

Heterozygote Deletion des *BCL11B*-Gens als mögliche seltene Ursache einer kognitiven und sprachlichen Entwicklungsverzögerung mit fazialen Auffälligkeiten und Reduktion von ILC2-Zellen: Aktueller Stand und Ausblick

Corinna Hendrich¹, Jana Lentjes¹, Tim Ripperger¹, Nataliya Di Donato¹, Eva Tolosa², Davor Lessel³, Hendrik Langen⁴, Anke Katharina Bergmann¹

¹ Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Humangenetik, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover; ² Institut für Immunologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg; ³ Universitätsinstitut für Humangenetik der PMU, Landeskrankenhaus, Müllner Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg; ⁴ Kinder – und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Sozialpädiatrisches Zentrum Hannover, Janusz-Korczak-Allee 8, 30173 Hannover

Hintergrund

- ***BCL11B*-assoziierter Phänotyp:** Entwicklungsstörungssyndrom, sprachliche & kognitive Beeinträchtigung, faziale Auffälligkeiten, charakteristische Reduktion von ILC2-Zellen (innate lymphoid cells), Immundefizienz (IDDSFTA; intellectual developmental disorder with speech delay, dysmorphic facies and T-cell abnormalities)
- **Genotypen des *BCL11B*-Gens in 14q32.2:** heterozygote missense-, frameshift-, splice-site-, nonsense- & strukturelle Varianten
- **Fragestellung:** Sind heterozygote Deletionen von *BCL11B* ebenfalls als pathogen zu klassifizieren?

BCL11B

- Transkriptionsfaktor
- relevante DNA-Bindungsdomäne in Exon 4 von 4 kodiert
- Expression: u.a. cerebraler Kortex & Thymus
- bedingt die Differenzierung von Type 2 innate lymphoid cells (ILC2s), T-Lymphozyten und NK-Zellen

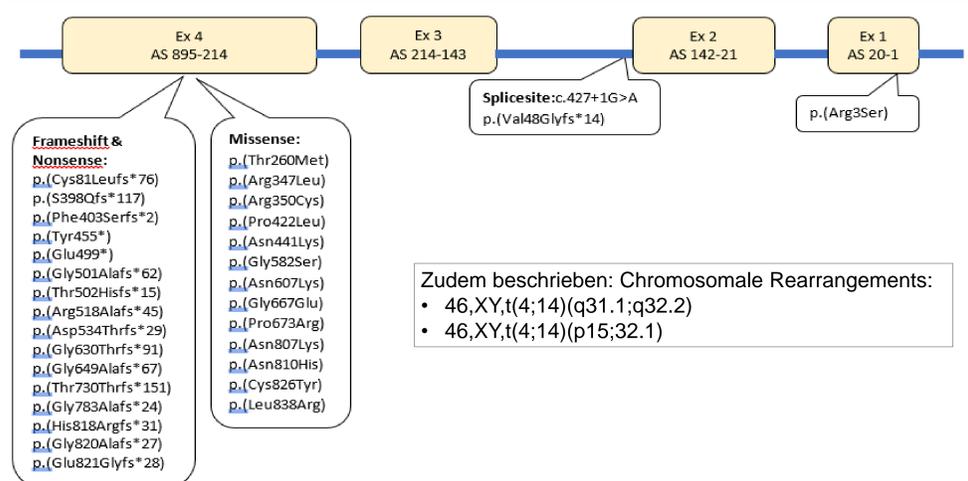
Fallbeschreibung

- 10j. Junge gesunder & nicht konsanguiner Eltern; keine Geschwister
- Globale, sprachlich betonte Entwicklungsverzögerung
- Hypertelorismus, langes, flaches Philtrum, schmale Oberlippe; Oligodontie, Hyperopie, Astigmatismus & Strabismus
- Rezidivierende Pneumonien & fieberhafte Infekte
- Immunologisch: **Nahezu vollständige Depletion der ILC2-Zellen**

Fazialer Phänotyp

Bilder des Kindes

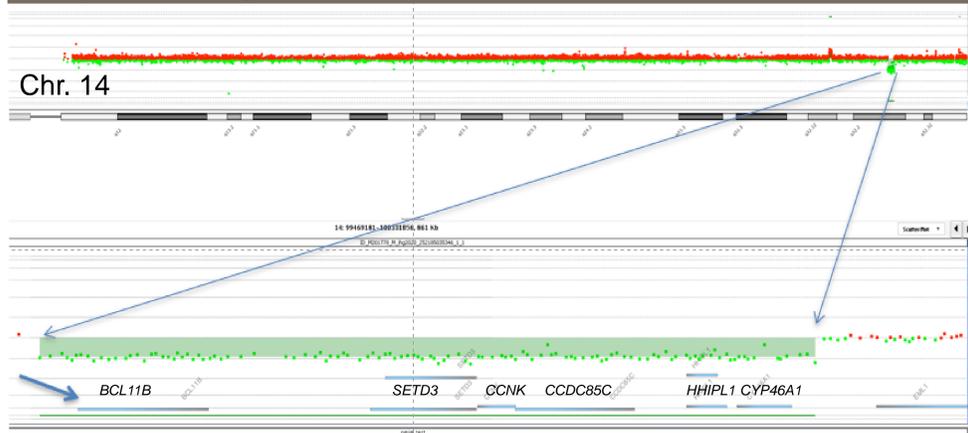
Bisher beschriebene *BCL11B*-Varianten (u.a. Lessel et al.¹)



Genetische Diagnostik

- 46,XY
- array-CGH: 14q32.2(99605922_100212082)x1, heterozygote *de novo* Deletion in 14q32.2, ca. 606 kb, inkl. *BCL11B*, *SETD3*, *CCNK*, *CCDC85C*, *HHIPL1*, *CYP46A1*
- **Deletion aktuell: Variante unklarer Signifikanz (VUS)** aufgrund fehlender funktioneller Daten
- Whole Exome-Sequenzierung unauffällig

array CGH-Ergebnis



Herausforderung

- **Heterozygote Deletionen inkl. *BCL11B* vergleichbarer Größe bisher bei 3 Pat. als nicht kausal eingeordnet (Fan et al.²): Warum?** Deletion von Exon 4 auch bei ca. 3% der Allgemeinbevölkerung nachweisbar. Somit scheint der heterozygote Verlust der relevanten Proteindomäne nicht pathogen zu sein.
- **ABER:** Phänotypische Ähnlichkeiten unseres Patienten mit den in der Literatur beschriebenen Patienten, die Einzelnukleotidvarianten tragen; **insbesondere bzgl. des hochspezifischen Immunphänotyps**, fazialer Dysmorphien & Entwicklungsverzögerung
- Kein Nachweis von Ex4-Deletionen in unseren inhouse-Datenbanken
- Varianten in Exon 1 und 2 sind als pathogen beschrieben. **Daher postulieren wir eine funktionelle Relevanz dieser Genabschnitte in Hinblick auf dort lokalisierte Enhancersites und somit die Pathogenität der vollständigen Gen-Deletion**
- **Ausblick: Identifikation weiterer Patienten & funktionelle Analysen**

Klinische Konsequenzen bei Nachweis der Pathogenität

- Die Bestätigung der Pathogenität von *BCL11B*-Deletionen ermöglicht eine genotypische Erweiterung des IDDSFTA-Spektrums mit möglichen klinischen Konsequenzen für die weitere Surveillance dieser Patienten in Hinblick auf immunologische bzw. hämatologische Folgeerkrankungen.
- Erweiterung des *BCL11B*-assozierten Genotyp-Spektrums