



DYNC1H1-assoziierte Erkrankungen

Ansprechpartner:

PD Dr. Hormos Dafsari – Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Köln & Max-Planck-Institute for Biology of Ageing, hormos.dafsari@uk-koeln.de
Birk Möller – Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Universitätsklinik Köln, birk.moeller@uk-koeln.de

Ziel der Studie:

Mit dieser Studie möchten wir den natürlichen Krankheitsverlauf von Patienten mit *DYNC1H1*-assoziiertem Erkrankungsbild erfassen (Möller et al., 2024; 2025). Die Arbeit zu Genotyp-Phänotyp Korrelationen sowie Phänotyp-Expansionen soll als Grundlage für eventuelle Therapieentscheidungen in der Zukunft sowie die informierte Beratung betroffener Familien dienen.

Hintergrund:

Das zytoplasmatische Dynein 1 ist ein essentieller Mikrotubuli-assoziiierter Motorkomplex für intrazellulären Transport und zelluläre Organisation (Becker et al., 2020). Die schwere Kette *DYNC1H1* bildet dessen funktionelles Zentrum. Heterozygote pathogene Varianten in *DYNC1H1* sind mit einem Spektrum neurologischer Erkrankungen assoziiert, das primär neuromuskuläre Störungen (Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 2O, spinale Muskelatrophie der unteren Extremitäten) und neurologische Entwicklungsstörungen (z. B. kortikale Fehlbildungen, Epilepsie, intellektuelle Beeinträchtigung) umfasst (Dafsari et al., 2021). Die neuromuskulären Phänotypen zeigen meist eine primär distale Muskelschwäche, Hypo- oder Areflexie und Gangstörungen; die Entwicklungsstörungen beinhalten zusätzlich ZNS-Manifestationen wie Bewegungsstörungen. Trotz ubiquitärer Expression von *DYNC1H1* ist die selektive Manifestation unklar. Jüngste Studien erweitern das Spektrum zu einem lebenslangen Kontinuum im Rahmen der Dyneinopathien mit altersabhängigen Krankheitsprogressionen (Möller et al., 2025).

Einschlusskriterien:

- Klinischer Verdacht oder gesicherte Diagnose einer ***DYNC1H1*-assoziierten Erkrankung** mit folgenden phänotypischen Hinweisen
 - Globale/isolierte Entwicklungsstörungen, Entwicklungsregression
 - Hirnfehlbildungen, Epilepsie, zentrale Bewegungsstörungen
 - Verhaltensauffälligkeiten (z.B. ADHS, Autismus-Spektrum-Störung)
 - Muskuläre Hyptonie, Muskelschwäche/ atrophie, Hyporeflexie
 - Skelettdeformationen (z.B. Fußdeformitäten, Hüft dysplasie, Skoliose)
 - Mikrozephalie, kraniofaziale Dysmorphie
 - Dysautonomie (z.B. gastrointestinale Dysmotilität)
 - Augenbeteiligung (z.B. kongenitaler Katarakt)
- **Nachweis von (wahrscheinlich) pathogener Variante in *DYNC1H1***

Logistik für meldende Ärzte und teilnehmende Familien:

Die Studie beinhaltet die Erhebung von klinischen und genetischen Daten mittels eines Fragebogens, der durch die betreuenden Ärzte ausgefüllt wird. Die Einverständnis der Eltern setzen wir für die Teilnahme voraus, bei Bedarf kann unsere Einwilligungserklärung angefragt werden. Bei Rückfragen sind wir jederzeit erreichbar.

Ethikvotum: Kennnummer 20-1711, Ethikkommission Medizinische Fakultät Universität zu Köln. Keine berufsrechtlichen oder ethischen Bedenken.

Literatur:

Möller B, [...], Dafsari HS. *DYNC1H1*-Related Disorders. 2024. In: GeneReviews® [Internet]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38513047/>
Möller B, [...], Dafsari HS. The expanding clinical and genetic spectrum of *DYNC1H1*-related disorders. Brain. 2025 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38848546/>
Becker LL, Dafsari HS, et al. The clinical-phenotype continuum in *DYNC1H1*-related disorders-genomic profiling and proposal for a novel classification. J Hum Genet. 2020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788638/>
Dafsari HS, et al. Genomic profiling in neuronal dyneinopathies and updated classifications. Am J Med Genet A. 2021 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991169/>