

Využití masivně paralelního sekvenování panelu genů spojených s dětskou epilepsií a epileptickou encefalopatií pro diagnostiku příčin epilepsie v ČR

NV15-33041A

Řešitel: prof. MUDr. Pavel Seeman, Ph.D.

Příjemce: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta

Spolupříjemce: Fakultní nemocnice v Motole

Spolupracovníci: MUDr. Petra Lašuthová, Ph.D.; MUDr. Katalin Štěrbová; MUDr. Markéta Vlčková, Ph.D.; Ing. Lucie Sedláčková, Ph.D.

Cílem projektu bylo využít nové genetické vyšetřovací metody – masivně paralelní sekvenování (MPS) pro efektivní a ekonomickou diagnostiku a objasňování příčin závažných a časných dětských epilepsií a epileptických encefalopatií (EE) u pacientů v ČR. Vyšetřením 150–200 pacientů zjistit u kolika z nich a u kterých lze najít příčinu EE pomocí MPS panelu 112 genů a o jaké příčiny a geny jde.

EE jsou závažným onemocněním, projevujícím se epileptickými záchvaty brzy po narození a způsobující opoždění či zástavu vývoje nebo i zhoršení. Většinou jde o izolované případy v rodině a příčina těchto závažných onemocnění dětí zůstávala v minulosti až na naprosté výjimky neobjasněná a většinou zcela neznámá, což ve většině rodin vedlo k velkým obavám z rizika opakování u dalších potomků. Nové metody molekulární genetiky, zejména PS, umožnily zásadní objevy mnoha genů, jejichž porucha může být příčinou EE. MPS umožňuje vyšetření mnoha (stovek i tisíců) genů současně nebo i celého genomu a zjištění všech odchylek od „normy“ nebo i zjistit mutace vzniklé nově (de novo) u dítěte a nepřítomné u rodičů. Tyto de novo mutace v genech, kódujících iontové kanály neuronů mozku jsou hlavní a nejčastější příčinou EE. DNA diagnostika EE nebyla v ČR před naším projektem dostupná.

Realizací projektu se zvýšila úroveň genetické i neurologické diagnostiky na úroveň nejvyspělejších zemí a našim pacientům a rodinám je nyní i v ČR k dispozici nejmodernější diagnostika, kterou bylo dříve třeba hledat jen v zahraničí. V projektu bylo vyšetřeno pomocí MPS panelu genů nebo i celoexomovým sekvenováním 227 českých pacientů s nejasnou příčinou časně a závažné epilepsie a byla objasněna příčina onemocnění u 66 z nich (29 %) a u pacientů, u kterých se epileptické záchvaty objevily již v novorozeneckém věku – do 6. týdne života – se podařilo příčinu objasnit až u 69 % z nich. Řešitelský tým zjistil, že příčinou EE u českých pacientů jsou v převážné většině – až u 90 % objasněných pacientů – de novo vzniklé mutace, což je zásadní pro určení rizika opakování onemocnění u příbuzných, které v těchto případech není zvýšeno. Příčinné mutace byly nalezeny v celkem 30 různých genech a jen ve 14 genech byla nalezena příčina opakování a nebyl zjištěn gen, kde by byly příčinné mutace výrazně častěji (nad 3 % z vyšetřených pacientů). Geny, ve kterých byla příčina EE nalezena, opakovně byly: SCN1A, KCNQ2, WDR45, SCN8A a STXBP1. Řešitelé vytvořili a ověřili vyhodnocovací postup pro vyhodnocení dat z MPS panelu genů a z celoexomového sekvenování a zavedli tyto postupy do diagnostiky v ČR. Zásadní pro efektivní diagnostiku se ukázalo mít k dispozici dostatek klinických informací, provádět pečlivý a expertní výběr pacientů k vyšetření a mít již před vyšetřením k dispozici DNA od obou rodičů. Objasnění příčiny EE má velký přínos a význam pro pacienty, rodinu i pro společnost, protože ukončí tzv.

diagnostickou Odysseu, nepokračuje další zbytečné vyšetřování a hospitalizace, v 90 % objasněných případů je možné sdělit příznivou prognózu pro další děti a příbuzné a pro řadu z objasněných pacientů je možné vybrat nejvhodnější léčbu.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2019