

Genetická diagnostika epilepsií ve FN Motol aneb význam detekce CNVs pomocí metody array CGH



Zůnová H. ¹, Rašplíčková T. ¹, Novotná D. ¹, Slámová Z. ¹, Štolfa M. ¹, Štěrbová K. ², Kršek P. ², Zárubová J. ³, Krijtová H. ³, Marušič P. ³, Havlovicová M. ¹, Malíková M. ¹, Tesner P. ¹, Vlčková M. ¹

¹ Ústav biologie a lékařské genetiky 2.LF UK a FN Motol, Praha
² Klinika dětské neurologie 2.LF UK a FN Motol, Praha
³ Neurologická klinika 2.LF UK a FN Motol

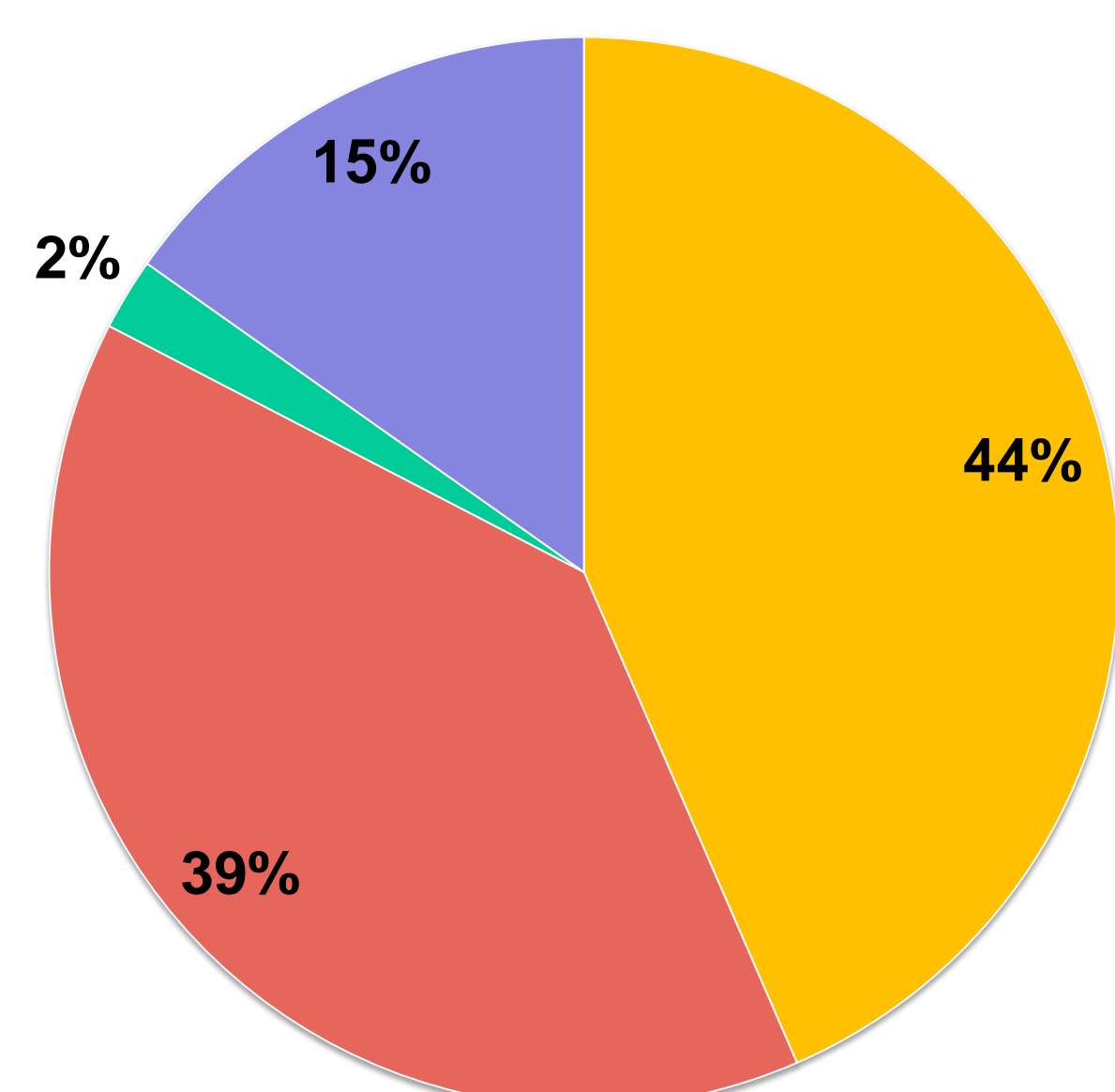
ÚVOD

Epilepsie je heterogenní chronické neurologické onemocnění s prevalencí 8/1000. Jedná se o klinicky a etiologicky heterogenní jednotku, charakterizovanou přítomností záchvatů. Poznatky z minulých i současných studií potvrzují, že epilepsie mají silný genetický podklad. Do dnešního dne bylo identifikováno značné množství genů a rekurentních CNVs, spojených s rizikem rozvoje epilepsie. Záchyt kauzálních CNVs pomocí metody array CGH u pacientů s epilepsií se v publikovaných studiích pohybuje v rozmezí 2-11 %.

VYŠETŘOVANÝ SOUBOR, VÝSLEDKY

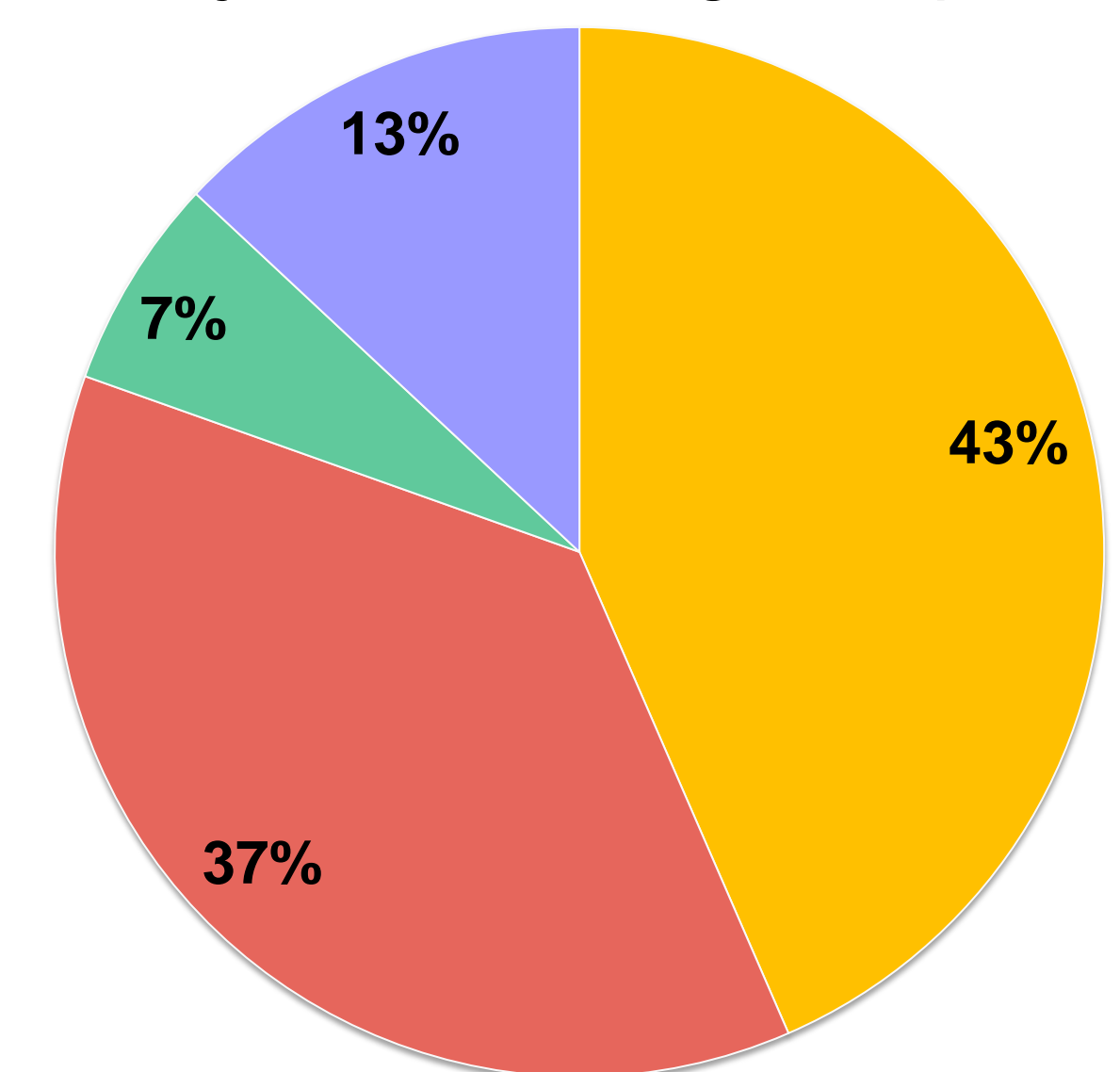
DETEKOVANÁ CNVs

■ duplikace ■ delece ■ triplikace ■ > 1 varianta



KLINICKÁ KLASIFIKACE CNVs

■ patogenní ■ nejasné ■ benigní ■ pravděp.patogenní



Array CGH

(8x60K G3 ISCA, 4x180K G3 ISCA)

byla provedena u

1-50 let

44% mužů

56% žen

314 pacientů

94

Izolovaná epilepsie

220

Komplexní neurovývojové onemocnění zahrnující epilepsii

EPILEPSIE VYSVĚTLENA U

8,3 % pacientů

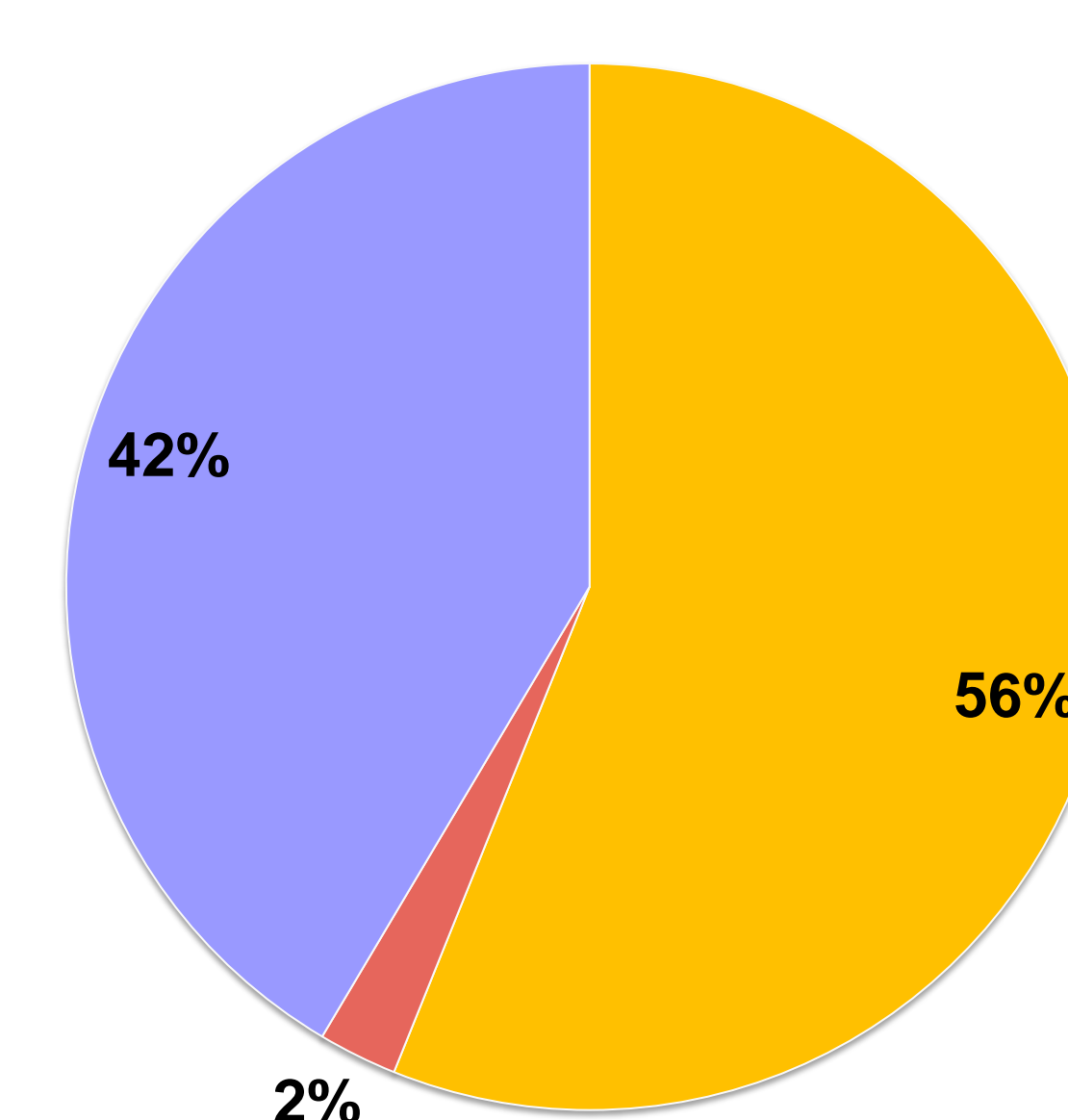
(patogenní + prav.patogenní varianty)

6,4 % pacientů

(patogenní varianty)

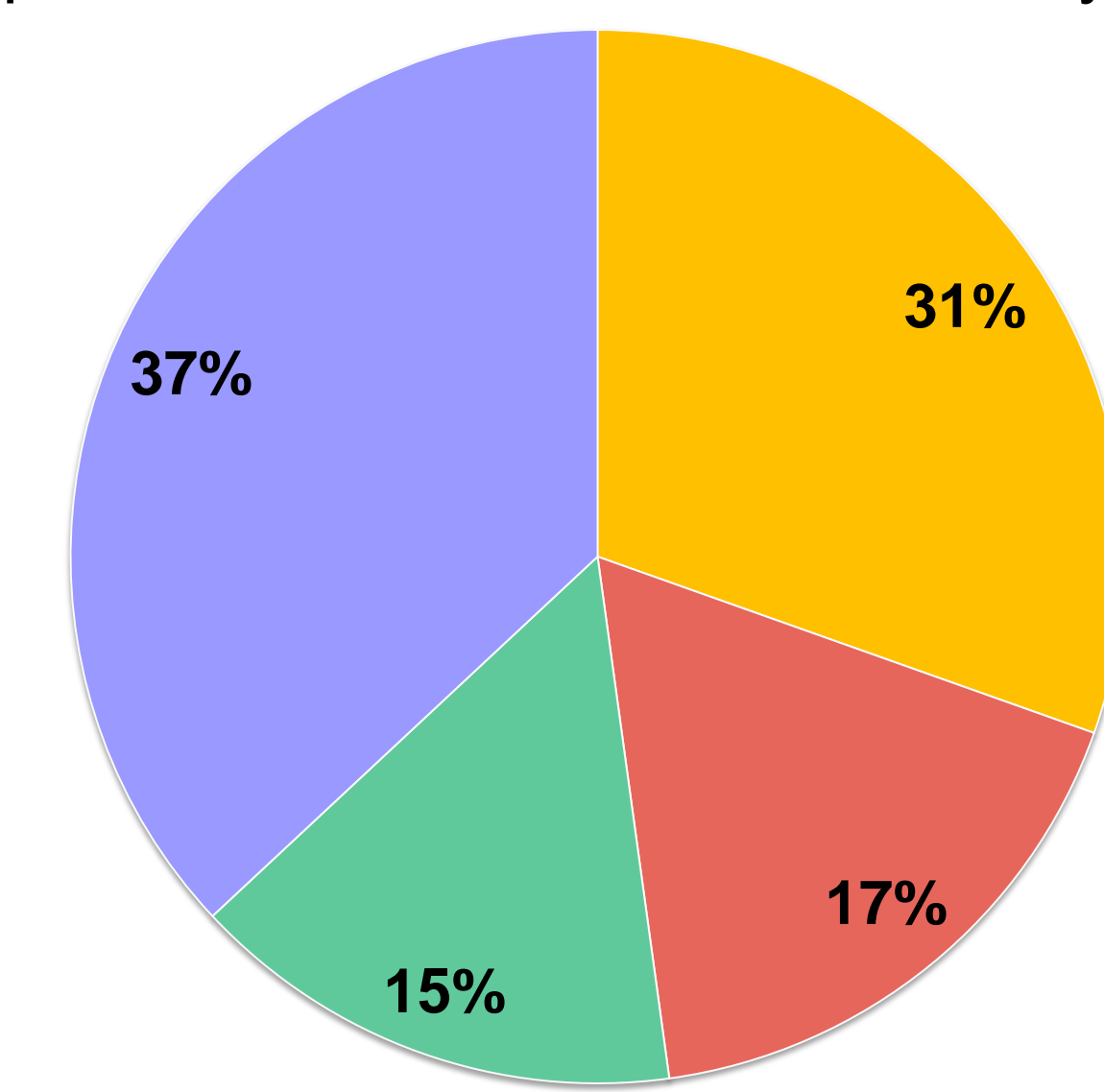
VELIKOST CNVs

■ 0.5 - 10 Mb ■ > 10 Mb ■ < 0.5 Mb

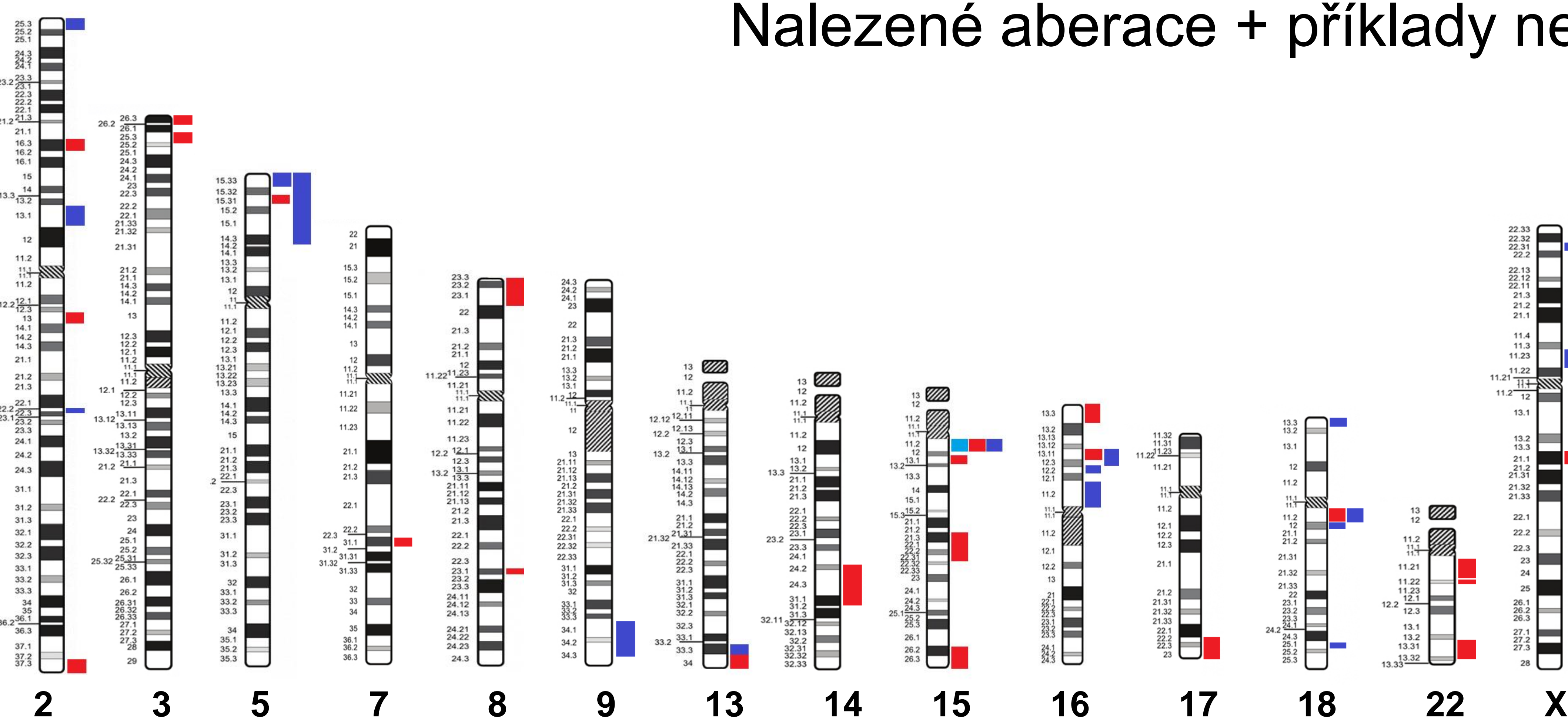


PŮVOD CNVs

■ de novo ■ paternální ■ maternální ■ nevyšetřeno/neznámé



Nalezené aberace + příklady nejasných variant



Chromozomová oblast	Možný kandidátní gen	Dědičnost
dup 2p13.1	<i>DCTN1</i>	neznámá
dup 2p25.3	<i>MYTL1</i>	paternální
dup 17p11.2q11.2	marker chromozom	de novo
dup 17p13.3	Nerekurentní duplikace	maternální
dup Xp11.23	Nerekurentní duplikace	neznámá
del 3p26.3	<i>CNTN6</i>	maternální
del 8q23.1q23.2	<i>KCNV1</i>	maternální
del13q34	<i>COL4A1, COL4A2</i>	paternální
del 22q11.2q11.23	<i>RFX1</i>	paternální

Vhodnost array CGH u syndromických a nesyndromických epilepsií

94 pacientů

- 7 nálezů
- 1x benigní
- 1x patogení
- 5x VOUS

1,06 %



11,3 %

220 pacientů

- 39 nálezů
- 19 x patogení
- 6 x prav. patogení
- 2 x benigní
- 12 x VOUS

Prezentujeme soubor 314 pacientů s epilepsií rozdělených do dvou skupin – pacienti s izolovanou formou epilepsie a pacienti s neurovývojovým onemocněním, které zahrnuje epilepsii. CNV bylo detekováno u 46/314 pacientů. U sedmi pacientů byla nalezena více než 1 aberace, nejčastěji kombinace duplikace + delece, jejichž charakter svědčil pro tzv. nebalancovanou translokaci. Jako patogenní, ev. pravděpodobně patogenní, byla varianta hodnocena ve 26/46 případech (56 %). U třech pacientů nalezená varianta nevysvětlovala epilepsii a byla hodnocena jako benigní. V 17 případech byla varianta hodnocena jako nejasná (VOUS). Ve skupině pacientů s izolovanou formou epilepsie bylo detekováno CNV u 7 pacientů, avšak příčinná souvislost s epilepsií byla prokázána pouze u jednoho pacienta. U pacientů s komplexním neurovývojovým onemocněním bylo nalezené CNV příčinou epilepsie v 11 % případů (25/220). Nejčastěji byly detekovány varianty v rozsahu 0,5 - 10 Mb, tedy pod rozlišovací schopností karyotypu, což svědčí pro nutnost vyšetřování pacientů s epilepsií pomocí molekulárně cytogenetických metod, jakými je právě array CGH. S výjimkou rekurentních CNVs a CNVs v oblastech tzv. epileptických „hot-spotů“ byly detekovány také nerekurentní CNVs v oblastech genomu, která nejsou v současné době s epilepsií spojována, nebo je jejich význam prozatím nejasný. Rozšiřování souboru pacientů a detekce rekurentních i nerekurentních CNVs poskytuje možné vodítko pro identifikaci nových genů zapojených do etiologie epilepsií.

Orsini, A., et al. (2018). Recent advances in epilepsy genetics. *Neuroscience letters*, 667, 4-9.

Striano, P., et al. (2012). Clinical significance of rare copy number variations in epilepsy: a case-control survey using microarray-based comparative genomic hybridization. *Archives of neurology*

Addis, Laura, et al. (2016). Analysis of rare copy number variation in absence epilepsies. *Neurology Genetics* 2.2

Lesca, G., Depienne, C. (2015). Epilepsy genetics: the ongoing revolution. *Revue neurologique*, 171(6-7), 539-557.

Olson, H., et al., (2014). Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Annals of neurology*, 75(6), 943-958.

Mulley, J. C., Mefford, H. C. (2011). Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia*, 52(3), 423-432.