

motívov v génoch *SAMD12*, *STARD7*, *MARCHF6*, *YEATS2*, *TNRC6A* alebo *RAPGEF2*. Vo všetkých šiestich génoch sa expanzie pentaméru TTTTA vyskytujú v intrónových oblastiach, pričom patogénne alely majú aj inzerciu TTCA (Corbett et al., 2023). Na ich odhalenie sú potrebné WGS dáta (pokrývajú intróny), ako aj citlivé nástroje schopné odhaliť tieto zmeny repetícií.

U niektorých pacientov môže byť epilepsia spôsobená variantmi, ktoré sú prítomné len v určitom špecifickom tkanive a nie sú detegovateľné v periférnej krvi (ktorá sa pri DNA diagnostike bežne používa). Takáto situácia nastáva, keď k vzniku variantu dôjde počas embryonálneho vývoja alebo neskôr v živote, pričom v závislosti od načasovania a umiestnenia sa variant nachádza len v určitom špecifickom tkanive. Odhalenie výskytu týchto variantov je tiež diagnostickou výzvou. Nedostupnosť mozgového tkaniva na identifikáciu týchto somatických variantov je možné prekonať analýzou bezbunkovej DNA (cfDNA) v cerebrospinálnej tekutine (Ye et al., 2021).

Navyše, pri charakterizácii genomického pozadia epilepsií je nevyhnutné počítať aj s iným rozmerom komplexnosti determinácie fenotypu, napr. s nemendelskými formami ochorenia, akými sú oligo-/polygénové či komplexné formy s významným zapojením environmentálnych faktorov. V týchto prípadoch sa WGS analýzy tiež javia ako nevyhnutné, pričom je potrebné hodnotiť výstupy iným spôsobom, než je to zaužívané v prípade monogénových foriem. Už spomínané GWAS analýzy a výpočty PRS sa v tomto kontexte aktuálne intenzívne študujú.

Ďalším možným vysvetlením faktu, prečo niektorí pacienti zostávajú geneticky neobjasnení, môže byť prítomnosť nemendelistických epigenetických príčin pri danej epilepsii. Preto

sa epigenetika, študujúca modifikácie DNA a DNA asociované proteíny, ktoré regulujú génovú expresiu prostredníctvom remodelovania chromatinu a zmeny jeho prístupnosti, stáva aj v oblasti epilepsií významnou súčasťou výskumu (Van Loo et al., 2022). Príkladom epigenetickej modifikácie je metylácia cytozínu v CpG ostrovcokoch (nachádzajú sa väčšinou v promótorových oblastiach génov), ktorá obyčajne vedie k atenuácii daného génu (gene silencing). Aberantná DNA metylácia môže viesť priamo či nepriamo k vzniku rôznych ochorení. Existujú moderné metodiky schopné v jednotlivých somatických tkanivách identifikovať zmeny metylácie v individuálnych génoch (DMRs – differential methylation regions), ako aj globálne DNA metylačné (DNAm) podpisy/signatúry (tzv. episignatures), ktoré pokrývajú mnohé lokusy asociované s určitým ochorením (Johannesen et al., 2023). V súčasnosti bolo charakterizovaných 15 takýchto signatúr spojených s génovými defektmi, ktoré sa podieľajú na vzniku epilepsie: *ANKRD11*, *ARID1B*, *ATRX*, *CHD2*, *CREBBP*, *EHMT1*, *NSD1*, *SETD1B*, *SETD5*, *SMARCA2*, *SMC1A*, *SMS*, *UBE2A*, *FAM50A* a *TET3* (Johannesen et al., 2023).

Necielená metabolomika, známa ako metabolický skrining novej generácie, sa tiež môže podieľať na odhalení genetického pozadia epilepsií. Z približne 2000 známych vrodených metabolických porúch viac ako 600 súvisí s epilepsiou. Nedávna štúdia ukázala, že necielená metabolomika v kombinácii s genetickou analýzou u 74/170 pacientov (43,5 %) prispela k interpretácii rizikových variantov vo viac ako 73 rôznych génoch zapojených do metabolických dráh (Johannesen et al., 2023).

Záver

Mnohé DNA varianty v rámci toho istého génu môžu indukovať syntézu rôznych

foriem dysfunkčných proteínov, čo vedie k heterogénnym klinickým fenotypom epilepsie a navyše často aj k rôznym odpovediam na lieky. V prípade epilepsie preto len presná charakterizácia génových variantov môže otvoriť cestu k cielenej personalizovanej liečbe a zníženiu rezistencie na lieky. WES a WGS ponúkajú vyššiu diagnostickú výťažnosť v porovnaní s multigénovými panelmi alebo mikročipmi, preto by sa WES a WGS (ak sú k dispozícii) mali považovať za prvú úroveň diagnostického vyšetrenia epilepsie a mali by sa zväžiť hlavne u pacientov s novorodeneckými alebo detskými záchvatmi, DEE, familiárnymi epilepsiami alebo záchvatmi sprevádzanými kognitívnymi a psychiatrickými komorbiditami. Výhodou WGS je, že hodnotí kompletný genóm vrátane nekódujúcich sekvencií, čo je užitočné aj pri výpočte skóre polygénového rizika pri komplexnejších epilepsiách, a je tiež výkonnejšia než WES pri detekcii CNV, SV a TR. Aj keď niektoré z opísaných genetických diagnostických stratégií presahujú rámec exómu a genómu a zatiaľ nie sú bežne dostupné v klinickej praxi, predpokladáme, že s neustálym technologickým vývojom sa v blízkej budúcnosti stanú klinicky relevantnými a budú integrované do rutinných diagnostických postupov a liečebných stratégií. Výzvou pre základný výskum stále zostáva pochopenie klinického významu rastúceho počtu novoidentifikovaných génových variantov, ako aj schopnosť pracovať s veľkým množstvom údajov získaných metodikami MPS a interpretovať ich pomocou vhodných bioinformatických nástrojov. Prínos genetického testovania je z diagnostického aj terapeutického hľadiska už teraz pri epilepsii nepopierateľný a jeho vplyv na samotný manažment pacienta bude s rozvojom medicíny a vedy tiež len narastať.

LITERATÚRA

1. Bayat A, Bayat A, Rubboli G, et al. Epilepsy Syndromes in the First Year of Life and Usefulness of Genetic Testing for Precision Therapy. *Genes*. 2021;12(7). <https://doi.org/10.3390/genes12071051>.
2. Borowicz-Reutt K, Czernia J, Krawczyk M. Genetic Background of Epilepsy and Antiepileptic Treatments. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(22). <https://doi.org/10.3390/ijms242216280>.
3. Budiš J, Kucharík M, Ďuriš F, et al. Dante: genotyping of known complex and expanded short tandem repeats. *Bioinformatics*. 2019;35(8):1310-1317.
4. Campbell C, Leu C, Feng YA, et al. The role of common ge-

- netic variation in presumed monogenic epilepsies. *EBioMedicine*. 2022;81:104098.
5. Chen WL, Mefford HC. Diagnostic Considerations in the Epilepsies-Testing Strategies, Test Type Advantages, and Limitations. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics*. 2021;18(3):1468-1477.
6. Corbett MA, Depienne C, Venziano L, et al. Genetics of familial adult myoclonus epilepsy: From linkage studies to non-coding repeat expansions. *Epilepsia*. 2023;64 Suppl 1(Suppl 1):S14-S21.
7. Dolzhenko E, Deshpande V, Schlesinger F, et al. ExpansionHunter: a sequence-graph-based tool to analyze variation in

- short tandem repeat regions. *Bioinformatics*. 2019;35(22):4754-4756.
8. Ellis CA, Petrovski S, Berkovic SF. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights. *Lancet neurology*. 2020;19(1):93-100.
9. Gonsales MC, Montenegro MA, Preto P, et al. Multimodal Analysis of Missense Variants Improves Interpretation of Clinically Relevant Variants in Dravet Syndrome. *Frontiers in neurology*. 2019;10:289.
10. Guerrini R, Balestrini S, Wirrell EC, et al. Monogenic Epilepsies: Disease Mechanisms, Clinical Phenotypes, and Targeted Therapies. *Neurology*. 2021;97(17):817-831.