

(tvoria asi 60 % epilepsií), b) generalizované epilepsie (GE) (asi 40 % epilepsií), a c) generalizované a fokálne epilepsie, s osobitnou kategóriou pre vývojové a/alebo epileptické encefalopatie (DEE). Tradične sa epileptické syndrómy zoskupujú tiež podľa veku pacienta pri nástupe ochorenia, a to: syndrómy so začiatkom u novorodencov a dojčiat (do veku dvoch rokov), syndrómy so začiatkom v detstve a syndrómy, ktoré sa môžu začať v rôznom veku (teda u detských aj dospelých pacientov). Hoci sú známe rôzne faktory, ktoré prispievajú k vzniku epilepsie (štrukturálne, metabolické, infekčné, súvisiace s imunitou), genetická variabilita môže vysvetľovať až dve tretiny prípadov (Johannesen et al., 2023), a práve genetike epilepsií sa bližšie venuje táto práca. Vďaka metodikám založeným na masívnom paralelnom sekvenovaní (MPS – massively parallel sequencing) boli už opísané mnohé varianty spôsobujúce rôzne formy epilepsie, najmä monogénové. Napriek tomu, že tieto metodiky zabezpečujú vysokú diagnostickú spoľahlivosť (45 – 48 %), stále zostáva mnoho pacientov geneticky neobjasnených (Krey et al., 2022). Pokroky sa však dosahujú aj v oblasti identifikácie lokusov a variantov, ktoré prispievajú k polygénovým a komplexným formám epilepsií, kde je genetické hodnotenie odlišné od monogénových foriem. Je preto potrebné naďalej vyvíjať diagnostické technológie schopné lepšie zachytiť komplexnú genetickú etiológiu epilepsie. Publikácia tiež poskytuje systematický prehľad metodík genetickej diagnostiky epilepsií, ktoré môžu byť využité u pacientov s neobjasnenou príčinou tohto ochorenia.

## Genetický základ epilepsie – súčasné poznatky

Geneticky podmienené epilepsie, spadajúce do rôznych kategórií podľa klasifikácie ILAE, sú charakteristické buď monogénovou, alebo komplexnejšou dedičnosťou, oligogénovou či polygénovou, s možným príspevkom environmentálnych alebo epigenetických faktorov (Scheffer et al., 2017; Krey et al., 2022). Epigenetické zmeny, ako napríklad metylácia DNA a modifikácie histónov, môžu tiež interagovať s genetickými variantmi a ovplyvňovať vznik a závažnosť ochorenia.

Súhrnne malé percento genetických epilepsií tvoria monogénové epilepsie, ktoré sú najčastejšie spojené so skorším nástupom a závažnejšími klinickými prejavmi (Guerrini et al., 2021). V závislosti od postihnutého génu sa môžu monogénové formy epilepsie dediť autozomálne dominantným, autozomálne recesívnym alebo X-viazaným spôsobom. Genetické testovanie odhalilo početné gény zapojené do monogénových epilepsií, v ktorých sa obyčajne identifikujú veľmi zriedkavé zdedené alebo *de novo*, teda nezdedené, patogénne varianty s veľkým účinkom. Typickým príkladom monogénovej formy epilepsie je napr. Dravetovej syndróm, ktorý je vo viac ako 85 % prípadov spôsobený variantmi v géne *SCN1A* (Gonsales et al., 2019). Priebežne aktualizovaný a kontrolovaný zoznam rizikových génov a variantov, ktoré sú asociované s monogénovými formami epilepsie, je k dispozícii prostredníctvom Genes4Epilepsy (Oliver et al., 2023).

Oligo-/polygénové epilepsie sú dôsledkom kombinovaného účinku variantov (aj bežných) vo viacerých génoch, z ktorých každý prispieva k celkovému riziku (polygénové riziko). Sem môžeme zaradiť genetické generalizované epilepsie (GGE) či rôzne typy FE (Leu et al., 2019). Novšie práce ukázali, že bežné genetické varianty prispievajú k DEE aj v prípadoch, keď bola identifikovaná predpokladaná monogénová príčina. Toto ilustruje, že hoci v prípade niektorých DEE, aj keď je známy patogénny variant s významným účinkom indikujúci monogénovú dedičnosť, ich genetické pozadie je v skutočnosti komplexnejšie, čo môže prispievať k modifikácii fenotypu (Campbell et al., 2022). Navyše, pri niektorých je situácia ešte komplikovanejšia v dôsledku kombinácie genetických, epigenetických a negenetických faktorov, ako úrazy hlavy, infekcie alebo vývojové problémy. Niektoré príklady monogénovo a polygénovo podmienených epilepsií a príslušné gény uvádzame v Tabuľke 1.

Z funkčného pohľadu sa pri epilepsiách často vyskytujú varianty v génoch kódujúcich rôzne podjednotky iónových kanálov (napr. sodíkové, draslíkové, vápnikové kanály) (Oyler et al., 2018) alebo v génoch kódujúcich neurotransmitterové receptory (napr. GABA, glutamátové receptory) (Obr. 1A) (Maillard et

al., 2022). Varianty v génoch, ktoré sa podieľajú na rôznych signálnych dráhach, synaptickej funkcii, uvoľňovaní neurotransmitterov a synaptickej plasticite (Obr. 1B a 1C), tiež môžu ovplyvniť náchylnosť na záchvaty, kým iné genetické epilepsie sú spojené s metabolickými poruchami ovplyvňujúcimi energetický metabolizmus mozgu (Rastin, Schenkel a Sadikovic, 2023). Okrem toho boli pri monogénových epilepsiách identifikované veľmi zriedkavé varianty v génoch zapojených do rôznych biologických procesov, ako je transkripcia, oprava DNA, modulácia proteínov, bunková proliferácia a diferenciácia, prenos buniek a homeostáza extracelulárnej matrice (Obr. 1D) (Perucca, Bahlo et Berkovic, 2020).

Jednou z výziev pri identifikácii genetickej príčiny u pacientov s epilepsiou je genetická aj fenotypová heterogenita. Genetická heterogenita znamená, že podobná klinická prezentácia alebo fenotyp sú spôsobené rôznymi genetickými mechanizmami alebo variantmi v rôznych génoch (Bayat et al., 2021). Pri epilepsiách sa navyše stretávame s variabilnou penetranciou, čo znamená, že nie u všetkých jedincov s rovnakým patogénnym variantom sa epilepsia vyvinie. Naopak, fenotypová heterogenita znamená, že varianty v rovnakom géne vedú k rôznym fenotypom epilepsie (Symonds, Zuberi et Johnson, 2017). Toto má často aj klinické implikácie, nakoľko rôzne DNA varianty v rámci toho istého génu môžu indukovať syntézu rôznych foriem dysfunkčného proteínu, čo okrem rozdielov v klinických prejavoch epilepsie často vedie aj k rôznym odpovediam na lieky. Napríklad blokátory sodíkových kanálov sú účinné u pacientov s variantmi vedúcimi k získaniu funkcie (GoF) v génoch *SCNA2* a *SCN8A*, naopak táto trieda liekov proti záchvatom môže zhoršovať záchvaty spôsobené variantmi vedúcimi k strate funkcie (LoF) v *SCNA1* a *SCN2A*.

Identifikácia kauzálneho génu a variantu/-ov môže usmerniť výber liekov proti záchvatom až u 76 % malých detí s epilepsiou (u ktorých sa vyskytla epilepsia pred 36. mesiacom života), pričom aj u dospelých viedla zmena liečby v dôsledku genetickej diagnózy po rokoch rezistencie na lieky k zlepšeniu záchvatov a kvality života (Krey et al., 2022). Význam presnej genetickej diagnózy pri epilepsiách je tak už všeobecne uznávaný.