



КРАСНОЯРСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Секвенирование экзома при эпилепсии

Д.м.н. Д.В. Дмитренко

2021

Классификация эпилепсии



Цели секвенирования экзома при эпилепсии

- Этиологическая причина заболевания
- Исключить не нужные исследования
- Пациентские организации
- Медико-генетическое консультирование. Расчет генетического риска
- Таргетная терапия. Например, *ALDH7A1* - использование пиридоксина (Hunt et al., 1954 ; Mills et al., 2006).

Генетическая этиология эпилепсии

- Более 70% случаев эпилепсии имеют генетическую этиологию как у детей, так и у взрослых (Myers et al., 2019 ; Scala et al., 2020).
- Однако фенотипы, связанные с синдромами эпилепсии, часто изменчивы и неспецифичны, являются полигенными, в то время как конкретные генетические варианты часто связаны с широким фенотипическим спектром (Zhu et al., 2014).
- Эта значительная неоднородность затрудняет точное определение основной генетической причины большинства эпилепсий.

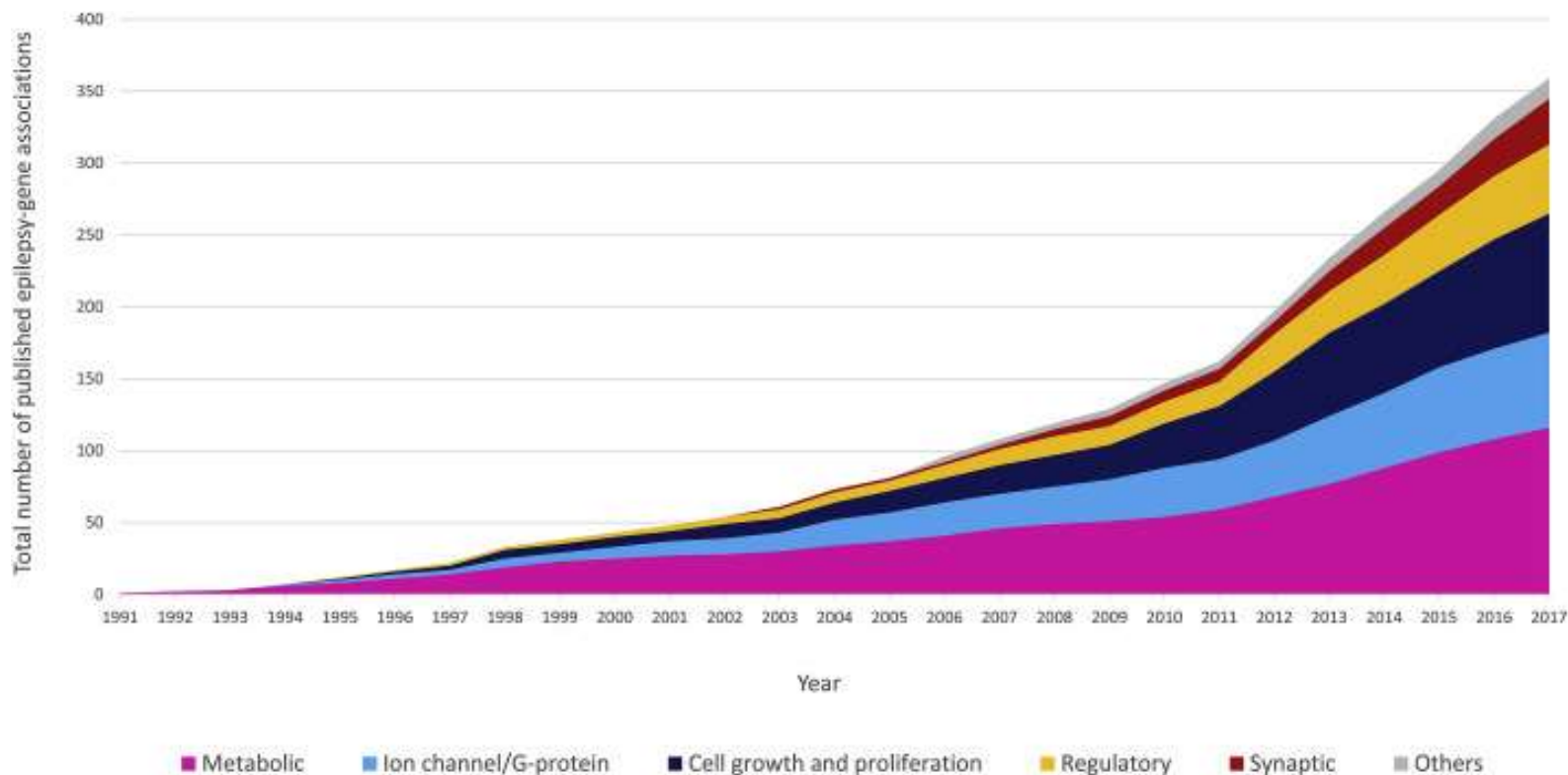


Review article

Epilepsy and developmental disorders: Next generation sequencing in the clinic

Joseph D. Symons^{a,*}, Amy McTaggart^a

Генетическая этиология эпилепсии



Новые открытия генов эпилепсии с 2012 по 2015 гг

Gene	Phenotype(s)	Number of cases ^a
	Chromatin remodeling	
<i>CHD2</i>	EOEE, LGS, EE, ASD	>20
	Ion channels and neurotransmitter receptors	
<i>GABRA1</i>	DS, IS, JME, CAE, GGE	>10
<i>GABRB3</i>	IS, LGS	4
<i>GRIN2A</i>	LKS, CSWS, BECTS, ABPE, EE	>50
<i>GRIN2B</i>	IS, LGS, FE/ID, ID, ASD	>10
<i>HCN1</i>	EOEE	4
<i>KCNB1</i>	IS	4
<i>KCNA2</i>	EE	6
<i>KCNC1</i>	PME	13 ^b
<i>KCNQ2</i>	BFNS, EOEE, EE	>50
<i>KCNT1</i>	MPSI, ADNFLE	14
<i>SCN8A</i>	EE, EOEE	>30
<i>SLC6A1</i>	MAE	6
	Intracellular signaling	
<i>GNAO1</i>	OS, IS, EE	6
<i>SYNGAP1</i>	EE, ID, ASD	>20
<i>TBC1D24</i>	MPSI, DOORS, EOEE, FE + ID, FIME, PME	>15




Новые открытия генов эпилепсии с 2012 по 2015 гг

Gene	Phenotype(s)	Number of cases ^a
	Metabolism	
<i>CERS1</i>	PME	1 ^a
<i>SLC13A5</i>	EOEE	3 ^a
<i>SLC25A22</i>	NEESBs, MPSI, EME	4 ^a
<i>SLC35A2</i>	EOEE, IS	8
	Synaptic vesicle cycle	
<i>DNM1</i>	IS, LGS	5
<i>NECAP1</i>	EOEE	1 ^a
<i>SNAP25</i>	EE	1
<i>STX1B</i>	Fever-associated epilepsy	6
<i>STXBP1</i>	EOEE, OS, IS, DS, EE	>50
	mTOR signaling	
<i>DEPDC5</i>	FFEVF, ADNFLE, BECTS, FCD, HME	>40
<i>MTOR</i>	FCD	18
	Multiple functions	
<i>ALG13</i>	IS, LGS	4
<i>EEF1A2</i>	IS, EOEE, ASD, ID, microcephaly	4
<i>PURA</i>	EOEE	15
<i>WWOX</i>	EOEE, microcephaly	8 ^a




Review

Epilepsy-associated genes

Jie Wang^{a, b, 1}, Zhi-Jian Lin^{a, b, 1}, Liu Liu^{a, b}, Hai-Qing Xu^{a, b, c}, Yi-Wu Shi^{a, b}, Yong-Hong Yi^{a, b}, Na He^{a, b} 
Wei-Ping Liao^{a, b, 2}  

977 генов, ассоциированных с эпилепсией:

- 84 гена, ассоциированных с эпилепсией как основным симптомом;
- 73 гена, ассоциированных с аномалиями развития головного мозга и эпилепсией;
- 536 генов, ассоциированных с эпилепсией - симптомом другого неврологического расстройства;
- 284 гена – кандидата эпилепсии (Wang et al., 2017).

- 
- Моногенные формы, в результате единичных патогенных вариантов генов (*SCN1A* при синдроме Драве, GEFS+)
 - Полигенные формы, включающие патогенные варианты в нескольких генах (Scheffer and Berkovic, 1997 ; Moller et al., 2015).

Генетика эпилепсии

- Варианты числа копий
- Генетический импринтинг
- Однородительская дисомия
- Эпигенетические факторы (метилирование и ацетилирование)
- Мутации в митохондриальной ДНК
- Хромосомные структурные аномалии

Tiered analysis of whole-exome sequencing for epilepsy diagnosis

Paul J. Dunn, Bridget H. Maher, Cassie L. Albury, Shani Stuart, Heidi G. Sutherland, Neven Makoemous, Miles C. Benton, Robert A. Smith, Larisa M. Hautt & Lyn B. Griffiths 

Molecular Genetics and Genomics 295, 751–763 (2020) | [Cite this article](#)

- Генетическую причину эпилепсии иногда трудно определить из-за плейотропной природы мутаций в одном и том же гене или генетической области и фенотипического сходства, связанного с мутациями, происходящими в разных генах.
- Например, синдром Драве и GEFS +, ассоциированы с патогенными вариантами гена *SCN1A*
- Патогенные варианты в генах *SCN1B*, *SCN2A*, *GABRG2*, *GABRD* и *PCDH19* ассоциированы с похожим фенотипом (Escayg and Goldin 2010; Poduri and Lowenstein 2011; Liu et al. 2017).
- *DEPDC5*: семейная фокальная эпилепсия с переменными очагами (FFEVF), другие фокальные эпилепсии, АДНЛДЭ, фокальная эпилепсия на фоне ВПР (дисплазия дна борозды, гетеротопия, ФКД, гемимегалэнцефалия)

Tiered analysis of whole-exome sequencing for epilepsy diagnosis

Paul J. Dunn, Bridget H. Maher, Cassie L. Albury, Shani Stuart, Heidi G. Sutherland, Neven Maksiemous, Miles C. Benton, Robert A. Smith, Larisa M. Hautz & Lyn B. Griffiths 

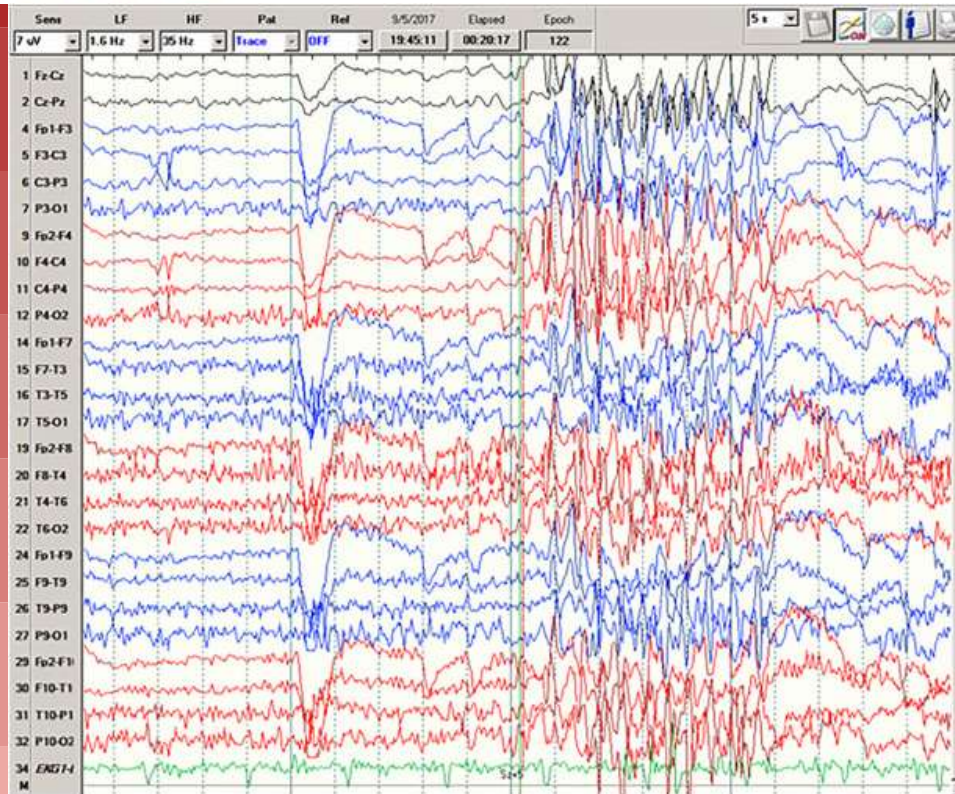
Molecular Genetics and Genomics 295, 751–763 (2020) | [Cite this article](#)

- Секвенирование экзома у пациентов с ГГЭ менее эффективно в выявлении явных генетических факторов риска или патогенных вариантов с высокой пенетрантностью.
 - Комплексные олигогенные фенотипы
 - Большие повторяющиеся делеции 15q13.3, 16p13.11 и 15q11.2
- Однако последующее генотипирование 3897 вариантов-кандидатов в дополнительных случаях и в контрольной группе не выявило статистически значимых различий между случаями и контролем.
- Требуются очень большие когорты из-за сложной генетической архитектуры, которая, вероятно, лежит в основе этого класса эпилепсии.

Case Report

Juvenile myoclonic epilepsy mimic associated with CHD2 gene mutation

Neeraj Singh ^a, Anthony Ritaccio ^b  

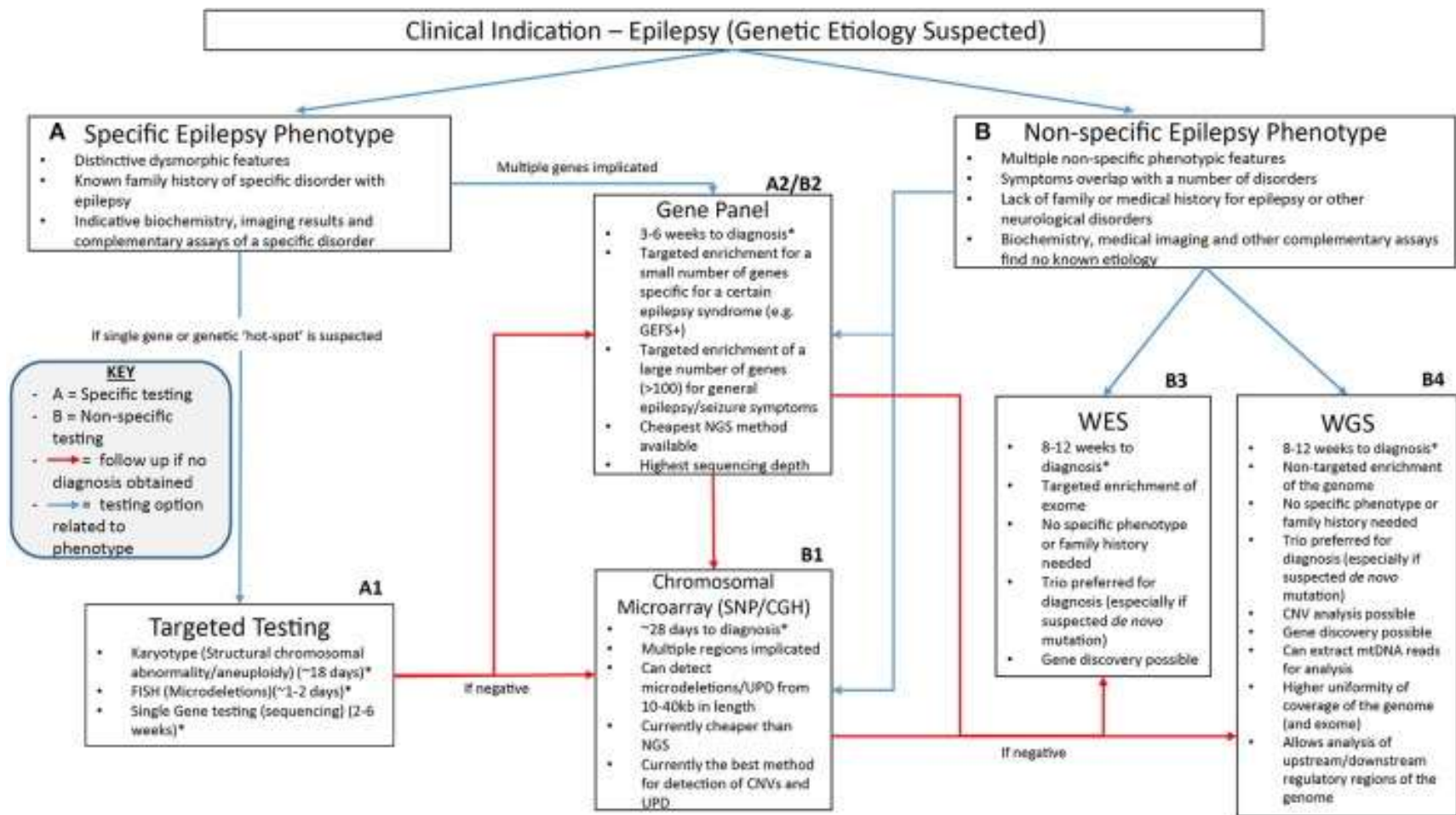



Патогенный вариант в гене *CHD2* связан с эпилепсией.

Может имитировать фенотип юношеской миоклонической эпилепсии с атипичным анамнезом

Случаи ЮМЭ с атипичным течением должны рассматриваться для генетического тестирования.

Предлагаемый клинический рабочий процесс для определения генетической причины эпилепсии



- 
- Существует большая степень фенотипического перекрытия между вариантами в различных генах, связанных с синдромами эпилепсии
 - Генные панели нацелены на заданное количество генов при более высокой глубине секвенирования и меньшей стоимости по сравнению с секвенированием всего экзона и всего генома, однако количество и специфичность генов, включенных в панель, влияет на успех диагностики.
 - Секвенирование всего экзона связано с высокой глубиной секвенирования областей, кодирующих белок, при меньших затратах по сравнению с секвенированием всего генома.

Диагностические возможности NGS при эпилепсии

Коммерческие панели эпилепсии: вариабельность количества выбранных генов (от 70 до 465). Панели могут не перекрываться между собой

- Необходимость строгого отбора генов эпилепсии для увеличения вероятности выявления причинных вариантов при минимальном обнаружении VoUS;
- Большое количество генов, включенных в панель, должно увеличить вероятность обнаружения причинной мутации.

Влияние метода исследования на диагностическую эффективность

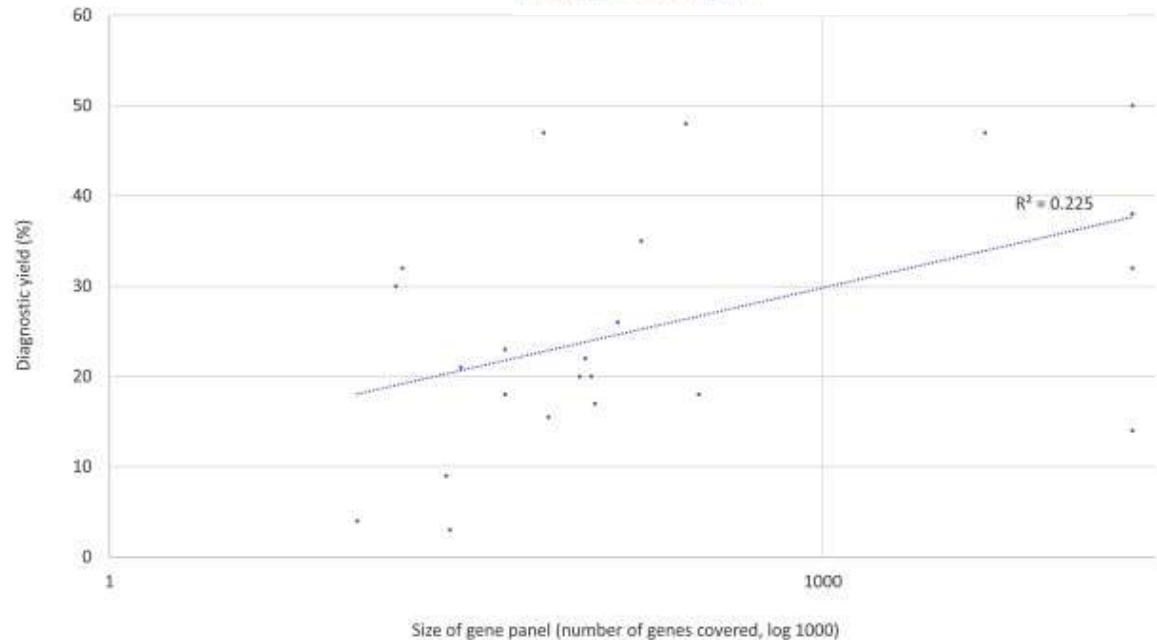
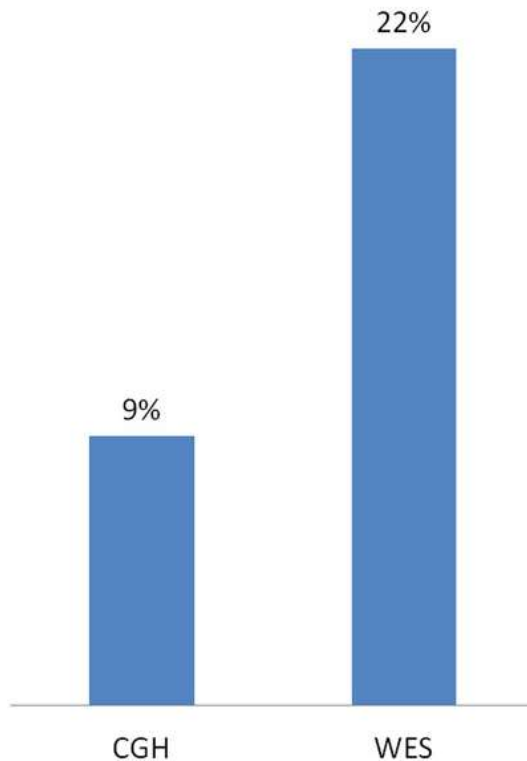
Genomic testing and counseling: The contribution of next-generation sequencing to epilepsy genetics

Lama Khudair, Tugfirdi Korzik, Meral Arsozci, Rihabrahman Sawaik, Wafaa Ezzaid, Fuzhi Al-Hamad, Farouq Al-Naheth, Muhammad Taha Hisha, Doud Saarnath, Waleed Alkhalaf, ... See all authors

First published: 12 June 2020 | <https://doi.org/10.1111/hag.12397> | Citation 1


Epilepsy and developmental disorders: Next generation sequencing in the clinic

Joseph D. Symonds^{A,*,B,C}, Amy McTaggart^A



Секвенирование экзома (WES),
сравнительная геномная гибридизация (CGH)

- Панельное тестирование генов позволяет проводить скрининг нескольких потенциально клинически значимых генов и обеспечивает большую гибкость в корреляциях фенотип-генотип, чем требуется при тестировании отдельных генов (Poduri et al., 2014).
- WES фокусируется на кодирующих белки регионах в геноме, составляющих приблизительно 1-2% генома, что объясняется ~ 85% мутаций, связанных с заболеванием (Choi et al., 2009).
- WGS предоставляет информацию обо всем геноме (как кодирующих, так и не кодирующих областях), предоставляя дополнительную информацию о мутациях в регуляторных областях, а также об изменениях числа копий с более высокой эффективностью, чем WES (Poduri et al., 2014 ; Stavropoulos et al. др., 2016).

- 
- WGS, дает больше шансов на обнаружение патогенных вариантов, увеличивает частоту случайных находок. Сложность интерпретации (Belkadi et al., 2015).
 - Из-за большого количества данных, генерируемых NGS, даже из небольших генных панелей, необходимы конвейеры биоинформатики для эффективной обработки и оценки информации о последовательностях.
 - Поскольку WES и WGS представляют собой широкие генетические тесты, может быть проведен целевой анализ данных экзона или генома. Например, целевой анализ данных WES у пациентов с кардиомиопатией и фокальной эпилепсией для выявления вероятных причинных мутаций и патогенных вариантов (Golbus et al., 2014 ; Perucca et al., 2017).

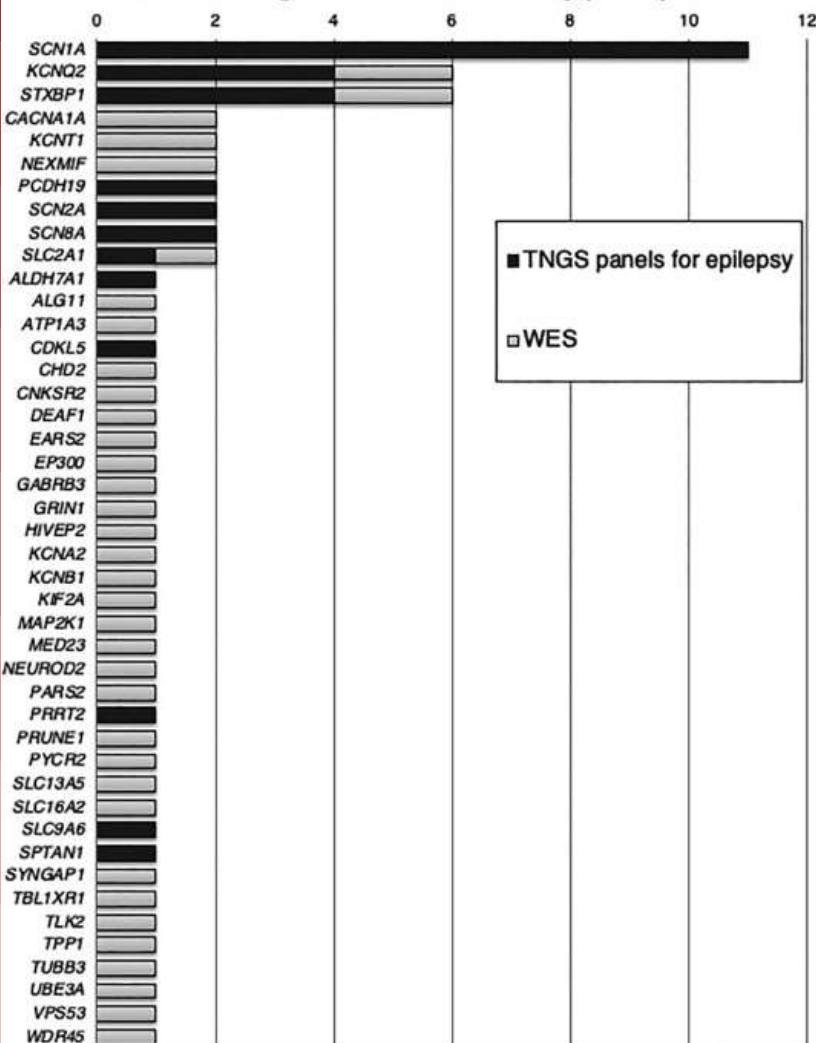


Research Article

Clinical Application of Targeted Next-Generation Sequencing Panels and Whole Exome Sequencing in Childhood Epilepsy

Gregory Castain ^{a,*,1}, Dawn Cordeiro ^a, Diana Makhovchuk ^{a,*,1}, Saadet Mercimek-Andrews ^{a,*,1,2,3,4}

Genes with diagnostic variants in study participants



- 197 пациентов с детской эпилепсией
- 44 различных генетических диагноза с использованием целевых панелей секвенирования нового поколения для эпилепсии и секвенирования всего экзома.
- Диагностическая ценность целевых панелей секвенирования для эпилепсии -19%.
- Диагностическая ценность секвенирования всего экзома -37%.
- Наследственные метаболические нарушения выявлены у 13% пациентов с нормальным метаболизмом.
- Прямое лечебное значение генетического диагноза - 6% пациентов с наследственными нарушениями обмена веществ.

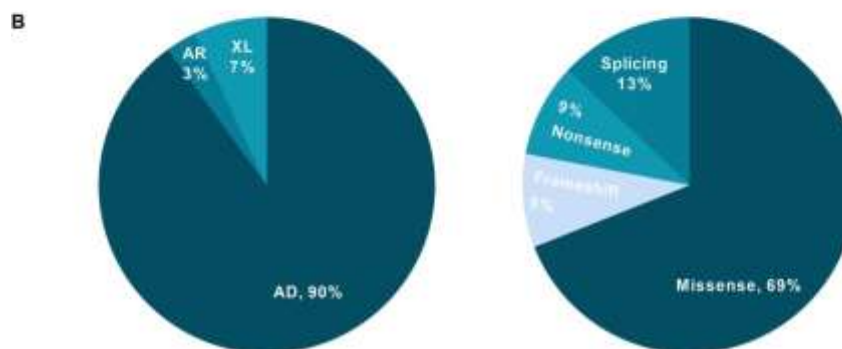
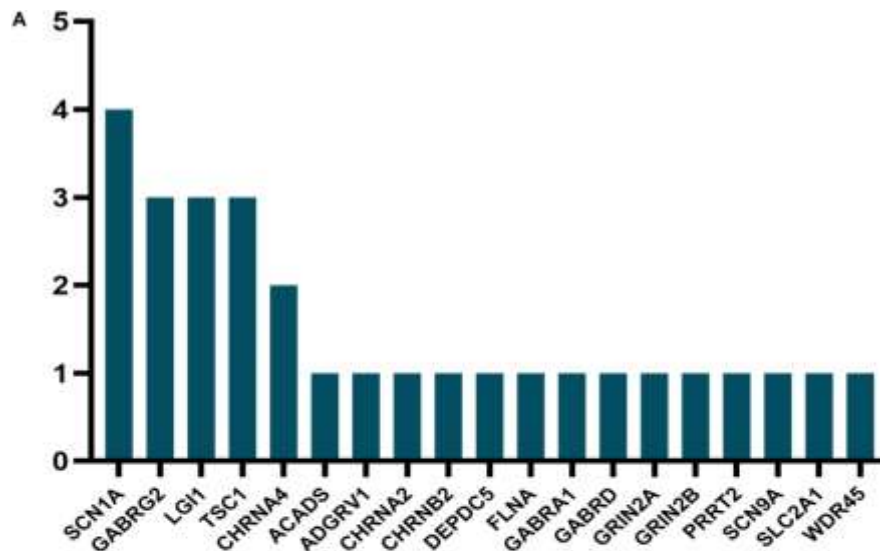
Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy

Michelle Demos¹, Raia Gupta¹, Conrado DeGuzman¹, Rama B. McInerney¹, Sarah E. Buehler¹, David M. Evans¹, Eric S. Toyota¹, Cyrus Boelmann¹, Linda L. Huh¹, Anita Datta¹, Aspaia Michmuler¹, Kathryn Selby¹, Bruce H. Bjornson¹, Gabriela Horvath¹, Elena Lopez-Rangel¹, Clara D. H. van Kermabek¹, Ramona Salazarova¹, Erin Daulton¹, Patricia Eydouz¹, Sheela Adam¹, Margot J. Van Allen¹, Tanya N. Nelson¹, Cornelia Bolboceanu¹, Mary B. Connolly¹ and Matthew J. Farrer¹

- WES проведена 180 пациентам с эпилепсией с ранним началом (≤ 5 лет) по неизвестной этиологией.
- WES : Ion Proton™, 620 известных генов эпилепсии.
- Молекулярный диагноз (патогенные / вероятные патогенные варианты) поставлен у 59/180 пациентов (33%).
- Клиническое лечение изменилось после результатов WES у 23 из 59 диагностированных пациентов (39%) или 13% всех пациентов. Возможный диагноз был установлен еще у 21 пациента (12%), для которых еще не получены подтверждающие доказательства.
- Время от начала эпилепсии до генетического диагноза было быстрее, когда WES проводилась на ранней стадии диагностического процесса (среднее: 145 дней в проспективном исследовании по сравнению с 2 882 днями в ретроспективе).
- Стоимость предыдущих отрицательных тестов в составила 8 344 доллара на пациента в ретроспективной группе, что предполагает экономию 5110 долларов на пациента при использовании WES.

Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy

Michelle Demos^{1*}, Rana Guella^{1*}, Conrado DeGuzman¹, Maria B. McFadden¹, Sarah E. Buerki¹,
Denial M. Evans¹, Eric S. Toyota¹, Cyrus Boelmen¹, Linda L. Huh¹, Anika Datta¹, Aspesia Michmuler,
Kathryn Selby¹, Bruce H. Bjornson¹, Gabriella Horvath¹, Elena Lopez-Rangel¹, Clara D. M. van
Kerckhove¹, Ramona Salazar-Novak¹, Erin Stader¹, Patricia Eydoux¹, Shalin Adam¹, Margot I. Van
Allen¹, Tanya N. Nelson¹, Cornelia Bolboacă^{1,2}, Mary B. Connolly¹ and Matthew J. Farrer¹



Распределение генов, ассоциированных с эпилепсией, тип наследования, варианты мутаций.

Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy

Michelle Demos^{1,2}, Iaria Guella^{1,2}, Conrado DeGuzman^{1,2}, Maria B. McFadden^{1,2}, Sarah E. Buerki^{1,2}, David M. Evans^{1,2}, Eric B. Toyote^{1,2}, Cyrus Boelmann^{1,2}, Linda L. Huh^{1,2}, Anita Datta^{1,2}, Apesha Michaud^{1,2}, Kathryn Selby^{1,2}, Bruce H. Spornson^{1,2}, Gabriela Horvath^{1,2}, Elena Lopez-Rangel^{1,2}, Clara D. M. van Kammen^{1,2}, Ramona Sebastianova^{1,2}, Erin Sluder^{1,2}, Patricia Eysbroux^{1,2}, Shafiq Adams^{1,2}, Margot I. Van Kesteren^{1,2}, Tanya N. Nelson^{1,2}, Cornelia Bolboacă^{1,2}, Mary S. Connolly^{1,2} and Matthew J. Ferrer^{1,2}

Результаты тестирования, стратифицированные по клиническим характеристикам

Cohort	Number of patients (% category)			Total (% of the whole cohort)	p-value
	With positive result (29)	With inconclusive result (77)	With negative result (94)		
Age at testing (years)					
<18	16 (19.5)	33 (40.2)	33 (40.3)	82 (41.0)	0.145
≥18	13 (11.0)	44 (37.3)	61 (51.7)	118 (59.0)	
Age at seizure onset (years)					
≤6	14 (28.0)	19 (38.0)	17 (34.0)	50 (25.0)	0.000
6–18	14 (11.5)	53 (43.4)	55 (45.1)	122 (61.0)	
≥18	1 (3.6)	5 (17.8)	22 (78.6)	28 (14.0)	
Genetic test module					
Gene panel	13 (16.3)	28 (35.0)	39 (48.7)	80 (40.0)	0.673
WES	16 (13.4)	49 (40.8)	55 (45.8)	120 (60.0)	
Phenotype					
Seizure	17 (10.2)	64 (38.6)	85 (51.2)	166 (83.0)	0.000
Seizure plus [†]	12 (35.3)	13 (38.2)	9 (26.5)	34 (17.0)	
Type of epilepsy					
Focal	12 (24.5)	18 (36.7)	19 (38.8)	49 (24.5)	0.067 [‡]
Generalized	8 (7.9)	43 (42.6)	50 (49.5)	101 (50.5)	
Combined	9 (21.9)	12 (29.3)	20 (48.8)	41 (20.5)	
Unknown	0	4 (44.4)	5 (55.6)	9 (4.5)	

[†] Participants had some degree of delay or cognitive impairment, including developmental delay, learning disability, speech delay, and/or behavioral issues.

[‡] Fisher's exact test.



Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy

Michelle Demos^{1*}, Raia Guella^{1*}, Conrado DeGuzman¹, Maria B. McFadden¹, Sarah E. Bunker¹,
Daniel M. Evans¹, Eric S. Toyota¹, Cyrus Boelmen¹, Linda L. Huh¹, Anika Datta¹, Anissa Michmules,
Kathryn Selby¹, Bruce H. Sponson¹, Gabriella Horvath¹, Elena Lopez-Rangel¹, Clara D. M. van
Kesteren¹, Ramona Salazar-Novak¹, Erin Steier¹, Patricia Eybloux¹, Shalin Adam¹, Margot I. Van
Allen¹, Tanya N. Nelson¹, Cornelia Bolboacă^{1,2}, Mary B. Connolly and Matthew J. Farrer¹

Проблемы

- Интерпретация данных, особенно для вариантов с неопределенной значимостью (Duzkale et al., 2013 ; Kassahn et al., 2014 ; Seaby and Ennis, 2020).
- Необходимость переанализа данных для пациентов с неубедительными результатами генетических тестов (Nambot et al., 2018 ; Epi25 Collaborative, 2019 ; SoRelle et al., 2019).

Около 10% результатов требуют пересмотра

- 5-6% новых диагнозов после систематического повторного анализа данных WES (Epilepsy Genetics Initiative, 2019).

секвенирование экзома (WES) можно применять независимо без влияния клинических проявлений, в то же время позволяя проводить целенаправленный анализ связанных генов для повышения эффективности (Sun et al. 2015). Посредством приоритетного анализа генов с известной ассоциацией с синдромами эпилепсии мы можем более эффективно идентифицировать мутации, которые могут вносить вклад в



Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy

Michelle Demos^{1*}, Iaria Guella², Conrado DeGuzman³, Maria B. McFadden⁴, Sarah E. Buerki¹, Daniel M. Evans⁵, Eric S. Toyota⁶, Cyrus Boehman⁷, Linda L. Huh⁸, Anika Datta⁹, Anissa Michmool¹⁰, Kathryn Selby¹¹, Bruce H. Sponsore¹², Gabriella Horvath¹³, Elena Lopez-Rangel¹⁴, Clara D. M. van Karnebeek¹⁵, Ramona Salazar-Novak¹⁶, Erin Staley¹⁷, Patricia Eydoux¹⁸, Shalin Adam¹⁹, Margot I. Van Allen²⁰, Tanya N. Nelson²¹, Cornelia Bulboacă²², Mary B. Connolly and Matthew J. Farrer²³

- SHE - это фокальная эпилепсия, характеризующаяся гипермоторными припадками, происходящими преимущественно в кластерах во время сна с медленным движением глаз, что является гетерогенным генетическим синдромом, и характер передачи расстройства совместим с аутосомно-доминантным наследованием с пониженной пенетрантностью (Tinuper et al. , 2016). В настоящее время варианты в генах, кодирующих субъединицы гетеромерных нейрональных никотиновых рецепторов (nAChR), являются наиболее часто обнаруживаемыми патогенными вариантами при SHE (Vecchetti et al., 2015). У наших пациентов с SHE (P7, W48 и W58) мы обнаружили три варианта (NM_198903: c.1070C> A, p.Thr357Asn, de novo ; c.649C> T, p.Gln217X, унаследованный от здорового отца; c. 269C> T, p.Thr90Met, унаследованный от здоровой матери) в GABRG2 в разные моменты времени (таблица 2). Мутации в GABRG2 связаны с фебрильными припадками (FS) и различными генетическими синдромами эпилепсии, что предполагает широкий спектр фенотипического спектра, связанный с вариантами GABRG2 (Kang and Macdonald, 2016). А неполная пенетрантность ранее была отмечена для некоторых семей с положительной мутацией GABRG2 (Johnston et al., 2014). Кроме того, путем поиска и обзора соответствующей литературы мы обнаружили, что ранее описанные варианты

ЮМЭ

Ген (локус)	Белок	Код пациента											
		Экзон ID	ОНВ	Кодирующая последовательность/ белок	Кодогенная ДНК Геномный референсный аллель (реф) →геномный полиморфный аллель	86 ЮМЭ		87 ЮМЭ		69 ЮМЭ		71 ЮМЭ	
						ГП	% ПАА	ГП	% ПАА	ГП	% ПАА	ГП	% ПАА
<i>EFHC1</i> (<i>EJMI</i>)	EF-hand-containing calcium binding protein (myoclonin1)	5	rs1570624	Миссенс р.Arg294His	с.881G>A G (ref)→A (alt) CGC→CAC R→H	72	52.8 A/G	-	-	-	-	-	-
		11	rs17851770	Миссенс р.Phe619Leu	с.1855A>C A (ref)→C (alt) ATC→CTC I→L	40	60.0 A/C	-	-	-	-	69	52.2 A/C
		3	rs3804506	Миссенс р.Arg159Trp	с.475C>T C (ref)→T (alt) CGG→TGG R→W	-	-	61	31.1 C/T	70	45.7 C/T	124	50.8 C/T
		9	rs3097644	Мутация в интроне	с. 1330-4G>C G (ref)→C (alt)	61	100.0 C/C	63	100.0 C/C	61	100.0 C/C	109	100.0 C/C
		4	del rs148726335	Мутация в интроне	с. 471+9_471+10delTT GTTTTT (ref)→GTTT (alt)	-	-	52	46.1 GTTTT T/GTT T	-	-	-	-

ЮМЭ

Ген (локус)	Белок	Код пациента											
		Экзон ID	ОНВ	Кодирующая полевательность/ белок	Кодогенная ДНК Геномный референсный аллель (реф) → геномный полиморфный аллель	86 ЮМЭ		87 ЮМЭ		69 ЮМЭ		71 ЮМЭ	
						ГП	% ПAA	ГП	% ПAA	ГП	% ПAA	ГП	% ПAA
<i>CLCN2</i> (<i>EJM8</i>)	Chloride Voltage-Gated Channel 2	17	rs9820367	Миссенс p.Thr651Ser	с.1952C>G G (ref)→C (alt) ACC→AGC T→S	102	67.7 C/G	131	100.0 C/C	-	-	157	50.3 C/G
JRK ²	Jrk Helix-Turn-Helix Protein	4	rs117839538	Миссенс p.Leu543Val	с.1627T>G A (ref)→C (alt) TTG→GTG L→V	-	-	-	-	50	68.0 A/C	-	-



Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy

Michelle Demos¹, Ilaria Guella¹, Conrado DeGuzman¹, Hanna B. McLenzie¹, Sarah E. Buerki¹, Daniel M. Esner¹, Eric B. Toyola¹, Cyrus Boaliman¹, Linda L. Huh¹, Anika Datta¹, Aspasia Michoudas¹, Kathryn Selby¹, Bruce H. Spornson¹, Gabriella Horvath¹, Elena Lopez-Rangel¹, Clara D. M. van Ermebeek¹, Ramona Salvarinova¹, Erin Stealy¹, Patricia Eydoux¹, Shafiq Adams¹, Margot I. Van Der Kooij¹, Tanya N. Watson¹, Cornelia Bolboacă¹, Mary B. Connelly and Matthew J. Farrer*

Секвенирование экзома

Секвенирование экзома (WES) можно применять независимо от клинических проявлений

Может использоваться независимо от наследственного анамнеза

Позволяет проводить целенаправленный анализ связанных генов для повышения эффективности

Посредством приоритетного анализа генов с известной ассоциацией с синдромами эпилепсии позволяет более эффективно идентифицировать варианты, которые могут вносить вклад в патогенез заболевания

Позволяет использовать биологические «априорные» факторы для повышения вероятности выявления причинных вариантов.



Diagnostic Yield and Treatment Impact of Targeted Exome Sequencing in Early-Onset Epilepsy

Michelle Demos^{1*}, Sara Guella^{2*}, Conrado DeGuzman³, Maria B. McFadden⁴, Sarah E. Buerki¹, Daniel M. Evans⁵, Eric S. Toyote⁶, Cyrus Boileman⁷, Linda L. Huh⁸, Anika Datta⁹, Anissa Michmoules¹⁰, Kathryn Selby¹¹, Bruce H. Bjornson¹², Gabriella Horvath¹³, Elena Lopez-Rangel¹⁴, Clara D. M. van Karnebeek¹⁵, Ramona Salazar-Novak¹⁶, Erin Staley¹⁷, Patricia Eybloux¹⁸, Shalin Adam¹⁹, Margot I. Van Allen²⁰, Tanya N. Nelson²¹, Cornelia Bulboacă²², Mary B. Connolly and Matthew J. Farrer²³

Заключение

- Генетическое тестирование пациентов с эпилепсией становится все более рутинным в клинической практике, учитывая, что выявление генетических причин может дать точный прогноз и оптимизировать варианты ведения и лечения.
- Появление технологий NGS сделало технически осуществимым оценивать сотни генов в одном тесте (Symonds and McTague, 2020).
- NGS привели к идентификации нескольких генов, связанных с эпилепсией, и расширили знания о фенотипах, связанных с известными генами (Dunn et al., 2018).
- Диагностическая ценность NGS для пациентов с эпилепсией от 10 до 40%, в зависимости от используемого метода анализа и фенотипов среди изучаемых когорт (Butler et al., 2017 ; Mei et al., 2017 ; Perucca et al., 2017).
- Интерпретация данных остается основной проблемой, особенно для вариантов с неопределенной значимостью, учитывая наши неполные знания о функции отдельных вариантов и генов, вызывающих заболевание (Duzkale et al. ., 2013 ; Kassahn et al., 2014 ; Seaby, Ennis, 2020).



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

- 
- <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.5698/1535-7511-15.4.192>
 - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549122/#CR21>