gener – påverkar mer än nervsystemet

Spelar PRS verkligen ingen roll?

- Kombinationen av ovanliga och vanliga genetiska varianter ökar det prediktiva värdet.

Take home message

- Samarbeta med klinisk genetik, klinisk farmakologi och medicin
- Testa mediciner i låg dos och var observant på paradoxala effekter
- Våra viktiga signalsubstanser som serotonin, dopamin, noradrenalin är modulatoriska och är inte direkt involverade i patofysiologin?!

Framtidsspaning

- Genetisk vägledning
- Fosterdiagnostik
- Skräddasydda behandlingar

