



Genetik och diagnostik Floating-Harbor syndromet

Ann Nordgren

19/1 2024



**Karolinska
Institutet**

**KAROLINSKA**
University Hospital

3-4 % har en missbildning som upptäcks före ett års
ålder

1 % har IF (IQ < 70)

1-2 % har autism

3-5 % har ADHD



SÄLLSYNTA DIAGNOSER

Ca 5-6% av Sveriges befolkning
har en sällsynt diagnos...

Mer än 7000 sällsynta diagnoser



Drabbar < 1/2000

70% debuterar i barndomen

72% är genetiskt orsakade

94% saknar behandling

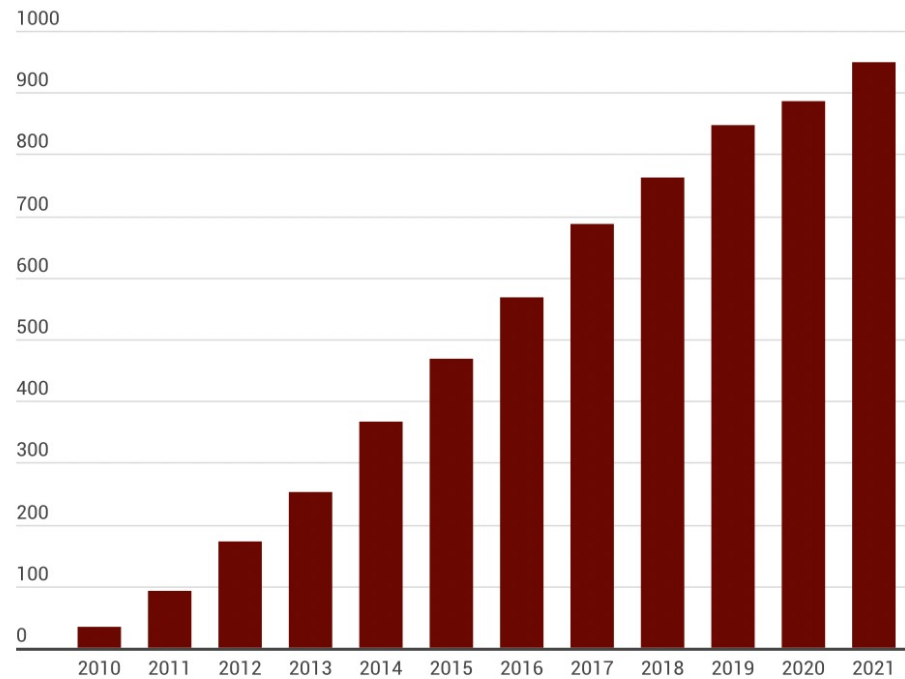
Kunskap saknas

Behov av forskning och
samordning

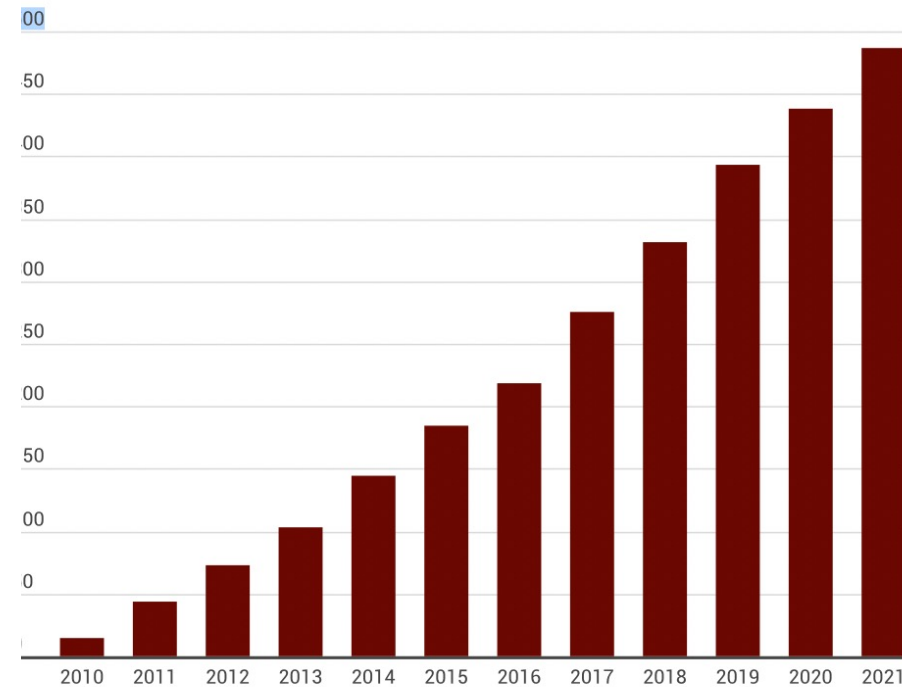
Floating-Harbor syndromet är en sällsynt diagnos

ÖVER 7000 SÄLLSYNTA DIAGNOSER - CA 6% HAR EN RIKTAD BEHANDLING KUNSKAPEN ÖKAR EXPLOSIONSARTAT!

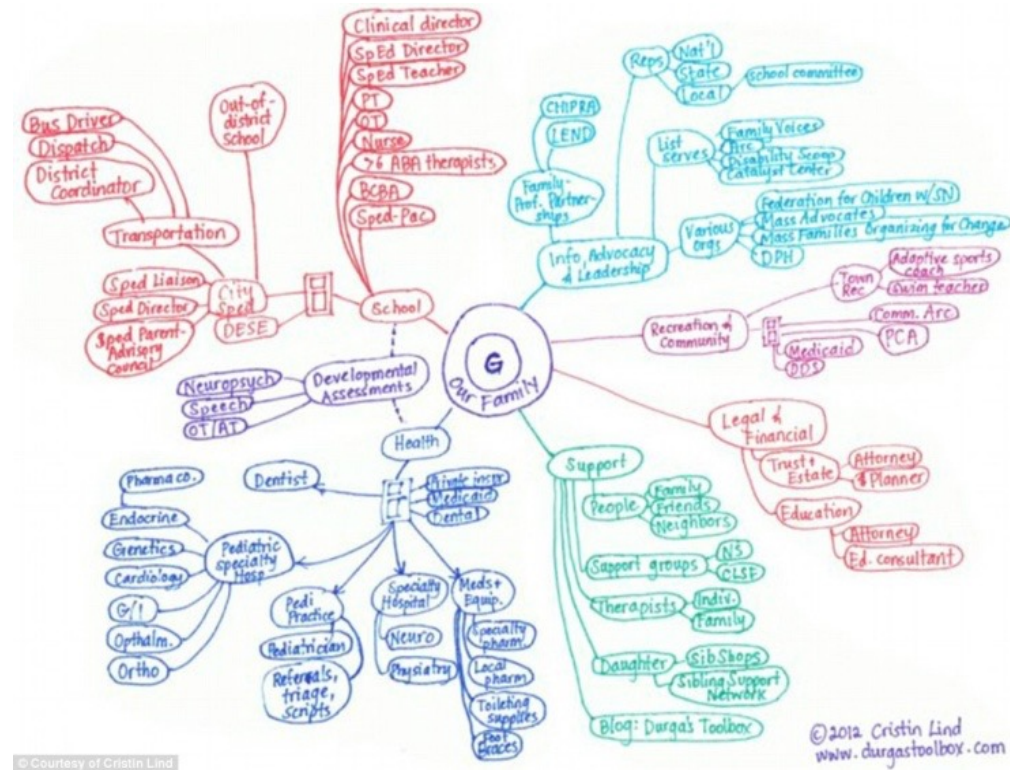
Cumulative number of new rare diseases by year since 2010



Cumulative number of new orphan drugs since 2010



UTVECKLING AV PRECISIONSMEDICIN OCH PERSONCENTRERAT OMHÄNDERTAGANDE BEHÖVS INOM SÄLLSYNTA DIAGNOSER!



Floating-Harbor syndromet är en sällsynt diagnos!

Stort behov av kunskapsspridning i utvecklingsländer

- Söker inte specialistsjukvård i tid
- Har inte råd med behandling
- 45% av alla barn med cancer förblir odiagnosticerade fram till sin död
- För sällsynta syndrom är siffran betydligt högre
- Vidskepelse, och religiösa föreställningar förekommer i många kulturer och skuldbeläggning, utfrysning och utanförskap är ett stort problem





Regeringen

Regeringsbeslut

II:5

2024-01-11
S2023/03244
S2024/00038 (delvis)

Socialdepartementet

Socialstyrelsen
106 30 Stockholm

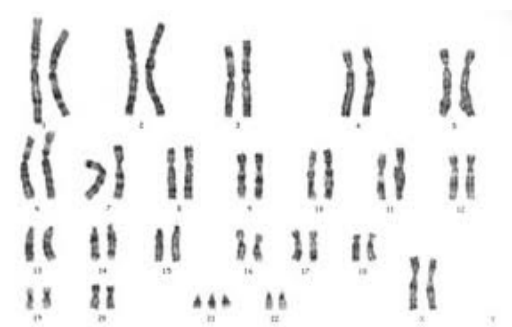
Uppdrag att ta fram ett förslag till en nationell strategi inom området sällsynta hälsotillstånd

Regeringens beslut

Regeringen ger Socialstyrelsen i uppdrag att ta fram ett förslag till en nationell strategi inom området sällsynta hälsotillstånd.

1959 kände man till den genetiska orsaken bakom ett enda
syndrom. Idag känner vi till mer än 5000!
2200 nya diagnoser senaste 8 åren

1 syndrom



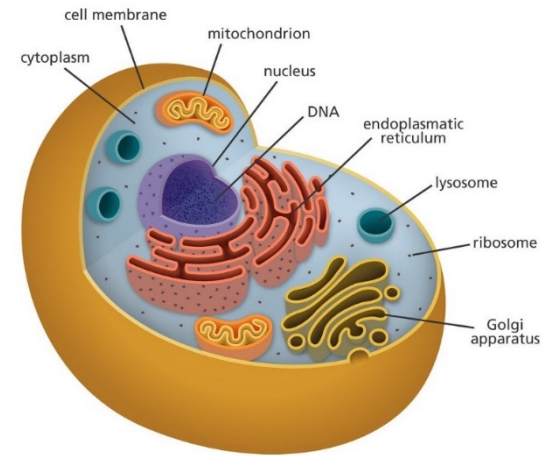
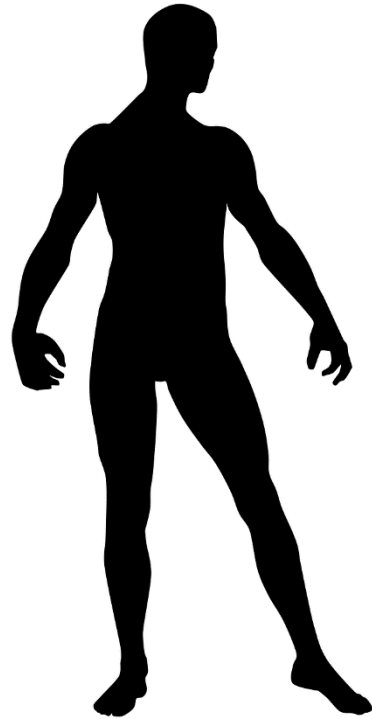
1959

> 5000 syndrom

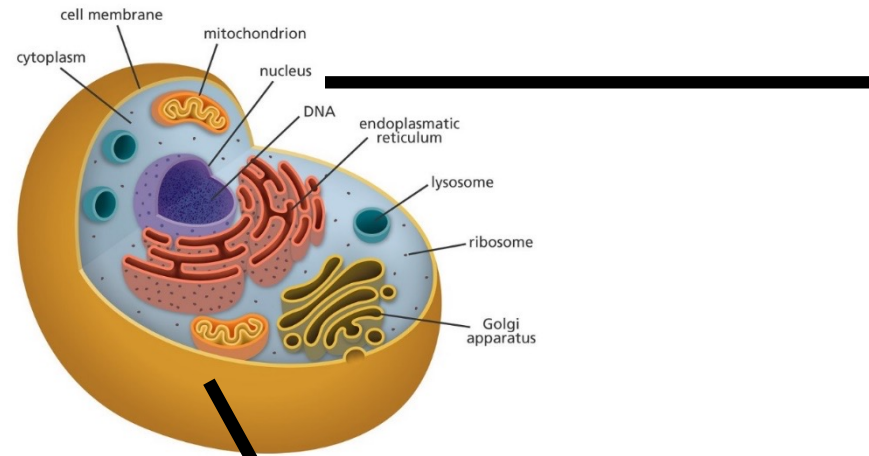


2018

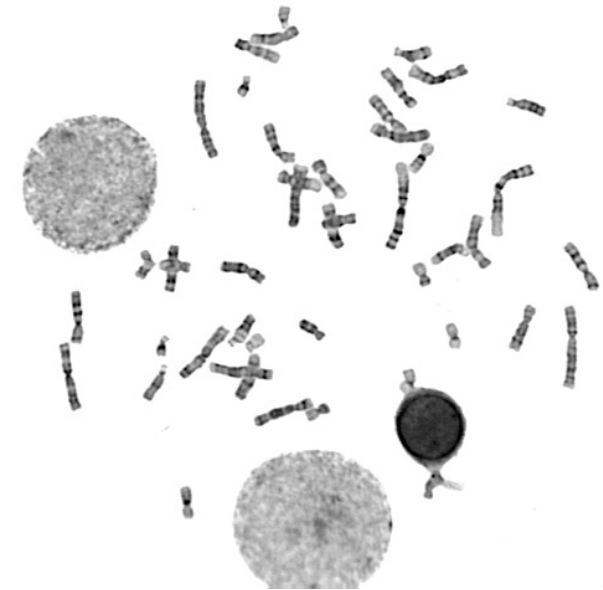
Varje cell innehåller hela vår arvs massa dvs alla gener



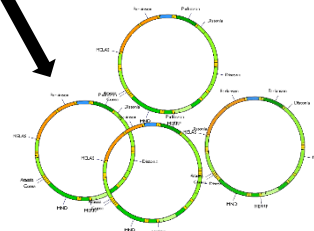
Varje cell innehåller vår arvs massa



46 stycken kromosomer.....

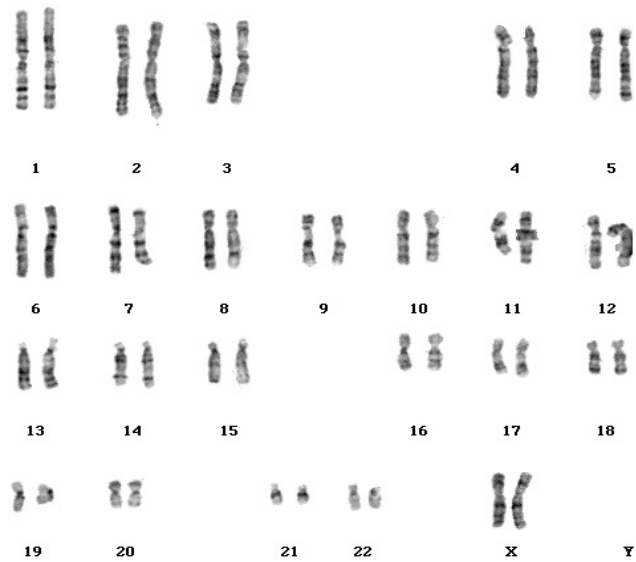


..... och
mitokondriellt
DNA

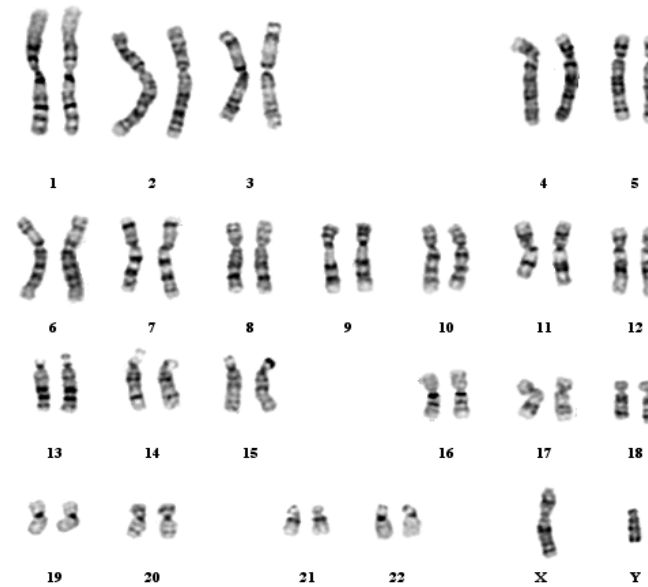


Varje kroppscell innehåller 46 kromosomer

Kvinna



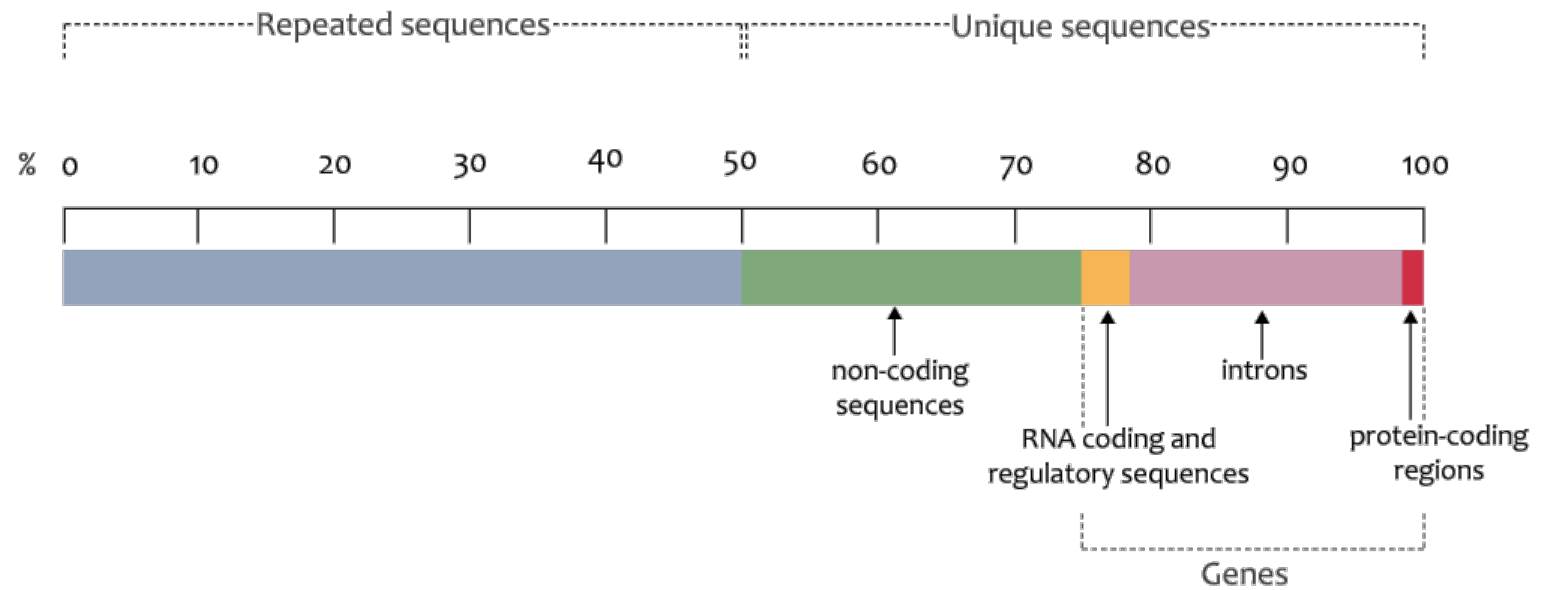
Man



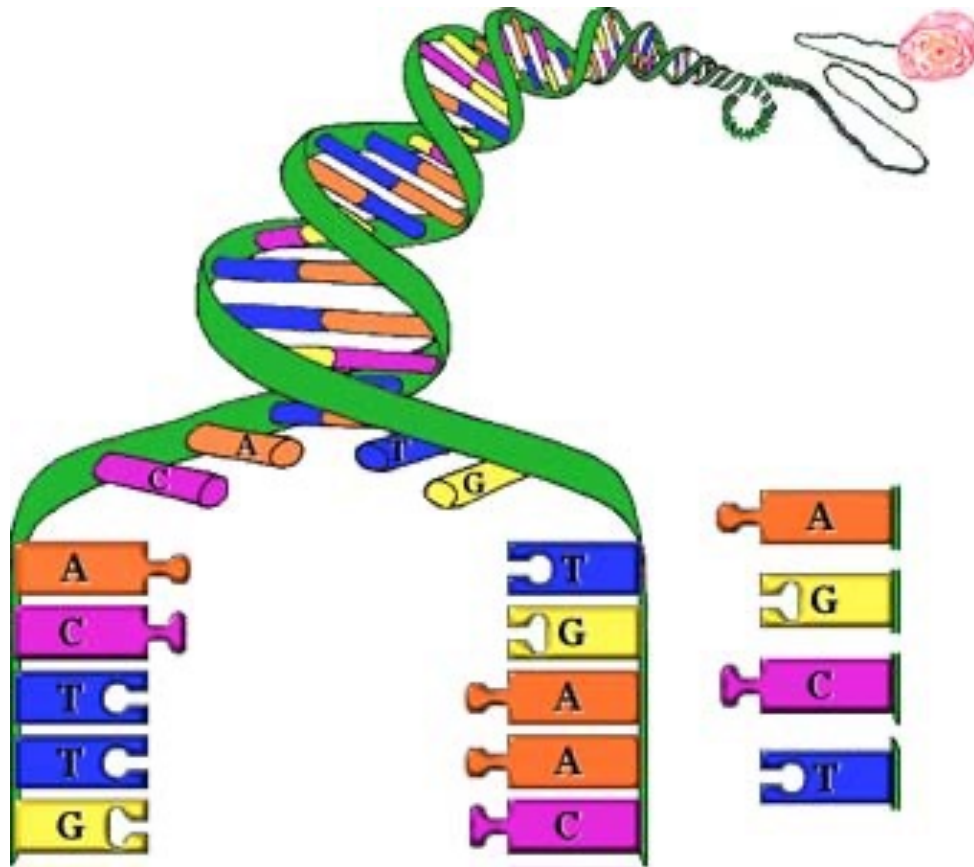
The diagram illustrates the hierarchy of genetic organization. At the bottom, a double helix structure is labeled **DNA**. A specific segment of this helix is highlighted with a yellow glow and labeled **gene**. Above the gene, a single DNA molecule is shown coiled into a thick, blue, X-shaped structure labeled **chromosome**. To the right of the chromosome, a light blue, irregularly shaped **cell** is depicted. Inside the cell is a yellow, oval-shaped **nucleus**. Within the nucleus, several blue, X-shaped chromosomes are visible, along with a blue, fibrous structure representing the nucleolus. The cell also contains several red, oval-shaped mitochondria. The labels **cell**, **nucleus**, **chromosome**, **gene**, and **DNA** are placed near their respective structures.



Arvsmassans sammansättning



DNA molekylen

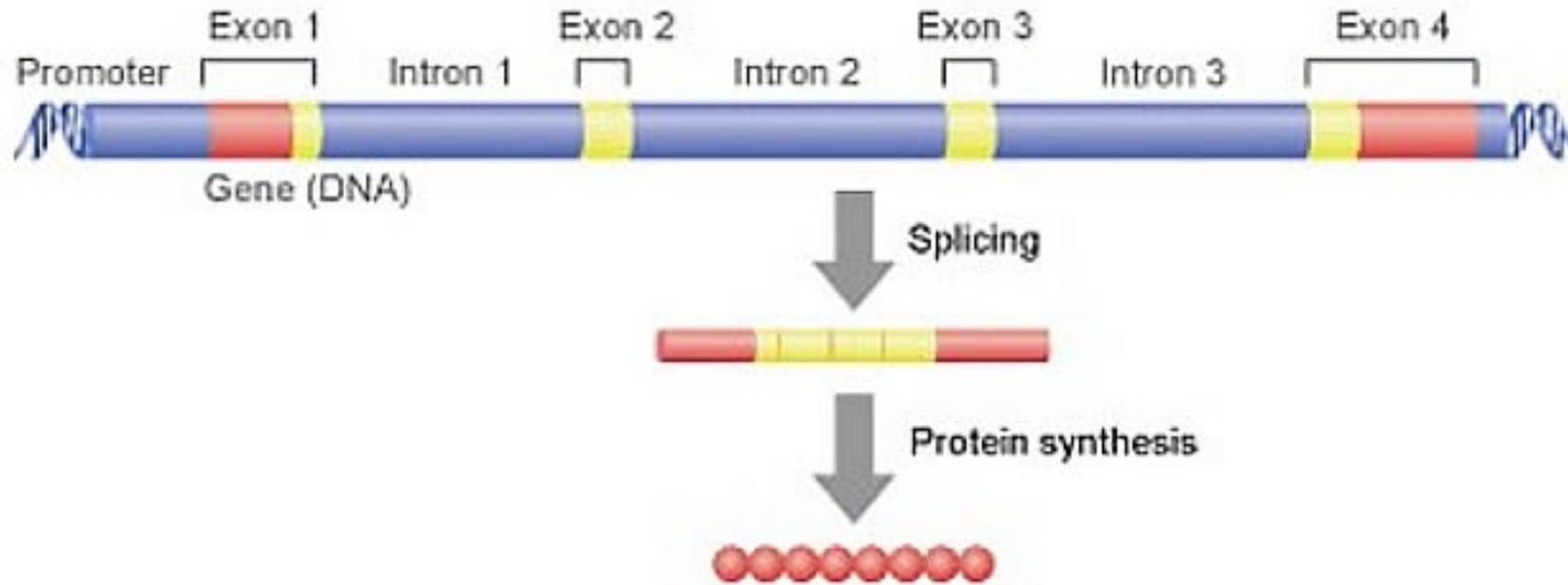


Varje kromosom består av en lång sträng av DNA (deoxyribonukleinsyra)

DNA är uppbyggt av fyra olika typer av byggstenar som ligger på rad;

- Adenin
- Cytosin,
- Guanin
- Tymin

Geners uppbyggnad



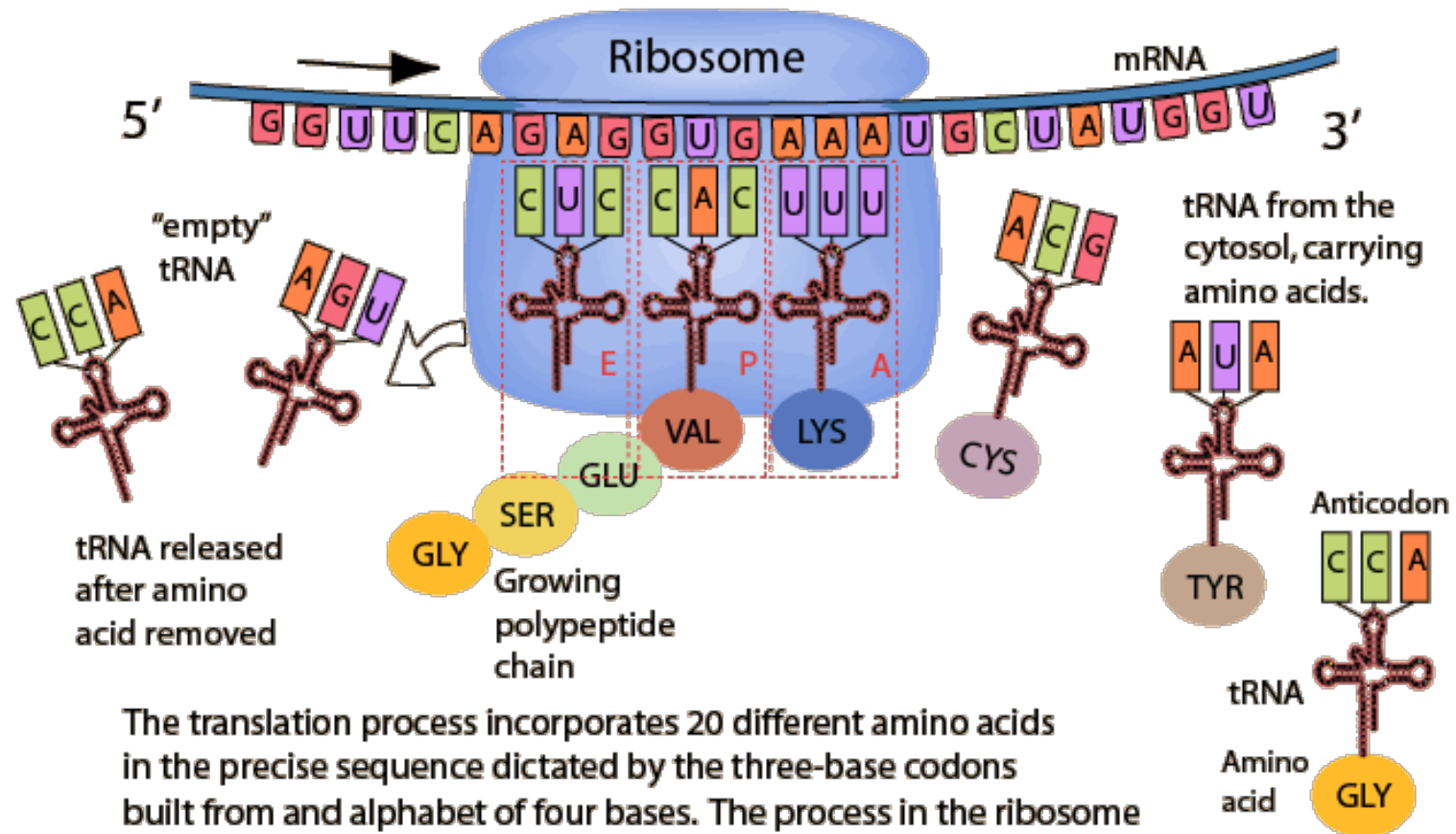
DNA

RNA

PROTEIN

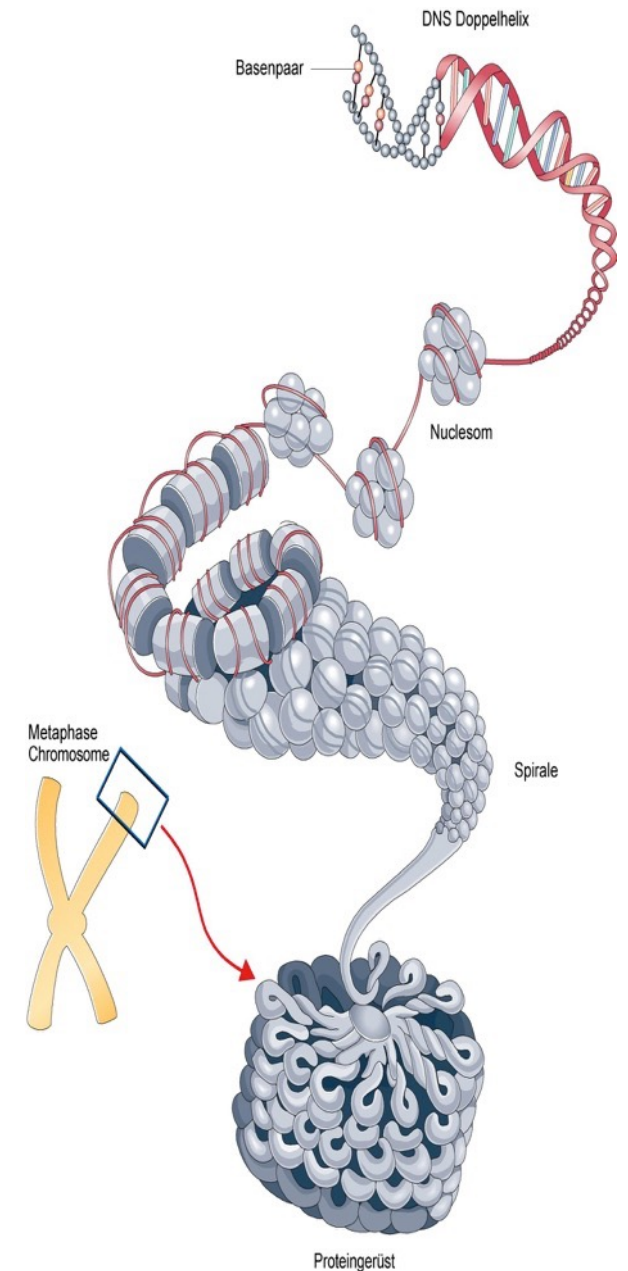
Translation

3 bases
20 aa



Reglering av genernas uttryck

- Alla celler innehåller alla gener
- Vissa gener uttrycks endast vid vissa tidpunkter i livscykeln eller i vissa celltyper
- Vissa gener måste transkriberas för att cellen ska differentiera till en viss cell typ
- Krav: Aktivering och inaktivering av rätt gener vid rätt tidpunkt

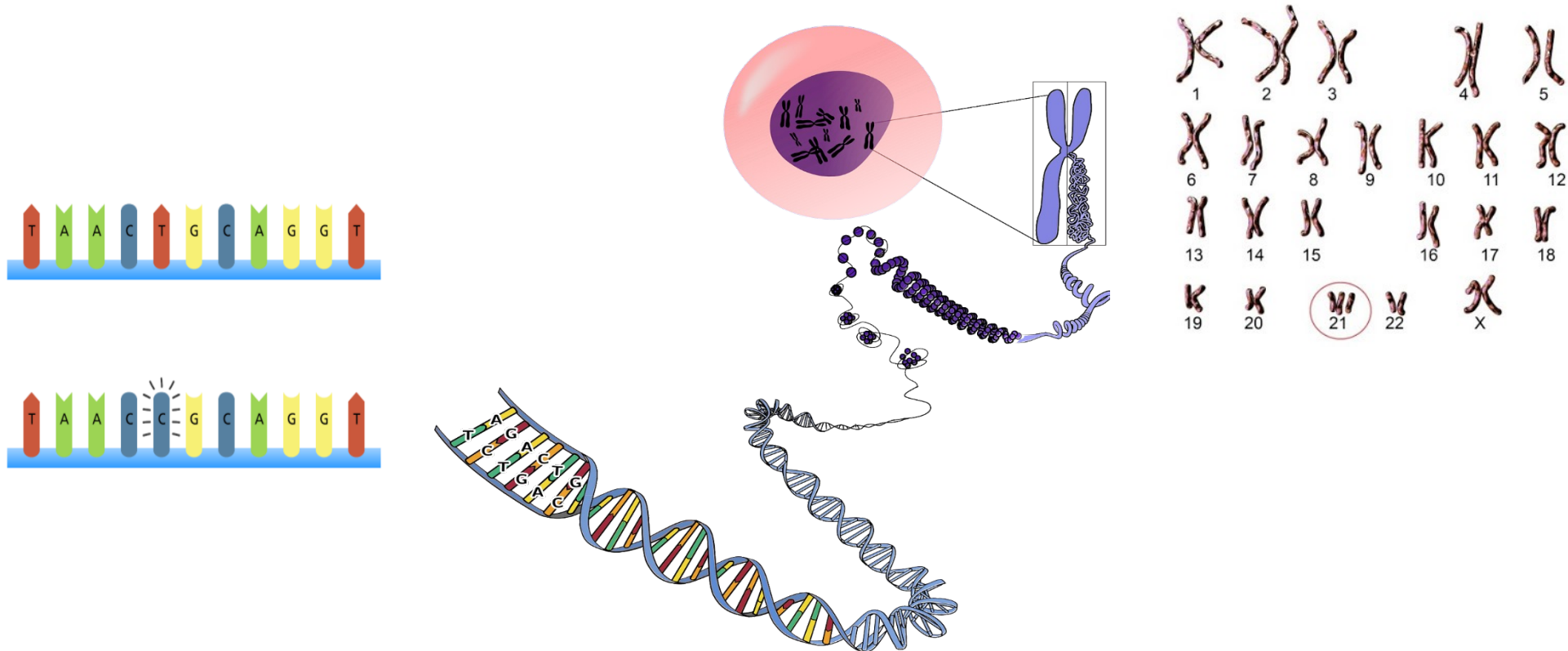




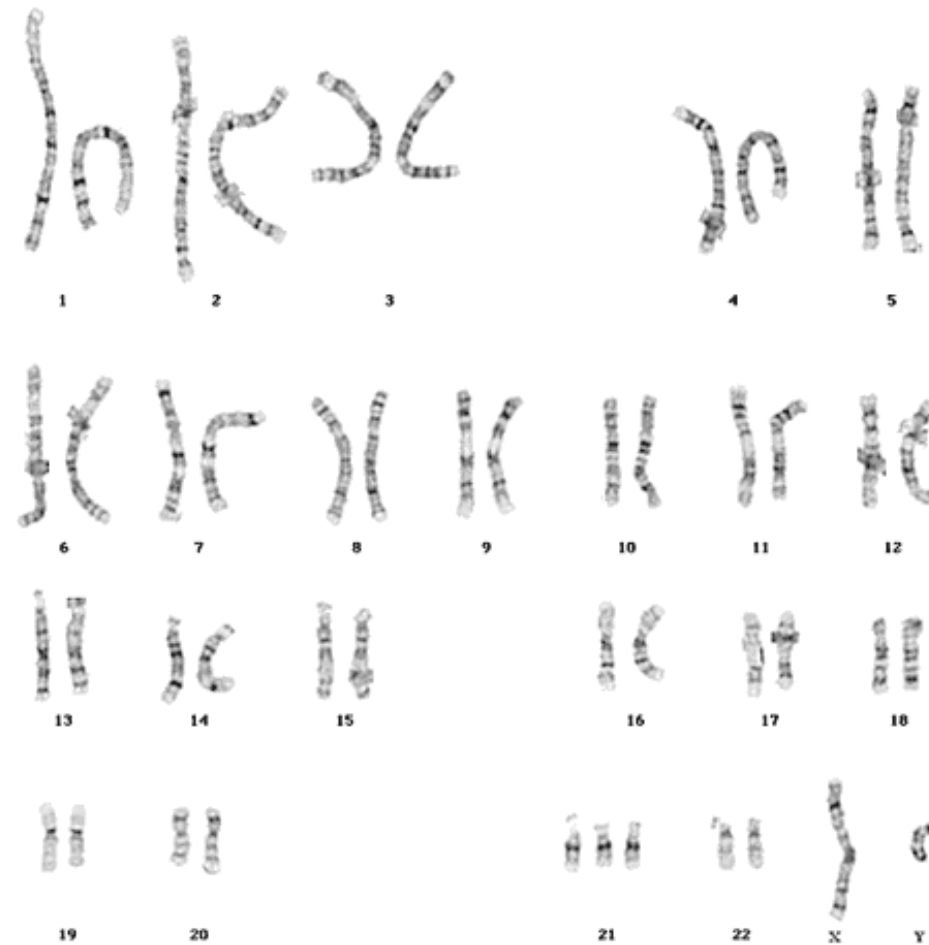
Arvsmassan - Genomet

- Hela människans genom: 3.000.000.000 baspar
- Antal gener: ca 20.000

Genetisk sjukdom orsakas av genetiska avvikelser



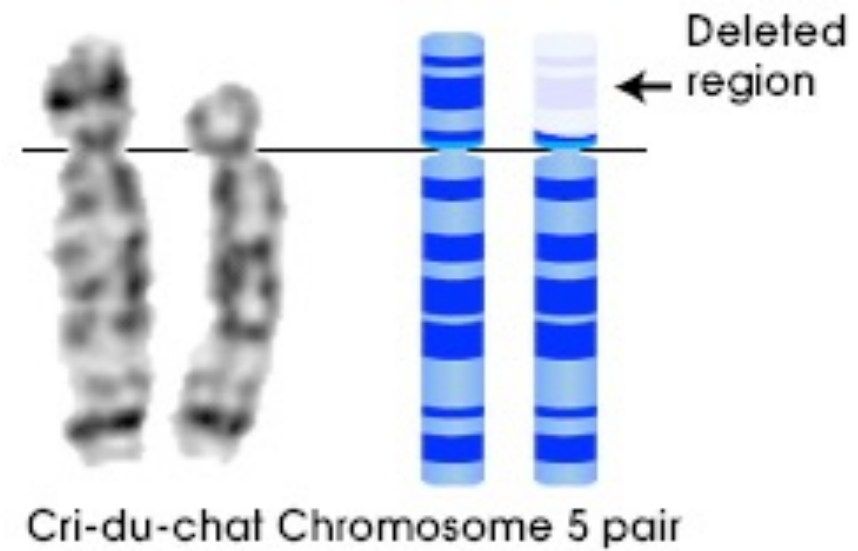
Kromosomavvikelse



Downs syndrom

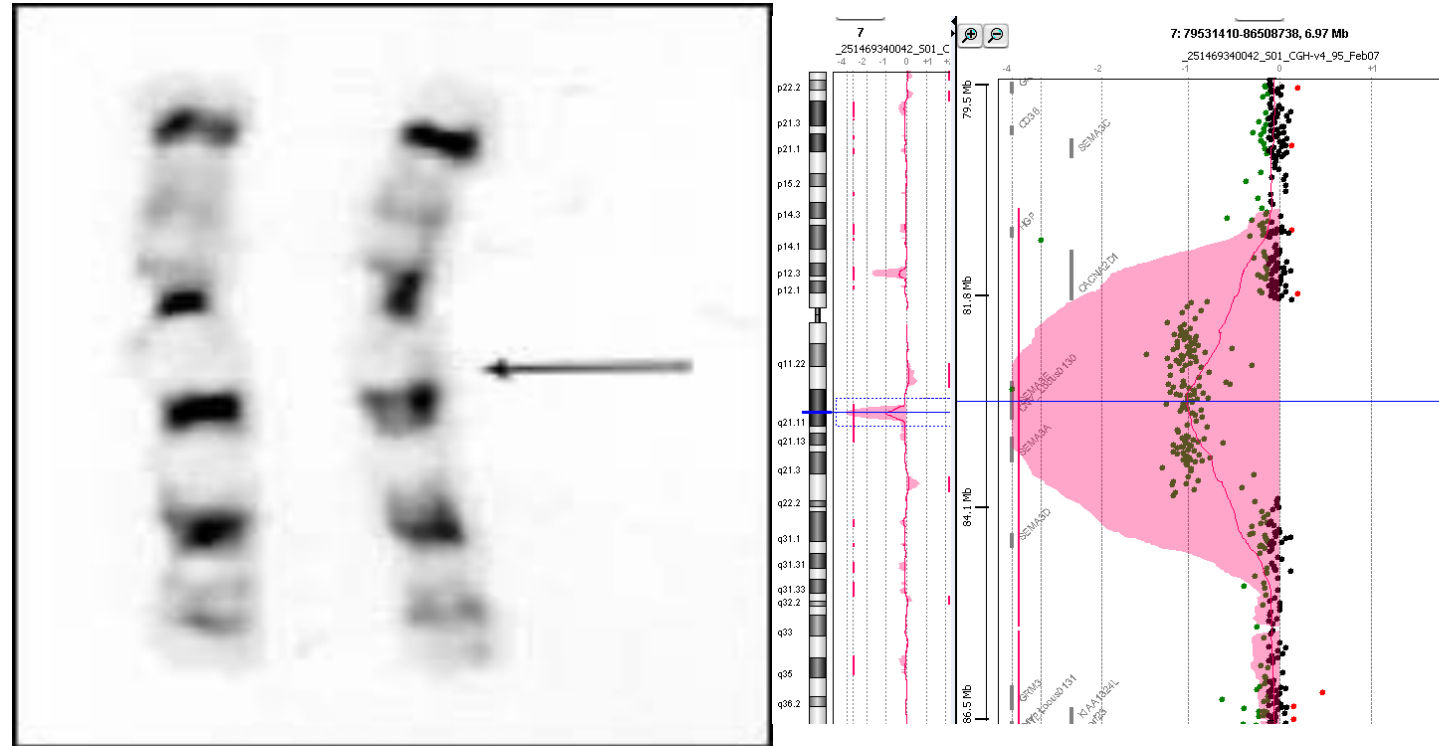
Vanligaste kromosomavvikelsen (1/700-800 födda)

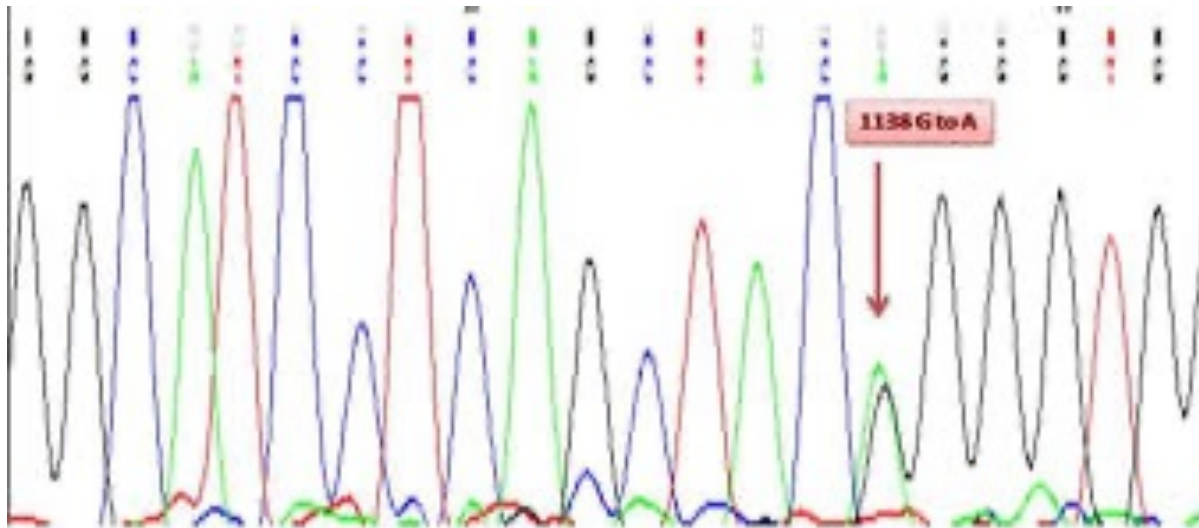
IBLAND SAKNAS EN DEL AV EN KROMOSOM



Ex. Cri du chat
del(5)(pter)

IBLAND SAKNAS EN LITEN DEL AV EN KROMOSOM MIKRODELETION





IBLAND ÄR DET
BARA EN GEN SOM
ÄR PÅVERKAD
Ex Achondroplasi
FGFR3

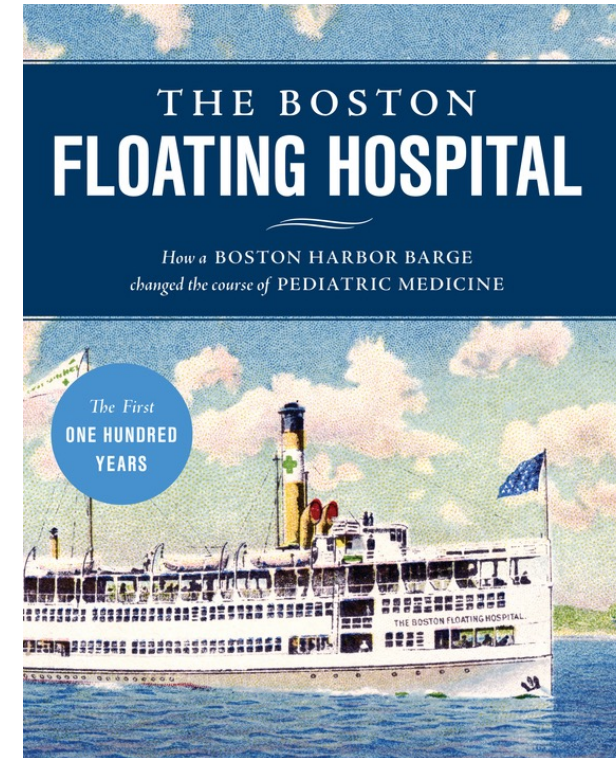
Floating-Harbor syndromet

- Det är okänt hur många som har Floating-Harborsyndromet
- Det kan finnas personer med lindriga symtom som ännu inte fått rätt diagnos
- Bara ett hundratal kända mutationsbekräftade fall i världen
- I Sverige känner man till ett tiotal personer med syndromet.
- Lika vanligt bland män och kvinnor och i alla befolkningsgrupper



Bakgrund

- Syndromet har fått sitt namn efter de två sjukhus där barn med symtomen beskrevs 1973, på Boston Floating Hospital av G Pelletier och M Feingold och 1975 på Harbor-UCLA Medical Center i Torrance, Kalifornien, av J Leisti med kollegor
- Genetiskt tillstånd med kortvuxenhet, språkstörning och utseendemässiga drag



REPORT | VOLUME 90, ISSUE 2, P308-313, FEBRUARY 10, 2012

 Download Full Issue

PDF [440 KB]



Figures



Save



Share



Reprints



Request

Mutations in *SRCAP*, Encoding SNF2-Related CREBBP Activator Protein, Cause Floating-Harbor Syndrome

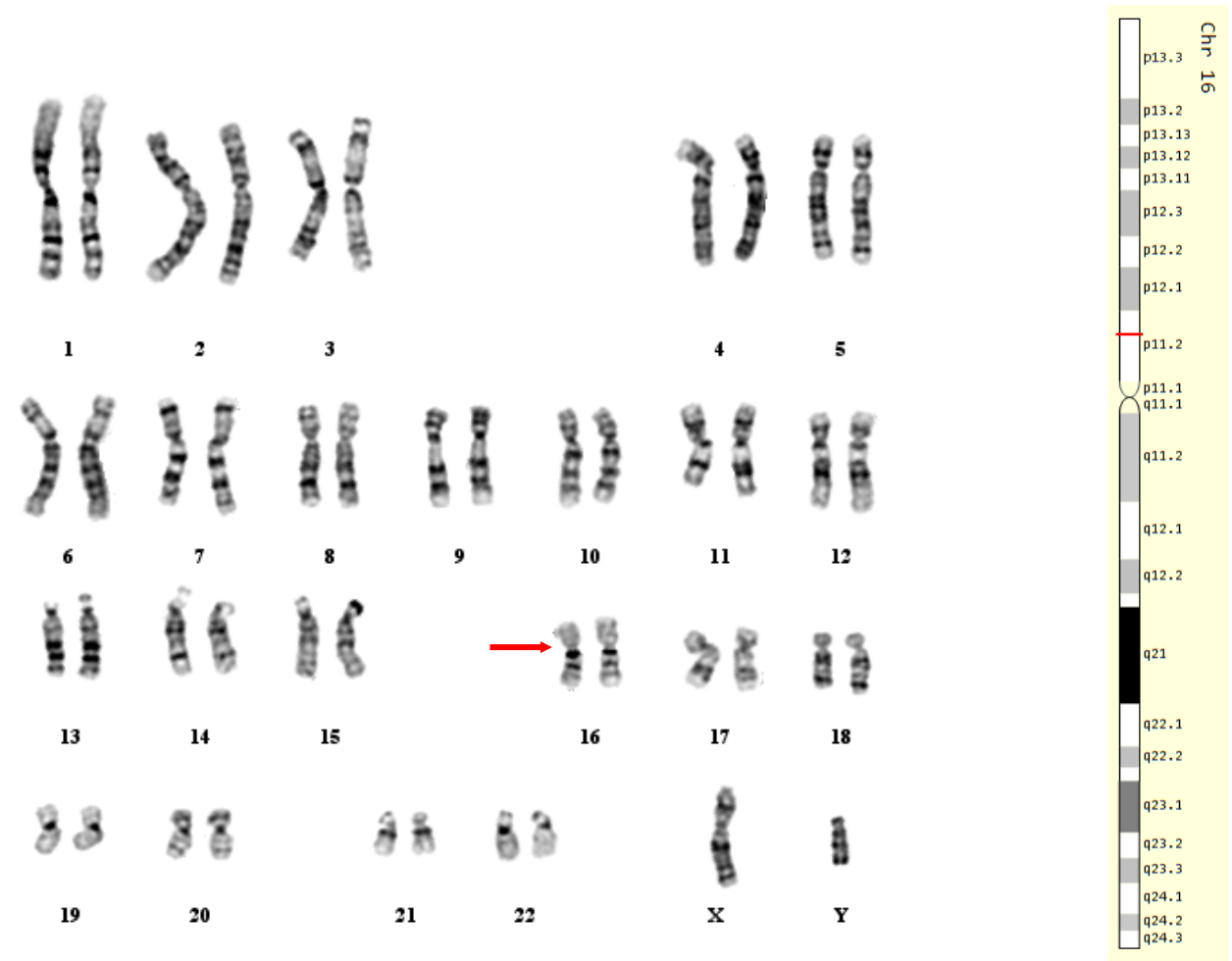
Rebecca L. Hood • Matthew A. Lines • Sarah M. Nikkel • ... Dennis E. Bulman • Susan M. White •

Kim M. Bennett • ... Show all authors

2012 hittade man den genetiska orsaken med WES trio



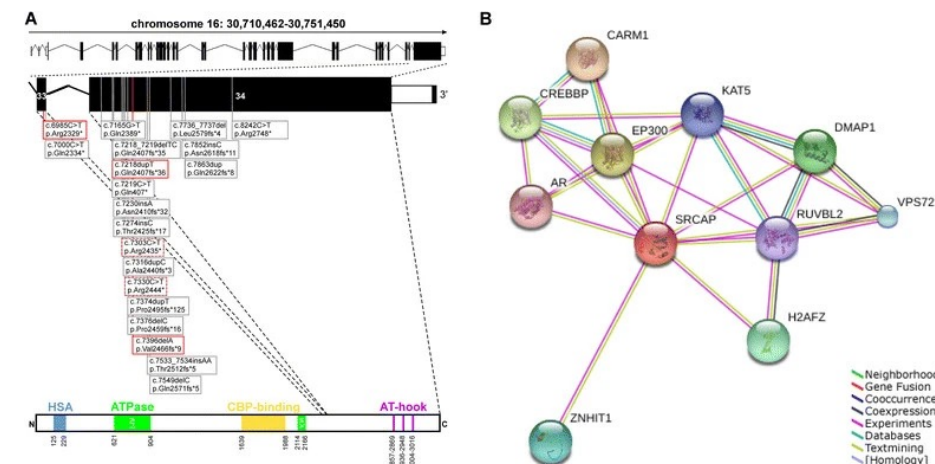
Floating –Harborsyndromet beror på en sjukdomsorsakande variant (mutation) i SRCAP-genen på 16 p11.2



De allra flesta har uppkommit de novo

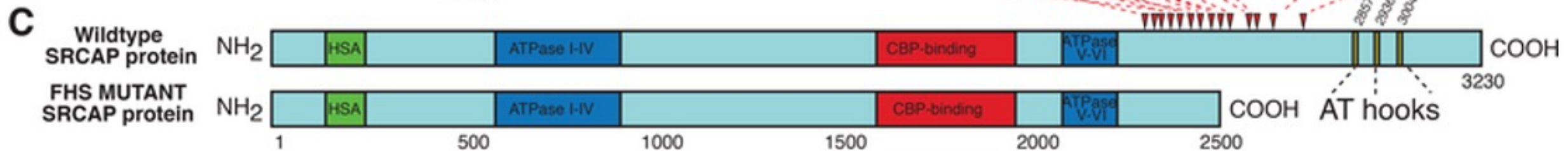
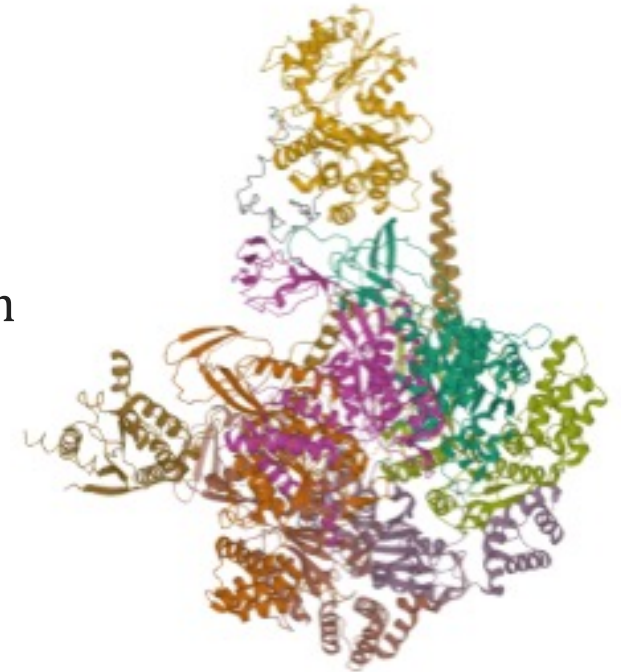
Orsak

- SRCAP aktiverar tillsammans med andra proteiner CBP, (cykliskt AMP-bindande protein, CREBBP)
- CBP är en transkriptionsfaktor - ett protein som är nödvändigt för att informationen i genens DNA ska överföras till RNA
- CBP är viktig för utvecklingen av flera organ under fosterstadiet. Vid Floating-Harborsyndromet minskar aktiviteten. Det påverkar organutvecklingen och leder till olika symtom.
- Mutationer i genen *CBP*, som kodar för transkriptionsfaktorn CBP, orsakar [Rubinstein-Taybis syndrom](#). Symtomen liknar delvis dem vid Floating-Harborsyndromet



SRCAP - funktion

- *SRCAP* genen kodar för SNF-2 related chromatin remodeling ATPase
- Den exakta sjukdomsorsakande mekanismen vid Floating-Harborsyndromet är inte känd. Man tror att det kan vara en dominant-negativ sjukdomsmekanism där den muterade varianten stör den friska SRCAP proteinets kromatinbindande egenskaper
- Detta påverkar många andra geners aktivitet och funktion
- Proteinet behövs tidigt i fosterutvecklingen.



(tre C-terminal AT-hook motifs)

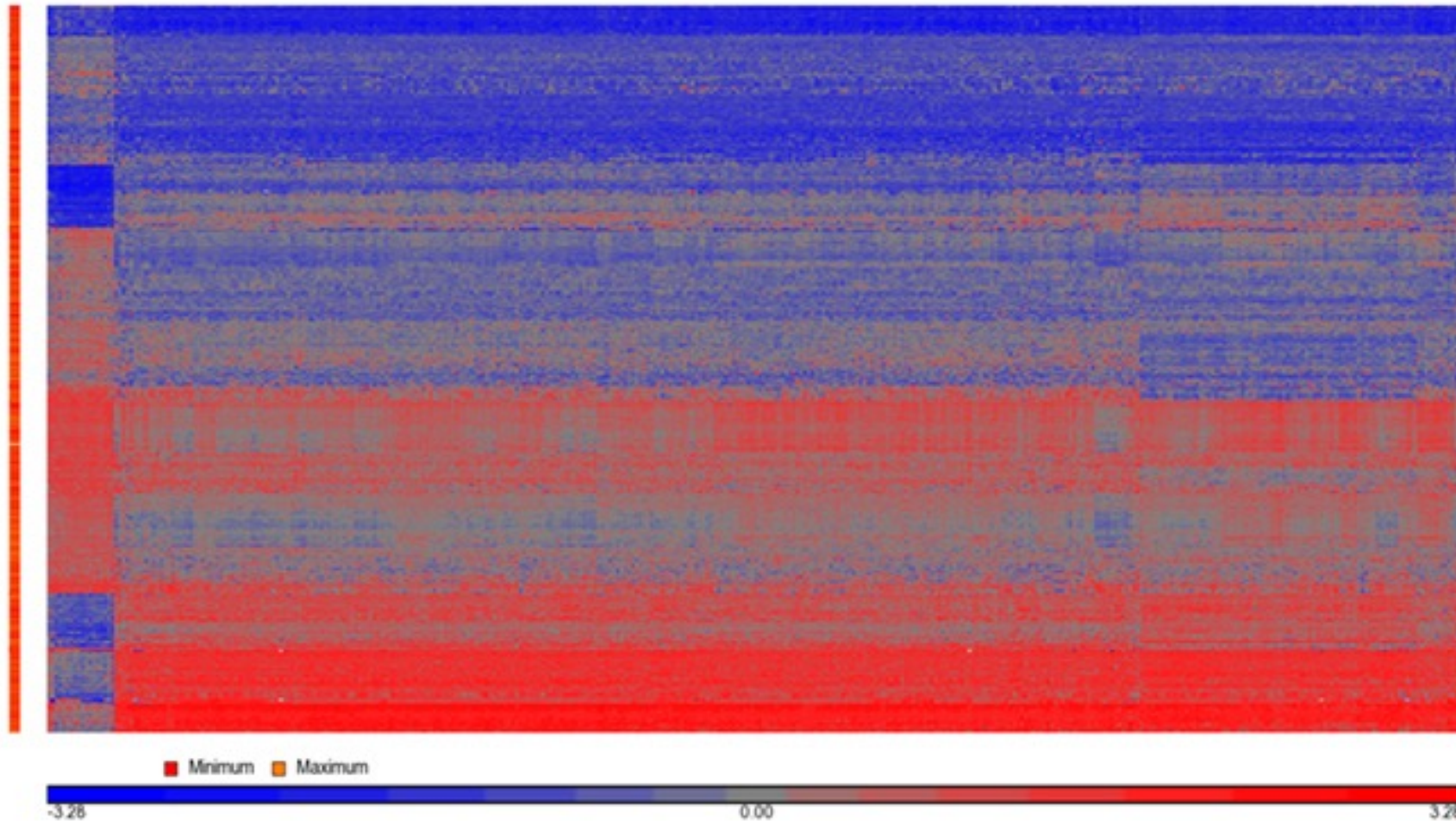
Mutations in the *SRCAP* gene were predicted to result in the formation of C-terminally truncated SRCAP.

FHS

Controls

DNA
methylation

Individual Probes

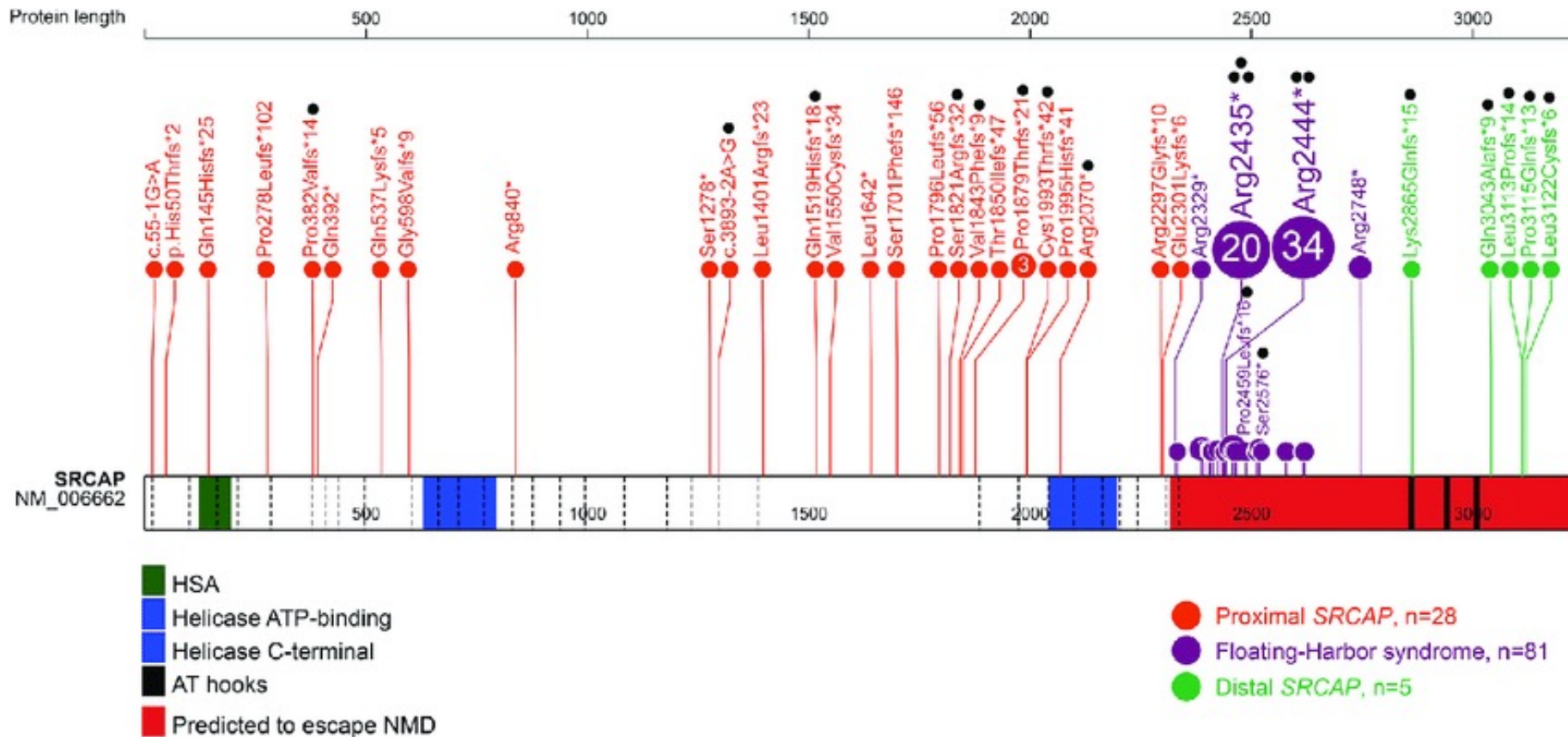


Vissa mutationer vanligare än andra

Arg2444* hos ca 50%

Arg2435* mutation hos ca 25%

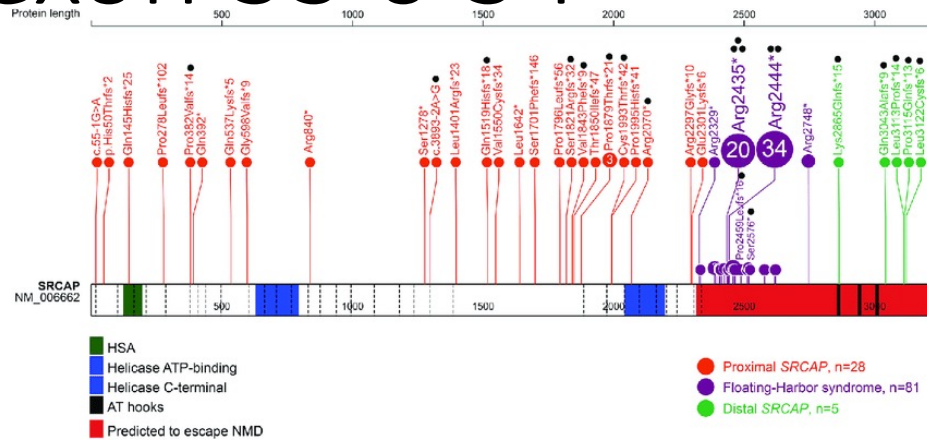
Alla med Floating Harborsyndromet har mutationer mellan kodon 2389 and 2748



Inga genotyp-fenotyp
korrelationer mellan
olika genetiska
varianter i exon 33,34



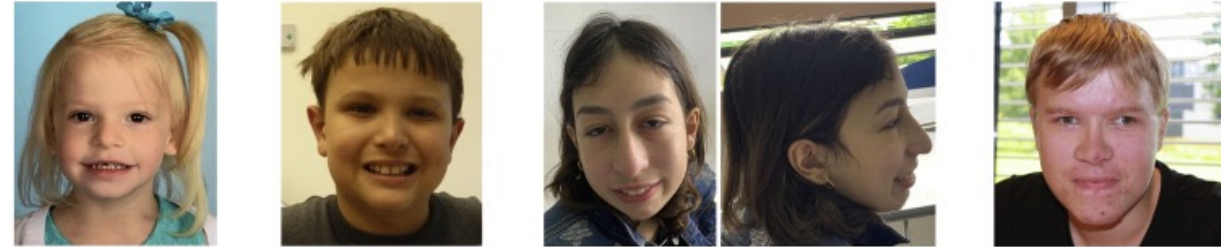
Mutationer före o efter exon 33 o 34



Proximal individual #1

Proximal individual #27

Proximal individual #16



Proximal individual #13

Proximal individual #3

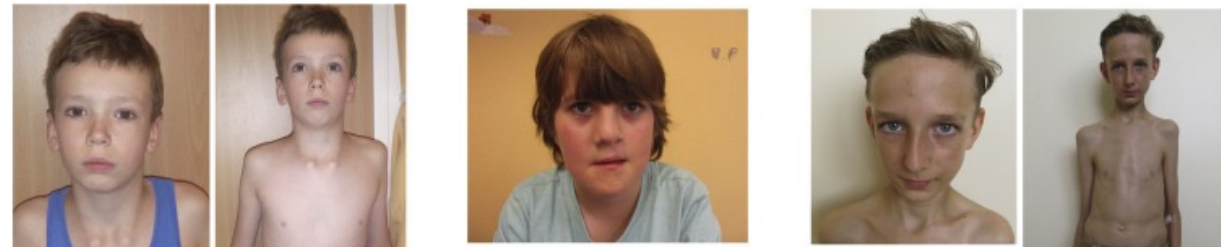
Proximal individual #23

Proximal individual #24



Proximal individual #9

Proximal individual #18

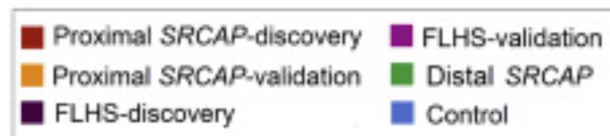
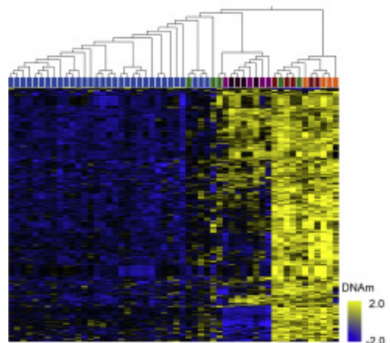


Distal individual #3

Distal individual #1

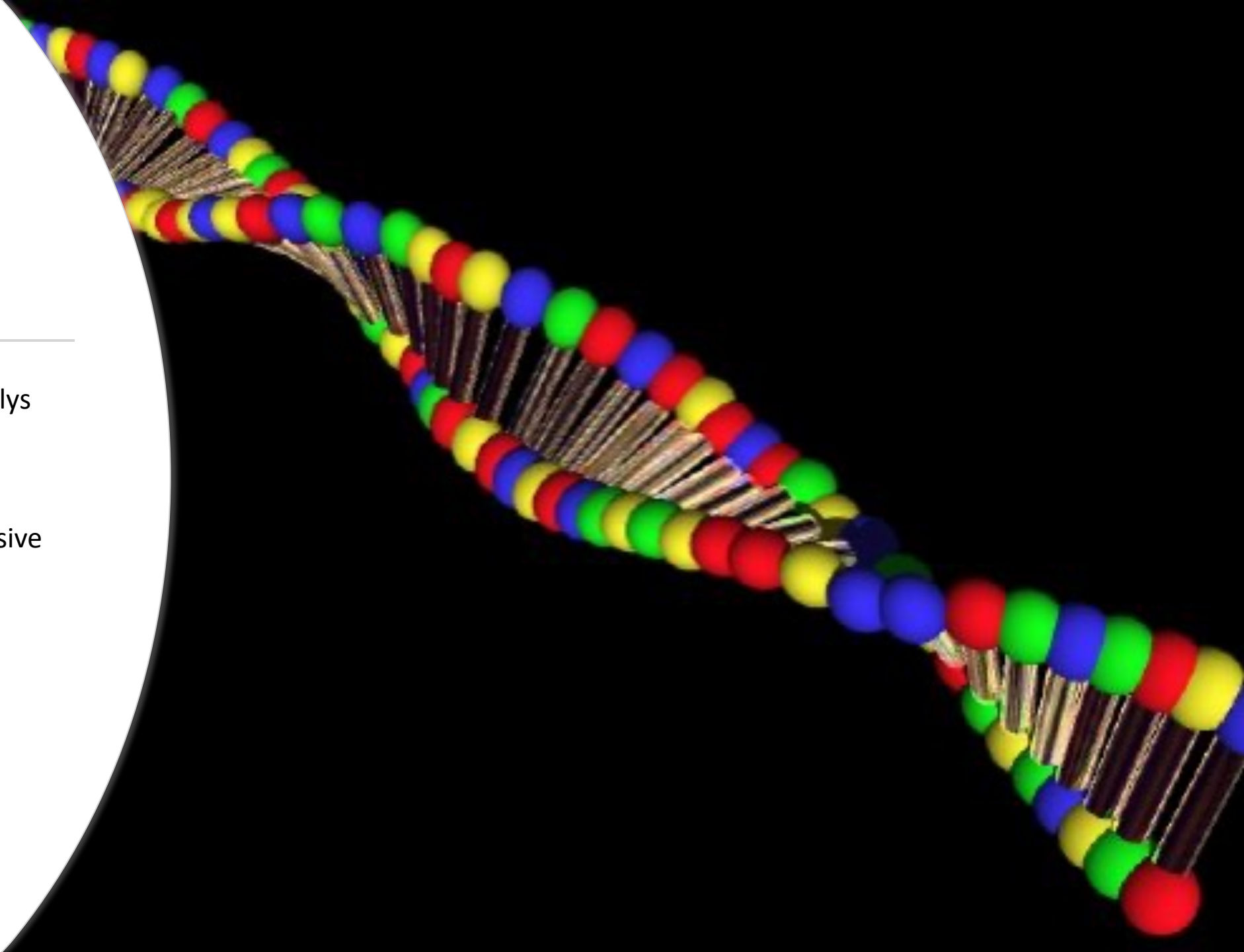
Distal individual #4

Annorlunda klinisk bild IF, normal längd,
Inte kortvuxenhet eller försenad skelettålder
Mer muskuloskeletala problem (tex bröstkorgsavvikelser, skolios)
Mer överrörlighet



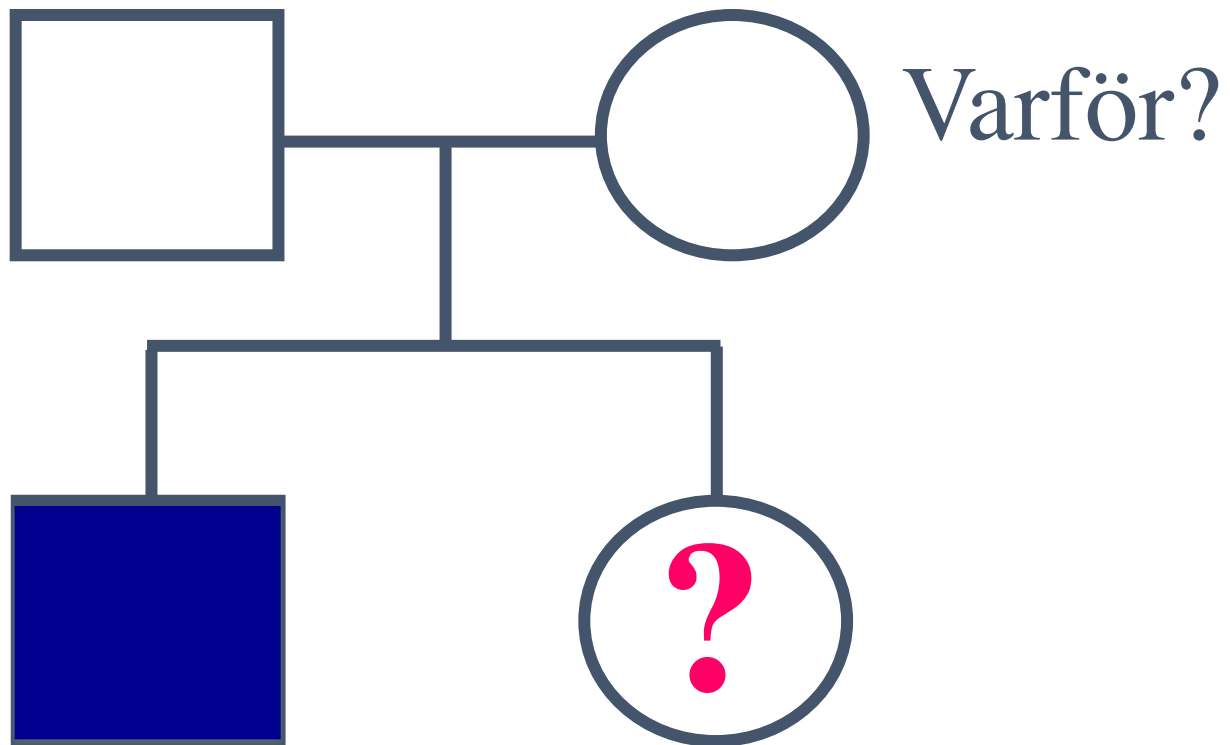


Genetisk vägledning –
patienten/familjen



Diagnostik

- Syns inte med kromosomanalys
- **DNA analys**
 - Helgenomsekvensering inklusive strukturell analys (WGS)
 - Möjligt med riktat prov
- Fostervattenprov v 14-15
- Moderkaksprov v 11-12



Upprepningsrisk

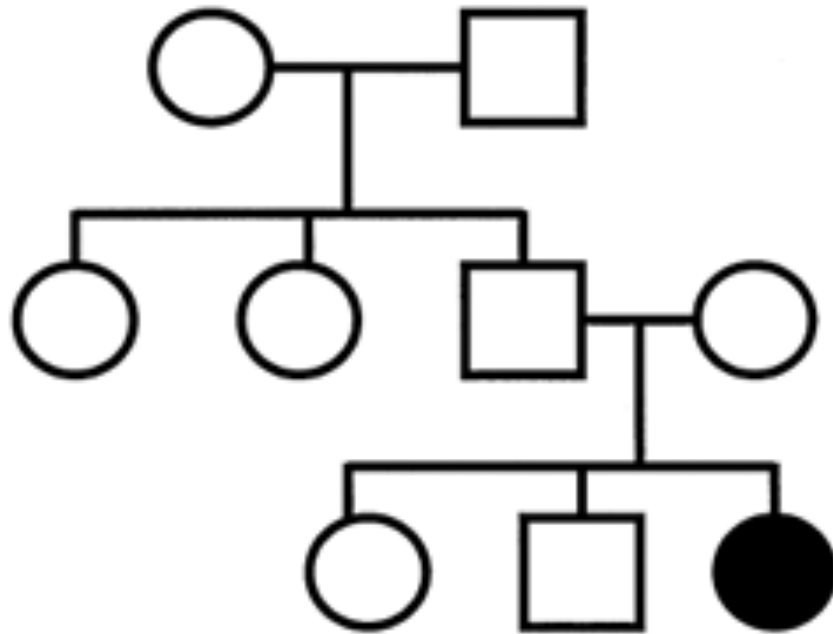
- Nedärvningsmönstret är autosomt dominant. Det innebär att om en av föräldrarna har syndromet, det vill säga har en normal gen och en muterad gen, är sannolikheten för såväl söner som döttrar att få syndromet 50 procent.
- Personer med syndromet har 50% risk att föra vidare syndromet till nästa generation
- De barn som inte har fått den muterade genen får inte syndromet och för det inte heller vidare.
- Vanligtvis uppstår Floating -Harborsyndromet som en nymutation. Mutationen har då oftast skett i en av föräldrarnas könsceller (ägg eller spermier).
- Pappans ålder har eventuellt viss betydelse
- Friska föräldrar kan vara mosaiker
- Friska föräldrar till ett barn med en nymutation har dock mycket låg (1%) risk att på nytt få ett barn med PTS
- Fosterdiagnostik kan erbjudas



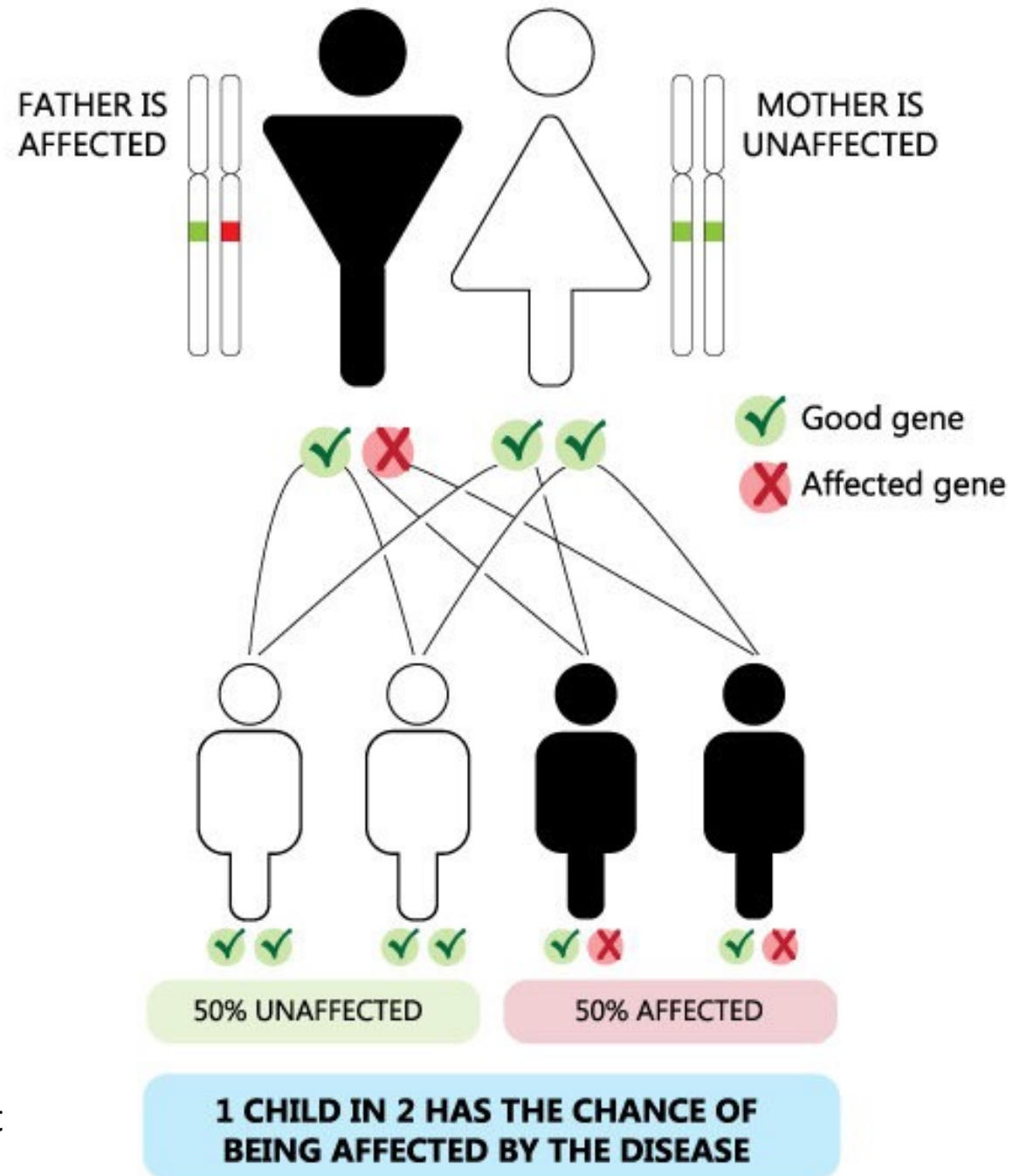
AUTOSOMALT DOMINANT

De flesta är de novo

Lite äldre pappor (36,9 år i snitt)



Om föräldern själv har Floating-Harbor syndromet så är det 50% sannolikhet att få ett barn med samma diagnos



Mor o dotter med Floating-Harborsyndromet



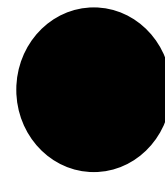
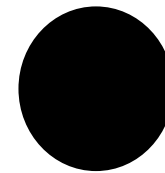
Alla i samma familj behöver inte ha samma symptomgrad

Föräldrar kan ha Germinal mosaicism

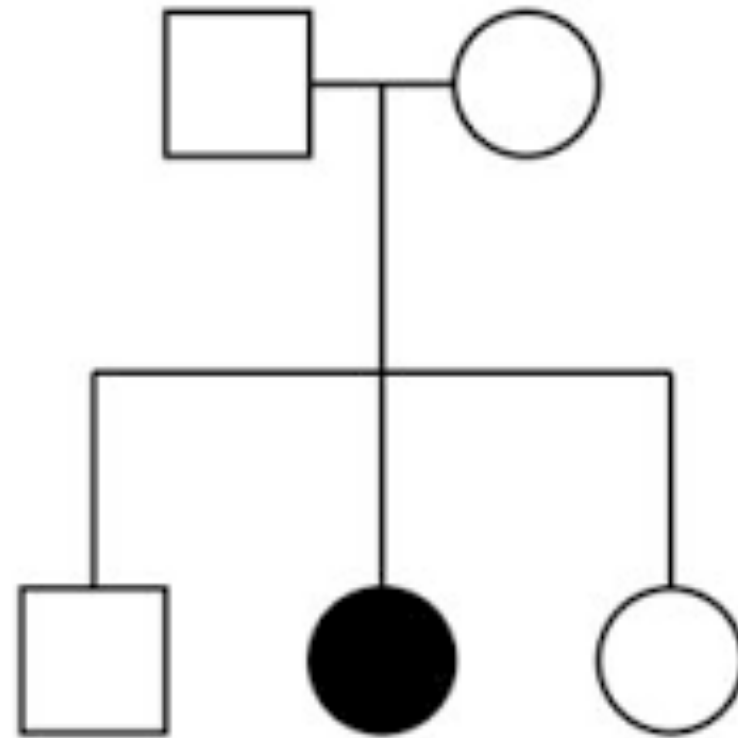
Ev ett syskonpar men tveksamt om rätt diagnos

En andel könsceller kan ha mutationen

1% upprepningsrisk även om man inte har mutationen i blodet



Det är ingen ökad risk för
friska syskon att få barn med
Floating-Harbor syndromet



De som inte har mutation i SCRAP

- Fel diagnos?
- Annan genetisk orsak?
- Ej hittat mutation?
- Mosaik?



Sammanfattning – Floating-Harborsyndromet

- Genetiska förändringar i SRCAP genen orsakar Floating-Harborsyndromet
- Oftast inte nedärvd från föräldern dvs liten sannolikhet att få syskon med syndromet
- Dock liten risk för upprepning pga germinal mosaicism
- Man måste göra en genetisk analys för att kunna uttala sig om upprepningsrisk/risk för syskon
- För en person med Floating-Harbor är det 50% sannolikhet att få barn med diagnosen– sjukdomsgraden kan variera
- Fosterdiagnostik kan erbjudas

TACK