

Poster P.26.154

THREE YEARS OF THE TELETHON UNDIAGNOSED DISEASES PROGRAM: DATA AND FINDINGS

Casari G.^[1], Selicorni A.^[2], Brunetti--Pierri N.^[3], Pinelli M.*^[1], Torella A.L.^[1], Castello R.^[1], Cappuccio G.^[1], Musacchia F.^[1], Mutarelli M.^[1], Carrella D.^[1], Maitz S.^[2], Vitiello G.^[1], Fecarotta S.^[4], Leuzzi V.^[5], Scala M.^[6], Capra V.^[6], Nigro V.^[1]

^[1]Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), ^[2]ASST Lariana, Sant'Anna General Hospital, Pediatric Department, Como, ^[3]TIGEM and Università di Napoli Federico II Napoli, ^[4]Department of Translational Medicine, Section of Pediatrics, Federico II University, Naples, Italy, ^[5]Department of Human Neuroscience, Sapienza University of Rome, Rome, Italy, ^[6]Neurosurgery service, Giannina Gaslini Institute, Genoa, Italy

Three years of the Telethon Undiagnosed Diseases Program: data and findings

We present the experience of the first three years of the Telethon Undiagnosed Diseases Program (TUDP), a pilot program devoted to unsolvable pediatric patients with complex syndromes. All children with complex disorders of suspected genetic cause that have been investigated by arrayCGH and other genetic and biochemical tests with negative results, are discussed and prioritized in monthly clinical meetings. Priority has been given to most severe conditions and a long sequel of negative tests. HPO at Phenome Central is used for phenotyping. Patients may be recruited using a web form at www.telethon.it or presented by the fifteen affiliated Italian pediatric centers. From February 2016 to April 2019, 634 undiagnosed families were proposed.

One-hundred-forty-five were considered as low-priority either because a diagnosis could be possible with patient-data evaluation or the clinical manifestations were outside inclusion criteria. The selected patients were studied with trio/quartet Whole Exome Sequencing (WES) based on Agilent SureSelect and Illumina technologies. Average sequence coverage ranged between 120 and 150x with 150 x 2 read length.

Of the 489 enrolled families, 216 completed the entire diagnostic NGS workflow and final results has been provided. In 95 families (44%) the causative variants were detected and in further 32 (15%) candidate genes were identified. Among the conclusive cases, 64 resulted to be caused by de novo mutations, 20 by autosomal recessive, 10 by X-linked and one by autosomal dominant with variable expression. In 86 trios (40%) no putative causative variant was identified.

Single gene affected multiple families: DDXD3 and ASXL3 were mutated in three and AHDC, ARID1B, ASXL1, EBF3, EEF1A2, GRIN1, IRF2BPL, RARS2, and SMAD4 were mutated in two families. Only the two patients affected by SMAD4 carried the same recurring I500V variant.

Thanks to the enrolment strategy, TUDP allowed a general expansion of the gene-phenotype knowledge. Twenty-two patients showed an extended or more severe phenotype than that already described for the mutated genes and for two (CREEBP and ATP6V1B2) the phenotypes were so different that may be suspected allelic disorders. Furthermore, TUDP participated to the discovery of two new disease genes: POLR2A and DHX37. Unsolved cases are being studied by WGS or by linked read WES using 10x technology.

Tre anni di Telethon Undiagnosed Diseases Program: dati e risultati

Presentiamo l'esperienza dei primi tre anni del Telethon Undiagnosed Diseases Program (TUDP), un programma pilota dedicato a pazienti pediatriche senza diagnosi affetto da sindromi complesse. I pazienti con disturbi complessi di sospetta causa genetica che sono stati studiati tramite arrayCGH e

altri test genetici e biochimici con risultati negativi, sono discussi e prioritizzati in riunioni cliniche che vengono tenute su base mensile. I criteri di prioritizzazione si basano sulla gravità del fenotipo e la quantità di test diagnostici con esito negativo. Human Phenotype Ontology è lo strumento che viene utilizzato per la classificazione fenotipica. I pazienti possono essere reclutati utilizzando un modulo web su www.telethon.it o presentato da uno dei quindici centri pediatrici italiani affiliati. Da febbraio 2016 ad aprile 2019, sono stati discussi 634 casi con almeno un figlio affetto da una malattia di probabile origine genetica non diagnosticata.

Centoquarantacinque sono stati considerati a bassa priorità, o perché una diagnosi poteva essere possibile con la valutazione dei dati dei pazienti o le manifestazioni cliniche erano al di fuori dei criteri di inclusione. I pazienti selezionati sono stati studiati eseguendo analisi di Whole Exome Sequencing (WES) basate sulle tecnologie Agilent SureSelect e Illumina utilizzando sempre le sequenze dei genitori come confronto.

La copertura della sequenza media varia tra 120 e 150x con una lunghezza di lettura di 150 x 2.

Delle 489 famiglie arruolate, 216 hanno completato l'intero flusso di lavoro diagnostico NGS e sono stati forniti loro dei referti. In 95 famiglie (44%) sono state rilevate le varianti genetiche causative e in altri 32 (15%) sono stati identificati dei geni candidati.

Tra le diagnosi effettuate, abbiamo riscontrato 64 sindromi causate da mutazioni insorte de novo, 20 da autosomiche recessive, 10 causate da mutazioni legate all' X e una autosomica dominante ad espressione variabile.

In 86 trios (40%) non è stata identificata nessuna variante causativa putativa.

Alcuni geni sono stati trovati mutati in più di una delle famiglie analizzate: i geni DDXD3 e ASXL3 sono stati ritrovati mutati in tre famiglie mentre AHDC, ARID1B, ASXL1, EBF3, EEF1A2, GRIN1, IRF2BPL, RARS2 e SMAD4 sono stati riscontrati in due famiglie. Solo i due pazienti affetti da SMAD4 presentavano la stessa variante I500V.

Grazie alla strategia di arruolamento, TUDP ha consentito un'espansione generale delle conoscenze sulla correlazione genotipo-fenotipo. Ventidue pazienti hanno mostrato un fenotipo esteso o più grave di quello già descritto per i geni mutati e per due (CREEBP e ATP6V1B2) i fenotipi erano così diversi che potrebbero essere sospettati disturbi allelici. Inoltre, TUDP ha partecipato alla scoperta di due nuovi geni-malattia: POLR2A e DHX37. I casi irrisolti sono in fase di studio mediante WGS o mediante lettura collegata WES utilizzando la tecnologia 10x.

Malattie non diagnosticate

Malattie non diagnosticate

Coordinator: Giorgio Casari

Partners: Angelo Selicorni, Nicola Brunetti-Pierrì

Duration (N. Years): 4

Starting year: 2016

Telethon Project (nr):

GSP15001

Disease Name:

Undiagnosed Diseases

Keywords: