

## Paper of the month, Februar 2019

### **Pathogenic variants in USP cause a neurodevelopmental disorder with speech delays, altered behavior, and neurologic anomalies**

Fountain MD, Oleson DS, Rech ME, Segebrecht L, Hunter JV, McCarthy JM, Lupo PJ, Holtgrewe M, Moran R, Rosenfeld JA, Isidor B, Le Caignec C, Saenz MS, Pedersen RC, Morgan TM, Pfothner JP, Xia F, Bi W, Kang SL, Patel A, Krantz ID, Raible SE, Smith W, Cristian I, Torti E, Juusola J, Millan F, Wentzensen IM, Person RE, Küry S, Bézieau S, Uguen K, Férec C, Munnich A, van Haelst M, Lichtenbelt KD, van Gassen K, Hagelstrom T, Chawla A, Perry DL, Taft RJ, Jones M, Masser-Frye D, Dymant D, Venkateswaran S, Li C, Escobar LF, Horn D, Spillmann RC, Peña L, Wierzba J, Strom TM, Parenti I, Kaiser FJ, Ehmke N, Schaaf CP

2019 Genet Med. 2019 doi: 10.1038/s41436-019-0433-1. [Epub ahead of print]

---

Entwicklungsstörungen sind genetisch sehr heterogen. Die Aufklärung der zugrundeliegenden Mutationen erlaubt, neue Krankheitsbilder zu beschreiben und stellt die Grundlage für das pathophysiologische Verständnis dar und für die Erforschung von möglichen Therapien. Aufbauend auf die zuvor erfolgte Erstbeschreibung heterozygoter USP7-Mutationen in sieben Patienten mit Entwicklungsstörung beschreiben die Autoren nun eine Serie von 16 weiteren Patienten, bei denen sie mittels Genomsequenzierung und Mikroarrayanalysen Mutationen im USP7-Gen identifizierten. Alle Mutationen waren neu entstanden und lagen in einer Kopie vor, was den vermuteten molekularen Mechanismus der Haploinsuffizienz bestätigte.

USP7 kodiert für eine Protease, die Ubiquitinketten von Proteinen abspalten kann und Teil des MAGEL2/TRIM27-Ubiquitin-Ligase-Komplexes ist. Über diese Funktion ist USP7 an verschiedenen zellulären Mechanismen beteiligt, zu denen DNA-Reparatur, Transkription und das endosomale Protein-Recycling zählen.

Eine systematische Analyse der klinischen Merkmale dieser Patienten erlaubte auch im Vergleich zu den vorbeschriebenen Patienten die detailliertere Beschreibung eines klinisch wiedererkennbaren Syndroms. Als charakteristisch wurden dabei eine allgemeine Entwicklungsverzögerung bzw. Intelligenzminderung, Hypotonie, Augenanomalien, Ernährungsschwierigkeiten, gastroösophagealer Reflux, Verhaltensauffälligkeiten und Autismusspektrums-Erkrankungen gefunden. Darüber hinaus zeigten sich weitere spezifische Merkmale wie eine Sprachentwicklungsverzögerung und im MRT nachweisbare Gehirnfehlbildungen. Die klinische Manifestation scheint unabhängig von der Art der Mutation zu sein.

Die Identifikation eines weiteren Gens für Entwicklungsstörungen und die Charakterisierung des klinischen Syndroms bestätigen die Bedeutung des MAGEL2/TRIM27-Ubiquitin-Ligase-Komplexes für die Entwicklung und sind ein Beitrag zur Verbesserung der Versorgung der Betroffenen und deren Familien.

---

**Kommentar von:** Prof. Frank Kaiser, [frank.kaiser@uksh.de](mailto:frank.kaiser@uksh.de)

## Paper of the month, February 2019

### Pathogenic variants in USP cause a neurodevelopmental disorder with speech delays, altered behavior, and neurologic anomalies

Fountain MD, Oleson DS, Rech ME, Segebrecht L, Hunter JV, McCarthy JM, Lupo PJ, Holtgrewe M, Moran R, Rosenfeld JA, Isidor B, Le Caignec C, Saenz MS, Pedersen RC, Morgan TM, Pfothner JP, Xia F, Bi W, Kang SL, Patel A, Krantz ID, Raible SE, Smith W, Cristian I, Torti E, Jussola J, Millan F, Wentzensen IM, Person RE, Küry S, Bézieau S, Uguen K, Férec C, Munnich A, van Haelst M, Lichtenbelt KD, van Gassen K, Hagelstrom T, Chawla A, Perry DL, Taft RJ, Jones M, Masser-Frye D, Dymant D, Venkateswaran S, Li C, Escobar LF, Horn D, Spillmann RC, Peña L, Wierzbica J, Strom TM, Parenti I, Kaiser FJ, Ehmke N, Schaaf CP

Genet Med. 2019 doi: 10.1038/s41436-019-0433-1. [Epub ahead of print]

---

Developmental disorders are genetically very heterogeneous. Elucidation of the underlying mutations allows description of new clinical entities and provides the basis for the pathophysiological understanding and development of putative future therapies. In addition to the previous description of heterozygous *USP7* mutations in seven patients with neurodevelopmental phenotypes, the authors describe a series of 16 additional patients with variants in the *USP7* gene by applying genome or exome sequencing as well as chromosome microarray analyses. All variants were *de novo* and affect only one gene copy, further supporting haploinsufficiency as molecular mechanism.

*USP7* encodes a deubiquitinating enzyme that is an integral component of the MAGEL2/TRIM27 ubiquitin ligase complex. By this, *USP7* is involved in various cellular mechanisms such as DNA repair, transcription and endosomal protein recycling.

Systematic analysis of clinical features of the 16 patients in comparison with the patients described before, allowed a detailed description of a clinically recognisable syndrome.

Characteristic clinical features include developmental delay or rather intellectual disability, hypotonia, eye anomalies, feeding difficulties, gastroesophageal reflux disease, behavioural anomalies, and autism spectrum disorders. In addition, more specific features such as speech delay and MRI detectable brain malformations were identified. Clinical manifestation seems to be independent of mutation type and position.

The identification of an additional gene involved in developmental delay as well as the characterization of a clinical syndrome confirm the impact of the MAGEL2/TRIM27 ubiquitin ligase complex in neurodevelopment and, therefore, contribute to an improvement of patient care and counseling.

---

Comment by: Prof. Frank Kaiser, [frank.kaiser@uksh.de](mailto:frank.kaiser@uksh.de)