

Role array CGH v diagnostice příčin epilepsií

Oddělení lékařské cytogenetiky

Ústav biologie a lékařské genetiky 2.LF UK a FN Motol

Zůnová H., Vlčková M., Drábová J., Štolfa M., Rašplíčková T.,
Slámová Z., Novotná D.



FN MOTOL

Epilepsie:

- Chronické neurovývojové onemocnění
- 3% populace

- **Dělení:**

- **Primární**

- Genetické faktory
 - Izolované epilepsie
 - Syndromické epilepsie

- **Sekundární**

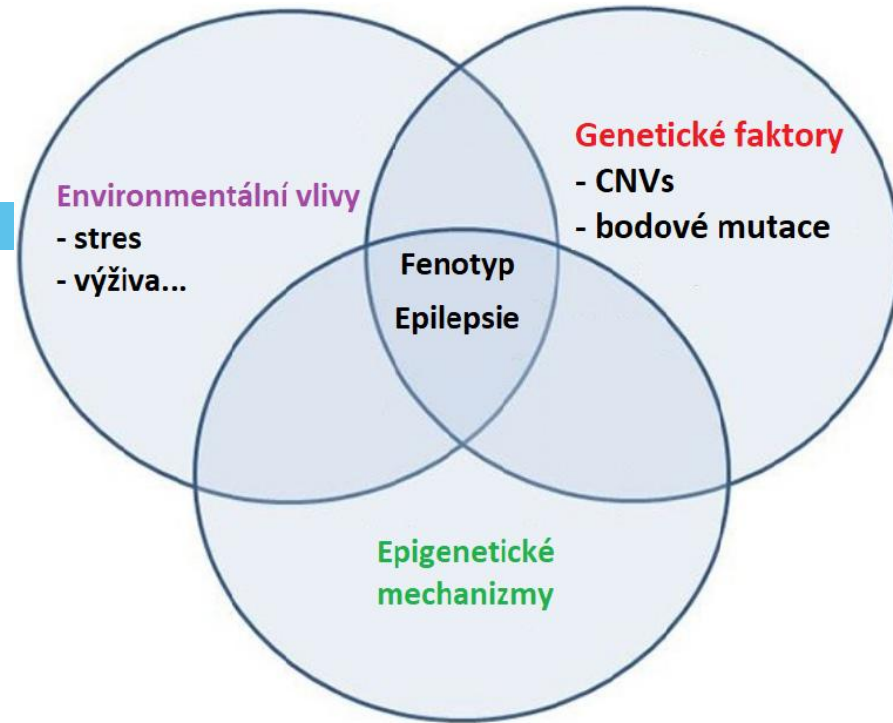
- Poranění mozku, mozková mrtvice, infekce, hypoxie, nádory

- **Nejasné etiologie**

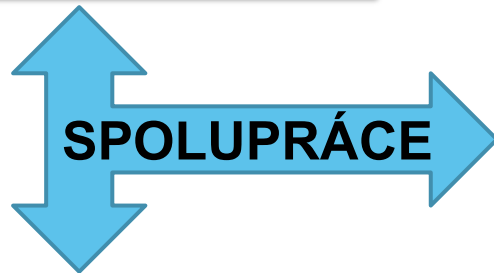


Etiologie:

- 70 – 80 % epilepsií má genetickou podstatu
- **Genetické faktory**
 - Bodové mutace
 - Varianty v počtu kopií (CNVs)
- **Epigenetické mechanismy**
- **Environmentální vlivy**



Diagnostika:

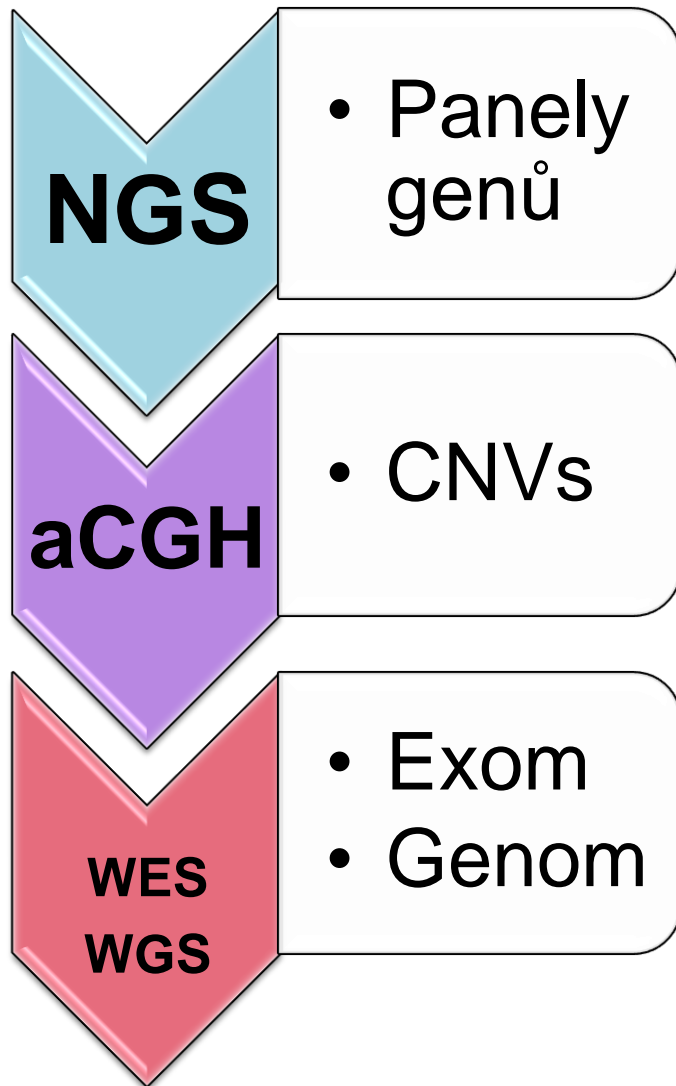


LABORATOŘ

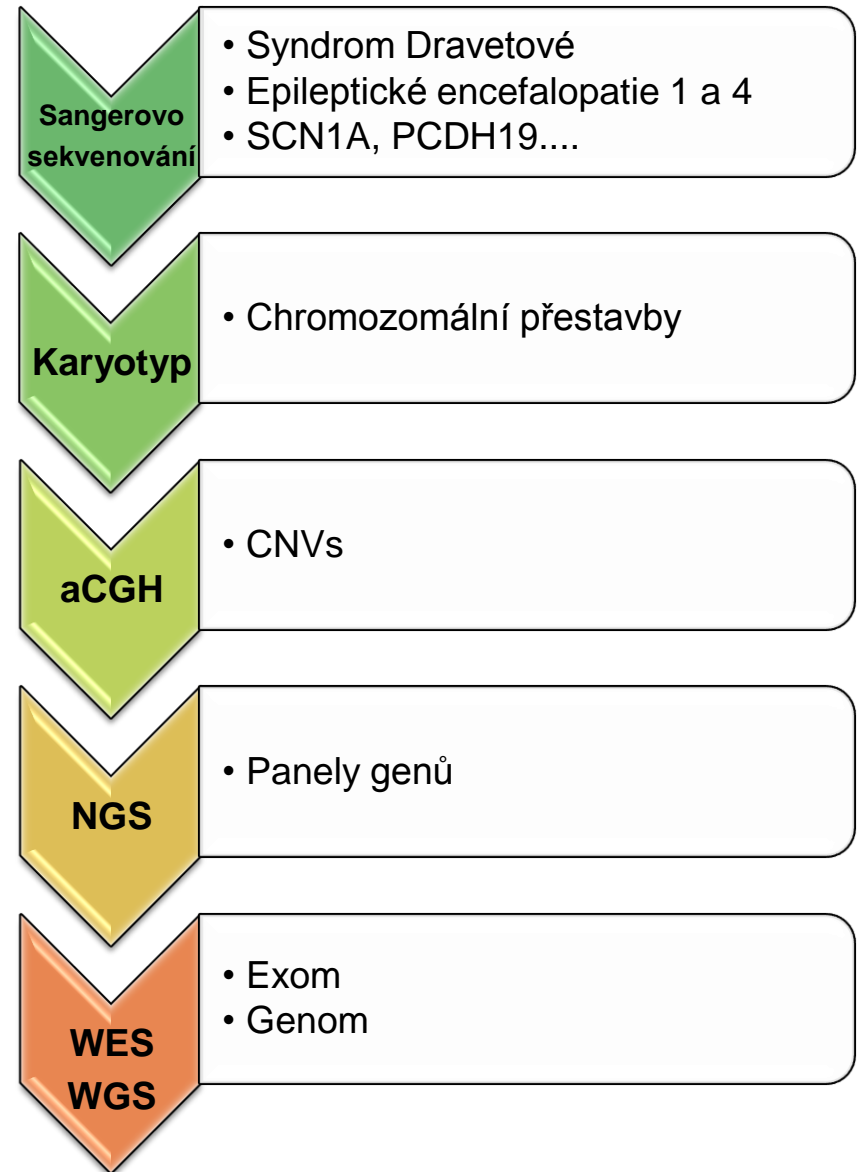


- karyotyp
- array CGH
- MLPA
- sekvenace

IZOLOVANÉ EPILEPSIE



SYNDROMICKÉ EPILEPSIE DEFINOVANÉ EPILEPSIE



CNVs a array CGH:

- Záchytnost dle studií 2-11%

(Olson H., et al., 2014; Striano P., et al., 2012;
Addis L., et al., 2016)

- Vyšší záchyt CNVs
u pacientů s komplexním
neurovývojovým onemocněním

Vyšetření na ÚBLG:

- Platforma:
 - SurePrint CGH 4x180K G3 ISCA
 - SurePrint CGH 8x60K G3 ISCA
(Agilent Technologies)

Copy number variants are frequent in
genetic generalized epilepsy with
intellectual disability *Neurology* 81 October 22, 2013

Saul A. Mullen, MBBS, PhD*

JAMA Neurology | Original Investigation

Prevalence of Pathogenic Copy Number Variation in Adults
With Pediatric-Onset Epilepsy and Intellectual Disability

Felippe Borlot, MD, MSc; Brigid M. Regan, BSc (Hons); Anne S. Bassett, MD, FRCPC; D. James Stavropoulos, PhD;
Danielle M. Andrade, MD, MSc, FRCPC

Výhody & Nevýhody aCGH



- Koncentrace DNA
- Kvalita DNA
- Nedetekuje:
 - Bodové mutace, balancované přestavby, nízkofrekvenční mozaiky
 - Aberace menší než rozlišovací schopnost



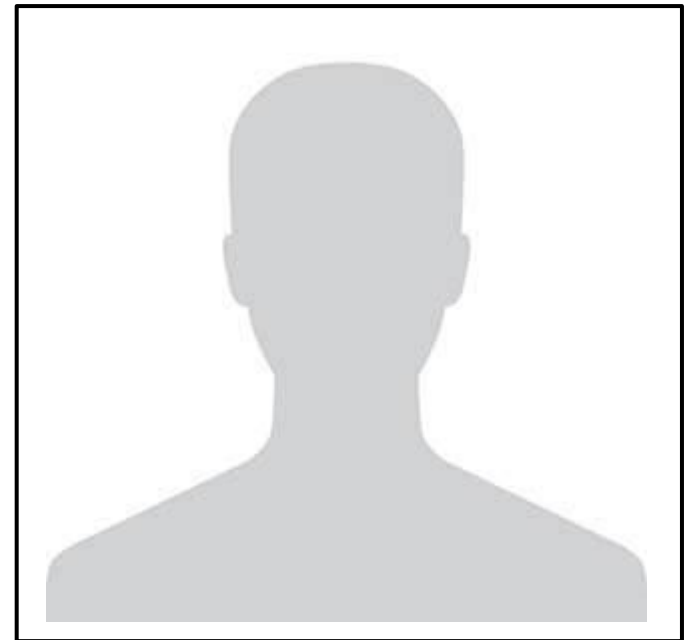
- Rychlost
- Vyšetření celého genomu
- Robustnost

Současné výsledky

- **1/2017 – 8/2018 – 153 pacientů**
 - ▣ U 27 nalezeno CNV
 - U 16 pacientů - CNV = příčina epilepsie
 - Mikroduplikační sy. 16p11.2
 - Mikrodeleční syndrom 22q13
 - Větší chromozomální přestavby (marker chrom, nebalancované translokace)
 - U devíti pacientů - CNV = nejasná klinická signifikance
 - Dup 17p13.3, del 8q23.1q23.2, *RBFox1*, *CNTN6*
 - U dvou pacientů - CNV = není příčinou epilepsie
 - Záchytnost:
 - Syndromické epilepsie: 25/114
 - Izolované epilepsie: 2/39

Kazuistika 1.

- 8-letý chlapec
- Porod v 38.tt
- Poporodní adaptace v normě
- Opakované močové infekce
- Epilepsie od 9.měsíce věku
- Myopie
- Menší vzrůst, mikrocefalie, faciální dysmorfie
 - Trojúhelníkový obličej, telekanty, antimongoloidní směr očních štěrbin



Kazuistika 1. - pokračování

□ aCGH

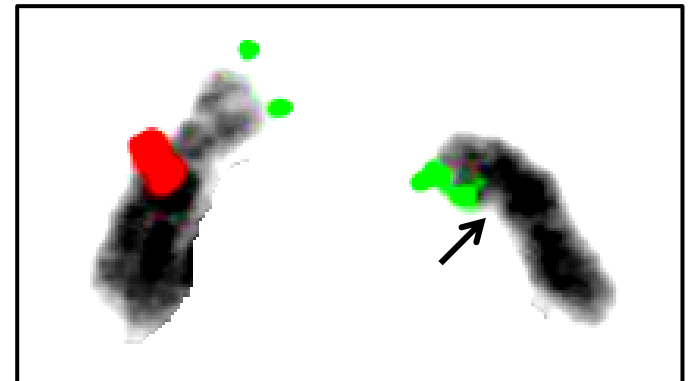
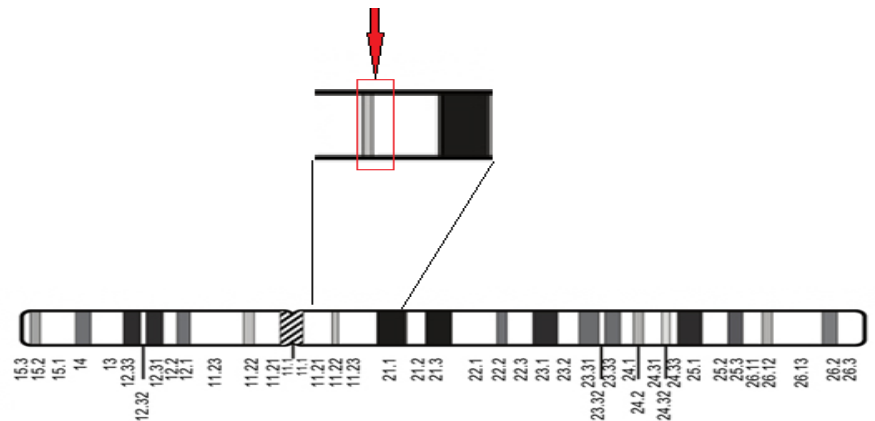
- arr [hg19] 10q11.22q11.23 (46264329_51636224)x1
- 5,4 Mb
- 97 genů (22 OMIM)

□ FISH

- Delece potvrzena
- Maternální dědičnost

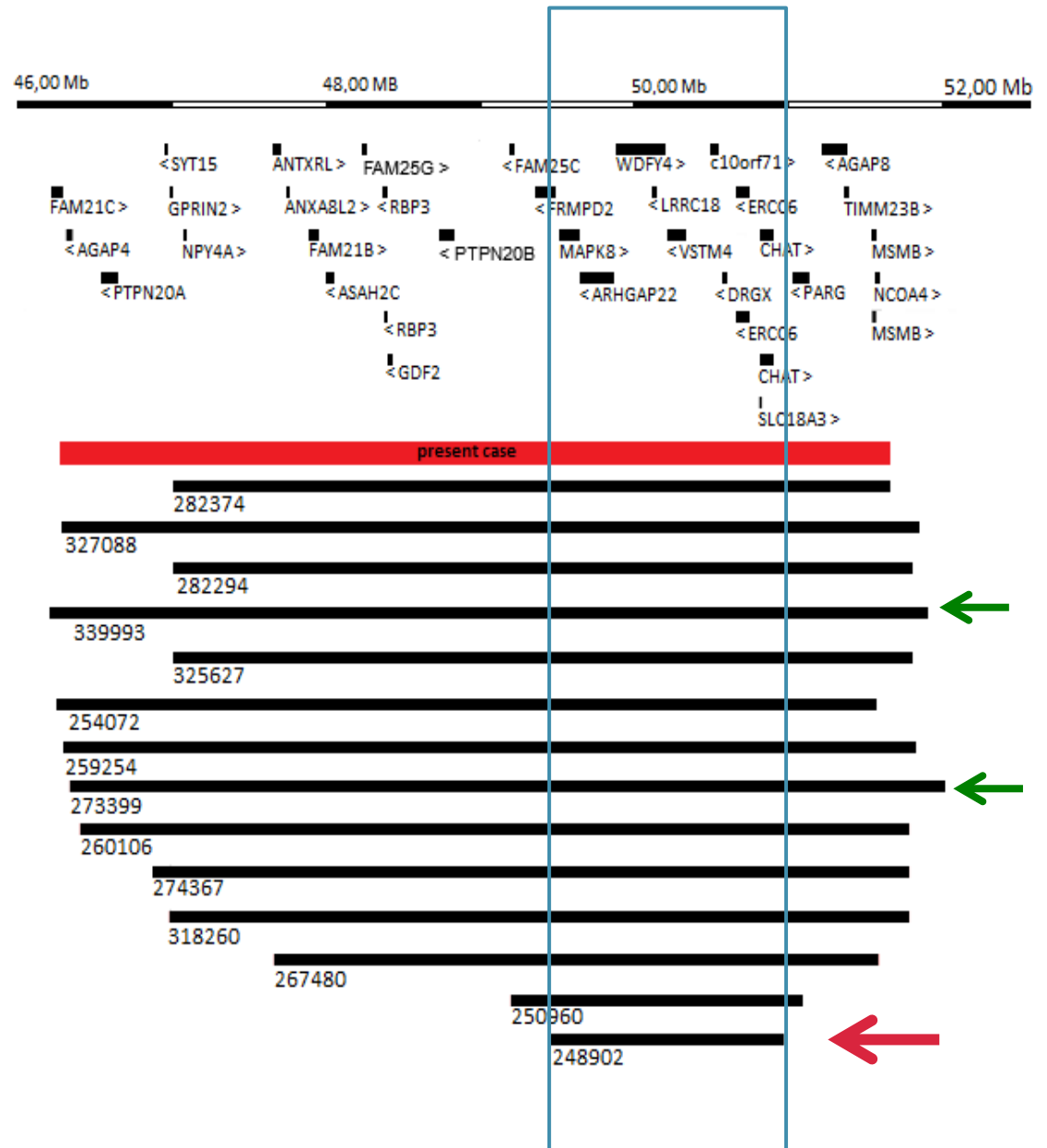
□ WES

- Varianta v genu *TP53*



Decipher

- Epilepsie 3/14
- 1,7 Mb region
 - *MAPK8*
 - *CHAT*
 - *SLC18A3*



Kazuistika 2.

- 26-letá žena s farmakorezistentní epilepsií a opožděným vývojem
- arr[GRCh37] 16p13.3(7211062_7226773)x1 (15 kb)
 - Intron genu *RBFOX1* (*605104)

- 12 pacientů
- 8 del pouze intronu
- 5 epilepsie

Zhao *Molecular Cytogenetics* 2013, 6:26
<http://www.molecularcytogenetics.org/content/6/1/26>



SHORT REPORT

Open Access

Intragenic deletion of *RBFOX1* associated with neurodevelopmental/neuropsychiatric disorders and possibly other clinical presentations

Wei-Wei Zhao

- Paternální dědičnost → NEÚPLNÁ PENETRANCE ?

- **ALE:**

- Varianta v genu *CACNA1A* (*601011)
→ Pravděpodobně patogenní varianta

Závěry

- Patogenní/nejasná CNVs jsou častěji detekována u syndromických epilepsií
- Neúplná penetrance a variabilita znesnadňuje interpretaci výsledků
- Odhalení genetické příčiny napomáhá:
 - Psychice rodiny, pacienta
 - Terapii
 - Prenatální diagnostice
 - Preimplantační genetické diagnostice
- Spolupráce

Poděkování

ÚBLG FN Motol

- Prof. MUDr. Milan Macek jr., DrSc., MHA
- Oddělení lékařské cytogenetiky
 - RNDr. Drahuše Novotná
 - Mgr. Jana Drábová, Ph.D.
 - Mgr. Tereza Rašplíčková
 - Mgr. Miroslav Štolfa
 - Mgr. Zuzana Slámová
 - kolektiv pracovníků laboratoře
- Oddělení klinické genetiky
 - Prim. MUDr. Markéta Havlovicová
 - MUDr. Markéta Vlčková, Ph.D.
 - kolektiv lékařů ÚBLG
- Laboratoř 2.LF UK
 - prof. Ing. Zdeněk Sedláček, DrSc.
 - Mgr. Miroslava Hančárová, Ph.D.

Neurologická klinika a klinika dětské neurologie 2.LF UK a FN Motol

- DNA laboratoř
 - Prof. MUDr. Pavel Seeman, Ph.D.
 - MUDr. Petra Laššuthová, Ph.D.
 - Ing. Lucie Sedláčková, Ph.D.
 - RNDr. Jana Neupauerová
 - Ing. David Staněk