



GenIDA

Plataforma participativa de investigación
clínica sobre genes y anomalías
cromosómicas implicados en trastornos
genéticos de discapacidad intelectual,
autismo y epilepsia

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



La discapacidad intelectual (DI) con o sin manifestaciones de trastornos del espectro autista (TEA) y/o epilepsia afecta al 1-2% de la población, y se estima que más del 50% de estos casos tienen una única causa genética (mutación en un gen, anomalía cromosómica o variación del número de copias / VNC).

Nuestra comprensión de las causas genéticas de los trastornos del neurodesarrollo (TND) ha avanzado enormemente en la última década, sobre todo gracias al uso de la secuenciación de alto rendimiento desde 2012.

Más de 1.000 genes y anomalías cromosómicas recurrentes están implicados en los trastornos genéticos de DI o TEA, que a menudo permanecen insuficientemente descritas en términos de espectro clínico, problemas médicos asociados e historia natural, debido a su rareza y al número a menudo limitado de pacientes observados.



Por ejemplo, se necesitaron 10 años de estudio diagnóstico y fenotípico de las familias afectadas por el síndrome del cromosoma X frágil en todo el mundo (1991-2001)¹ para establecer, a partir de sólo 5 casos iniciales, que los hombres portadores de la premutación del cromosoma X frágil pueden presentar un trastorno neurodegenerativo de aparición tardía², y se necesitaron otros 3 años para recopilar datos que permitieran estimar la penetrancia de la enfermedad en función de la edad³.

En este contexto, ¿cómo se pueden construir cohortes de pacientes de forma eficiente para obtener datos suficientes y completos que permitan identificar la información de interés médico para las familias y los profesionales?

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

GenIDA

GenIDA* es una **plataforma internacional participativa** iniciada en 2016, para **caracterizar mejor las manifestaciones clínicas y las historias naturales de estos trastornos genéticos**.

El objetivo de este proyecto es **acelerar el conocimiento de estas enfermedades raras** reforzando la **participación de las personas afectadas, sus familias y las asociaciones correspondientes** con el fin de **crear cohortes internacionales de pacientes de dimensiones suficientes** para que los médicos, investigadores y otros profesionales puedan **extraer nuevos datos de importancia médica** para mejorar la atención de las personas afectadas.

GenIDA también permite realizar estudios longitudinales, en particular para seguir la evolución de las capacidades cognitivas y los posibles problemas de comportamiento de las personas afectadas.



Recogida de datos sanitarios y de comportamiento



Análisis estadístico de los datos y síntesis de la información



Compartir datos con los pacientes/familias y profesionales

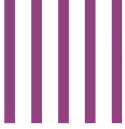


Promover la interacción entre pacientes/familias y profesionales



Generación de datos nuevos y médicamente significativos

Para ello, se pide a las personas afectadas y a sus familias que respondan a un cuestionario estructurado, disponible en 7 idiomas, que abarca aspectos físicos, médicos, cognitivos y conductuales de la enfermedad.



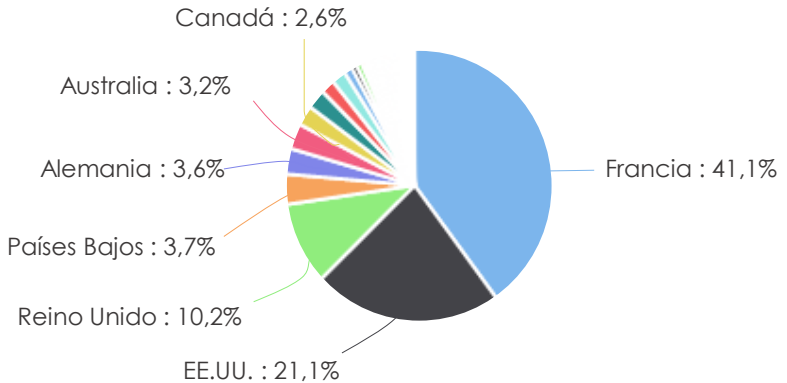
GenIDA, Junio 2022



> 1490 registros de pacientes completados
& > 200 profesionales (clínicos, genetistas, etc.) inscritos



> 60 nacionalidades representadas:



Cohortes seleccionados en GenIDA:

| COHORTE | GEN / DEFECTO GENÉTICO | NÚM. DE PARTICIPANTES |
|-------------------------------|--|-----------------------|
| Síndrome de Koolen-de Vries | <i>KANSL1</i> & del. 17q21.31 | 245 |
| Síndrome de Kleefstra | <i>EHMT1</i> & del. 9q34.3 | 174 |
| Rasopatías | <i>PTPN11</i> , <i>BRAF</i> , <i>KRAS</i> , etc. | 60 |
| DDX3X | <i>DDX3X</i> | 45 |
| Síndrome KBG | <i>ANKRD11</i> | 43 |
| MED13L | <i>MED13L</i> | 43 |
| Síndrome DYRK1A | <i>DYRK1A</i> | 23 |
| Síndrome de Wiedemann-Steiner | <i>KMT2A</i> | 22 |
| Síndrome de White-Sutton | <i>POGZ</i> | 17 |

Tipo de datos recogidos

Se genera automáticamente un resumen de los datos para cada cohorte (actualizado cada 24 horas).

GenIDA - Cohorte del síndrome de Kleefstra (Junio 2022)



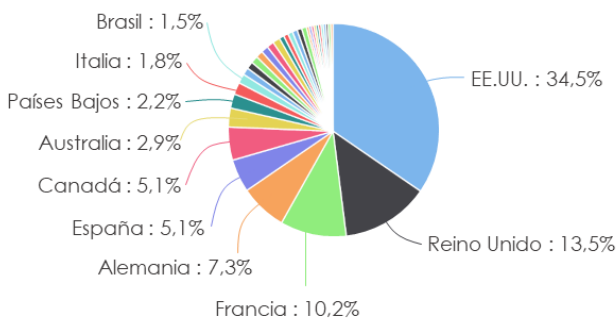
174 participantes, entre ellos



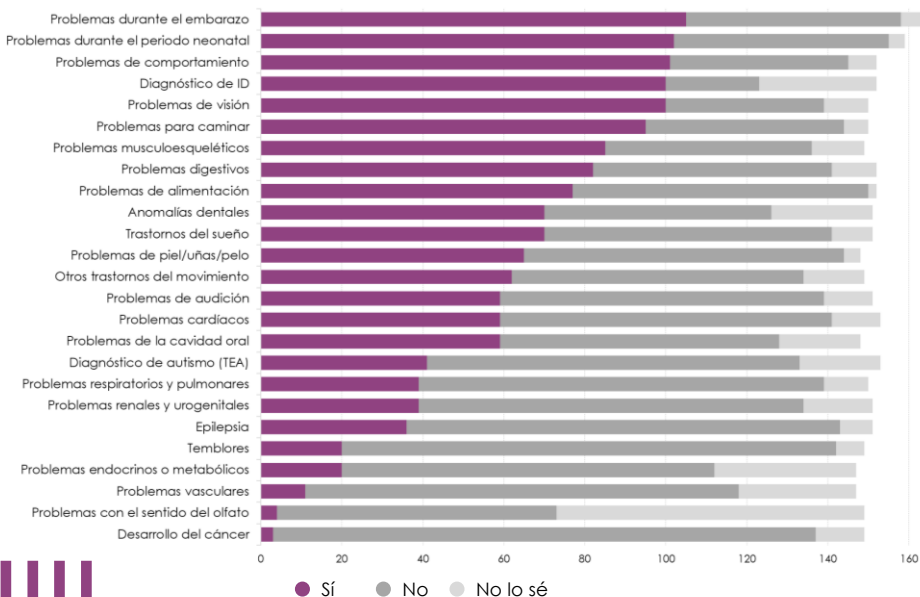
90 mujeres &



84 hombres



Visión general:





Validación del método GenIDA

Los datos de GenIDA confirman, en general, los datos de la bibliografía, pero también permiten realizar nuevas observaciones.

El **síndrome de Koolen-de Vries (SKdV)** está causado por una deleción en 17q21.31 o por una variante patogénica del gen *KANSL1*^{4,5,6}. Las principales características son la discapacidad intelectual, la hipotonía, los caracteres faciales sugestivos, la frecuencia variable de epilepsia, las anomalías congénitas y diversas manifestaciones neuromusculares y ortopédicas.

GenIDA - Cohorte KdVS (Junio 2022)



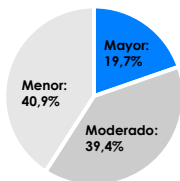
235 participantes, entre ellos  **120 mujeres** &  **115 hombres**

195 pacientes (83 %) tienen la **deleción 17q21.31**, y **40** (17%) son portadores de una **variante patogénica de KANSL1**.

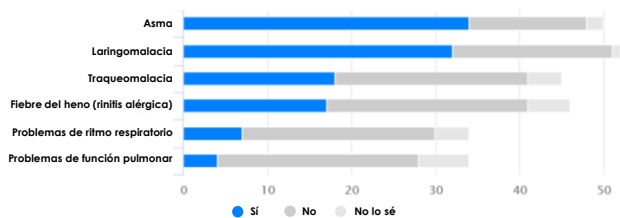
SKdV / Problemas respiratorios - Nuevas observaciones:

Problemas respiratorios mencionados en las directrices de Unique y una mención a la neumonía en Koolen et al. 2016⁴; ninguna mención en OMIM, GeneReviews o Zollino et al. 2015⁷.

Gravedad de los problemas respiratorios reportados en GenIDA



Problemas respiratorios (hombres y mujeres)



El asma y la neumonía u otras infecciones respiratorias se encuentran entre las comorbilidades más reportadas para el SKdV en GenIDA y estos problemas son considerados importantes por muchas familias.

⁴Koolen et al. 2006, ⁵Koolen et al. 2012, ⁶Koolen et al. 2016, ⁷Zollino et al. 2015

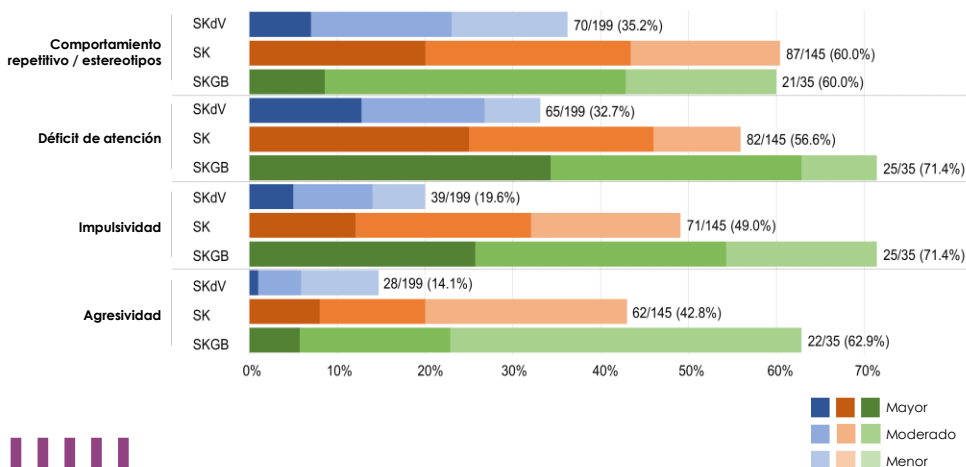
Riqueza de las respuestas abiertas de las familias:

| | | |
|---|------|--|
| 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 [...]. |

Síndromes de Koolen-de Vries (SKdV), Kleefstra (SK) y KBG (SKBG) - Problemas de comportamiento

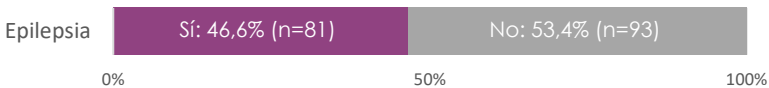
En GenIDA se informó de una menor frecuencia de problemas de comportamiento para el SKdV (54%), en comparación con el SK (70%) y el SKBG (80%).

El SK obtuvo la puntuación más alta en comportamiento repetitivo/estereotipia, mientras que el SKBG obtuvo las puntuaciones más altas en déficit de atención:



SKdV / Epilepsia (estudio realizado en colaboración con la Dra. Nicole Collot, médico experto en farmacovigilancia):

La frecuencia, el tipo de epilepsia y la edad de inicio coinciden con los datos publicados anteriormente⁸:



Estudio de la frecuencia de uso de diferentes fármacos antiepilépticos, su eficacia percibida y los efectos secundarios asociados:

| | Número de usos notificados | Buena eficacia reportada | | Efectos secundarios | |
|------------------------|----------------------------|--------------------------|-----|---------------------|-----|
| | | n/total | % | n/total | % |
| Antiepilépticos | | | | | |
| Levetiracetam | 30 | 20/30 | 67% | 14/30 * | 47% |
| Valproato | 24 | 20/24 | 83% | 10/24 | 42% |
| Oxcarbazepina | 13 | 11/13 | 85% | 1/13 | 8% |
| Topiramate | 6 | 3/6 | 50% | 2/6 | 27% |
| Carbamazepina | 5 | 2/5 | 40% | 3/5 * | 60% |
| Lamotrigina | 5 | 4/5 | 80% | 0/5 | |
| Zonisamida | 4 | 4/4 | | 0/4 | |
| Fenobarbital | 3 | 2/3 | | 0/3 | |
| Lacosamida | 2 | 2/2 | | 0/2 | |
| Fenitoína | 2 | 2/2 | | 0/2 | |
| ACTH | 1 | 0/1 | | 1/1 | |
| Vigabatrin | 1 | 1/1 | | 0/1 | |
| Benzodiazepinas | | | | | |
| 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 | |
| Otros | 6 | 2/6 | | 0/6 | |

* Efectos secundarios importantes reportados

Los dos antiepilépticos más utilizados son el Levetiracetam y el Valproato, con una tendencia (a verificar) hacia una mejor eficacia y menores efectos adversos para el Valproato.

La Oxcarbazepina, aunque menos utilizada, parece tener un buen perfil.

Colaboraciones

GenIDA colabora con numerosos profesionales, tanto en Francia como en el extranjero, para desarrollar nuevas cohortes y estudiar los datos así recogidos con el fin de obtener nueva información de interés médico que permita una mejor atención a los pacientes (lista no exhaustiva):

- Hospital Universitario de Dijon (Pr L. Faivre-Olivier);
- Hospital Universitario de Lille (Pr J. Ghoumid, Dr T. Smol, Dr R. Caumes);
- Hospices Civils de Lyon (Dr. N. Chatron);
- Hospital Universitario de Montpellier (Pr D. Geneviève, Dr V. Ruault) ;
- APHP, Paris (Pr A. Verloes);
- Hospitales Universitarios de Estrasburgo (Dr A. Piton, Dr R. Coutelle, Dr A. de Saint-Martin, Dr E. Schaefer, etc.);
- Instituto de Investigación Infantil Murdoch, Melbourne, Australia (Pr A. T. Morgan);
- Manchester Hospital Infantil Real, Manchester, Reino Unido (Pr B. Kerr);
- Escuela de Medicina del Hospital St Georges, London, Reino Unido (Pr M. Patton);
- Centro Médico de la Universidad de Radboud, Nijmegen, Países Bajos (Pr T. Kleefstra, Dr D. A. Koolen, Dr C. Ockeloen, Pr B. B. A. de Vries);
- Kleefstra syndrome Europe Alliance & IDefine (Dr T. Zdolšek Draksler, Eslovenia, y Dr I. Fernández-Ulbarri, España/Alemania).

El Consejo Científico Internacional de GenIDA se reúne anualmente:



2º Consejo Asesor Científico de GenIDA, ESHG Copenhague, junio 2017.

Familias, profesionales, ¿quieren participar?



Nada más fácil > Ir a <https://genida.unistra.fr/>
desde un ordenador o una tablet

El procedimiento de inscripción y el acceso al estudio GenIDA se presentan en este vídeo: <https://youtu.be/-8eJD9Chbe4>



Familias, crean su espacio personal y leen el formulario de consentimiento para poder participar en el estudio GenIDA proporcionando y actualizando regularmente la información médica y de calidad de vida del paciente.

El consentimiento debe darse en el momento de la inscripción.

Sus datos se anonimizan y se alojan de forma segura.

Proyecto declarado a la CNIL (nº1907912) y aprobado por el Comité de Evaluación Ética del INSERM - CEEI-IRB (nº16-338).

¿Cuál es el beneficio para las familias participantes?

En cuanto el número de participantes de una cohorte es suficiente, ponemos a disposición los resultados anonimizados de nuestros análisis. *Cuanto mayor sea el número de participantes, mayor será la calidad y la utilidad de los resultados para las familias y los profesionales (médicos, investigadores, etc.).*

Tiene la posibilidad de descargar un único PDF con todas sus respuestas, que puede añadirse al archivo médico del paciente.



Profesionales (médicos y paramédicos), cree su espacio, complete su perfil y seleccione su(s) cohorte(s) de interés para participar en el estudio GenIDA y acceder a los datos médicos recogidos.



Acceso a las visualizaciones de los resultados de nuestros análisis estadísticos, según sus cohortes de interés.



Acceso más completo a los historiales anónimos de los pacientes que lo soliciten.



Almacenamiento e intercambio de datos seguros de acuerdo con el RGPD y la normativa francesa.

Utilice GenIDA para:

- generar conocimientos nuevos y médicamente significativos que puedan traducirse en un mejor manejo de los pacientes (publicaciones científicas, recomendaciones / directrices, etc.);
- presentar preguntas específicas adicionales a subconjuntos de pacientes;
- reclutar pacientes para proyectos de investigación o estudios clínicos aprobados éticamente (sujeto a la aprobación del Consejo Científico Asesor de GenIDA).

Bibliografía:

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>

Coutelle R, Boedec M, Vermeulen K, Kummeling J, Koolen DA, Kleefstra T, Fournier C, Colin F, Strehle A, Geneviève D, Burger P & Mandel J-L (2022). The impact of lockdown on young people with genetic neurodevelopmental disabilities: A study with the international participatory database GenIDA. **BMC Psychiatry** (in press).

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**.





Nuestros socios

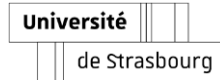
Redes sanitarias de Enfermedades Raras



Nuestros socios



Nuestros socios institucionales



Asociaciones de pacientes francesas e internacionales (lista no exhaustiva)



Contactos

Para más detalles y para acceder a los datos:

Email: genida@igbmc.fr

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

Teléfono: 00 33 3 88 65 56 25



Genida International Project



@GenIDaproject



Genida project

Escanee este código QR para descubrir GENIDA

