



GenIDA

Partizipative Plattform für klinische
Forschung zu genetisch bedingten
Formen von intellektuellen
Behinderungen, Autismus und Epilepsie

<https://genida.unistra.fr/>



Intellektuelle Behinderung mit oder ohne Manifestation von Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) und/oder Epilepsie betrifft 1 bis 2 Prozent der Bevölkerung. Es wird geschätzt, dass mehr als 50 Prozent dieser Fälle eine einzelne genetische Ursache haben (Mutation in einem Gen, Chromosomenanomalie oder Kopienzahlvariationen).

Unser Verständnis der genetischen Ursachen von Neuroentwicklungsstörungen (NES) hat sich im letzten Jahrzehnt dramatisch verbessert, nicht zuletzt durch den Einsatz der Hochdurchsatz-Sequenzierung seit 2012.

An diesen genetischen Formen von intellektueller Behinderung oder ASS sind mehr als 1000 Gene und wiederkehrende Chromosomenanomalien beteiligt. Da sie sehr selten sind und es oft nur sehr wenig zu beobachtete PatientInnen gibt, sind diese Formen in Bezug auf das klinische Spektrum, damit verbundene medizinische Probleme und den natürlichen Verlauf häufig noch unzureichend beschrieben.



So wurden beispielsweise 10 Jahre lang weltweit diagnostische und phänotypische Untersuchungen an den Familien, die vom Fragilen-X-Syndrom betroffen sind, durchgeführt (1991-2001)¹, um anhand von nur 5 ersten Fällen festzustellen, dass männliche Träger der Fragilen-X-Prämutation eine spät einsetzende neurodegenerative Störung aufweisen können². Drei weitere Jahre waren erforderlich, um Daten zur Schätzung der altersabhängigen Verbreitung der Erkrankung zu sammeln³.

Wie kann man vor diesem Hintergrund Patientenkohorten effektiv aufbauen, um ausreichende und vollständige Daten zu erhalten, mit denen sich Informationen von medizinischem Interesse für Familien und Fachkräfte ermitteln lassen?

¹Rousseau et al. 1991, ²Hagerman et al. 2001, ³Jacquemont et al. 2004

GenIDA

GenIDA* ist eine **internationale partizipative Datenbank**, die 2016 mit dem Ziel initiiert wurde, **die klinischen Manifestationen und natürlichen Verläufe dieser genetischen Formen von intellektuellen Behinderungen und/oder ASS besser zu charakterisieren**.

Ziel dieses Projekts ist es, **das Wissen über diese seltenen Erkrankungen zu beschleunigen, indem die Betroffenen, ihre Familien und die einschlägigen Verbände stärker einbezogen werden**, um **ausreichend große internationale Patientenkohorten zu schaffen**, aus denen Ärzte, Forscher und andere Fachleute **neue, medizinisch bedeutsame Daten gewinnen können**, um die Behandlung der Betroffenen zu verbessern.

GenIDA ermöglicht auch die Durchführung von Längsschnittstudien, mit denen insbesondere die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten und möglicher Verhaltensstörungen der Betroffenen verfolgt werden kann.



Sammlung von Gesundheits- und Verhaltensdaten



Statistische Analyse der Daten und Zusammenfassung der Informationen



Datenaustausch mit Patienten/Familien & Fachleuten

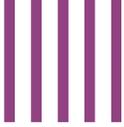


Interaktionen zwischen Patienten/Familien & Fachleuten fördern



Erstellung neuer und medizinisch relevanter Daten

Dazu werden die Betroffenen und ihre Familien gebeten, einen in sieben Sprachen verfügbaren Fragebogen zu beantworten, der sich auf die körperlichen, medizinischen, kognitiven und verhaltensbezogenen Aspekte der Erkrankung bezieht.



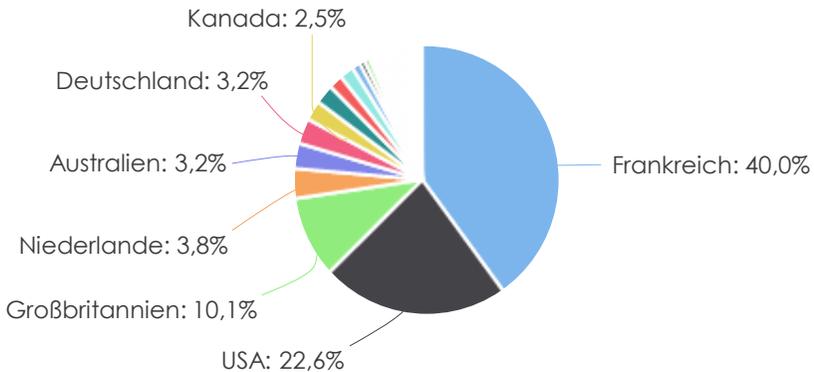
GenIDA, August 2022



> 1590 dokumentierte Patientenakten
& > 200 registrierte Fachleute (KlinikerInnen,
GenetikerInnen, usw.)



> 60 vertretene Nationalitäten:



Bestandszahlen einiger Kohorten in GenIDA:

KOHORTE	GENE / GENETISCHER DEFEKT	TEILNEHMERANZAHL
Koolen-de Vries Syndrom	<i>KANSL1</i> & 17q21.31 del.	245
Kleefstra Syndrom	<i>EHMT1</i> & 9q34.3 del.	186
Rasopathien	<i>PTPN11, BRAF, KRAS</i> , usw.	61
KBG Syndrom	<i>ANKRD11</i>	48
DDX3X	<i>DDX3X</i>	47
MED13L	<i>MED13L</i>	45
Wiedemann-Steiner Syndrom	<i>KMT2A</i>	29
DYRK1A Syndrom	<i>DYRK1A</i>	26
White-Suton Syndrom	<i>POGZ</i>	24

Art der gesammelten Daten

Eine Zusammenfassung der Daten (overview) wird automatisch für jede Kohorte erstellt (aktualisiert alle 24 Stunden).

GenIDA - Kohorte Kleefstra Syndrom (Juni 2022)



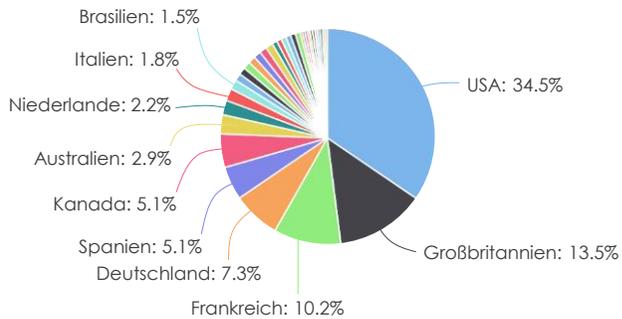
174 Teilnehmende, davon



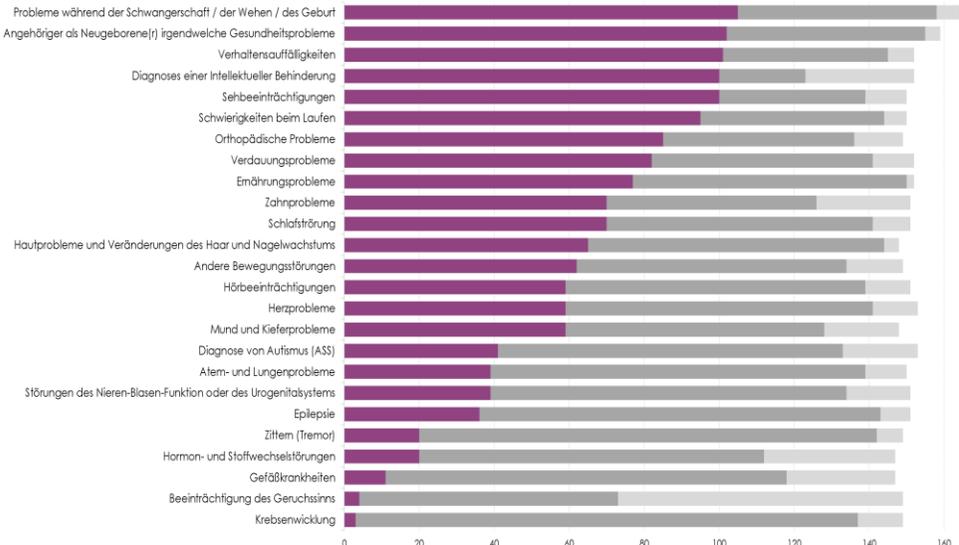
90 Frauen &



84 Männer



Overview :



● Ja ● Nein ● Ich weiß es nicht

Validierung des GenIDA-Ansatzes

Die GenIDA-Daten bestätigen im Allgemeinen die Informationen aus der wissenschaftlichen Literatur, aber sie ermöglichen auch neue Beobachtungen.

Das **Koolen-de Vries Syndrom (KdVS)** wird durch eine Deletion in 17q21.31 oder durch eine pathogenetische Variante des **KANSL1-Gens**^{4,5,6} verursacht. Die Hauptmerkmale sind intellektuelle Behinderung, Hypotonie, auffällige Gesichtszüge, unterschiedlich häufig auftretende Epilepsie, angeborene Anomalien und verschiedene neuromuskuläre und orthopädische Manifestationen.

GenIDA – KdVS Kohorte (Juni 2022)



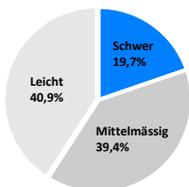
235 Teilnehmende, davon  **120 Frauen** &  **115 Männer**

195 Patienten (83%) haben die **Deletion 17q21.31**, und **40** (17%) tragen **eine pathogenetische Variante von KANSL1**.

KdVS / Atemwegsprobleme - Neue Beobachtungen:

Atemwegsprobleme werden in den Unique Guidelines erwähnt, eine Erwähnung von Lungenentzündung in Koolen et al. 2016⁶; keine Erwähnung in OMIM, GeneReviews oder Zollino et al. 2015⁷.

Schweregrad der Atemwegsprobleme berichtet in GenIDA



Atemwegsprobleme (Männer & Frauen)



Asthma, Lungenentzündungen oder andere Atemwegsinfektionen gehören zu den am häufigsten berichteten Begleiterkrankungen für KdVS in GenIDA & diese Probleme werden von vielen Familien als schwerwiegend angesehen.

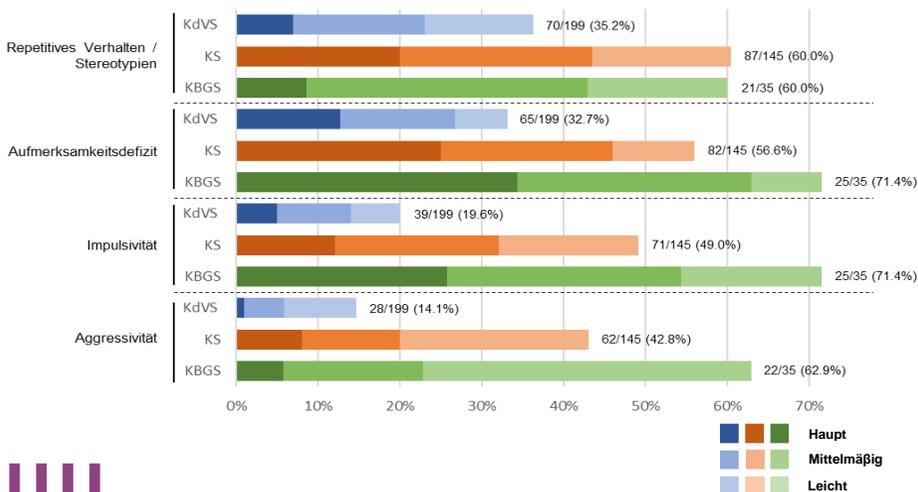
Reichhaltigkeit der offenen Antworten der Familien:

f	10.0	Until the age of 6 she had several pneumonias and bronchial problems. She has recovered and is without problems now
m	8.0	Repetitive pneumonia
m	8.0	He had asthma triggered by respiratory infections from birth to around 9 years old. This subsided as he got older and is now completely gone.
m	11.0	Re-occurring pneumonia
f	4.5	Inflammation des bronches peut être due à un reflux
f	1.0	Classée comme asthme du nourrisson après 3 épisodes de bronchiolite. Traitement au flixotide d'octobre à mars
f	21.0	Système respiratoire fragile avec bronchite et laryngites
m	3.3	Broncopneumopatia cronica, ricoverata 10/12/2010 per 13 giorni in rianimazione per insufficienza respiratoria. Successivamente bronchiti ricorrenti [...].

Koolen-de Vries, Kleefstra (KS) und KBG (KBGS) Syndrom - Verhaltensprobleme

Eine niedrigere Häufigkeit von Verhaltensproblemen wurde in GenIDA für KdVS (54%) berichtet, im Vergleich zu KS (70%) und KBGS (80%).

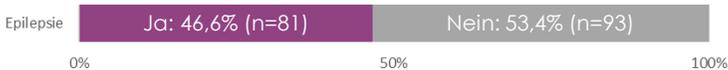
KS erzielte die höchsten Werte für repetitives Verhalten/Stereotypien, während KBGS die höchsten Werte für Aufmerksamkeitsdefizit, Impulsivität und Aggressivität erreichte :





KdVS / Epilepsie (Studie in Zusammenarbeit mit Dr. Nicole Collot, Ärztin und Expertin für Pharmakovigilanz):

Die Frequenz, die Art der Epilepsie und das Alter des Auftretens stimmen mit den zuvor veröffentlichten Daten überein⁸:



Untersuchung der **Häufigkeit der Anwendung verschiedener Antiepileptika**, ihrer wahrgenommenen Wirksamkeit und der damit verbundenen Nebenwirkungen:

	Anzahl der berichteten Verwendungen	Gute Wirksamkeit berichtet		Nebenwirkungen	
		n/gesamt	%	n/gesamt	%
Antiepileptikum					
Leviracetam	30	20/30	67%	14/30*	47%
Valproat	24	20/24	83%	10/24	42%
Oxcarbazepin	13	11/13	85%	1/13	8%
Topiramat	6	3/6	50%	2/6	27%
Carbamazepin	5	2/5	40%	3/5*	60%
Lamotrigin	5	4/5	80%	0/5	
Zonisamid	4	4/4		0/4	
Phenobarbital	3	2/3		0/3	
Lacosamid	2	2/2		0/2	
Phenytoin	2	2/2		0/2	
AKTH	1	0/1		1/1	
Vigabatrin	1	1/1		0/1	
Benzodiazepin					
Clobazam	7	6/7	86%	4/7	57%
Diazepam	4	4/4		1/4*	
Midazolam	3	3/3		0/3	
Clonazepam	2	1/2		1/2*	
Lorazepam	2	2/2		1/2	
Andere	6	2/6		0/6	

* Berichtete Hauptnebenwirkungen

Die beiden am häufigsten verwendeten Antiepileptika sind Levetiracetam und Valproat, wobei bei Valproat ein (zu überprüfender) Trend zu einer besseren Wirksamkeit und geringeren Nebenwirkungen besteht.

Oxcarbazepin wird zwar seltener verwendet, scheint aber ein gutes Profil aufzuweisen.

⁸Myers et al. 2017

Kollaborationen

GenIDA arbeitet mit zahlreichen Fachleuten in Frankreich und im Ausland zusammen, um neue Kohorten zu entwickeln und die gesammelten Daten zu untersuchen, um neue Informationen von medizinischem Interesse zu gewinnen, die eine bessere Behandlung der Patienten ermöglichen (die Liste ist nicht vollständig):

- CHU Dijon (Prof. L. Faivre-Olivier);
- CHU de Lille (Prof. J. Ghoumid, Dr. T. Smol, Dr. R. Caumes);
- Hospices Civils de Lyon (Dr. N. Chatron);
- CHU Montpellier (Prof. D. Geneviève, Dr. V. Ruault);
- APHP, Paris (Prof. A. Verloes);
- Universitätskrankenhäuser, Straßburg (Dr. A. Piton, Dr. R. Coutelle, Dr. A. de Saint-Martin, Dr. E. Schaefer usw.);
- Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Australien (Prof. A. T. Morgan);
- Royal Manchester Children's Hospital, Manchester, Großbritannien (Prof. B. Kerr);
- St Georges Hospital Medical School, London, Großbritannien (Prof. M. Patton);
- Medizinisches Zentrum der Radboud-Universität, Nijmegen, Niederlande (Prof. T. Kleefstra, Dr. D. A. Koolen, Dr. C. Ockeloen, Prof. B. B. A. de Vries);
- Kleefstra syndrome Europe Alliance & Idefine (Dr. T. Zdolšek Drakslar, Slowenien, Dr. I. Fernández-Ulbarri, Spanien/Deutschland).

Der internationale wissenschaftliche GenIDA-Rat trifft sich jährlich:





Familien, Professionelle, möchten Sie teilnehmen?



Ganz einfach > Besuchen Sie <https://genida.unistra.fr/>
von einem Computer oder Tablet aus

Das Anmeldeverfahren und der Zugang zur GenIDA-Studie werden in
diesem Video vorgestellt: <https://youtu.be/-8eJD9Chbe4>



Liebe Familien, richten Sie Ihren persönlichen Bereich ein
und lesen Sie die Einverständniserklärung. Sie können an
der GenIDA-Studie teilnehmen, indem Sie medizinische
Informationen und Informationen zur Lebensqualität des
Patienten bereitstellen und regelmäßig aktualisieren.

Eine Einverständniserklärung ist bei der Anmeldung abzugeben.
Ihre Daten werden anonymisiert und sicher gehostet.
Das Projekt ist bei der CNIL angemeldet (Nr. 1907912) und vom Ausschuss für
ethische Bewertung des INSERM - CEEI-IRB (Nr. 16-338) genehmigt.

Welches Feedback erhalten die teilnehmenden Familien?

Sobald die Anzahl der TeilnehmerInnen einer Kohorte ausreichend ist,
machen wir die anonymisierten Ergebnisse unserer Analysen
zugänglich. Je größer die Teilnehmerzahl, desto besser sind die
Qualität und der Nutzen der Ergebnisse für Familien und Fachleute
(Ärzte, Forscher usw.).

Sie haben die Möglichkeit, eine einzige PDF-Datei herunterzuladen, in
der alle Ihre Antworten zusammengefasst sind und die die
Krankenakte des Patienten ergänzen kann.



Fachleute (MedizinerInnen und ParamedizinerInnen):
Eröffnen Sie Ihren persönlichen Bereich, füllen Sie Ihr Benutzerprofil aus und wählen Sie die Kohorte(n) aus, die Sie interessieren, um an der GenIDA-Studie teilzunehmen und auf die medizinischen Daten zugreifen zu können.



Zugriff auf Funktionen zur Visualisierung der Ergebnisse unserer statistischen Analysen, entsprechend Ihren ausgewählten Kohorten.



Vollständigerer Zugang zu anonymisierten Patientenakten auf Anfrage.



Sichere Datenspeicherung und sicherer Datenaustausch unter Einhaltung der EU DSGVO und der französischen Vorschriften.

Nutzung von GenIDA, um:

- neues und medizinisch relevantes Wissen zu generieren, das zu einer Verbesserung der Patientenversorgung führen kann (wissenschaftliche Veröffentlichungen, Leitlinien usw.);
- zusätzliche spezifische Fragen an Untergruppen von Patienten zu stellen;
- Patienten für ethisch vertretbare Forschungsprojekte oder klinische Studien zu rekrutieren (vorbehaltlich der Genehmigung durch den wissenschaftlichen Beirat von GenIDA).

Bibliografie:

Burger P, Coutelle R, Strehle A, Colin F, Collot N, Koolen DA, Kleefstra T & Mandel J-L (2021). GenIDA : l'histoire naturelle et les comorbidités des troubles du neurodéveloppement d'origine génétique. **Enfance**, 3, 229-251. <https://doi.org/10.3917/enf2.213.0229>

Colin F, Burger P, Mazzucotelli T, Strehle A, Kummeling J, Collot N, Broly E, Morgan AT, Myers KA, Bloch-Zupan A, Ockeloen CW, de Vries BBA, Kleefstra T, Parrend P, Koolen DA & Mandel J-L (submitted). GenIDA, an international participatory study of medical and natural history data in genetic forms of neurodevelopmental disorders: novel observations in a large cohort of patients with Koolen-de Vries syndrome. **Genetics in medicine** (submitted)





Unsere Projektpartner

Netzwerke für seltene Krankheiten



Unsere Partner



Unsere institutionellen Partner



Französische und internationale Patientenorganisationen (nicht abschließende Liste)



Kontakt

Für weitere Informationen und Zugang zu den Daten:

E-Mail: genida@igbmc.fr

Webseite: <https://genida.unistra.fr/>

Telefon: 00 33 3 88 65 56 25



Genida International Project



@GenIDaproject



Genida project

Scannen Sie diesen QR-Code, um GenIDA zu entdecken!

