

Paper of the month, November 2018

Assessing the gene–disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework

Grant AR, Cushman BJ, Cavé H, Dillon MW, Gelb BD, Gripp KW, Lee JA, Mason-Suares H, Rauen KA, Tartaglia M, Vincent LM, Zenker M.

Hum Mutat. 2018 Nov;39(11):1485-1493. doi: 10.1002/humu.23624.

Die RASopathien sind eine Gruppe von klinisch überlappenden Erkrankungen, die durch Mutationen in Komponenten des RAS-Signalwegs verursacht werden. Zu den RASopathien gehören das Noonan-Syndrom mit seinen Untertypen, das CFC- und das Costello-Syndrom. Diese klinischen Entitäten unterscheiden sich in ihrer Prognose und individuellen Risikoprofilen. Seit 2001 sind Mutationen in immer neuen Genen als Ursache von RASopathien beschrieben worden, zum Teil nur bei wenigen betroffenen Individuen. Manche Gene wurden mit unterschiedlichen Syndromen aus der Gruppe assoziiert, was Fragen der Genotyp-Phänotyp-Korrelation aufwirft.

Die vorliegende Arbeit ist das Ergebnis einer Kooperation mehrerer internationaler RASopathie-Spezialisten (ClinGen RASopathy Expert Panel). Mit Hilfe eines standardisierten Bewertungssystems (ClinGen Gene Curation Standard Operating Procedures) wurden für alle RASopathien publizierte Gen-Phänotyp-Assoziationen zusammen mit eigenen unpublizierten Daten der Kooperationspartner ausgewertet und ihre Evidenz klassifiziert. Die systematische Analyse zeigt auf, dass für einige wenige publizierte RASopathie-Gene (z.B. A2ML1, RASA2) bislang noch eine unzureichende Evidenz vorliegt, dass diese wirklich für ein Noonan-Syndrom oder eine verwandte Erkrankung verantwortlich sein können. Weiterhin gibt es für einige Gene Assoziationen mit mehr als einer Entität aus der Gruppe (z.B. Noonan- und CFC-Syndrom für BRAF oder Noonan- und LEOPARD-Syndrom für PTPN11). In manchen Fällen (z.B. PTPN11) gibt es klare Beziehungen bestimmter Genotypen zu spezifischen Syndromen, für andere sind die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen weniger klar. Diese Zusammenhänge stellen eine wichtige Grundlage für eine neue Nosologie der RASopathien dar. Die standardisierte Analyse der Evidenz für Gen-Erkrankungs-Assoziationen stellt in dieser Arbeit erstmals eine objektivierbare Grundlage her, die auch für andere klinisch und genetisch heterogene Erkrankungsgruppen exemplarisch ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit, auch wenn sie nur eine Momentaufnahme darstellen, liefern einen wichtigen Beitrag für eine präzisere Zuordnung von Genveränderungen zu bestimmten Entitäten innerhalb der RASopathien. In einem Zeitalter, in dem immer häufiger Diagnosen durch breite genetische Screeningverfahren bei immer jüngeren Patienten gestellt werden, schafft diese Arbeit eine Anleitung zur besseren klinischen Interpretation der Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen hinsichtlich RASopathien.

Kommentar von:

Martin Zenker, Magdeburg

Paper of the month, November 2018

Assessing the gene–disease association of 19 genes with the RASopathies using the ClinGen gene curation framework

Grant AR, Cushman BJ, Cavé H, Dillon MW, Gelb BD, Gripp KW, Lee JA, Mason-Suares H, Rauen KA, Tartaglia M, Vincent LM, Zenker M.

Hum Mutat. 2018 Nov;39(11):1485-1493. doi: 10.1002/humu.23624.

RASopathies constitute a group of clinically overlapping diseases having in common the causation by mutations in components of the RAS signalling pathway. Noonan syndrome with its variant types, CFC and Costello syndromes are known members of the RASopathies. These clinical entities differ in their prognosis and individual risk profiles. Since 2001, mutations in an increasing number of genes have been identified as causative for RASopathies, some of them are found to be mutated in only very few patients. Several genes have been associated with more than one syndrome of the group, thus raising questions about genotype phenotype correlations.

The present work is the result of a collaboration of international experts in the field (ClinGen RASopathy Expert Panel). Using a standardized system for evaluating gene-disease associations (ClinGen Gene Curation Standard Operating Procedures), published associations were evaluated together with unpublished data provided by the partners. The systematic analysis revealed that for some of the published RASopathy genes (e.g. A2ML1, RASA2) the current evidence for their association with Noonan syndrome or a related disease is still weak. Moreover, for a number of genes more than one associated phenotype has been reported and was evaluated (e.g. association of Noonan and CFC syndromes with BRAF or of Noonan and LEOPARD syndromes with PTPN11). For some genes (e.g. PTPN11) there are well-founded relations between distinct genotypes and specific syndromes, while for others genotype phenotype correlations these are less clear. These insights are an important basis for an updated nosology for RASopathies. The standardized analysis of the evidence level for gene-disease associations reported here provides for the first time a more objective basis for classification and may also be applied for other clinically and genetically heterogeneous disorders.

The results of this work, though being just a snapshot, represent an important contribution for a more precise assignment of genetic variations to distinct clinical entities within the group or RASopathies. In an era when diagnostic genetic testing is increasingly using broad mutation screening approaches (exome and genome sequencing) in patients that are even younger at the time of genetic testing, the present work provides guidance for better clinical interpretation of molecular test results concerning RASopathies.

Comment by

Martin Zenker, Magdeburg