

„High-frequency low-penetrant variants“ – nový klasifikační stupeň pro hodnocení rekurentních variant genomu s vysokou frekvencí, ale nízkou penetrancí?

Miroslav Štolfa¹, Hana Zůnová¹, Zuzana Slámová¹, Tatiana Vosecká¹, Tereza Kutilová¹, Drahůše Novotná¹, + pracovní skupina CzechArray²

¹Ústav biologie a lékařské genetiky, 2. LF UK a FN Motol; ²<https://sites.google.com/view/czecharray>

Úvod: Většinu variant v počtu opakování („copy number variants“; CNVs) je možné zařadit do jedné z pěti klasických klasifikačních kategorií. Výjimku tvoří neúplně penetrující rekurentní CNVs oblastí spojovaných s náchylností k rozvoji neurovývojových poruch. Typickým příkladem jsou mikrolece 15q11.2 mezi zlomovými místy BP1 a BP2, doposud nejčastěji hodnocené jako varianty nejasné klinické significance s variabilní expresivitou a nízkou penetrancí. Obecně se ale klasifikace takovýchto CNVs velmi liší. Maya et al. (2020) navrhli pro CNVs s penetrancí <10 % a s populační frekvencí >0,1 % označení "high frequency low-penetrant" (HFLP). Riggs et al. (2020) reagovali tím, že definici nesplňují méně časté sekvenční varianty. Pracovní skupina ClinGen doporučila hodnocení „pathogenic, low/reduced penetrance“ pro varianty s definovaným vlivem na fenotyp, ale s malým účinkem, pravděpodobnou součástí polygenní dědičnosti. John et al. (2019) zvolili označení „pathogenic variant of mild effect size“ a otevřeli otázku kvantifikace polygenního rizika sloužící k upřesnění kumulativního dopadu variant s malým efektem na fenotyp probanda.

Cíle: Sjednocení klasifikace mikrolece 15q11.2 v postnatální a prenatalní diagnostice, pravidelná revize, návrh reportování a úprava informovaného souhlasu.

Metodika: Prenatální a postnatální vyšetření metodami array CGH, SNP array, MLPA a NGS.

Výsledky: Mikrolece 15q11.2 zasahující neimprintované vysoce konzervované geny exprimované v centrální nervové soustavě spadají do definice HFLP. Pravděpodobně hrají pouze doplňující roli k dalším genetickým (tzv. model "second hit" – další CNVs, bodové mutace či jiné abnormality genomu; epigenetika; pohlaví) a enviromentálním faktorům u poruch neurálního vývoje a zvýšeného rizika rozvoje schizofrenie, opoždění vývoje, epilepsie a poruch učení.

Závěr: Návrh klasifikace a reportování mikroleceí 15q11.2: Postnatální diagnostika – reportování vedlejšího nálezu s označením HFLP. Prenatální diagnostika – nereportování nálezu na základě doporučení (Armour et al., 2018), ale evidování jej v interní databázi; případně zvážení modelu second-hit. Závěr diskuze v rámci pracovní skupiny CzechArray bude sdělen na konferenci.

IP 00064203, AZV 17-29423A