

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

SYNDROME DYRK1A

Argumentaire

Septembre 2021

**Centres de référence Anomalies du développement et
syndromes malformatifs des interrégions Sud, Ouest et Est**

Filière AnDDI-Rares

Coordonnatrices : Dr Marjolaine WILLEMS – CHU Montpellier
Dr Marie VINCENT – CHU Nantes
Dr Amélie PITON – CHU Strasbourg

PNDS « Syndrome DYRK1A »
Argumentaire

Cet argumentaire a été élaboré par les centres de référence «Anomalies du développement et syndromes malformatifs » de Montpellier, Nantes et Strasbourg. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS « Syndrome DYRK1A ».

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
Recherche documentaire.....	6
1. Bases de données bibliographiques	6
2. Autres bases de données cliniques	6
3. Stratégies de recherche	6
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	11
Annexe 2. Liste des participants	12
Annexe 3. Références bibliographiques.....	14

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
DYRK1A	Dual Specificity Tyrosine Phosphorylation Regulated Kinase 1A
HAS	Haute Autorité de Santé
LoF	Variants perte de fonction (loss-of-function)
TND	Troubles du neurodéveloppement
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
TSA	Troubles du spectre autistique

Préambule

Le PNDS sur le syndrome DYRK1A a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique » 1. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Recherche documentaire

1. Bases de données bibliographiques

Recherche documentaire sur :

Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)

GeneReviews (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301295/>)

BioRxiv: <https://www.biorxiv.org/>

MedRxiv: <https://www.medrxiv.org/>

HGMD: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>

OMIM: <https://www.omim.org/>

2. Autres bases de données cliniques

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

3. Stratégies de recherche

La recherche documentaire a été réalisée en utilisant les mots clés DYRK1A ou MRD7 associés au mots clés MUTATION ou VARIANT ou DELETION ou TRANSLOCATION ou INTELLECTUAL DISABILITY ou AUTISM ou NEURODEVELOPMENTAL DISORDER.

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
GeneReviews DYRK1A Syndrome Van Bon et al 2015, updated 2021	Définir les connaissances génétiques et cliniques sur le syndrome DYRK1A	non	non	non	littérature	Synthèse des éléments cliniques et diagnostiques concernant le syndrome DYRK1A

PNDS « Syndrome DYRK1A »
Argumentaire

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Luco et al. 2016 doi:10.1186/s12881-016-0276-4	Etude de cas et revue clinique	oui	littérature	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Revue de 54 patients (2 non publiés + 52 publiés)
Earl et al. 2017 doi: 10.1186/s13229-017-0173-5	Etude de cas et revue clinique	oui	littérature	Individus TND et TSA	Données cliniques et moléculaires	Revue de 61 individus avec mutations (51 publiés + 10 non publiés), comparaison de cohortes de patients TSA avec mutations DYRK1A et CHD8
Courraud et al. 2021 doi:10.1101/2021.01.20.21250155	Etude de cas et revue clinique	oui	littérature	Individus TND	Données cliniques, moléculaires et fonctionnelles	Définition d'un score clinique (/20 points)
Mejecase et al. 2021 doi: 10.3390/genes12020234	Revue clinique de cas déjà identifiés	oui	Non applicable	Families of the International Association	Données cliniques ophtalmologiques	Caractérisation des anomalies ophtalmologiques chez les individus avec mutation dans DYRK1A

PNDS « Syndrome DYRK1A »
Argumentaire

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Møller et al. 2008 doi:10.1016/j.ajhg.2008.03.001	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec translocations interrompant le gène DYRK1A (n=2)
van Bon et al. 2011 doi:10.1111/j.1399-004.2010.01544.x	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification d'un patient avec délétion intragénique de DYRK1A (n=1)
Courcet et al. 2012 doi:10.1136/jmedgenet-2012-101251	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations tronquantes (n=2)
O'Roak et al. 2012 doi:10.1126/science.1227764	Etude de cas	Elevée	Individus TSA	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec Trouble du spectre autistique et mutations tronquantes (n=3)
Okamoto et al. 2015 doi:10.1111/cge.12492	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=1 LoF)
Iglesias et al. 2014 doi:10.1038/gim.2014.58	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=1 LoF)
Ruud et al. 2015 doi:10.1016/j.ejmg.2014.12.014	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=1 LoF + 1 faux-sens)
Bronicki et al. 2015 doi:10.1038/ejhg.2015.29	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=1 deletion + 7 LoF + 2 faux-sens)
van Bon et al. 2016 doi:10.1038/mp.2015.5	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=5)
Rump et al. 2016 doi:10.1186/s12920-016-0167-8	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=1 LoF)
Ji et al. 2015 doi:10.1038/ejhg.2015.71	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=5 deletions + 6 LoF + 3 faux-sens)
Luco et al. 2016 doi:10.1186/s12881-016-0276-4	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=2 LoF)
Murray et al. 2017 doi:10.1055/s-0037-1598639	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=1 LoF)
Evers et al. 2017 doi:10.1093/hmg/ddw409	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques, moléculaires et analyses in silico	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=13 LoF + 5 faux-sens)
Kim et al. 2017 doi:10.1186/s13229-017-0168-2	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques, moléculaires et fonctionnelles	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=1 LoF), analyses fonctionnelles (modèle poisson zèbre)

PNDS « Syndrome DYRK1A »
Argumentaire

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Dang et al. 2018 doi:10.1038/mp.2016.253	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques, moléculaires et fonctionnelles	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=2 LoF + 10 faux-sens), analyses fonctionnelles (modèles cellulaires)
Blackburn et al. 2019 doi:10.1038/s41436-019-0576-0	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques, moléculaires et fonctionnelles	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (anomalies rénales et génitales)(n=11 LoF + 3 faux-sens), analyses fonctionnelles (modèle xénope)
Qiao et al. 2019 doi:10.3389/fgene.2019.01194	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=1 LoF)
Ernst et al. 2020 doi:10.1080/13816810.2020.1814349	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (albinisme)(n=1 LoF)
Tran et al. 2020 doi:10.1038/s41598-020-61695-8	Etude de cas	Elevée	Individus TSA	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations dans une cohorte avec troubles du spectre autistique (n=1 LoF)
Lee et al. 2020 doi:10.1038/s41598-020-66750-y	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques, moléculaires et fonctionnelles	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=1 LoF), analyses fonctionnelles (modèle drosophile)
Meissner et al. 2020 doi:10.1002/mgg3.1544	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=2 LoF)
Matsumoto et al. 1997	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patient avec mutations (n=1 deletion)
Fujita et al. 2010 doi:10.1002/ajmg.a.33228	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patient avec mutations (n=1 deletion)
Oegema et al. 2010 doi:10.1159/000320113	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=2 deletions)
Yamamoto et al. 2011 doi:10.1002/ajmg.a.33735	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patients avec mutations (n=3 deletions)
Valetto et al. 2012 doi:10.1016/j.ejmg.2012.03.011	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques et moléculaires	Individus avec mutations pathogènes	Identification de patient avec mutations (n=1 deletion)
Courraud et al. 2021 doi:10.1101/2021.01.20.21250155	Etude de cas	Elevée	Individus TND	Données cliniques, moléculaire et fonctionnelles	Individus avec mutations pathogènes	Données cliniques (n=3 deletions + 30 LoF + 6 faux-sens), analyses fonctionnelles (test activité DYRK1A et signature de méthylation de l'ADN)

Translocations : translocations interrompant DYRK1A, Délétion : délétion de DYRK1A et de gènes voisins ; LoF : variants ponctuels tronquants ou délétions intragéniques de DYRK1A ; faux-sens : variants faux-sens

PNDS « Syndrome DYRK1A »
Argumentaire

Tableau 4. Autres études						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Tejedor et al. 1995 doi:10.1016/0896-6273(95)90286-4	Caractérisation de drosophile muté pour l'orthologue de DYRK1A	Elevée	NA	Etude de modèle animal	Données phénotypiques et moléculaire	Les drosophiles mutantes pour le gène <i>mnb</i> présentent une réduction de la taille du cerveau et des anomalies de la vision et de l'olfaction.
Fotaki et al. 2002 doi:10.1128/MCB.22.18.6636-6647.2002	Caractérisation de souris DYRK1A knock-out	Elevée	NA	Etude de modèle animal	Données phénotypiques	Les souris hétérozygotes présentent une baisse de viabilité et une diminution de la taille du corps et du cerveau ainsi qu'un retard du développement
Fotaki et al. 2004 doi :10.1037/0735-7044.118.4.815.	Caractérisation de souris DYRK1A knock-out	Elevée	NA	Etude de modèle animal	Données phénotypiques	Les souris hétérozygotes présentent une diminution de la fonction motrice
Arqué et al. 2008 doi:10.1371/journal.pone.0002575	Caractérisation de souris DYRK1A knock-out	Elevée	NA	Etude de modèle animal	Données phénotypiques	Les souris hétérozygotes présentent une altération des fonctions cognitives (mémoire et apprentissage)
Evers et al. 2017 doi:10.1093/hmg/ddw409	Caractérisation de l'effet de variants faux-sens	Elevée	NA	Modélisation de l'effet de variants	Données moléculaires	Les régions proches du site de liaison au substrat ou à l'ATP sont enrichies en variants faux-sens pathogènes par rapport aux variants faux-sens trouvés dans la population générale
Widowati et al. 2018 doi: 10.1242/bio.032862	Caractérisation de l'effet fonctionnel de variants faux-sens	Elevée	NA	Test de l'effet de variants faux-sens sur la fonction de DYRK1A in vitro	Données moléculaires	Plusieurs variants faux-sens identifiés chez des patients avec troubles du neurodéveloppement altère la fonction kinase de DYRK1A
Arranz et al. 2019 doi: 10.1016/j.nbd.2019.02.022.	Caractérisation de l'effet fonctionnel de variants faux-sens, Caractérisation de souris DYRK1A knock-out	Elevée	NA	Test de l'effet de variants faux-sens sur la fonction de DYRK1A in vitro, Etude de modèle animal	Données moléculaires et phénotypiques	Plusieurs variants faux-sens identifiés chez des patients avec troubles du neurodéveloppement altère la fonction kinase de DYRK1A. Les souris hétérozygotes présentent des déficiences au niveau des intractions sociales, des stéréotypies et de l'épilepsie.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Pubmed: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ BioRxiv: https://www.biorxiv.org/ MedRxiv: https://www.medrxiv.org/ HGMD: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php OMIM: https://www.omim.org/ Genereview: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333438/
Période de recherche	2000-2021
Langues retenues	Anglais
Mots clés utilisés	[DYRK1A OR MRD7] AND [mutation OR variant OR deletion OR translocation OR intellectual disability OR autism OR neurodevelopmental disorder]
Nombre d'études recensées	95
Nombre d'études retenues	37

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par :

- Le Dr Marjolaine Willems, du centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'interrégion sud-est coordonné par le Pr David Geneviève, et du centre de compétence déficiences intellectuelles de causes rares coordonné par le Dr Pierre Meyer.
- Le Dr Marie Vincent, du centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs de la région ouest, et du centre de compétence déficiences intellectuelles de causes rares, coordonné par le Dr Bertrand Isidor.
- Le Dr Amélie Piton, réseau pour le diagnostic moléculaire des déficiences intellectuelles et unité de génétique moléculaire affiliée au centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'interrégion est coordonné par le Dr Elise Schaefer, et au centre de référence déficiences intellectuelles de causes rares coordonné par le Dr Salima El Chehadeh.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Marjolaine Willems, génétique clinique, Montpellier
- Dr Marie Vincent, génétique clinique, Nantes
- Dr Amélie Piton, génétique moléculaire, Strasbourg
- Benjamin Durand, interne en génétique médicale, Strasbourg
- Dr Cyril Mignot, génétique clinique et neuropédiatrie, La Pitié Salpêtrière, Paris

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunion physique : 23 janvier 2020

Réunions en visioconférence : 22 octobre 2020, 10 décembre 2020, 1er février 2021, 22 juillet 2021, 16 septembre 2021

Réunion avec l'association de patients : 20 mars 2021

Relecteurs

Dr Cyril Amouroux (endocrinopédiatre)

Dr Tanguy Babeau (médecin généraliste)

Dr Catherine Blanchet (médecin ORL)

Dr Julie Boyer (médecin ORL)

Dr Yline Capri (généticienne)

Dr Roseline Caumes (généticienne)

Dr Christine Coubes (généticienne)

Dr Salima El Chehadeh (génétiennne)
Dr Mélanie Fradin (génétiennne)
Dr Bertrand Isidor (génétienn)
Dr Julie Lemale (gastropédiatre)
Dr Isabelle Marey (génétiennne)
Dr Laetitia Martinerie (endocrinopédiatre)
Dr Pierre Meyer (neuropédiatre)
Dr Julie Perrier (neuropédiatre)
Dr Elise Schaefer (génétiennne)
Madame Monique Trilles Condat (orthophoniste)
Dr Marie Vincenti (cardiopédiatre)
Dr Sandra Whalen (génétiennne)

Représentants de l'association de patients

Madame Beaulieu et Monsieur Sizun
Madame Bertrand
Madame Corbineau
Madame Groisard
Monsieur Hude
Madame et Monsieur Rubio
Madame Vendé Bolopion

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome DYRK1A ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet de la filière Anddi-rare <http://www.anddirares.org>

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Annexe 3. Références bibliographiques

- Arqué G, Fotaki V, Fernández D, Martínez de Lagrán M, Arbonés ML, Dierssen M (2008) Impaired spatial learning strategies and novel object recognition in mice haploinsufficient for the dual specificity tyrosine-regulated kinase-1A (Dyrk1A). *PLoS One* 3:e2575.
- Arranz J, Balducci E, Arató K, Sánchez-Elexpuru G, Najas S, Parras A, Rebollo E, Pijuan I, Erb I, Verde G, Sahun I, Barallobre MJ, Lucas JJ, Sánchez MP, de la Luna S, Arbonés ML (2019) Impaired development of neocortical circuits contributes to the neurological alterations in DYRK1A haploinsufficiency syndrome. *Neurobiol Dis* 127:210–222.
- Blackburn ATM et al. (2019) DYRK1A-related intellectual disability: a syndrome associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Genet Med* 21:2755–2764.
- Bronicki LM et al. (2015) Ten new cases further delineate the syndromic intellectual disability phenotype caused by mutations in DYRK1A. *Eur J Hum Genet* 23:1482–1487.
- Courcet J-B, Faivre L, Malzac P, Masurel-Paulet A, Lopez E, Callier P, Lambert L, Lemesle M, Thevenon J, Gigot N, Duplomb L, Ragon C, Marle N, Mosca-Boidron A-L, Huet F, Philippe C, Moncla A, Thauvin-Robinet C (2012) The DYRK1A gene is a cause of syndromic intellectual disability with severe microcephaly and epilepsy. *J Med Genet* 49:731–736.
- Courraud J et al. (2021) Integrative approach to interpret DYRK1A variants, leading to a frequent neurodevelopmental disorder. medRxiv:2021.01.20.21250155 Available at: <http://medrxiv.org/content/early/2021/01/26/2021.01.20.21250155.abstract>.
- Dang T, Duan WY, Yu B, Tong DL, Cheng C, Zhang YF, Wu W, Ye K, Zhang WX, Wu M, Wu BB, An Y, Qiu ZL, Wu BL (2018) Autism-associated Dyrk1a truncation mutants impair neuronal dendritic and spine growth and interfere with postnatal cortical development. *Mol Psychiatry* 23:747–758.
- Earl RK, Turner TN, Mefford HC, Hudac CM, Gerdts J, Eichler EE, Bernier RA (2017) Clinical phenotype of ASD-associated DYRK1A haploinsufficiency. *Mol Autism* 8:54.
- Ernst J, Alabek ML, Eldib A, Madan-Khetarpal S, Sebastian J, Bhatia A, Liasis A, Nischal KK (2020) Ocular findings of albinism in DYRK1A-related intellectual disability syndrome. *Ophthalmic Genet* 41:650–655.
- Evers JMG et al. (2017) Structural analysis of pathogenic mutations in the DYRK1A gene in patients with developmental disorders. *Hum Mol Genet* 26:519–526.
- Fotaki V, Dierssen M, Alcántara S, Martínez S, Martí E, Casas C, Visa J, Soriano E, Estivill X, Arbonés ML (2002) Dyrk1A haploinsufficiency affects viability and causes developmental delay and abnormal brain morphology in mice. *Mol Cell Biol* 22:6636–6647.
- Fotaki V, Martínez De Lagrán M, Estivill X, Arbonés M, Dierssen M (2004) Haploinsufficiency of Dyrk1A in mice leads to specific alterations in the development and regulation of motor activity. *Behav Neurosci* 118:815–821.
- Fujita H, Torii C, Kosaki R, Yamaguchi S, Kudoh J, Hayashi K, Takahashi T, Kosaki K (2010) Microdeletion of the Down syndrome critical region at 21q22. *Am J Med Genet A* 152A:950–953.
- Guimera J, Casas C, Estivill X, Pritchard M (1999) Human minibrain homologue (MNBH/DYRK1): characterization, alternative splicing, differential tissue expression, and overexpression in Down syndrome. *Genomics* 57:407–418.
- Iglesias A, Anyane-Yeboah K, Wynn J, Wilson A, Truitt Cho M, Guzman E, Sisson R, Egan C, Chung WK (2014) The usefulness of whole-exome sequencing in routine clinical practice. *Genet Med* 16:922–931.
- Ji J et al. (2015) DYRK1A haploinsufficiency causes a new recognizable syndrome with microcephaly, intellectual disability, speech impairment, and distinct facies. *Eur J Hum Genet* 23:1473–1481.
- Kim O-H, Cho H-J, Han E, Hong TI, Ariyasiri K, Choi J-H, Hwang K-S, Jeong Y-M, Yang S-Y, Yu K, Park D-S, Oh H-W, Davis EE, Schwartz CE, Lee J-S, Kim H-G, Kim C-H (2017) Zebrafish knockout of Down syndrome gene, DYRK1A, shows social impairments relevant to autism. *Mol Autism* 8:50.
- Lee K-S, Choi M, Kwon D-W, Kim D, Choi J-M, Kim A-K, Ham Y, Han S-B, Cho S, Cheon CK (2020) A novel de novo heterozygous DYRK1A mutation causes complete loss of DYRK1A function and developmental delay. *Sci Rep* 10:9849.

- Luco SM, Pohl D, Sell E, Wagner JD, Dyment DA, Daoud H (2016) Case report of novel DYRK1A mutations in 2 individuals with syndromic intellectual disability and a review of the literature. *BMC Med Genet* 17:15.
- Matsumoto N, Ohashi H, Tsukahara M, Kim KC, Soeda E, Niikawa N (1997) Possible narrowed assignment of the loci of monosomy 21-associated microcephaly and intrauterine growth retardation to a 1.2-Mb segment at 21q22.2. *Am J Hum Genet* 60:997–999.
- Meissner LE, Macnamara EF, D'Souza P, Yang J, Vezina G, Undiagnosed Diseases Network, Ferreira CR, Zein WM, Tifft CJ, Adams DR (2020) DYRK1A pathogenic variants in two patients with syndromic intellectual disability and a review of the literature. *Mol Genet Genomic Med*:e1544.
- Møller RS, Kübart S, Hoeltzenbein M, Heye B, Vogel I, Hansen CP, Menzel C, Ullmann R, Tommerup N, Ropers H-H, Tümer Z, Kalscheuer VM (2008) Truncation of the Down syndrome candidate gene DYRK1A in two unrelated patients with microcephaly. *Am J Hum Genet* 82:1165–1170.
- Murray CR, Abel SN, McClure MB, Foster J, Walke MI, Jayakar P, Bademci G, Tekin M (2017) Novel Causative Variants in DYRK1A, KARS, and KAT6A Associated with Intellectual Disability and Additional Phenotypic Features. *J Pediatr Genet* 6:77–83.
- Oegema R, de Klein A, Verkerk AJ, Schot R, Dumee B, Douben H, Eussen B, Dubbel L, Poddighe PJ, van der Laar I, Dobyns WB, van der Spek PJ, Lequin MH, de Coo IFM, de Wit M-CY, Wessels MW, Mancini GMS (2010) Distinctive Phenotypic Abnormalities Associated with Submicroscopic 21q22 Deletion Including DYRK1A. *Mol Syndromol* 1:113–120.
- Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Kato M, Saitoh S, Yamasaki M, Shimizu A, Torii C, Kanemura Y, Kosaki K (2015) Targeted next-generation sequencing in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Clin Genet* 88:288–292.
- O'Roak BJ et al. (2012) Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science* 338:1619–1622.
- Qiao F, Shao B, Wang C, Wang Y, Zhou R, Liu G, Meng L, Hu P, Xu Z (2019) A De Novo Mutation in DYRK1A Causes Syndromic Intellectual Disability: A Chinese Case Report. *Front Genet* 10:1194.
- Ruud L, Mignot C, Guët A, Ohl C, Nava C, Héron D, Keren B, Depienne C, Benoit V, Maystadt I, Lederer D, Amsellem D, Piard J (2015) DYRK1A mutations in two unrelated patients. *Eur J Med Genet* 58:168–174.
- Rump P, Jazayeri O, van Dijk-Bos KK, Johansson LF, van Essen AJ, Verheij JBG, Veenstra-Knol HE, Redeker EJW, Mannens MMAM, Swertz MA, Alizadeh BZ, van Ravenswaaij-Arts CMA, Sinke RJ, Sikkema-Raddatz B (2016) Whole-exome sequencing is a powerful approach for establishing the etiological diagnosis in patients with intellectual disability and microcephaly. *BMC Med Genomics* 9:7.
- Tejedor F, Zhu XR, Kaltenbach E, Ackermann A, Baumann A, Canal I, Heisenberg M, Fischbach KF, Pongs O (1995) minibrain: a new protein kinase family involved in postembryonic neurogenesis in *Drosophila*. *Neuron* 14:287–301.
- Tran KT, Le VS, Bui HTP, Do DH, Ly HTT, Nguyen HT, Dao LTM, Nguyen TH, Vu DM, Ha LT, Le HTT, Mukhopadhyay A, Nguyen LT (2020) Genetic landscape of autism spectrum disorder in Vietnamese children. *Sci Rep* 10:5034.
- Valetto A, Orsini A, Bertini V, Toschi B, Bonuccelli A, Simi F, Sammartino I, Taddeucci G, Simi P, Saggese G (2012) Molecular cytogenetic characterization of an interstitial deletion of chromosome 21 (21q22.13q22.3) in a patient with dysmorphic features, intellectual disability and severe generalized epilepsy. *Eur J Med Genet* 55:362–366.
- van Bon BWM et al. (2016) Disruptive de novo mutations of DYRK1A lead to a syndromic form of autism and ID. *Mol Psychiatry* 21:126–132.
- van Bon BWM, Hoischen A, Hehir-Kwa J, de Brouwer APM, Ruivenkamp C, Gijsbers ACJ, Marcelis CL, de Leeuw N, Veltman JA, Brunner HG, de Vries BBA (2011) Intragenic deletion in DYRK1A leads to mental retardation and primary microcephaly. *Clin Genet* 79:296–299.
- Widowati EW, Ernst S, Hausmann R, Müller-Newen G, Becker W (2018) Functional characterization of DYRK1A missense variants associated with a syndromic form of intellectual deficiency and autism. *Biol Open* 7.
- Wright CF et al. (2015) Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet* 385:1305–1314.
- Yamamoto T, Shimojima K, Nishizawa T, Matsuo M, Ito M, Imai K (2011) Clinical manifestations of the deletion of Down syndrome critical region including DYRK1A and KCNJ6. *Am J Med Genet A* 155A:113–119.