

Abstrakt

Epilepsie patří mezi chronická neurologická onemocnění postihující celosvětově miliony lidí. Ačkoli dosud publikované poznatky poukazují na fakt, že genetické příčiny hrají v rozvoji epilepsií významnou roli, zůstává u řady pacientů genetická podstata neobjasněna.

Prezentujeme soubor 400 pacientů s epilepsií, u nichž bylo provedeno celogenomové vyšetření, zaměřené na detekci variant v počtu kopií (CNV). Kritériem pro zařazení do studie byl výskyt epilepsie v izolované formě, případně v kombinaci s dalšími neurovývojovými poruchami či vrozenými vývojovými vadami. Celogenomová analýza byla provedena metodou komparativní genomová hybridizace na čípech (aCGH) na platformě SurePrint G3 CGH ISCA v2 4x180K a 8x60K (Agilent Technologies). Ke zhodnocení klinické signifikance CNV byly použity dostupné databáze (DGV, ClinVar, OMIM, DECIPHER) a relevantní publikace.

V naší kohortě jsme detekovali celkem 2730 CNV z nichž 86 (detekovaných u 76 jedinců) bylo vyhodnoceno jako klinicky potenciálně relevantních – z toho 82 CNV s možným vlivem na rozvoj epilepsie a 4 CNV byly hodnoceny jako sekundární nálezy, který nevysvětloval fenotyp pacienta. S využitím současného klasifikačního systému bylo 21/86 uzavřeno jako patogenní, 12/86 jako pravděpodobně patogenní, 39/86 jako varianta nejasného klinického významu a 10/86 CNV jako varianta s vysokou frekvencí a nízkou penetrancí (tzv. HFLP). Původ aberace se podařilo uzavřít u 46/76 (61 %) jedinců.

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 nejasný. V několika případech bylo pozorováno spolupůsobení několika aberací v rámci tzv. „*second-hit*“ modelu. V průběhu práce byl optimalizován diagnostický algoritmus, který přispívá k zefektivnění diagnostiky příčin epilepsie. Byla otestována námi navržená aCGH čipová platforma, která umožní ověřování nálezů CNV detekovaných masivně paralelním sekvenováním, jež bylo dosud obtížné. Klinická klasifikace variant je problematická, a ne vždy přináší očekávaný výsledek. Rozšiřování souboru pacientů, i za cenu detekce nejasných variant, je přínosné a „reanalýza“ těchto variant s odstupem času je nezbytným krokem, který může v budoucnu, na základě nových poznatků, přispět k objasnění genetických příčin rozvoje epilepsie.

Klíčová slova: epilepsie, neurovývojové onemocnění, varianty v počtu kopií (CNV), aCGH