

CNV u pacientů s epilepsií aneb cesta do hlubin genetické etiologie epilepsií

Hana Zůnová¹, Drahuše Novotná¹, Miroslav Štolfa¹, Jana Drábová¹, Zuzana Slámová¹, Tatiana Vosecká¹, Katalin Štěrbová², Pavel Kršek², Jana Zárubová³, Hana Krijtová³, Petr Marusič³, Markéta Havlovicová¹, Barbora Straka², Markéta Vlčková¹

¹ÚBLG 2.LF UK a FN Motol, Praha; ²Klinika dětské neurologie 2.LF UK a FN Motol, Praha; ³Neurologická klinika 2.LF UK a FN Motol, Praha

Úvod: Epilepsie patří mezi chronická neurologická onemocnění postihující miliony lidí. Etiologie epilepsií je značně heterogenní. Poznatky ze studií potvrzují silný genetický podklad, což vedlo v roce 2014 ke vzniku nového paradigmatu, který modifikovalo pojem „idiopatické generalizované epilepsie (IGE)“ na „genetické generalizované epilepsie (GGE)“. Ačkoli nové poznatky ukazují, že genetické příčiny hrají v rozvoji epilepsie významnou roli, zůstává u řady pacientů genetická podstata neobjasněna. Kauzální CNV jsou dle studií detekovány u 2 – 11 % vyšetřených jedinců.

Cíle: Cílem práce bylo pomocí metody aCGH detekovat nová unikátní CNV potenciálně kauzální pro rozvoj epilepsie.

Metodika: Prezentujeme soubor 400 pacientů s epilepsií. Kritériem pro zařazení do studie byl výskyt epilepsie v izolované formě, případně v kombinaci s dalšími neurovývojovými či vrozenými vývojovými vadami. Celogenomová analýza byla provedena metodou aCGH (SurePrint G3 unrestricted CGH ISCA v2 4x180K; SurePrint G3 CGH ISCA v2 8x60K; Agilent Technologies). Data byla zpracována v softwaru Cytogenomics (Agilent Technologies). Ke zhodnocení klinické signifikance CNV byly použity dostupné databáze (DGV, ClinVar, ClinGen, OMIM, Decipher) a publikace.

Výsledky: Metodou aCGH bylo u 76/400 jedinců detekováno jedno či více CNV. Záchytnost metody činila 19 %. CNV potencující rozvoj epilepsie bylo odhaleno u 6,0 % (resp. 8,8 %). Ve 38 případech byla varianta hodnocena jako nejasná. Původ aberace byl objasněn u 59 % pacientů. Nejčastěji byly detekovány CNV s rozsahem < 0,5 Mb. CNV byly lokalizovány na všech chromozomech s výjimkou chromozomů 12, 19, 20 a Y. Kromě rekurentních CNV a CNV v oblastech známých epileptických „hot-spotů“ byly detekovány také nerekurentní CNV v oblastech genomu, které nejsou v současné době s epilepsiemi spojovány a jejichž význam zůstává prozatím nejasný. V několika případech bylo pozorováno spolupůsobení několika aberací v rámci tzv. „second-hit“ modelu.

Závěr: Klinická klasifikace variant je problematická a ne vždy přináší očekávaný výsledek. Rozšiřování souboru i za cenu detekce VOUS je přínosné a jejich „reanalýza“ s odstupem času je nezbytným krokem, který může v budoucnu přispět k objasnění genetických příčin rozvoje epilepsie.

00064203/6004, NF-CZ11-PDP-3-003-2014, AZV17-29423A, AZV NU20-04-00279, LM2018132