

The NIH Undiagnosed Diseases Program: Expansion to National and International Networks

**William A. Gahl, MD, PhD
April 27, 2023**

**The New York Mid-Atlantic Caribbean
Regional Genetics Network (NYMAC)**

I have nothing to disclose.

No tengo nada que revelar.

Financial Disclosure

William Gahl, MD, PhD

Does not have any relevant disclosures.

Acknowledgments

Director of Pediatric UDP: Cynthia Tifft, MD, PhD

Director of Bioinformatics: David Adams, MD, PhD

UDP Chief Neurologist: Camilo Toro, MD

Support from NHGRI, the NIH Office of Rare

Diseases Research, the NIH Clinical Center, and
the NIH Common Fund, Office of the Director

50-100 dedicated support personnel and volunteer
consultants at NIH.

Kind and collaborative patients and families!

Agradecimientos

Directora de Pediatría UDP: Cynthia Tifft,
MD, PhD

Director de Bioinformática: David Adams,
MD, PhD

Neurólogo Jefe UDP: Dr. Camilo Toro

Apoyo de NHGRI, la Oficina de NIH de
enfermedades raras

Investigación de Enfermedades, el Centro
Clínico de los NIH y el Fondo Común de los
NIH, Oficina del Director

50-100 personal de apoyo dedicado y
consultores voluntarios en NIH.

¡Pacientes y familias amables y
colaborativos!

UDP

(May 19, 2008)

Goals:

- To assist patients with unknown disorders, reach an accurate diagnosis
- To discover new diseases that provide insight into human physiology and genetics

UDP

(19 de mayo del 2008)

Objetivos:

- Para ayudar a los pacientes con trastornos desconocidos a alcanzar precisión en el diagnóstico
- Descubrir nuevas enfermedades para proporcionar información sobre el ser humano, su fisiología y genética

Intramural UDP Operations

- Applicants submit medical records
- Referring physician sends summary letter
- UDP Director triages submitted records
- Intramural NIH consultants review records
- UDP Director makes final disposition
- Patients/physicians receive a standard letter; advice conferred in ~25% of cases
- If accepted, 1-week inpatient CC admission

Operaciones UDP intramuros

- Los solicitantes presentan registros médicos
- Refieren a los médicos a enviar carta de resumen con remitente`
- El Director de UDP clasifica los registros enviados
- Los consultores internos de los NIH revisan los registros
- Director UDP toma la disposición final
- Los pacientes/médicos reciben una carta estándar; asesoramiento conferido en ~25% de los casos
- Si se acepta, admisión CC de 1 semana como paciente hospitalizado

UDP Numbers 2008-2022

- Medical Records >5000
- Admitted & Evaluated >1500
- Children 40%
- Neurological >50%
- Exomes/Genomes >2500
- Diagnoses ~400
- Publications >200

UDP Numbers 2008-2022

- Registros médicos > 5000
- Admitido y evaluado > 1500
- Niños 40%
- Neurológico > 50%
- Exomas/Genomas > 2500
- Diagnósticos ~ 400
- Publicaciones > 200

UDP Investigations

1. Customized (Personalized) patient phenotyping to rule out known diseases.
2. Genetic studies
 - a) Commercial testing
 - b) SNP arrays
 - c) Exome and genome sequencing
3. Functional studies (assays, model systems)

Investigaciones UDP

1. Fenotipado personalizado (Personalizado) del paciente para descartar enfermedades conocidas.
2. Estudios genéticos
 - a. Pruebas comerciales matrices
 - b. Areglos SNP
 - c. Secuenciación del exoma y del genoma
3. Estudios funcionales (ensayos, sistemas modelo)

Discovery

Descrubrimiento

UDP 10898

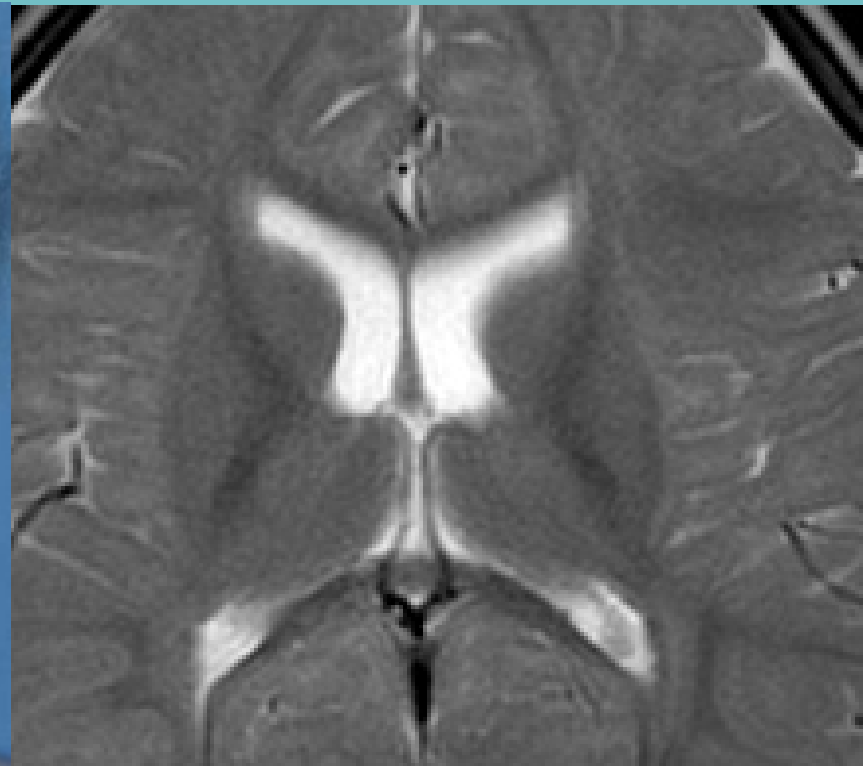
- 18-month female; failure to thrive 2.5 mo
- Intestinal dysmotility; TPN dependent
- Cutaneous hypopigmentation; poor visual acuity
- Hepatosplenomegaly; nephromegaly
- Storage in liver, duodenum, colon
- Hypotonia; severe developmental delay
- Brain MRI: Delayed myelination
- Frequent respiratory infections and UTIs
- NO osteopetrosis

UDP 10898

- Femina de 18 meses; retraso en el desarrollo 2.5 meses
- Dismotilidad intestinal; dependiente de TPN
- Hipopigmentación cutánea; mala agudeza visual
- Hepatoesplenomegalia; nefromegalia
- Almacenamiento en el hígado, duodeno, colon
- Hipotonía; retraso severo en el desarrollo
- Resonancia magnética cerebral: mielinización retardada
- Infecciones respiratorias frecuentes e infecciones urinarias
- SIN osteopetrosis

**18 months
18 Meses**

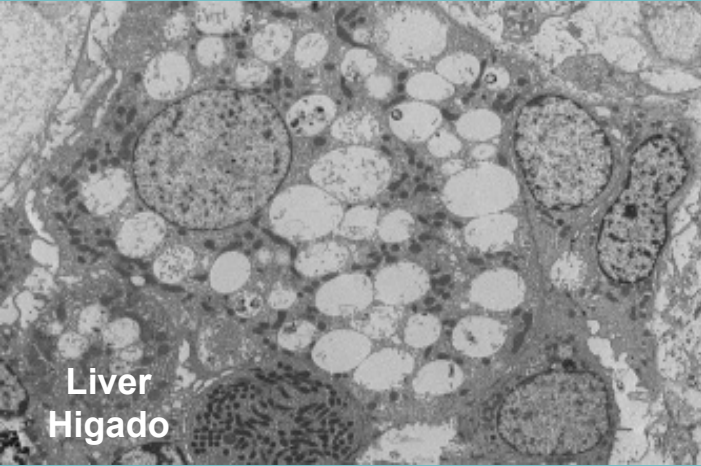
**Delayed Myelination
Mielinización retrazada**



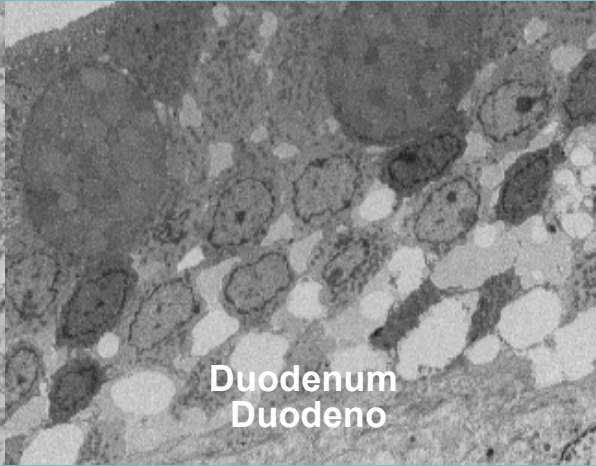
**Dr. Austin Larson,
Children's Hospital of Colorado**

**Dr. Austin Larson,
Hospital del niño en Colorado**

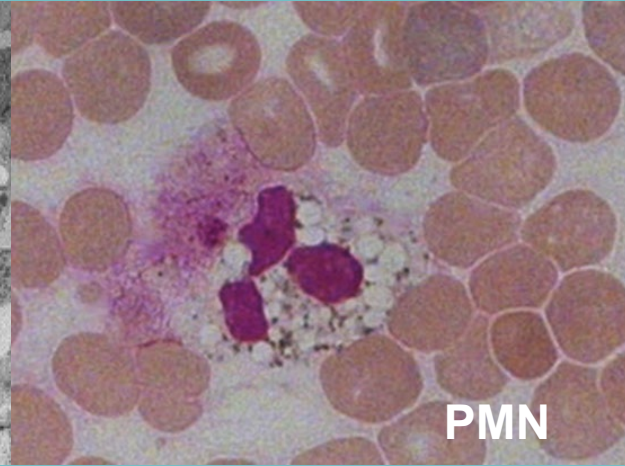
Foamy Histiocytes
Histiocitos espumosos



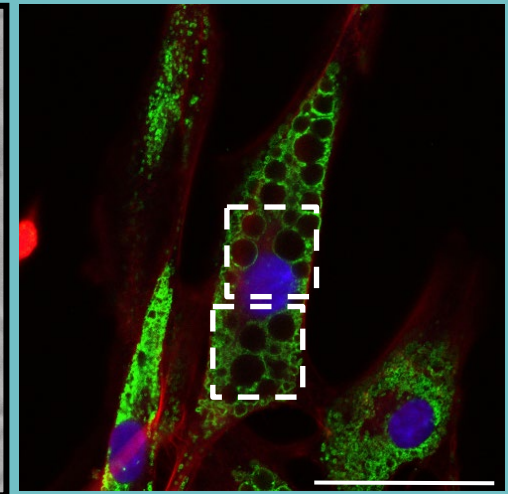
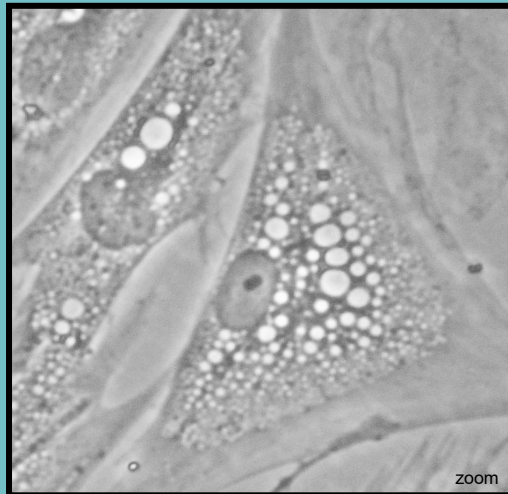
Cell Inclusions
Inclusiones de celdas



WBC Vacuoles
Vacuolas WBC



Fibroblast Vacuoles
Vacuolas de fibroblastos



Patient 2

- 14-month Ghanaian male
- Cutaneous hypopigmentation
- Hepatosplenomegaly;
nephromegaly
- Storage documented in kidney
- Developmental delay
- Brain MRI: Delayed myelination
- Hearing loss
- NO osteopetrosis

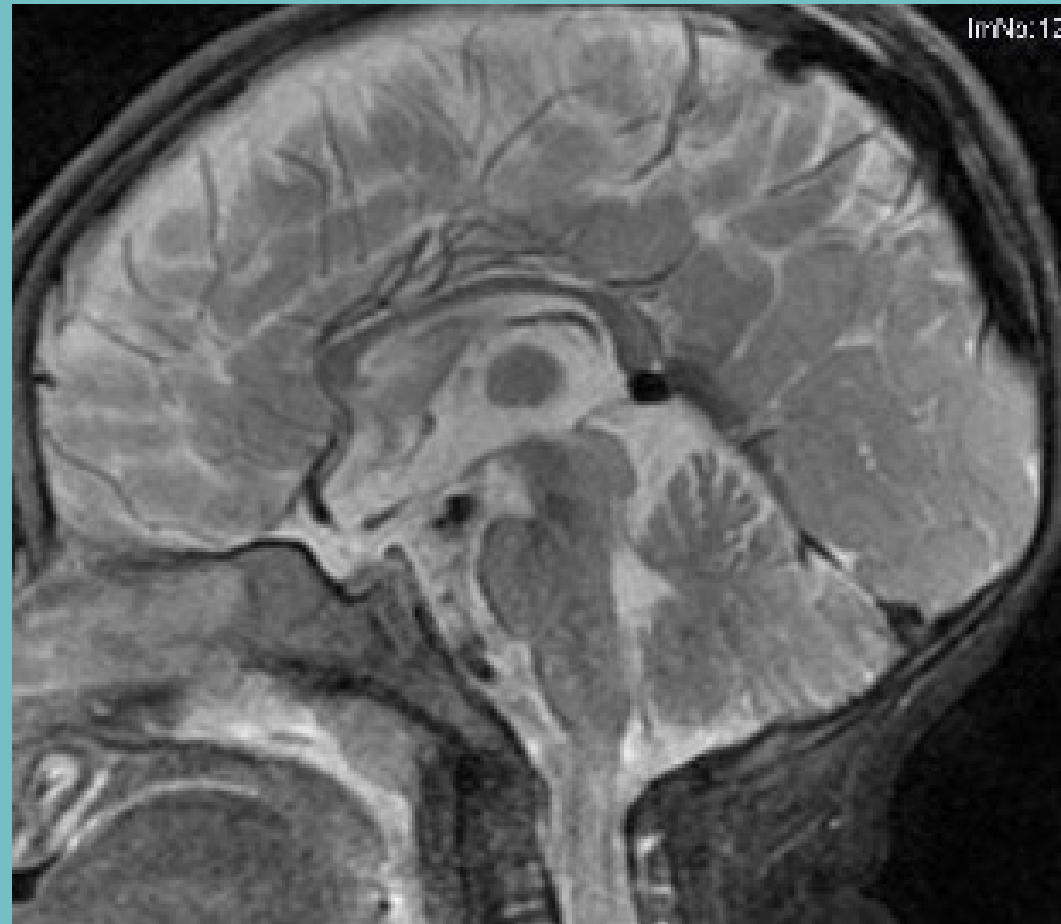
Paciente 2

- Masculino de Ghana de 14 meses
- Hipopigmentación cutánea
- Hepatoesplenomegalia;
nefromegalia
- Almacenamiento documentado
en riñón
- Retraso en el desarrollo
- Resonancia magnética cerebral:
mielinización retardada
- Pérdida de la audición
- SIN osteopetrosis

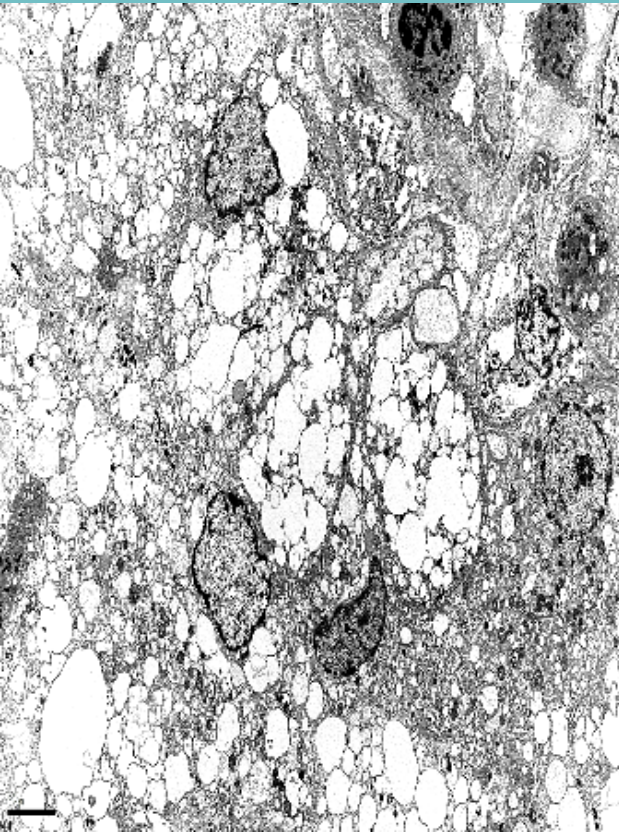
Delayed Myelination



Mielinización Retrasada

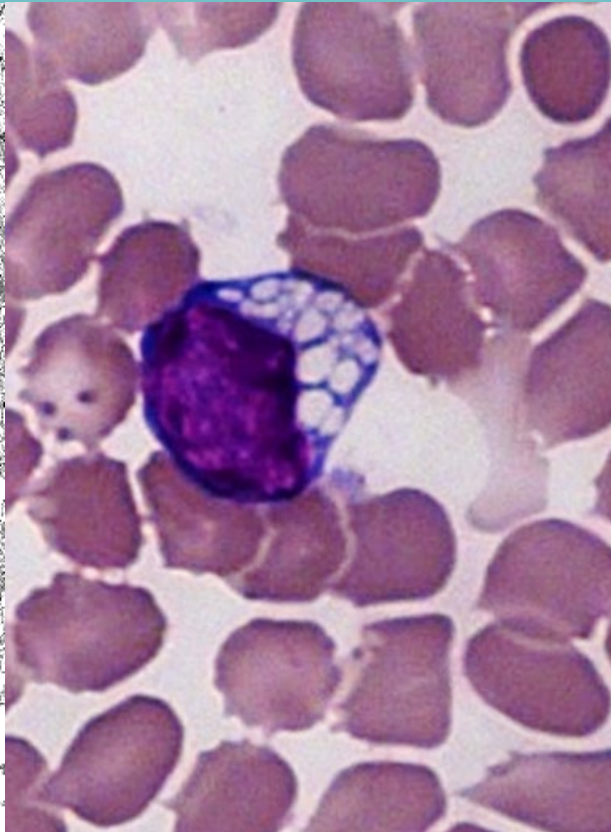


**Kidney Macrophages
Inclusions**



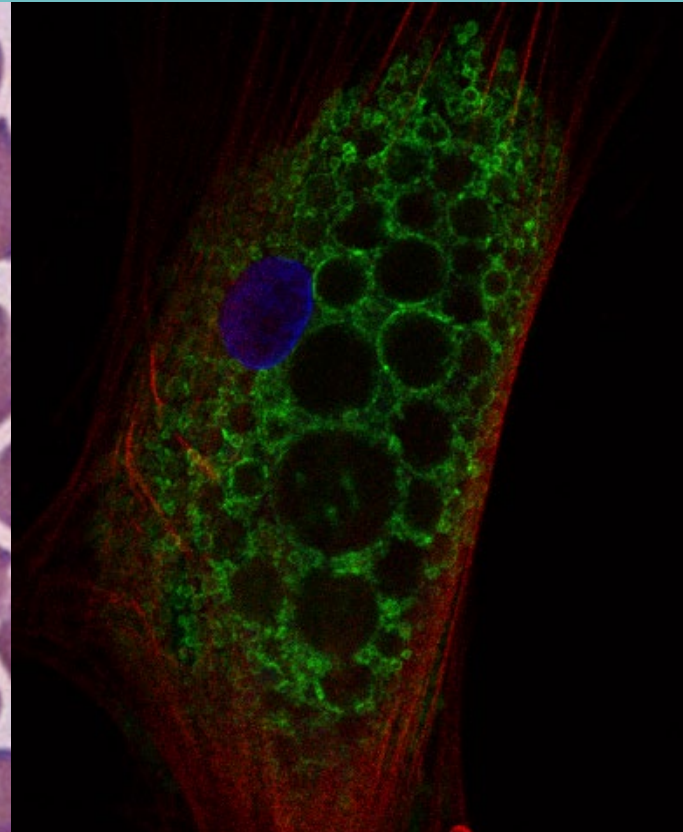
**Inclusiones de
macrófagos renales**

Lymphocyte Inclusions



Inclusiones de linfocitos

Fibroblast Vacuoles



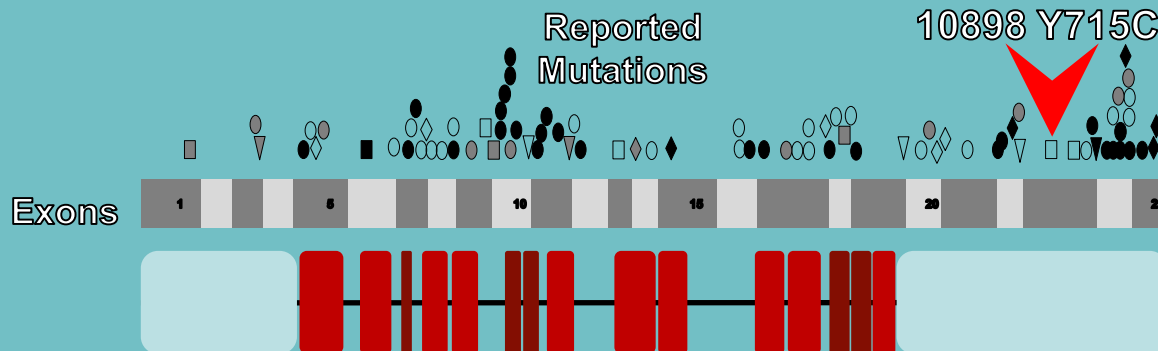
Fibroblasto Vacuolas

Exome Analysis

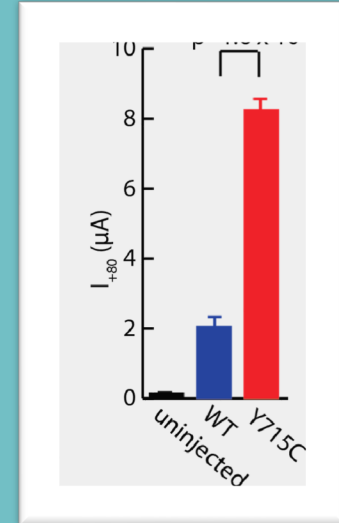
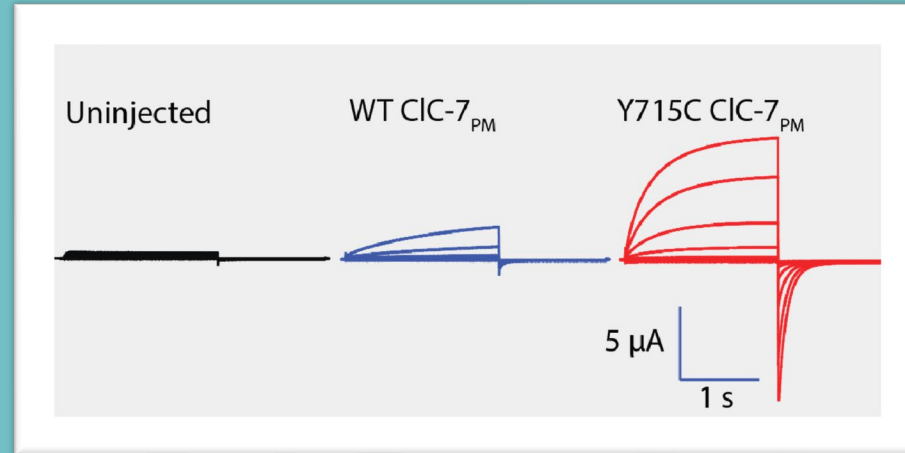
- BOTH children have a *de novo* mutation in *CLCN7*; *i.e.*, c.2144G>A; p.Y715C
- *CLCN7*: chloride transporter on late endosome/lysosome
- Chloride balances the protons that acidify the lysosome
- *CLCN7* loss of function mutations cause osteopetrosis
- Our patients have one normal allele & NO osteopetrosis
- Gain of function mutation?

Análisis del exoma

- AMBOS niños tienen una mutación de novo en *CLCN7*; es decir, c.2144G>A; p.Y715C
- *CLCN7*: transportador de cloruro en endosoma/lisosoma tardío
- El cloruro equilibra los protones que acidifican el lisosoma
- Las mutaciones de pérdida de función de *CLCN7* causan osteopetrosis
- Nuestros pacientes tienen un alelo normal y NO osteopetrosis
- ¿Mutación de ganancia de función?

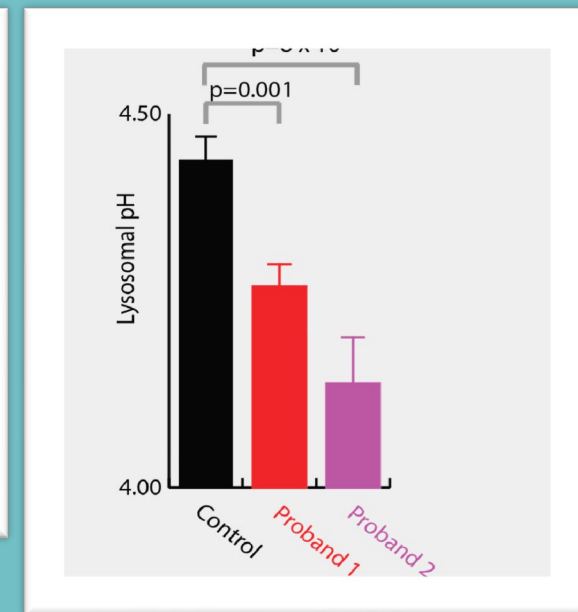
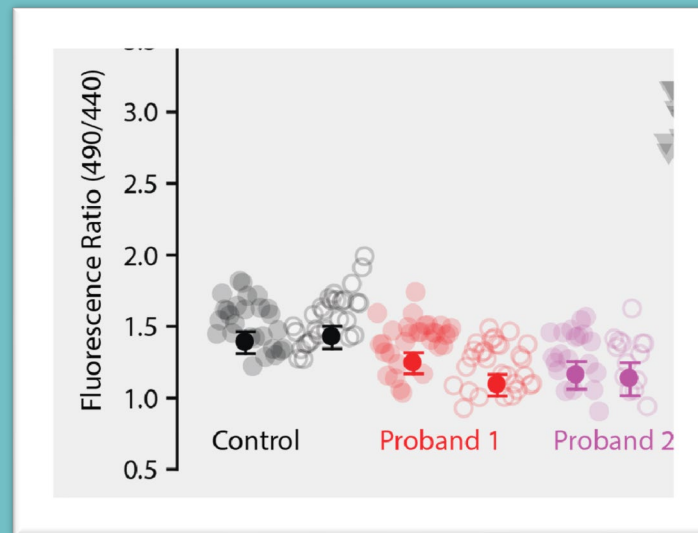


Chloride Currents in Xenopus Oocytes Expressing Wild-type and Y715C CIC-7



Oregon Green Fluorescence Measuring Fibroblast Lysosomal pH

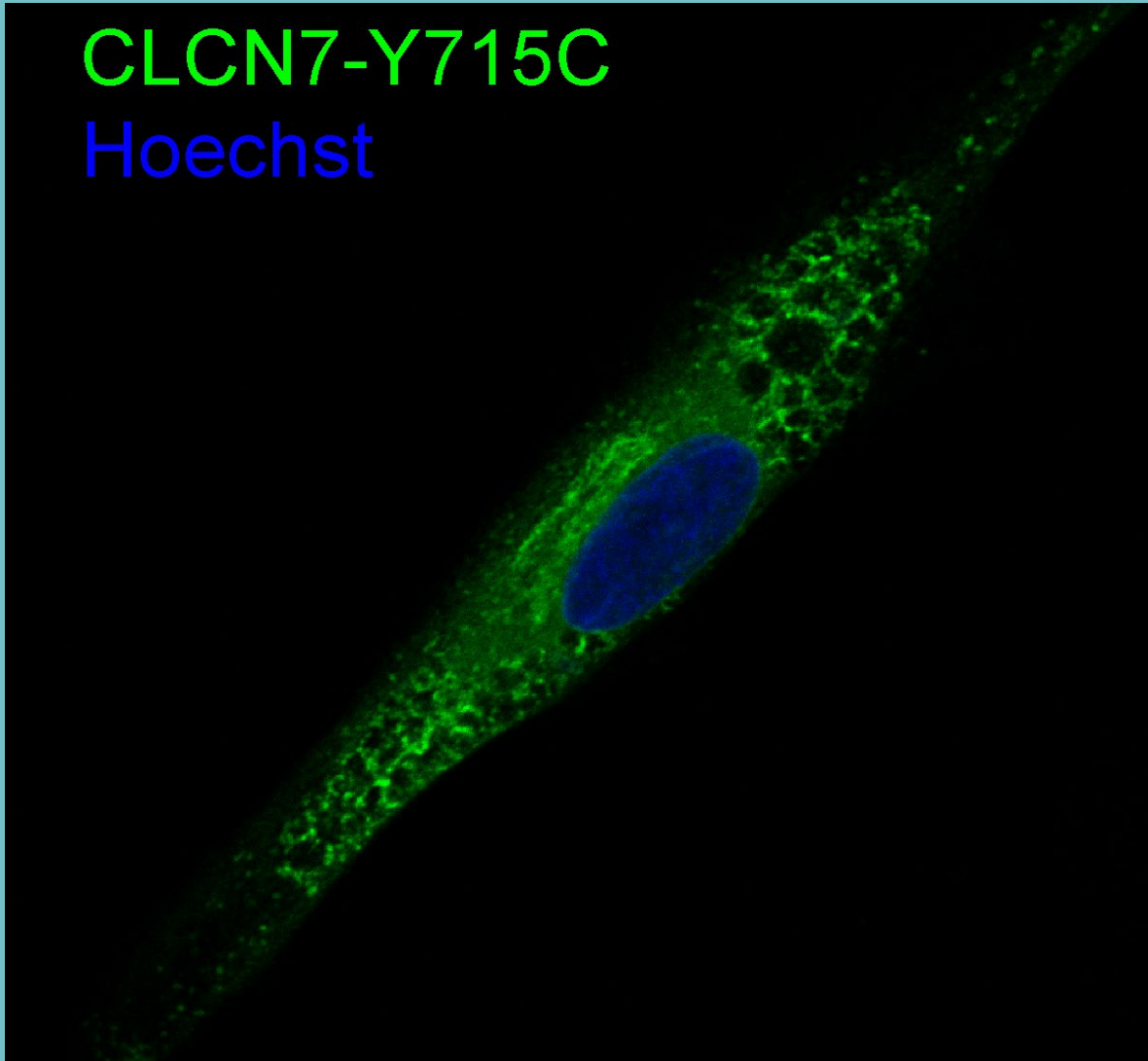
Fluorescencia verde de Oregon que mide el pH lisosomal de los fibroblastos



Wild-type Fibroblasts Transfected with CLCN7-Y715C Recapitulate the Patients' Cellular Phenotype: Large Cytoplasmic Vacuoles

CLCN7-Y715C

Hoechst

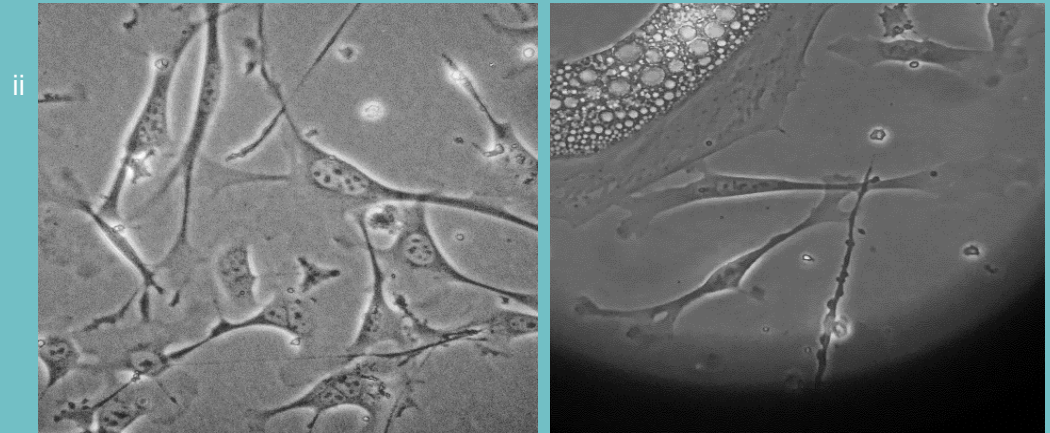
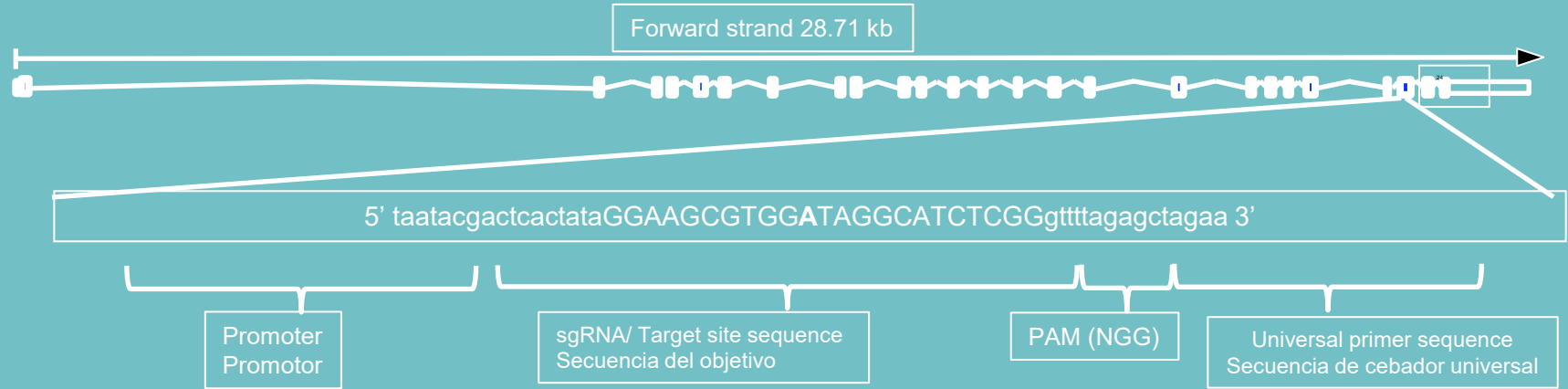


Los fibroblastos de tipo salvaje transfectados con CLCN7-Y715C recapitulan el fenotipo celular de los pacientes: grandes vacuolas citoplasmáticas

Mary Hackbarth

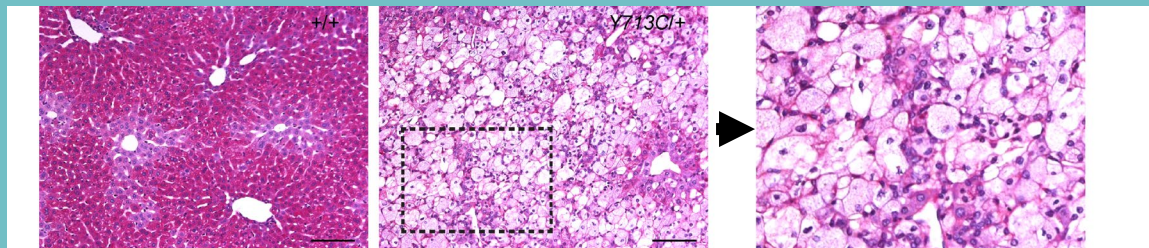
A Mouse with Knock-in of the Human CICN7 Y715C Parologue (Y713C) Mimics the Human Phenotype

Un ratón con Knock-in del paralelo CICN7 Y715C humano (Y713C) imita el fenotipo humano



Liver Pathology

Patología Hepática



Normal

Y713C

Zoom-Aumentado

Ralu Nicoli, May Malicdan

Chloroquine Alkalinizes Endosomal and Lysosomal Compartments

La cloroquina alcaliniza los compartimentos endosomal y lisosomal

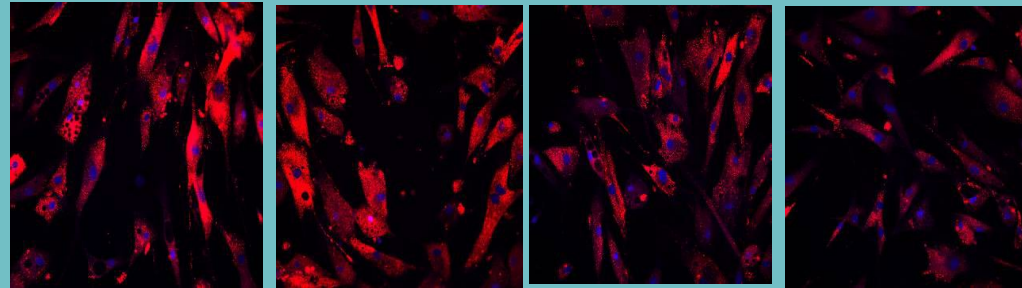
Chloroquine (nM)

0

5

20

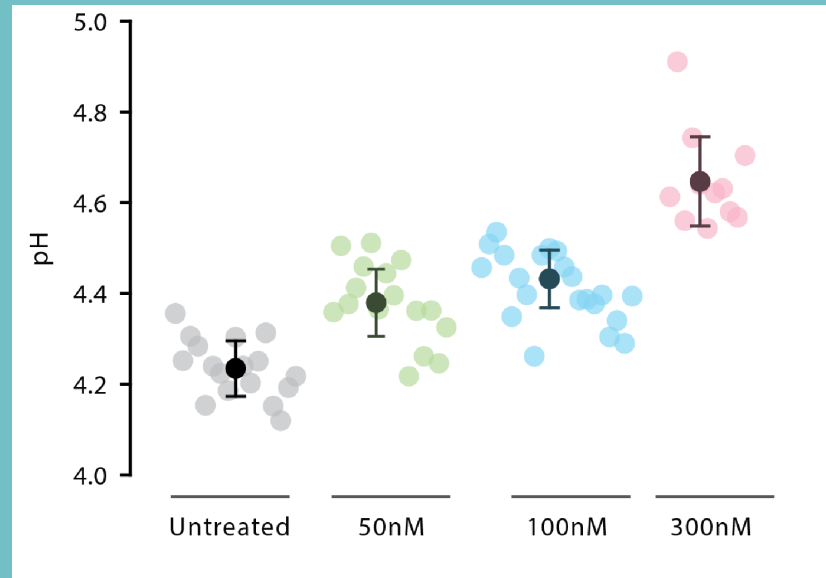
40



LysoTracker Red Staining

pH Determined by Oregon Green Fluorescence Ratio

pH determinado por la relación de fluorescencia verde de Oregón



Alissa Becerril,
Joseph Mindell

Treatment

- Dr. Debra Day-Salvatore, St. Peter's Hospital, New Brunswick, NJ
- IRB-approved protocol; written informed consent
- 1 or 2 mg/kg weekly chloroquine
- Decreased kidney size on ultrasound
- Increased energy and activity
- Both children eventually succumbed.
- Other patients appeared
- Two groups are working on Allele-Specific Oligos to knock down the GOF

Tratamiento

- Dra. Debra Day-Salvatore, Hospital St. Peter, New Brunswick, NJ
- Protocolo aprobado por el IRB; Consentimiento informado por escrito
- 1 o 2 mg/kg de cloroquina semanal
- Disminución del tamaño de los riñones en la ecografía
- Aumento de la energía y la actividad
- Ambos niños finalmente sucumbieron.
- Aparecieron otros pacientes
- Dos grupos están trabajando en oligos específicos de alelos para derribar el GOF

New Disease-Gene Associations

1. Arterial calcifications		NT5E
2. Spastic paraplegia, spinocerebellar ataxia		AFG3L2
3. Skin/skeletal lesions, FGF23 abnormal		NRAS
4. Upregulated interferon signaling		IFIH1
5. Stroke and vasculopathy		ADA2
6. Epileptic encephalopathy		AARS
7. Ablepharon macrostomia		TWIST2
8. York Platelet Syndrome	STIM1	
9. Developmental delays	CAD	
10. Cirrhosis, developmental delays	PP1R15B	
11. Dystonia	KMT2B	
12. Neurodevelopmental disorder		EBF3
13. Mitochondrial encephalopathy		TIMM50
14. Developmental and growth delays	GARS	
15. Infantile parkinsonism	WARS	
16. Developmental neuroregression	UBTF	
17. Saul-Wilson syndrome	COG4	
18. Microcephaly, seizures, cerebral atrophy		VARs
19. Developmental delays, dysmorphisms		TRAF7
20. Delays, cardiac defects, dysmorphisms		TMEM94
21. Delays, hair & liver defects, dysmorphisms		CCDC47
22. Neuropathy, ataxia, dystonia		COX20
23. Delays, microcephaly, brittle hair & nails		CARS
24. VEXAS		UBA1

Nuevas asociaciones de enfermedades y genes

Diagnoses

Diagnóstico

Rare Diagnoses - 1

- Kearns-Sayre with cerebral folate deficiency
- Neuroaxonal dystrophy with spheroids
- Call-Fleming syndrome (vascular strokes)
- CSF tetrahydrobiopterin deficiency
- Spastic paraplegia due to *SPG7* mutations
- Hereditary Spastic Paraplegia with *SPG4* muts
- Stargardt's due to *ABCA4* mutations
- Noonan syndrome due to *PTEN* mutation
- Amyotrophic lateral sclerosis with *SOD1* mut
- GM1 gangliosidosis due to *GLB1* mutations
- Progressive supranuclear palsy
- Joubert syndrome

Diagnósticos raros - 1

- Kearns-Sayre con deficiencia de folato cerebral
- Distrofia neuroaxonal con esferoides
- Síndrome de Call-Fleming (ictus vasculares)
- Deficiencia de tetrahidrobiopterina en LCR
- Paraplejía espástica por mutaciones en *SPG7*
- Paraplejía espástica hereditaria con mutación *SPG4*
- Stargardt debido a mutaciones *ABCA4*
- Síndrome de Noonan por mutación *PTEN*
- Esclerosis lateral amiotrófica con *SOD1* mut
- Gangliosidosis GM1 por mutaciones en *GLB1*
- Parálisis supranuclear progresiva
- Síndrome de Joubert

Very Rare Diagnoses - 2

- Telomerase deficiency
- IgG4 sclerosing fibrosis
- Anti-synthetase syndrome
- *NOD2* mutations (father & child)
- *FOXP1* mutation in 2 year old
- Dejerine-Sottas
- Syndrome/hypertrophic neuro
- *POLG1* in late-onset ataxia
- *DNAH1* ciliopathy
- SLE with cerebellar ataxia and anti-GWB Abs
- Smith-Magenis syndrome with *RAI1* mutation
- Pitt-Hopkins syndrome with *TCF4* mutation
- Amyloid myopathy
- Dystonia, dysarthria due to *ND3* mito mut

Diagnósticos muy raros - 2

- Deficiencia de telomerasa
- Fibrosis esclerosante IgG4
- Síndrome anti-sintetasa
- Mutaciones *NOD2* (padre e hijo)
- Mutación *FOXP1* en niño de 2 años
- Síndrome de Dejerine-Sottas/neuro hipertrófico
- *POLG1* en ataxia de inicio tardío
- Ciliopatía *DNAH1*- LES con ataxia cerebelosa y Abs anti-GWB
- Síndrome de Smith
- Magenis con mutación *RAI1*
- Síndrome de Pitt-Hopkins con mutación *TCF4*- miopatía amiloide
- Distonía, disartria por *ND3* mito mut

Very very Rare Diagnoses - 3

- Myoclonus epilepsy without renal failure – due to *SCARB2* mutations (5 in world).
- Ichthyosis Follicularis with Atrichia and Photophobia (IFAP) with *MBTPS2* mutations (6 families in world)
- Neurodegeneration with brain iron due to *c19orf12* mutations (20 families)
- ALS-Frontotemporal Dementia due to *c9orf72* expansion
- Cytosolic PEPCK deficiency due to *PCK1* muts
- *KDCT7* in two sibs with ataxia, Sz (2 families)
- Nephrolithiasis & 24-hydroxylase deficiency (few families)

Diagnósticos muy muy raros - 3

- Epilepsia mioclónica sin insuficiencia renal – por mutaciones *SCARB2* (5 en el mundo)
- Ictiosis folicular con Atrichia y Fotofobia (IFAP) con mutaciones *MBTPS2* (6 familias en el mundo)
- Neurodegeneración con hierro cerebral debido a mutaciones *c19orf12* (20 familias)
- ALS-Demencia Frontotemporal por *c9orf72* expansión
- Deficiencia citosólica de PEPCK debido a mutaciones en *PCK1*
- *KDCT7* en dos hermanos con ataxia, Sz (2 familias)
- Nefrolitiasis y deficiencia de 24-hidroxilasa (pocas familias)

Very Very Rare Diagnoses - 4

- Congenital Disorder of Glycosylation type 2b (2nd and 3rd cases in world)
- Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome & *CHST14* mutations (1st case in U.S.)
- Spinocerebellar ataxia, myoclonic epilepsy & *AFG3L2* muts (1st AR case)
- Autosomal Dominant Leukodystrophy & *LMNB1* duplication (~10 in world)
- Adenylosuccinate lyase def. (~60 cases)
- Hereditary Muscular Neuropathy type 6 due to *IGHMBP2* muts (oldest pt. known)
- Fatty acid 2-hydroxylase def. (~50 cases)

Diagnósticos muy muy raros - 4

- Congenital Disorder of Glycosylation type 2b (2nd and 3rd cases in world)
- Adducted Thumb-Clubfoot Syndrome & *CHST14* mutations (1st case in U.S.)
- Spinocerebellar ataxia, myoclonic epilepsy & *AFG3L2* muts (1st AR case)
- Autosomal Dominant Leukodystrophy & *LMNB1* duplication (~10 in world)
- Adenylosuccinate lyase def. (~60 cases)
- Hereditary Muscular Neuropathy type 6 due to *IGHMBP2* muts (oldest pt. known)
- Fatty acid 2-hydroxylase def. (~50 cases)

More Diagnoses

- Spermine synthetase mutations with developmental delays (Snyder-Robinson)
- XP with dementia due to ERCC1 mutation
- Delays and seizures due to PIGT mutations and GPI anchor deficiency
- Stargardt syndrome, Pelger-Huet anomaly, and others with chromosome 1 isodisomy
- Movement disorder due to *PLA2G6* mutations
- Osteopetrosis due to *LRP5* mutation
- Mowat-Wilson syndrome due to *ZEB2* mut
- Fahr's disease due to *PDGFRB* mutations
- Spasticity & leucodystrophy due to *DARS* mut
- Leucodystrophy due to *AARS2* mut

Más Diagnósticos

- Mutaciones de la espermina sintetasa con retrasos en el desarrollo (Snyder-Robinson)
- XP con demencia por mutación ERCC1
- Retrasos y convulsiones debido a mutaciones de PIGT y deficiencia de anclaje GPI
- Síndrome de Stargardt, anomalía de Pelger-Huet y otros con isodisomía del cromosoma 1
- Trastorno del movimiento debido a mutaciones PLA2G6
- Osteopetrosis por mutación LRP5
- Síndrome de Mowat-Wilson por mutación ZEB2
- Enfermedad de Fahr por mutaciones en PDGFRB
- Espasticidad y leucodistrofia por mutación del DARS
- Leucodistrofia por mutación en AARS2

Recent Diagnoses

- Fibrodysplasia Ossificans Progressiva
- Adult polyglucosan body disease (MPS IV)
- Spinal muscular atrophy type II-III
- Folate deficiency due to bariatric surgery + MTX
- Gliomatosis cerebri
- Transthyretin amyloidosis
- VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) due to *UBA1* mutation
- Encephalopathy due to defective mitochondrial and peroxisomal fission; *DNM1L* mutation
- Leigh encephalopathy due to *NDUFS3* mutation
- Lysosomal storage disorders (San Filippo, MLD...)

Diagnósticos recientes

- Fibrodisplasia Osificante Progresiva
- Enfermedad de cuerpos de poliglucosano del adulto (MPS IV)
- Atrofia muscular espinal tipo II-III
- Déficit de folatos por cirugía bariátrica + MTX
- Gliomatosis cerebral
- Amiloidosis por transtiretina VEXAS (vacuolas, enzima E1, ligada al cromosoma X, autoinflamatoria, somática) por mutación *UBA1*
- Encefalopatía debida a fisión mitocondrial y peroxisomal defectuosa; mutación *DNM1L*
- Encefalopatía de Leigh por mutación *NDUFS3*
- Trastornos de depósito lisosomal (San Filippo, MLD...)

Personalized Treatments

**Tratamientos
Personalizados**

65-Year-old Man with Recurrent Meningitis

Hombre de 65 años con meningitis recurrente



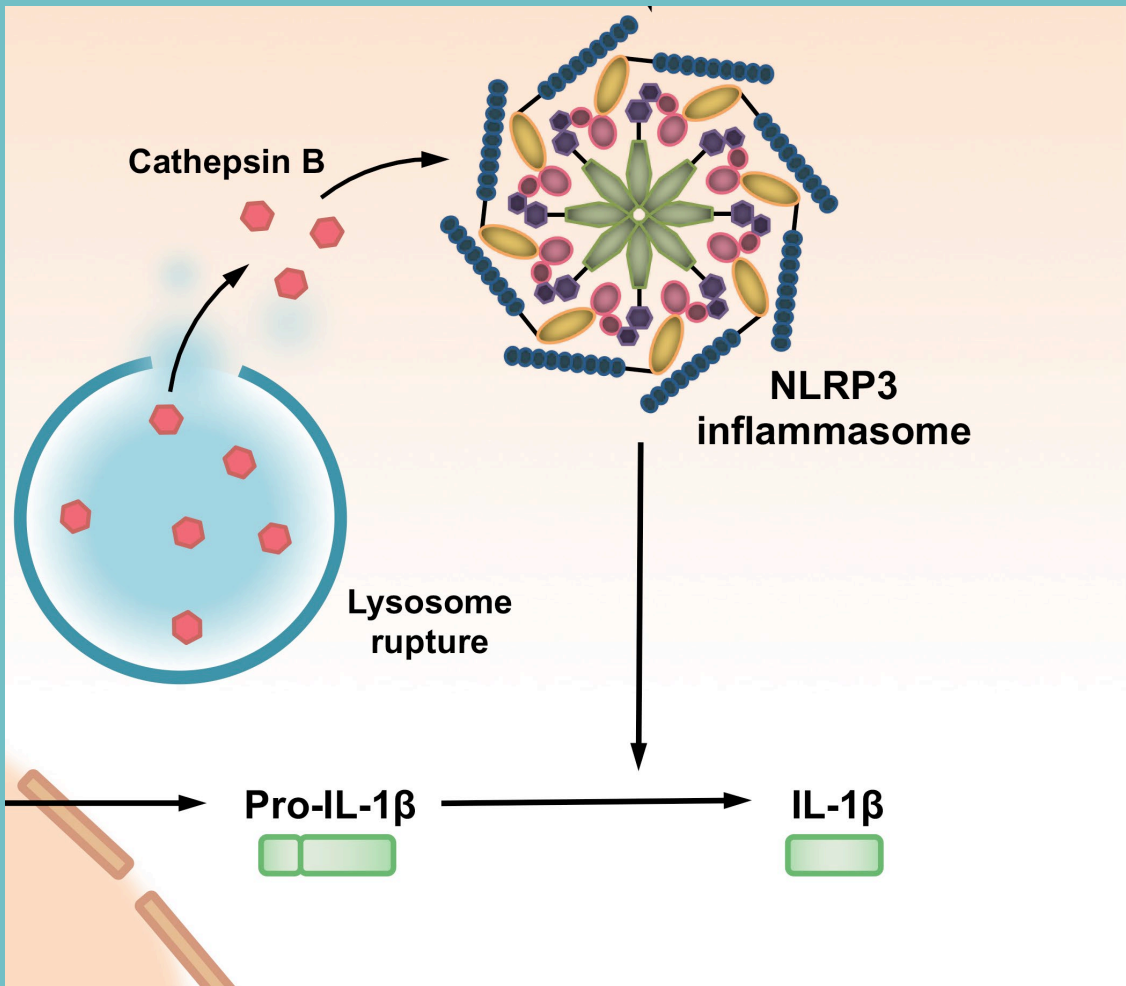
- Exomes: Thr915Met in NLRP3
- NLRP3: Familial cold
 - Autoinflammatory
 - syndrome or Muckle
 - Wells syndrome
- Heterozygous; gain of function

- Exomas: Thr915Met en NLRP3
- NLRP3: Resfriado familiar
 - Autoinflamatorio
 - Síndrome o muckle
 - Síndrome de Wells

- Heterocigoto; ganancia de función

- NLRP3 is part of the Inflammasome.
- A gain of function mutation will increase IL-1 activity.

- NLRP3 es parte del inflammasoma
- Una mutación de ganancia de función aumentará la actividad de IL-1



- We treated with the IL-1 receptor inhibitor, anakinra
- In 4 hours, he walked and talked normally

Tratamos con el inhibidor del receptor de IL-1, anakinra

En 4 horas, caminaba y hablaba normalmente.

- 22-year-old woman with dystonia

Mujer de 22 años con distonía



- ✓ Abnormal pen gripping
- ✓ Right foot deformity and twisting with gait
- ✓ Involuntary tongue movements
 - ✓ Speech
 - ✓ Swallowing
 - ✓ Nutrition
- ✓ Monoallelic KMT2B mutation
- ✓ Histone lysine methyltransferase deficiency

- ✓ Agarre anormal de la pluma
- ✓ Deformidad del pie derecho y torsión al andar
- ✓ Movimientos involuntarios de la lengua
 - ✓ Hablar
 - ✓ Tragar
 - ✓ Nutrición
- ✓ Mutación monoalélica KMT2B
- ✓ Deficiencia de histona lisina metiltransferasa

Dr. Manju Kurian, director of a Dystonia Clinic in London, sees *KMT2B* on the UDP's list of candidate disease-causing genes and calls Dr. Gahl. She has >20 dystonia patients with *KMT2B* mutations, is writing it up as a new disease gene, and says that several patients responded well to deep brain stimulation (DBS). She publishes a paper in Nature Genetics, including our patient, and another paper in Brain, showing the benefit of DBS.

El Dr. Manju Kurian, director de una Clínica de Distonía en Londres, ve a *KMT2B* en la lista de genes candidatos causantes de enfermedades del UDP y llama al Dr. Gahl. Ella tiene más de 20 pacientes con distonía con mutaciones *KMT2B*, lo está escribiendo como un nuevo gen de la enfermedad y dice que varios pacientes respondieron bien a la estimulación cerebral profunda (DBS). Publica un artículo en Nature Genetics, que incluye a nuestro paciente, y otro artículo en Brain, que muestra el beneficio de DBS.

Ariane Soldatos, MD, sees a 20-year-old with progressive dystonia in the UDP

- **3y: Toe-walking**
- **4y: Hypernasal and declining speech**
- **5-6y: Left foot drag; “clumsy”**
- **11y: Impaired gait, wheelchair for long distances, dystonia, choreoathetoid movements of upper extremities; started oral baclofen**
- **14y: Intrathecal baclofen pump; non-ambulatory**
- **15y: Lost ability to write; anarthria**
- **20y: Spells letters with fingers to communicate; opisthotonic posturing; IT and oral baclofen, trihexyphenidyl, tizanidine, diazepam, clonazepam**

Ariane Soldatos, MD, atiende a un joven de 20 años con distonía progresiva en la UDP

- **3 años: caminar de puntillas**
- **4y: habla hipernasal y declinante**
- **5-6y: Arrastre del pie izquierdo; “torpe”**
- **11 años: Deterioro de la marcha, silla de ruedas para largas distancias, distonía, movimientos coreoatetoides de las extremidades superiores; comenzó baclofeno oral**
- **14 años: bomba de baclofeno intratecal; no ambulatorio**
- **15 años: pérdida de la capacidad para escribir; anartria**
- **20y: Deletrea letras con los dedos para comunicarse; posturas opistotónicas; IT y oral baclofeno, trihexifenidilo, tizanidina, diazepam, clonazepam**



Ariane Soldatos, MD
Camilo Toro, MD

Diagnostic testing

Negative testing for:

- *DYT1* GAG946 deletion
- *PKAN* gene
- Mitochondrial DNA (MELAS, NARP)
- Exome sequencing
- CSF neurotransmitters and pterins
- Muscle biopsy: Not nemaline rod myopathy

Research genome positive for:

- De novo *KMT2B* mutation: c.12_24dup13: p.Ser9GlyfsX111
- 13bp duplication in exon 1 introducing a premature stop codon

Pruebas de diagnóstico

Pruebas negativas para:

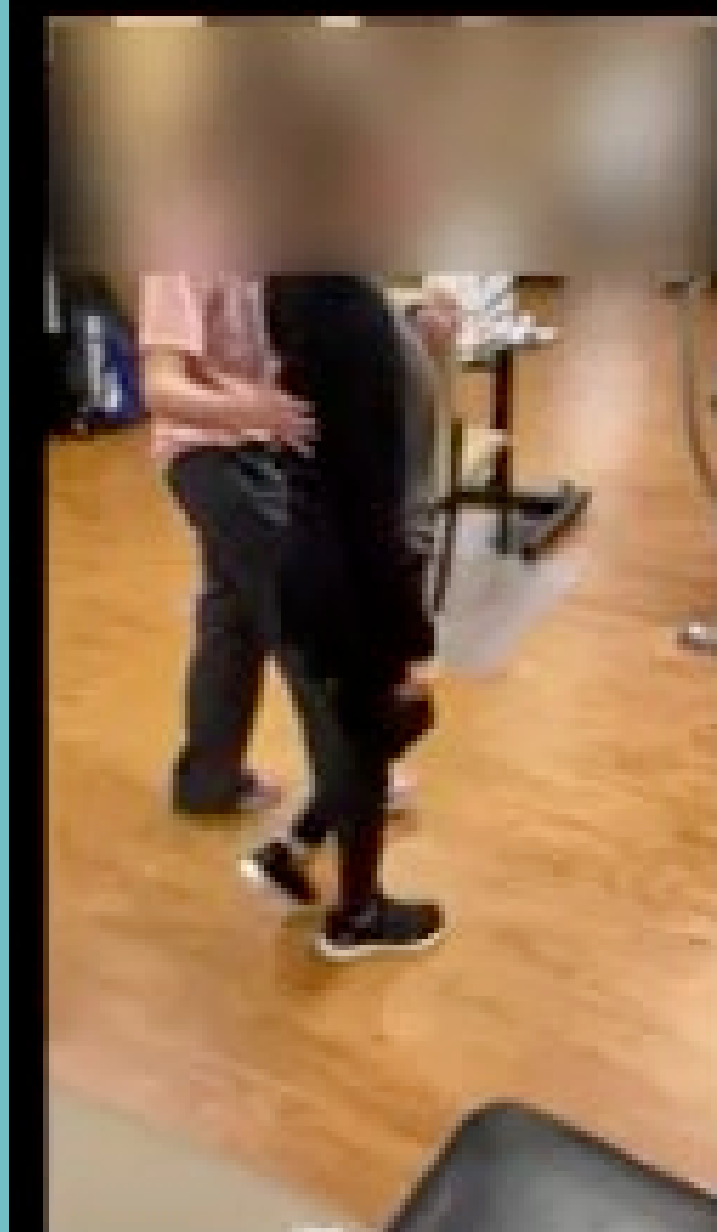
- Eliminación de *DYT1* GAG946
- Gen *PKAN* ADN
- Mitocondrial (MELAS, NARP)
- Secuenciación del exoma
- Neurotransmisores y pterinas del LCR
- Biopsia muscular: No es miopatía de bastoncillos de nemalina

Investigación genoma positivo para:

- Mutación *KMT2B* de novo: c.12_24dup13: p.Ser9GlyfsX111
- Duplicación de 13 pb en el exón 1 que introduce un codón de parada prematuro

Post-Deep Brain Stimulator

Estimulador cerebral post-profundo



Ariane Soldatos, MD
Camilo Toro, MD

Conclusions

- *KMT2B* (DYT-28) is a relatively common cause of monogenic dystonia .
- Oromotor involvement is prominent.
- It is very responsive to DBS.
- Sharing to find similar cases is critical for new gene/disease discovery and treatment!

Conclusiones

- *KMT2B* (DYT-28) es una causa relativamente común de distonía monogénica.
- La afectación oromotora es prominente.
- Es muy sensible a DBS.
- ¡Compartir para encontrar casos similares es fundamental para el descubrimiento y tratamiento de nuevos genes/enfermedades!

14-Year-old female from Nigeria

- Age 1 - Genu valgum; poor walking
- Growth delay
- Age 6 – L Femur fracture
- Age 11-13 – 3 R Femur fractures
- Age 13 – L Humerus fracture
- Diagnosis: Rickets
- Treatment: Surgery, Vitamin D

Mujer de 14 años de Nigeria

- 1 año - Genu valgum; mal caminar
- Retraso en el crecimiento
- Edad 6 - L Fractura de femur
- Edad 11-13 – 3 R Fracturas de femur
- Edad 13 - L fractura de húmero
- Diagnóstico: Raquitismo
Tratamiento: Cirugía, Vitamina D

Radiographs Osteopenia, Curved bones, Fractures

Radiografías Osteopenia, Huesos curvos, Fracturas





**Some
Fractures**

**Algunas
Fracturas**



Rickets: Differential Diagnoses

- Vitamin D deficiency
- Hypophosphatemia
- Metabolic acidosis

Patient's Labs

- Low serum phosphorus
- Mildly elevated alkaline phosphatase
- Low serum bicarb
- Low serum potassium
- Normal vitamin D

Raquitismo: diagnósticos diferenciales

- Deficiencia de vitamina D
- Hipofosfatemia
- Acidosis metabólica

Laboratorios del paciente

- Fósforo sérico
bajo
- Fosfatasa alcalina
levemente
elevada
- Bicarbonato sérico
bajo
- Potasio sérico
bajo
- Vitamina D normal

UDP Genome

- De novo pathogenic variant in *SLC4A1*, causing Distal Renal Tubular Acidosis
- Chloride-bicarbonate exchanger in distal renal tubule
- Metabolic acidosis causes rickets
- Treatment: Alkali (bicarbonate or citrate) plus potassium

Genoma UDP

- Variante patógena de novo en *SLC4A1*, causante de acidosis tubular renal distal
- Intercambiador de cloruro-bicarbonato en el túbulo renal distal
- La acidosis metabólica provoca raquitismo.
- Tratamiento: álcali (bicarbonato o citrato) más potasio

Training

1. 13 postdoctoral fellows; 6 in bioinformatics.
2. 55 postbacc IRTAs.
3. Trainees are first authors of 26 UDP articles.
4. Short course (Tom Markello) on exome analysis using UDP cases given to NICHD, NHLBI, NIDDK, & NIAID trainees.
5. Also Berkeley, UC-Santa Cruz, NIEHS (N. Car.)
6. Bioinformatics Journal Club (David Adams).
7. Weekly patient rounds; ~45 attendees (W. Gahl)
8. Genetics Fellows rotate through UDP.
9. Guests: Medical students, NPs, faculty from around the world.

Adiestramiento

1. 13 becarios posdoctorales; 6 en bioinformática.
2. 55 IRTA postbacc.
3. Los alumnos son los primeros autores de 26 artículos UDP.
4. Curso breve (Tom Markello) sobre análisis de exoma utilizando casos de UDP impartido a aprendices de NICHD, NHLBI, NIDDK y NIAID.
5. También Berkeley, UC-Santa Cruz, NIEHS (N. Car.)
6. Club de Revistas de Bioinformática (David Adams).
7. Rondas semanales de pacientes; ~45 asistentes (W. Gahl)
8. Los becarios de genética rotan a través de UDP.
9. Invitados: estudiantes de medicina, NP, profesores de todo el mundo



High Impact Publications

NEJM	5
JAM	2
Nature Genet	5
Other Nature Journals	5
Am J Hum Genet	16
Genetics in Medicine	11
Human Mutation	11

>100 National/International Talks

Publicaciones de Alto Impacto

NEJM	5
JAM	2
Naturaleza Geneta	5
Otras revistas de naturaleza	5
Am J Hum Genet	16
Genética en Medicina	11
Mutación Humana	11

>100 Charlas Nacionales/Internacionales

Congressional and Administration Interactions

Congress

- Inquiries 42
- Visits 6

NIH Director	40
Secretary HHS	5
White House	1

Interacciones del Congreso y la Administración

Congreso

- Consultas 42
- Visitas 6

Director NIH	40
Secretario HHS	5
Casa Blanca	1



UDP Communications

Lectures, Seminars, Grand Rounds (~200)

- Two Keystone Conferences

Awards (~10)

- AMA Nathan Davis Award
- Service to America Medal
- Lasker Public Service Award to NIH CC

Media

- Press (NY Times, Newsweek, Wall Street Journal, syndicates)
- TV (CNN, NBC Nightly News, ABC Today, 60 Minutes, PBS, Discovery)
- Journals (Science, Nature, Cell, JAMA)

Comunicaciones UDP

Conferencias, Seminarios, Grandes Rondas (~200)

- Dos conferencias Keystone

Premios (~10)

- Premio AMA Nathan Davis
- Medalla de Servicio a América
- Premio Lasker al Servicio Público a NIH CC

Medios de comunicación

- Prensa (NY Times, Newsweek, Wall Street Journal, sindicatos)
- Televisión (CNN, NBC Nightly News, ABC Today, 60 Minutos, PBS, Discovery)
- Revistas (Science, Nature, Cell, JAMA)

Expansion

Expansión

The UDN: Phase I (2014-18)

- UDP, 7 Clinical Sites, Coordinating Center, 2 Sequencing Cores, Metabolomics Core, Model Organisms
- Screening Center, Central Repository
- Central NHGRI IRB; Reliance Agreements
- Formal data sharing agreements
- Consent: PII to be shared within UDN, de-identified data with others.
- First extramural patients: August 2015

La UDN: Fase I (2014-18)

- UDP, 7 sitios clínicos, centro de coordinación, 2 núcleos de secuenciación, núcleo de metabolómica, organismos modelo
- Centro de Cribado, Repositorio Central IRB del NHGRI central;
- Acuerdos de confianza
- Acuerdos formales de intercambio de datos
- Consentimiento: PII para ser compartida dentro de UDN, datos desidentificados con otros.
- Primeros pacientes extramuros: Agosto 2015



The NIH site will continue to enroll about 150 patients per year, each of the clinical sites will ultimately enroll about 50 patients per year.

The UDN: Phase II- 2018-2022

- 11 Extramural Clinical Sites (Harvard, Vanderbilt, Duke, Baylor, Stanford, UCLA, Wash U, U. Washington, CHOP-Penn, Miami, Utah)
- Coordinating Center, Sequencing Core, Metabolomics, Model Organisms, Repository
- UDN funding stops after FY22; sustainability planning is underway

La UDN: Fase II- 2018-2022

- 11 sitios clínicos extramuros (Harvard, Vanderbilt, Duke, Baylor, Stanford, UCLA, Wash U, U. Washington, CHOP-Penn, Miami, Utah)
- Centro de Coordinación, Núcleo de Secuenciación, Metabolómica, Organismos Modelo, Repositorio
- La financiación de UDN se detiene después del año fiscal 22; la planificación de la sostenibilidad está en marcha

UDN: 8/15-10/22

- Applications 6038
- Accepted 2394
- Evaluated 2013
- Diagnosed 604
- Patient exomes >500
- Patient genomes >1000

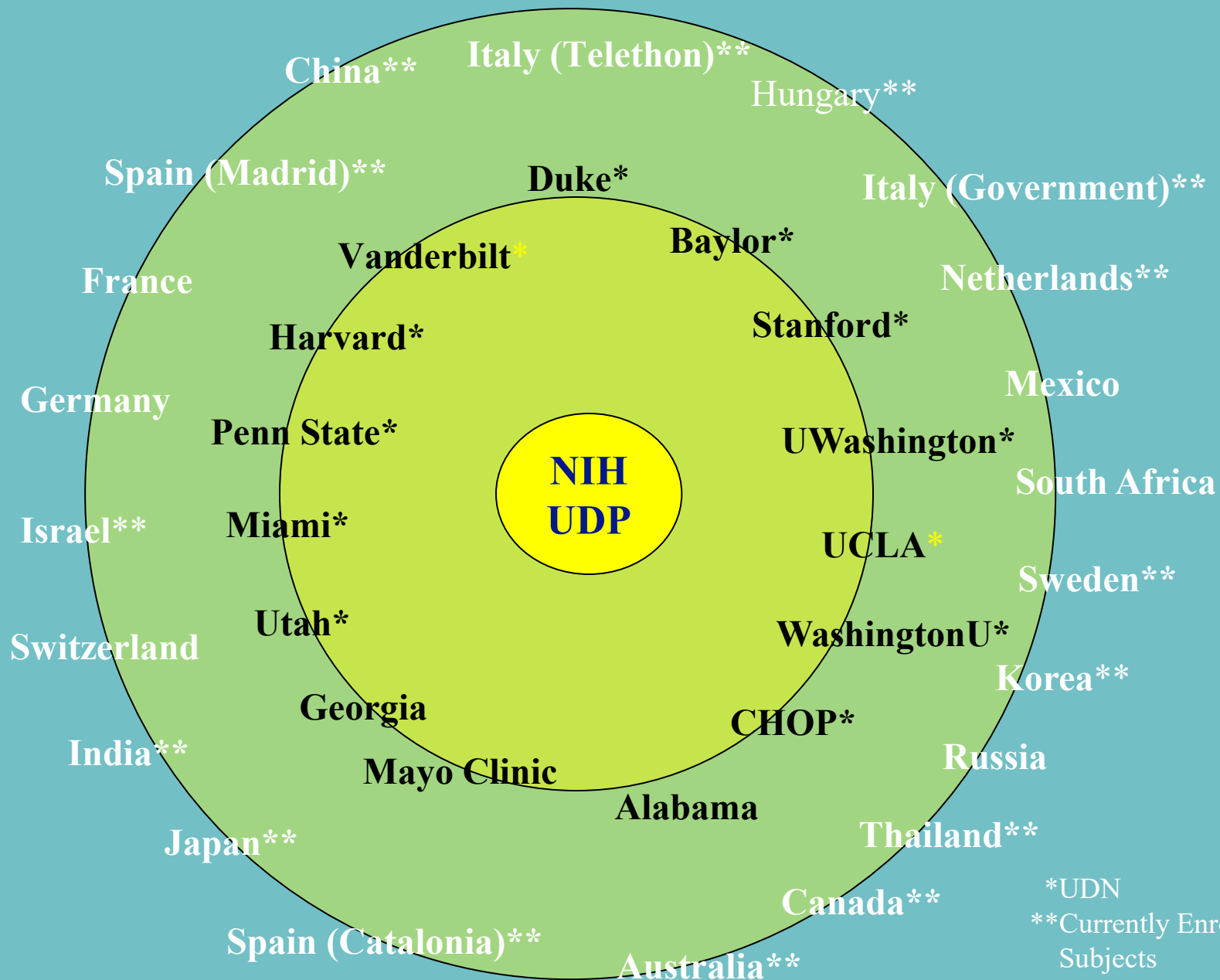
- Aplicaciones 6038
- Aceptado 2394
- Evaluado 2013
- Diagnosticado 604
- Exomas del paciente >500
- Genomas de pacientes >1000

GLOBAL Expansion

Expansión global

NIH UDP: Model for Global UDPs

NIH UDP: Modelo para UDP globales



**The NIH UDP founded
the Undiagnosed
Diseases International (UDNI)**

**EI NIH UDP fundó
Undiagnosed Diseases
International (UDNI)**



**Charter, Committees, Data Sharing
Policy, Best Practices, 10
International Meetings 2014-2022**

**Carta, Comités, Política de
intercambio de datos, Mejores
prácticas, 10 Reuniones
internacionales 2014-2022**

New UDNI Initiatives

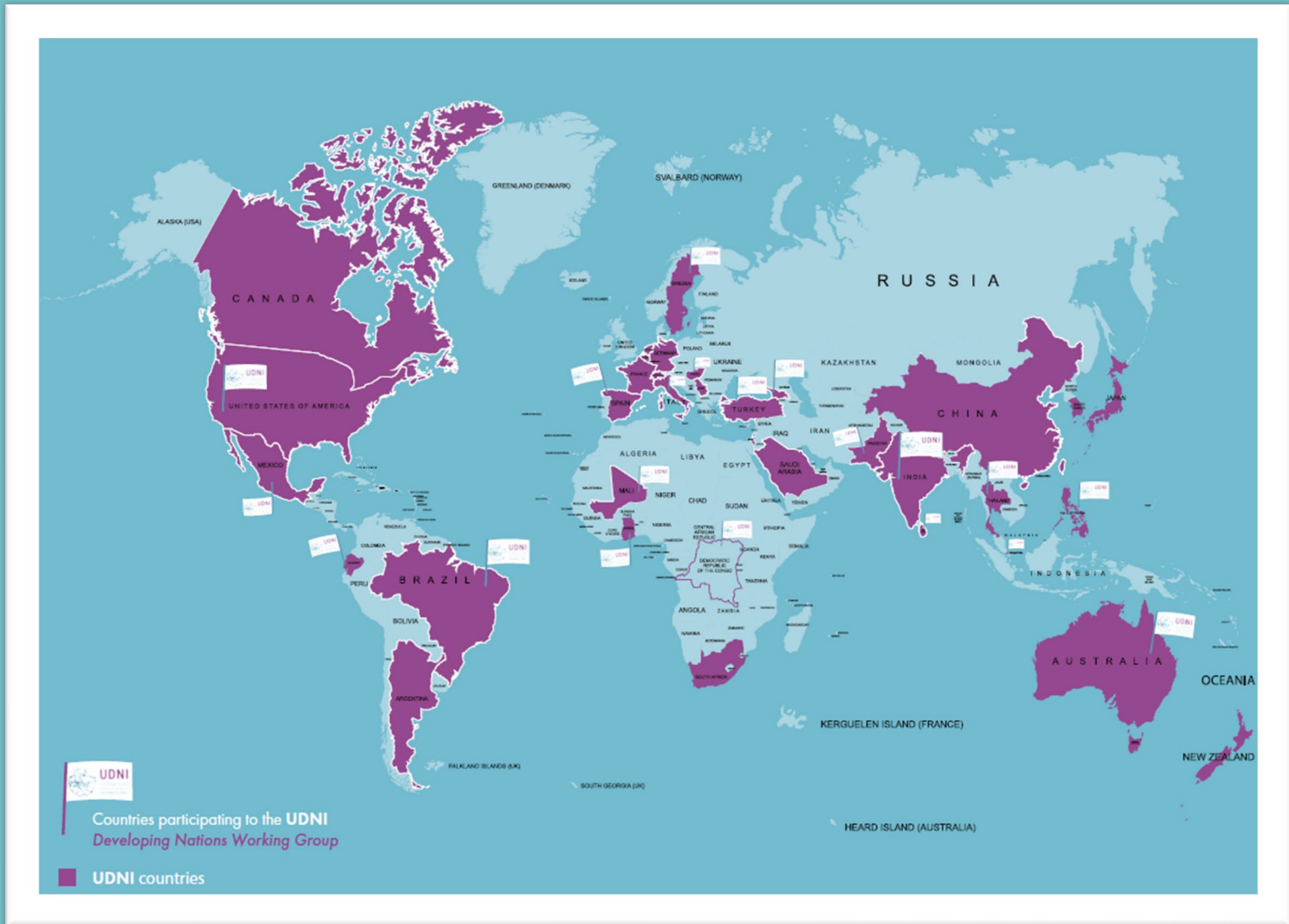
- **Website facilities for data sharing**
- **Diagnostic Working Group**
 - **Reviews case records**
 - **Refers when possible**
 - **Young investigator involvement**
- **Developing Nations Working Group**

Nuevas iniciativas de la UDNI

- **Facilidades de la página web para compartir datos**
- **Grupo de Trabajo de Diagnóstico**
 - **Revisa los registros de casos**
 - **Se refiere cuando es posible**
 - **Participación de jóvenes investigadores**
- **Grupo de Trabajo de Naciones en Desarrollo**

UDNI Developing Nations Working Group

Grupo de Trabajo de Naciones en Desarrollo de la UDNI



Members Throughout the World
Miembros en todo el mundo

Champions Program of the UDNI Developing Nations, Diagnostics, & Genetic Counseling Working Groups & the Wilhelm Foundation

1. Identify local physicians in (4) developing countries to establish UDPs locally (Congo, Ghana, Pakistan, Mali)
2. UDNI Members contribute in-kind resources:
 - A. Expert consultations: Medical and Bioinformatics
 - B. Sequencing, analysis, equipment
 - C. Training in a genetics lab
 - D. Clearinghouse to connect Givers & Receivers
3. Companies: exomes/genomes/drugs/formula
4. Philanthropy for other resources
 - A. Travel/Shipping/Computers/Data storage
 - B. Diagnostic reagents

Programa de Campeones de la UDNI, Grupos de Trabajo de Asesoramiento Genético, Diagnóstico y Naciones en Desarrollo y la Fundación Wilhelm

1. Identificar médicos locales en (4) países en desarrollo para establecer UDP localmente (Congo, Ghana, Pakistán, Malí)
2. Los miembros de la UDNI contribuyen con recursos en especie
 - A. Consultas de expertos: Medicina y Bioinformática
 - B. Secuenciación, análisis, equipo
 - C. Formación en un laboratorio de genética.
 - D. Cámara de compensación para conectar donantes y receptores
3. Empresas: exomas/genomas/fármacos/fórmula
4. Filantropía para otros recursos
 - A. Viajes/Envíos/Computadoras/Almacenamiento de datos
 - B. Reactivos de diagnóstico

Champions Initiative

The Champion's Initiative consortium consists of stellar clinical ambassadors in low- and middle-income countries with passion for bettering unmet diagnostic and therapeutic needs.

Supported by internationally recognized experts in diagnostics and research, all members of the Undiagnosed Diseases Network International (UDNI), and the patient advocacy organization the Wilhelm foundation.



Iniciativa de campeones

El consorcio de Champion's Initiative está formado por embajadores clínicos estelares en países de bajos y medianos ingresos apasionados por mejorar las necesidades diagnósticas y terapéuticas no satisfechas. Con el apoyo de expertos reconocidos internacionalmente en diagnóstico e investigación, todos los miembros de la Red Internacional de Enfermedades No Diagnosticadas (UDNI) y la organización de defensa del paciente, la fundación Wilhelm.

A large, powerful and global expert network is poised to collaborate and support local clinicians in low- and middle-income countries.

Through establishing Undiagnosed Diseases Programs (UDPs) we hope to contribute to delivering better diagnostics and care, and ultimately improve quality of life for individuals with rare and undiagnosed diseases throughout the world!



Una red de expertos grande, poderosa y global está lista para colaborar y apoyar a los médicos locales en países de bajos y medianos ingresos. A través del establecimiento de Programas de Enfermedades No Diagnosticadas (UDP), esperamos contribuir a brindar mejores diagnósticos y atención y, en última instancia, mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades raras y no diagnosticadas en todo el mundo.

Working with the NIH UDP

- 1. Refer undiagnosed disease patients.**
- 2. Ask us to search our database, UDPICS, for variants in your gene of interest. We have >800 compelling phenotypes without a diagnosis.**
- 3. Collaborate on research into new diseases.**

Trabajando con el NIH UDP

- 1. Referir pacientes con enfermedad no diagnosticada.**
- 2. Pídanos que busquemos en nuestra base de datos, UDPICS, variantes en su gen de interés. Tenemos >800 fenotipos atractivos sin diagnóstico.**
- 3. Colaborar en la investigación de nuevas enfermedades.**

