

# Cognitieve Genetica

Onderzoeksleider: Prof. Dr. Frank Kooy (Frank.Kooy@uantwerpen.be)

PhD studenten: Dale Annear, Jolien Huyghebaert, Kirsten Van Rossem, Bethan Burside, Claudio d'Incal & Mathijs van der Lei

Website: <https://www.uantwerpen.be/cognitivegenetics/>

Een verstoring van de ontwikkeling van de hersenen kan resulteren in een uiteenlopend spectrum van ziektebeelden, waaronder verstandelijke beperking, autisme en ADHD. Dergelijke neurologische ontwikkelingsstoornissen komen frequent voor en gaan vaak gepaard met comorbiditeit, waardoor veel patiënten een combinatie van meerdere neurologische ontwikkelingsstoornissen vertonen. Hoewel bekend is dat erfelijke factoren een grote rol spelen, is een exacte genetische oorzaak voor veel patiënten nog niet gevonden.

## DOEL

- Identificatie van moleculaire oorzaken van neurologische ontwikkelingsstoornissen
- Identificatie van ziekteveroorzakende genen
- Rol van de betrokken eiwitten in de pathofysiologie van de ziekte
- Ontwikkeling van rationele therapieën met het oog op de aanpak van het onderliggende genetisch defect
- Ontwikkeling en validatie van nieuwe diagnostische methoden voor neurologische ontwikkelingsstoornissen

## Genetische oorzaken voor neurologische ontwikkelingsstoornissen

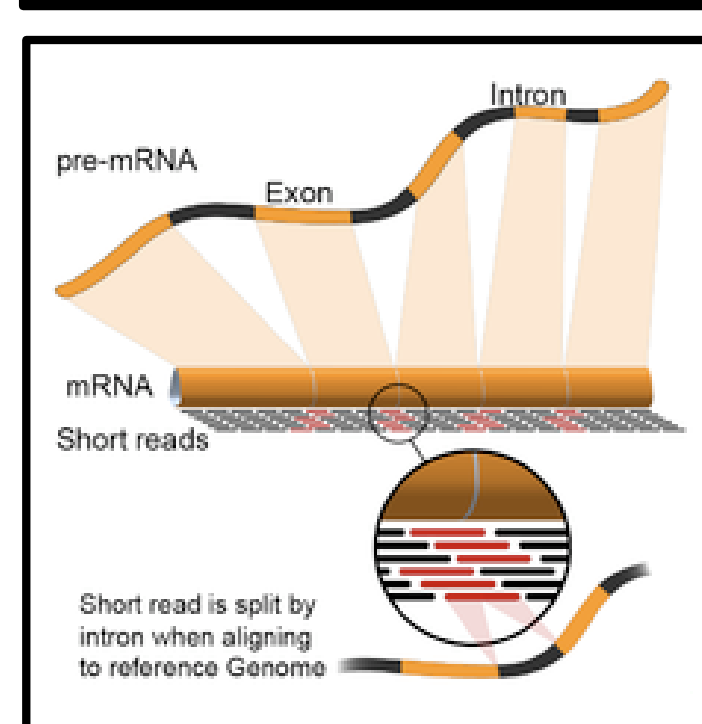
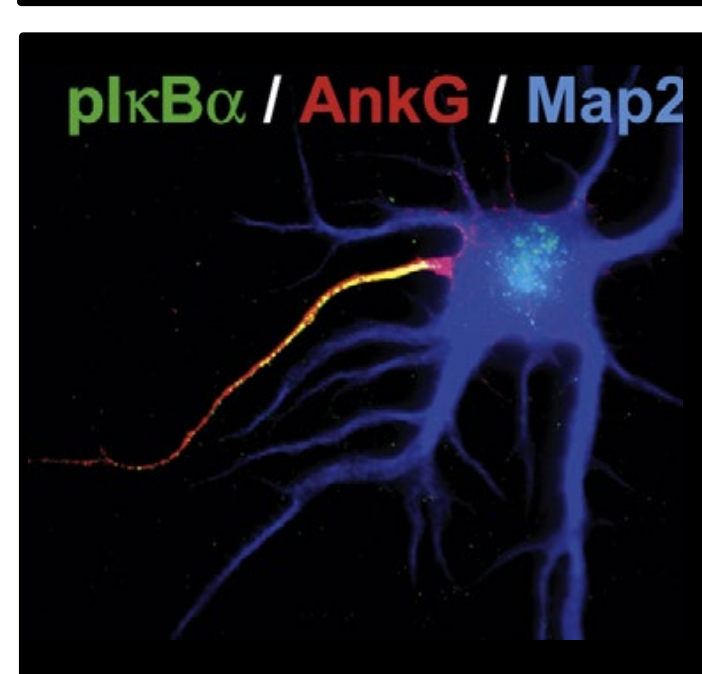
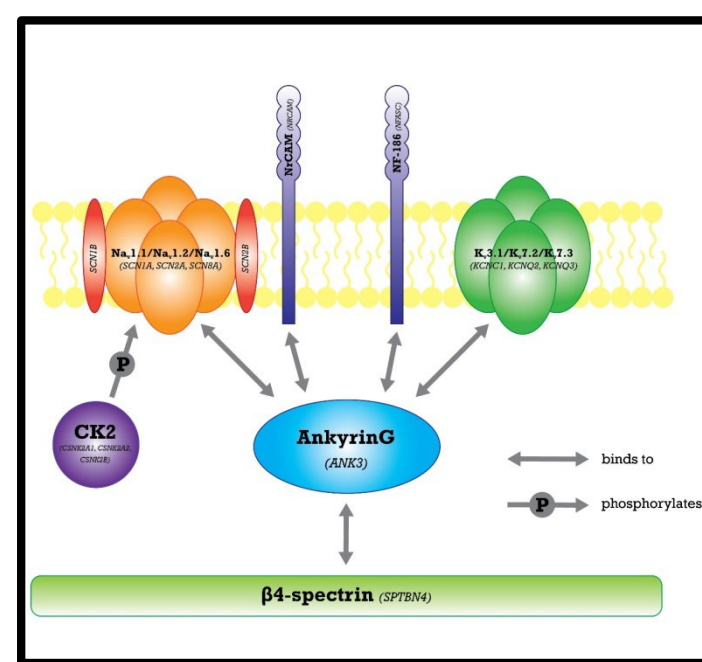
Recent wordt steeds meer bewijs gevonden dat de verschillende neurologische ontwikkelingsstoornissen genetisch sterk verwant zijn en zelfs deel uitmaken van een continu spectrum met overlappende genetische oorzaken. Gesuggereerd wordt dat eiwit interactie netwerken een prominente rol spelen in het ontstaan van deze aandoeningen en dat neurologische ontwikkelingsstoornissen het gevolg zijn van mutaties in met elkaar interagerende genen. Onze onderzoeksgroep heeft een grote rol gespeeld in de ontdekking van twee centrale spelers in dergelijke interactie netwerken, *ANK3* en *ADNP*, waarin mutaties leiden tot (milde) verstandelijke beperkingen, autisme en ADHD. Binnen het huidige onderzoek bouwen we hierop voort en proberen de volledige rol van deze genen binnen hun netwerk alsmede de rol van de netwerken in de pathogenese op te helderen.

### Strategie:

- Targeted sequencing: met behulp van NGS nieuwe varianten identificeren in de netwerk genen bij patiënten.
- Functionele studies: het effect van de gevonden mutaties op cellulair niveau bepalen. (o.a. met behulp van tot neuronen uitgegroeide iPSCs van de patiënt/CRISPR- edited hESCs)
- RNA sequencing studies: de effecten van verstoring van *ANK3* of *ADNP* op de gehele transcriptie van het genoom bepalen. (zowel op patiënten materiaal als hersenweefsel van muismodellen)
- Muismodellen: met behulp van gedragstesten bepalen in welke gedragsdomeinen de genen een rol spelen

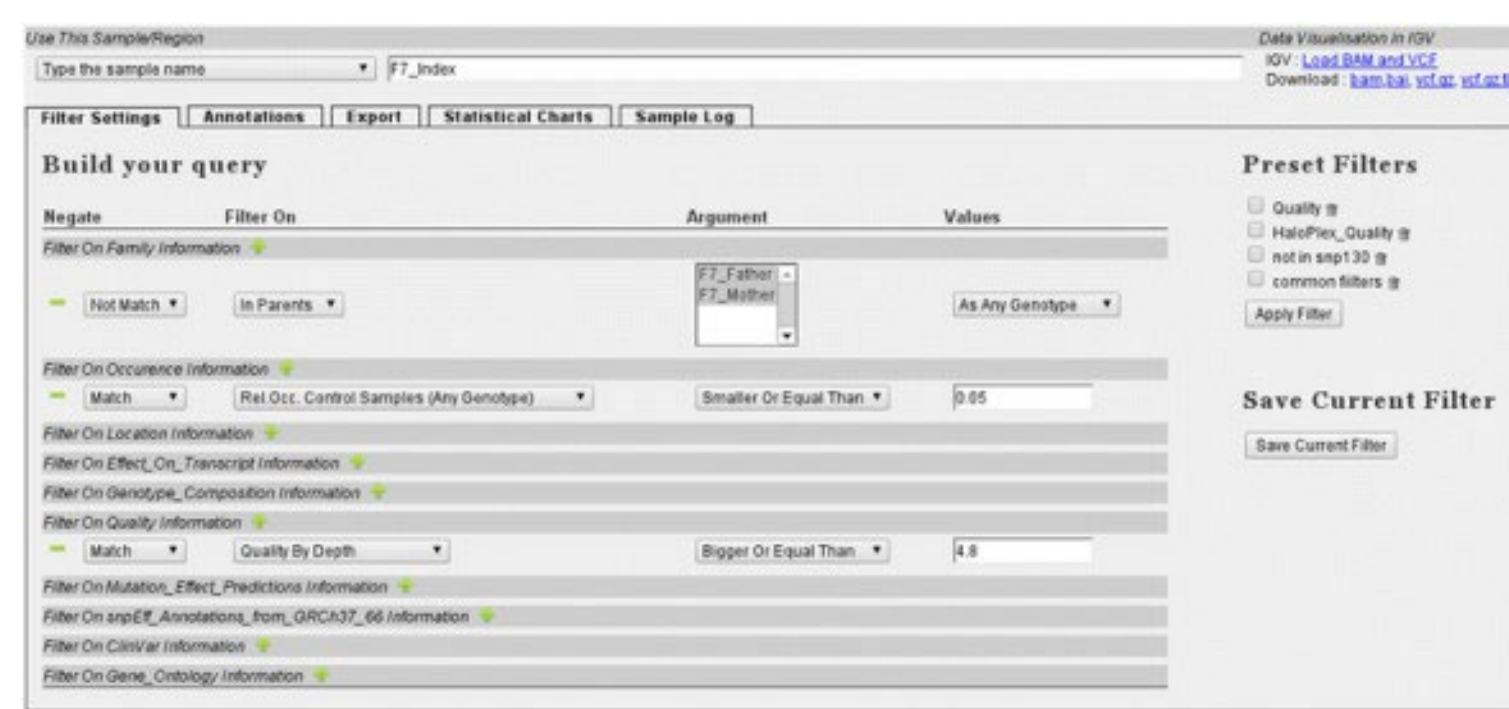
### Klinische opvolging:

- Op basis van de moleculaire bevindingen worden patiënten opgeroepen voor een meer gedetailleerde klinische evaluatie, waarvan de gegevens weer terug gekoppeld kunnen worden aan de moleculaire resultaten om een zo compleet mogelijk beeld te krijgen van de gevolgen van de mutaties.

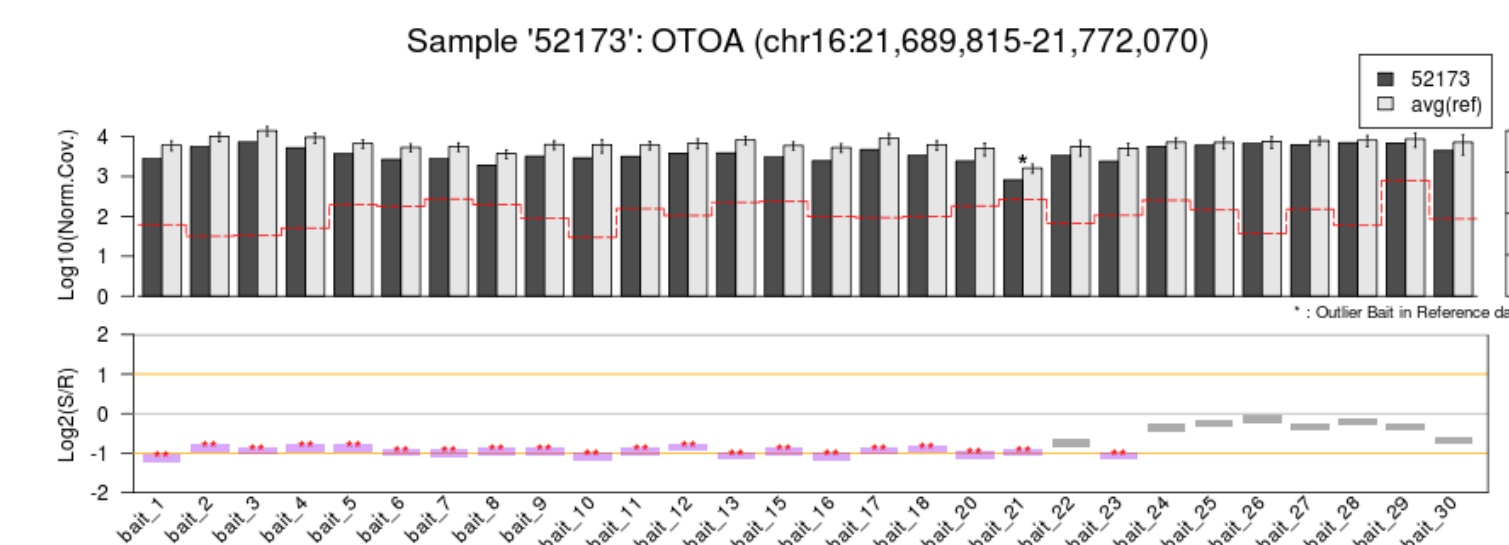
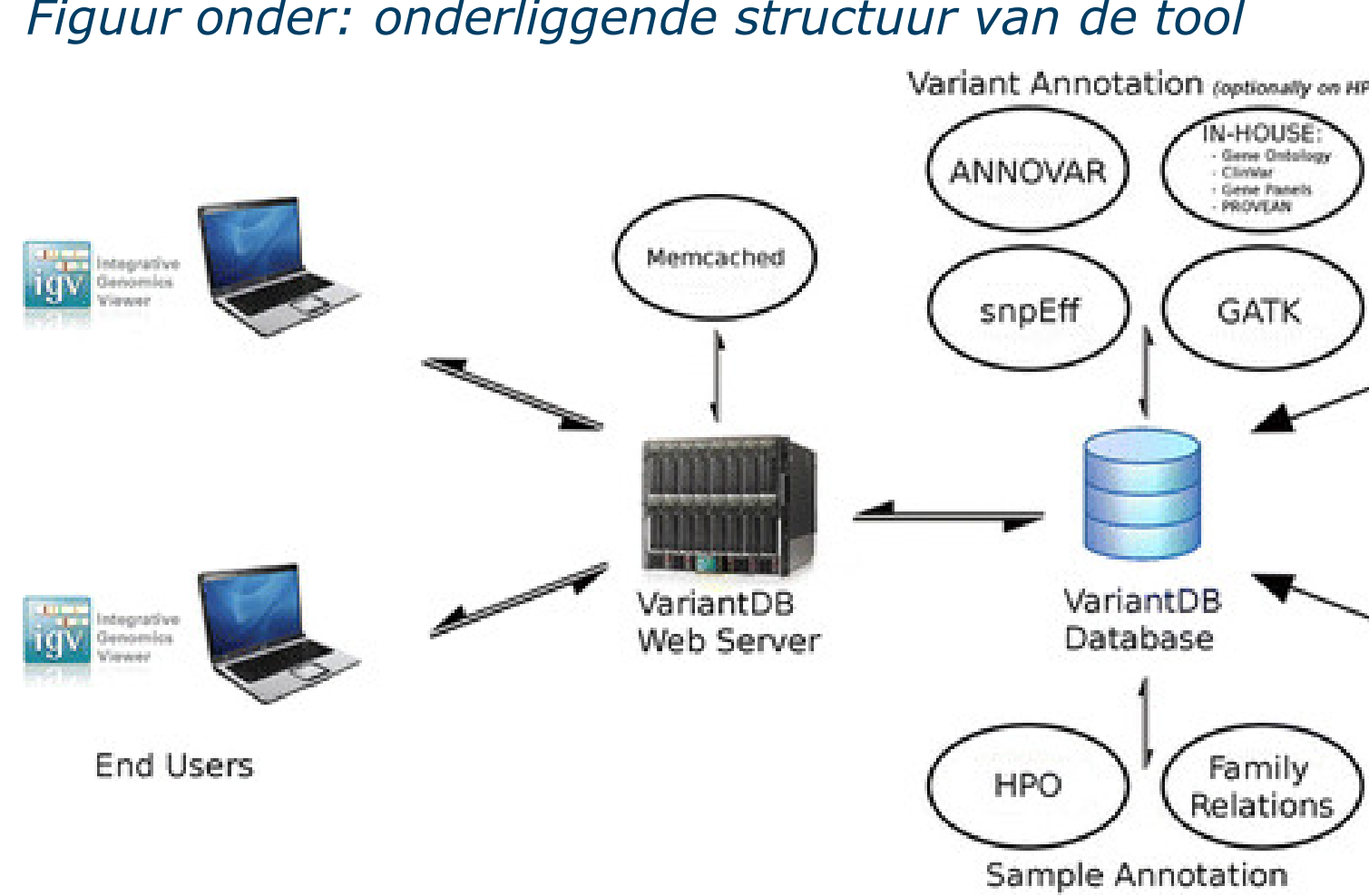


## Bio-informatica

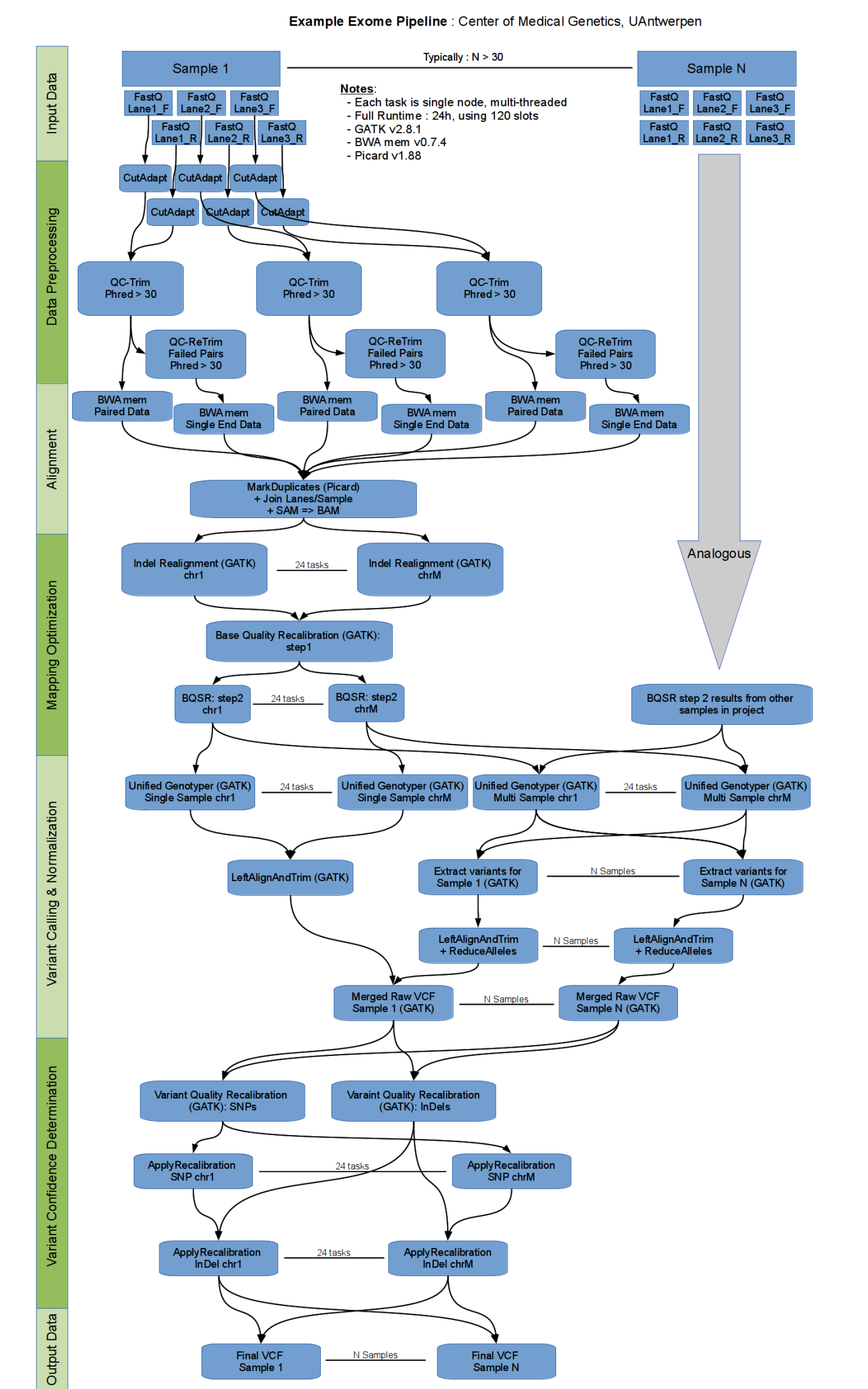
De huidige technieken voor genetisch onderzoek genereren zeer grote hoeveelheden data. Om deze data op een overzichtelijke manier te kunnen verwerken en analyseren, zijn en worden in onze groep verschillende tools ontwikkeld.



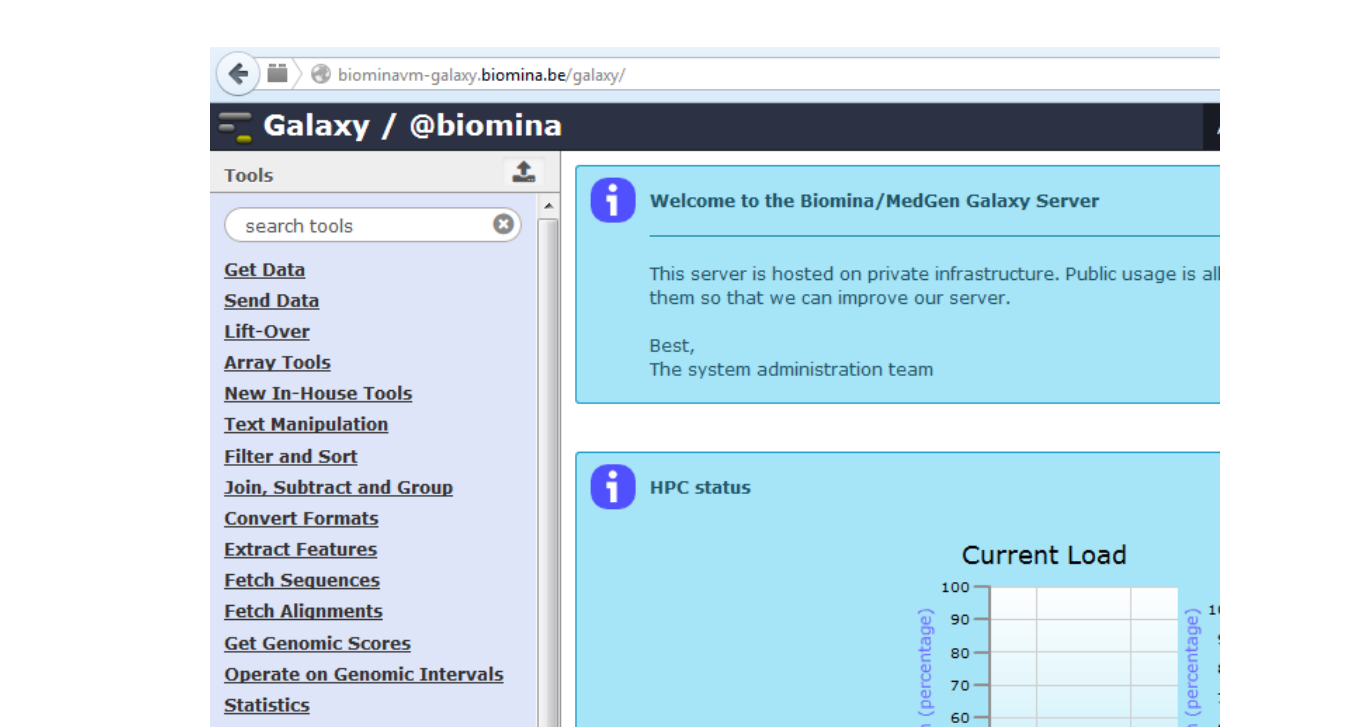
VariantDB: een gebruikersvriendelijk platform om NGS data mee te filteren en annoteren. *Figuur boven: screenshot van de tool.*



Copy number variation bepaling aan de hand van coverage analyse van targeted enrichment next-generation sequencing data. *In dit voorbeeld een deletie van een groot deel van het OTOA gen*



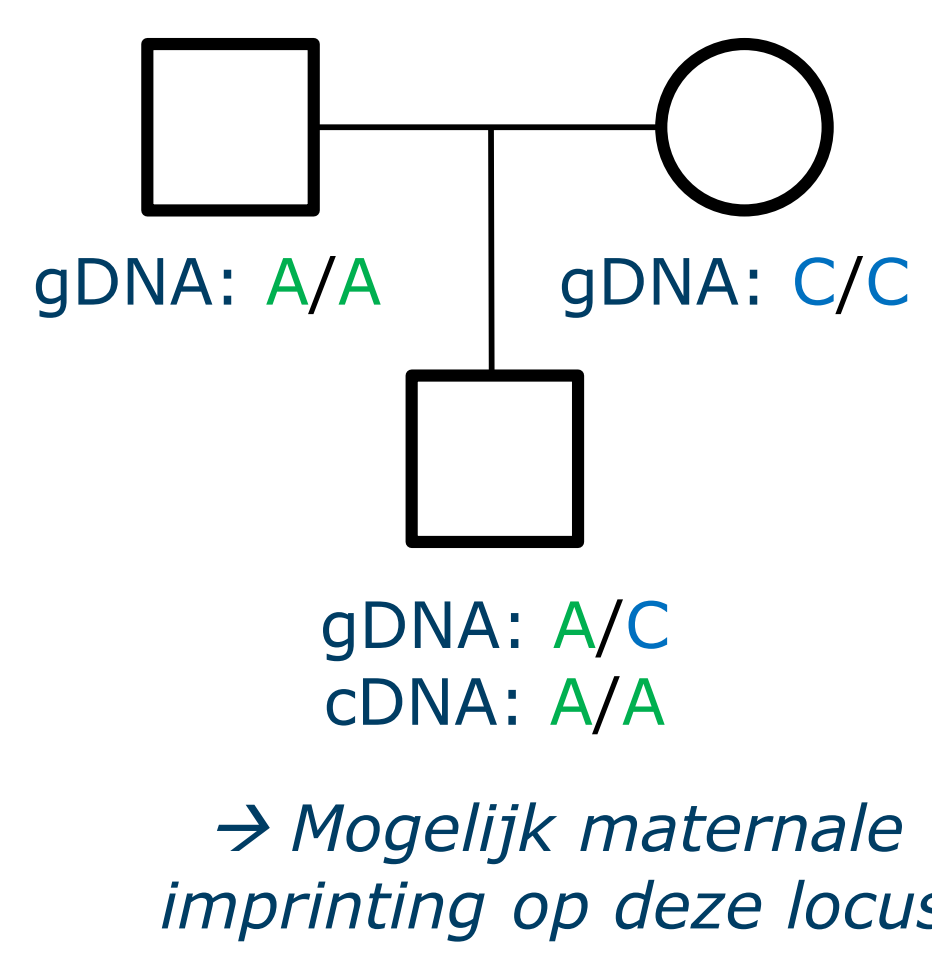
Volledige NGS data analyse pipelines, zowel via command line voor ervaren gebruikers (*figuur boven*) als geïntegreerd in het Galaxy platform voor de minder ervaren gebruiker (*figuur onder*).



## Technieken

Next Generation Sequencing	DNA methylation studies
Sanger Sequencing	Brain dissection in mouse models
PCR	Genotyping
Real-Time PCR	Mouse behavioral tests

## Identificatie nieuwe imprinting genen



### Strategie:

- Exome sequencing data van een trio: vader, moeder en kind
- RNA sequencing data van het kind
- Vergelijking gDNA (exome-seq) en cDNA (RNA-seq) data van het kind: genen met heterozygote varianten in het gDNA die afwezig zijn (homozygoot) in het cDNA zijn potentiële imprinting genen
- Bevestiging met Sanger sequencing in verschillende trio's

## Zie ook

- Braat S, Kooy F (2015) The GABAA Receptor as a Therapeutic Target for Neurodevelopmental Disorders. *Neuron*. 2015; 86:1119.
- Helmsmoortel, C. *et al.* A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in *ADNP*. *Nat Genet*. 2014; 46:380.
- Vandeweyer, G. *et al.* VariantDB: a flexible annotation and filtering portal for next generation sequencing data. *Genome Med*. 2014; 6:74.
- Iqbal Z, Vandeweyer G, van der Voet M *et al.* Homozygous and heterozygous disruptions of *ANK3*: at the crossroads of neurodevelopmental and psychiatric disorders. *Hum Mol Genet*. 2013; 22:1960.