

Submikroskopiske kromosomforandringer disponerer til epilepsi

Rikke Møller & Helle Hjalgrim

Tidligere blev idiopatisk epilepsi (IE) opfattet som værende af ukendt ætiologi og patogenese, men med udviklingen af mere raffinerede genetiske undersøgelsesmetoder bliver det tiltagende evident, at der er en genetisk komponent [1]. Arvegangen er for enkelte IE-syndromer (1-2%) monogen, mens de fleste har en formentlig polygen arvegang. Ny genetisk viden om epilepsi har ført til beskrivelse af nye epilepsisyndromer samt til en bedre beskrivelse af allerede kendte syndromer og den spredning, der er i fænotypen i disse. Alligevel er klinisk brug af genetiske undersøgelser begrænset og forbeholdt sjældne epilepsisyndromer eller tilfælde, i hvilke det umiddelbart kan få en betydning for behandling eller genetisk rådgivning. At foretage forskningsbaserede, genetiske undersøgelser for at påvise de bagvedliggende gener til IE kræver en stor epilepsipopulation, og sådanne kan kun opnås gennem multicenterstudier.

Nature Genetics og Brain har for nylig offentliggjort to artikler fra et stort europæisk konsortium (EPICURE), som forfatterne til denne artikel er en del af [2, 3]. I artiklerne præsenteres undersøgelsesresultater, der viser, at idiopatisk generaliseret epilepsi (IGE) også kan forårsages af mikrodeletioner på kromosom 1, 15, 16 og 22.

IDIOPATISK GENERALISERET EPILEPSI

Cirka 0,3% af befolkningen lider af IGE, som udgør ca. 30% af alle epilepsier. IGE er i dag karakteriseret ved en aldersrelateret debut af gentagne uprovokerede generaliserede anfald (absencer, myoklonier, toniske og tonisk-kloniske anfald), karakteristiske elektroencefalogramforandringer (generaliserede *spikes*, *polyspikes* eller *spike/polyspike waves* iktalt eller interiktalt) og med en formodet genetisk baggrund. Det vil sige, at epilepsien er et direkte resultat af kendte eller formodede genetiske defekter, hvor anfald er kernesymptomet i tilstanden. De mest hyppige former for IGE er børneabsenceepilepsi (CAE), juvenil absence-epilepsi (JAE), juvenil myoklon epilepsi (JME) og epilepsi med generaliserede tonisk-kloniske anfald (EGTCS). Patienter med IGE responderer sædvanligvis godt på relevante antiepileptika, men behandlingen vil kunne være livslang. Flere gener er inden for de senere år identificeret som årsag til

specifikke former for IGE (Tabel 1), ligesom mange prædisponerende områder på det humane genom er påvist.

Idiopatisk generaliseret epilepsi og genetik

I tvillingestudier har man påvist, at op mod 95% af monozygote tvillinger er konkordante for IGE, hvilket dokumenterer en genetisk baggrund [4, 5], og stamtræsanalyser har vist en 5-8% forøget risiko for, at førstegradsslægtninge til en proband med IGE også vil udvikle et IGE-syndrom. Undersøgelser af multiplexfamilier har vist, at adskillige former for IGE kan forekomme i den samme familie, hvilket tolkes derhen, at der er en fælles genetisk baggrund for forskel-

STATUSARTIKEL

Forskningsenheden,
Epilepsihospitalet
Filadelfia



TABEL 1

Monogene former for idiopatisk generaliseret epilepsi.

| Gen | Kromosom | Genprodukt/ funktion | Fænotype |
|----------------|----------|-------------------------|--|
| <i>GABRD</i> | 1p36.3 | Ca ²⁺ -kanal | Generaliseret epilepsi med feberkramper + |
| <i>SLC2A1</i> | 1p34.2 | Glukosetransporter 1 | Tidligt indsættende børneabsenceepilepsi |
| <i>SCN1A</i> | 2q24.3 | Na ⁺ -kanal | Generaliseret epilepsi med feberkramper + Svær myoklon epilepsi i spædbarnsalderen (Dravet) |
| <i>CACNB4</i> | 2q23.3 | Ca ²⁺ -kanal | Idiopatisk generaliseret epilepsi Juvenil myoklon epilepsi |
| <i>SCN2A</i> | 2q24.3 | Na ⁺ -kanal | Generaliseret epilepsi med feberkramper + |
| <i>CLCN2</i> | 3q27.1 | Cl ⁻ -kanal | Børneabsenceepilepsi Epilepsi med generaliserede tonisk-kloniske anfald ved opvågning Juvenil myoklon epilepsi |
| <i>GABRA1</i> | 5q34 | GABAA-receptor | Juvenil myoklon epilepsi Børneabsenceepilepsi |
| <i>GABRG2</i> | 5q34 | GABAA-receptor | Generaliseret epilepsi med feberkramper + Børneabsenceepilepsi |
| <i>EFHC1</i> | 6p12.2 | Calciumoptagelse | Juvenil myoklon epilepsi |
| <i>BRD2</i> | 6p21.32 | Mitogenaktiveret kinase | Juvenil myoklon epilepsi |
| <i>CACNA1H</i> | 16p13.3 | Ca ²⁺ -kanal | Børneabsenceepilepsi |
| <i>ME2</i> | 18q21.1 | Mitokondrielt enzym | Idiopatisk generaliseret epilepsi |
| <i>CACNA1A</i> | 19q13.11 | Na ⁺ -kanal | Generaliseret epilepsi med feberkramper + |
| <i>SCN1B</i> | 19p13.13 | GABAA-receptor | Idiopatisk generaliseret epilepsi |

GABAA = $\alpha 4\beta\delta\gamma$ -aminobutyric acid type A.

lige IGE-subtyper [6]. I flere studier har man også påvist, at nogle subtyper har tendens til at segregere sammen, f.eks. synes myoklone anfald at segregere uafhængigt af absencer, hvilket tyder på, at CAE og JAE er nærmere beslægtet end f.eks. CAE og JME [7]. Endvidere har undersøgelser af tilstande med en klar Mendelsk arvegang også bidraget til påvisningen af gener, der forårsager eller disponerer til IGE. Vi kender i dag generne for sjældne IGE-syndromer som *generalized epilepsy with febrile seizures plus* (GEFS+), CAE med ataksi, og autosomal dominant JME og prædisponerende loci for f.eks. CAE og JME.

MIKRODELETIONER SOM PRÆDISPONERENDE FAKTORER TIL IGE

EPICURE-konsortiet har forsøgt at identificere mikrodeletioner, der er associerede med IGE. I den forbindelse screenedes hele genomet for kromosomale ubalancer hos 1.234 IGE-patienter og 3.022 raske kontroller [2, 3]. Vi valgte specifikt at fokusere på seks kromosomale regioner: 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.11 og 22q11.2, der alle tidligere er identificeret hos patienter med en bred vifte af neurologiske og neuropsykiatriske sygdomme. Alle seks mikrodeletioner synes at være opstået ved ikke-allel homolog rekombination (NAHR) som følge af de yderst homologe segmentale duplikationer, der flankerer de pågældende kromosomale regioner (Figur 1). Segmentale duplikationer er områder i genomet på mere end 1.000 basepar, der er dupliserede, og hvor de du-

plikerede regioner er mere end 90% identiske. Kromosomale områder, der er flankerede af segmentale duplikationer, er *hot spots* for kendte og nye mikrodeletioner og duplikationer. For eksempel er Prader-Willi/Angelmans syndrom (15q11-q13) og Williams syndrom (7q11.23) medieret af NAHR mellem segmentale duplikationer.

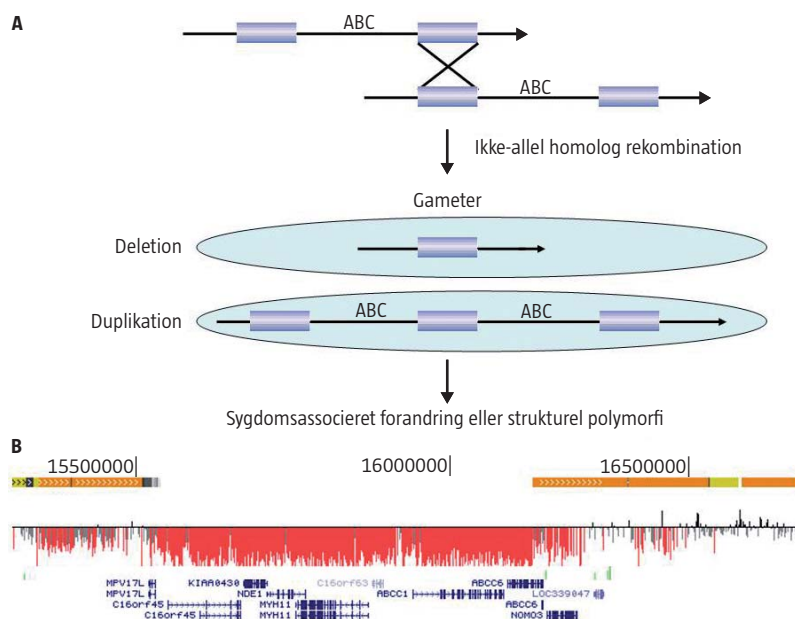
Vi fandt mikrodeletioner i disse seks regioner hos 31 (2,5%) IGE-patienter samt hos ni (0,3%) raske kontroller [3]. Den hyppigste forandring var mikrodeletionen på 15q11.2, der blev fundet hos 12 (1%) IGE-patienter. Denne forandring blev ydermere detekteret hos seks ud af de 3.022 raske kontrolpersoner (0,2%). Den næsthypigste forandring var mikrodeletionen på 15q13.3, der blev identificeret hos ni ud af de 1.234 (0,7%) IGE-patienter, hvorimod ingen af de 3.022 kontroller havde denne deletion [2, 3]. Mikrodeletionen på 16p13.11 blev detekteret hos seks (0,5%) patienter og to kontroller (0,07%), hvorimod deletionerne på 22q11.2, 16p11.2 og 1q21.1 blev observeret hos henholdsvis to, en og en ud af de 1.234 IGE-patienter. Mikrodeletionerne på 22q11.2 og 16p11.2 blev ikke fundet blandt kontrolpersonerne, og deletionen på 1q21.2 blev fundet hos en ud af de 3.022 raske kontrolpersoner.

Genotype-fænotype-korrelation viste, at de 31 IGE-patienter med mikrodeletioner frembød en repræsentativ fordeling af IGE-syndromer (CAE/JAE 48,4%, JME 35,5%, EGTCS 16,1%; mænd 29%, kvinder 71%), hvilket svarer til, hvad der blev observeret

FIGUR 1

A. Under meiosen fører ikke-allel homolog rekombination (kryds) mellem blokke af segmentale duplikationer (blå bokse) til mikrodeletioner eller duplikationer af det kromosomale område, som de segmentale duplikationer flankerer. Hvis regionen indeholder dosissensitive gener (ABC), kan dette føre til sygdom.

B. *Microarray-based comparative genomic hybridization* (array CGH) resultat der viser en 16p13.11-deletion (rød). De segmentale duplikationer, der flankerer det deleterede område, er vist øverst i billedet. Farven på strengen, der indikerer de segmentale duplikationer, afhænger af, hvor identiske de er med et andet sted i genomet (90-98% grå, 98-99% gule, > 99% orange). Generne, der ligger i det deleterede område, er markeret med blå skrift.



for den samlede kohorte på 1.234 patienter (CAE/JAE 46,6%, JME 39,5%, EGTCS 13,9%; mænd 37,1%, kvinder 62,9%) [3]. Test af forældre viste, at en del af deletionerne var nyopståede og en større del var nedarvede, og blandt de forældre, der havde deletionen, var der både personer med IGE og uafficerede bærere.

Hvordan mikrodeletionerne fører til sygdom er stadig uvist, men haploinsufficiens af et eller flere gener i det deleterede område er den mest plausible forklaring. De enkelte mikrodeletioner indeholder flere gener. For eksempel spænder deletionen på 15q13.3 over mindst syv gener, heriblandt *CHRNA7*, der koder for alfa7 subunit'en i den nikotinerge acetylcholinreceptor. Det vides, at *CHRNA7* er udtrykt i det meste af hjernen og i særlig høj grad i thalamus, et område der i vid udstrækning er involveret i IGE. *CHRNA7* er derfor et godt bud på et kandidatgen for IGE i denne region, og fremtidige studier vil vise, om mutationer i *CHRNA7* er associerede med IGE. Inden for den seneste tid har andre forskergrupper fastslået flere af de omtalte mikrodeletioners (f.eks. 15q11.2, 15q13.3, 16p13.11) betydning for udviklingen af IGE [8-10]. Endvidere har man i et nyligt publiceret studie af 399 IGE-patienter, der blev undersøgt for mikrodeletioner/duplikationer i hele genomet, vist, at 6,6% havde en mikrodeletion/duplikation, der kunne være associeret med IGE [10]. 3,3% af disse patienter havde en mikrodeletion eller duplikation af de kendte områder på kromosom 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3, 16p11.2 eller 16p13.11, hvorimod den resterende del af patienterne havde ikke tidligere beskrevne kromosomale forandringer, der muligvis også kan prædisponere til IGE [10].

De seks mikrodeletioner på 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.11 og 22q11.2 er som anført identificeret hos patienter med en bred vifte af neurologiske og neuropsykiatriske sygdomme herunder autisme, mental retardering, skizofreni og andre psykiske sygdomme (Tabel 2) [11-20]. Disse fund tyder på, at der er et stort genetisk overlap mellem disse forskellige fænotyper, men hvad der bestemmer, hvilken fænotype en deletionsbærer får, er stadig uklart. Det forventes dog, at en kompleks interaktion med andre genetiske faktorer andre steder i genomet er med til at bestemme den specifikke fænotype. Et godt eksempel er *NDE1*, der er udpeget som kandidatgen for de forskellige fænotyper i 16p13.11-deletionsområdet (Figur 1). *NDE1* koder for et protein, man ved interagerer med *DISC1* på kromosom 1q42 og *PAFAH1B1* (*LIS1*) på 17p13.3. *DISC1* er associeret med skizofreni og bipolar sygdom, hvorimod mutationer i *LIS1* fører til lissencefali, en neuronal migrationsdefekt, der ofte er associeret med epilepsi.



TABEL 2

Mikrodeletioner associeret med idiopatisk generaliseret epilepsi og neurokognitive sygdomme.

| Kromosom | Kromosom-position* Mb | Kandidatgen/gener | Neurokognitive sygdomme |
|----------|-----------------------|---------------------------|--|
| 1q21.1 | 145,0-146,35 | <i>GJA5, GJA8, HYDIN2</i> | Mental retardering Skizofreni Idiopatisk generaliseret epilepsi |
| 15q11.2 | 20,3-20,75 | <i>CYFIP1</i> | Skizofreni Idiopatisk generaliseret epilepsi |
| 15q13.3 | 28,7-30,3 | <i>CHRNA7</i> | Mental retardering Autisme Skizofreni Idiopatisk generaliseret epilepsi |
| 16p11.2 | 29,5-30,1 | <i>KCTD13, SEZ6L2</i> | Mental retardering Autisme Idiopatisk generaliseret epilepsi |
| 16p13.11 | 14,7-16,3 | <i>NDE1</i> | Mental retardering Autisme Skizofreni Idiopatisk generaliseret epilepsi |
| 22q11.2 | 17,5-20,5 | <i>COMT, SNAP29</i> | Mental retardering Autisme Skizofreni Idiopatisk generaliseret epilepsi |

a) National Center for Biotechnology Information, Build 36.

KLINISK RELEVANS OG KONKLUSION

I de kommende år vil der være betydeligt fokus på at identificere faktorer, genetiske eller ikkegenetiske, der er bestemmende for, om en person med f.eks. en 16p13.11-deletion bliver mentalt retarderet, udvikler autisme, skizofreni, får epilepsi eller forbliver rask. Påvisningen af disse prædisponerende mikrodeletioner har givet en vigtig indsigt i patogenesen ved IGE og ført til identifikation af vigtige kandidatgener, f.eks. *CHRNA7*, til fremtidige genetiske undersøgelser. Et øget kendskab til det humane genom og til kopoliantvariationer i forskellige patient- og kontrolpopulationer, udviklingen af relevante undersøgelsesmetoder samt fokus på nødvendigheden af multicenter-studier, er essentielle punkter for at kunne påvise disse komplekse faktorer og den genetiske baggrund for IGE. Før disse faktorer bliver identificeret, vil de beskrevne mikrodeletioner give store udfordringer i forbindelse med genetisk rådgivning, og der er derfor i øjeblikket ikke indikation for rutinemæssigt at tilbyde genetisk udredning til patienter med IGE.

Om der faktisk mangler indikation, kan diskuteres i regelrette IGE-familier, hvor der er en tydelig arvelig komponent med IGE i flere generationer, eller i familier hvor der ud over IGE er en ophobning af familiemedlemmer med neurologiske og neuropsykia-



FAKTABOKS

Diagnose ved idiopatisk generaliseret epilepsi

Gentagne, uprovokerede generaliserede anfald (absencer, myoklonier, toniske, tonisk-kloniske).

Karakteristiske elektroencefalogramforandringer (generaliserede *spikes*, *polyspikes* eller *spike/polyspike waves* iktalt eller interiktalt).

De mest hyppige former for idiopatisk generaliseret epilepsi (IGE) er børneabsenceepilepsi (CAE), juvenil absence-epilepsi (JAE), juvenil myoklon epilepsi (JME) og epilepsi med generaliserede tonisk-kloniske anfald (EGTCS).

Idiopatisk generaliseret epilepsi og genetik

IGE har en formodet genetisk baggrund.

Monogen arvegang kan forklare årsagen hos ca. 1% af patienter med IGE, mens de fleste har en formentlig polygen arvegang.

Mikrodeletioner på kromosom 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.11 og 22q11.2 prædisponerer til IGE hos ca. 2,5% af IGE-patienter.

Disse mikrodeletioner er desuden associeret med en bred vifte af neurokognitive sygdomme, herunder mental retardering, autisme og skizofreni.

Risikoen for at give deletionen videre er 50%, uden at vi på nuværende tidspunkt kan forudsige fænotypen præcist.

triske sygdomme. I disse familier vil sandsynligheden for at kunne påvise en genetisk årsag til epilepsien formodentlig være højere end i sporadiske tilfælde. Hvis der kan svares bekræftende til et eller flere af følgende spørgsmål, må genetisk udredning ligeledes overvejes: 1) Vil testresultatet føre til betydningsfulde ændringer i udredningen af epilepsien (hvilke undersøgelser man planlægger at udføre)? 2) Vil testresultatet føre til ændret behandling og prognose for patienten? 3) Vil testresultatet kunne have indflydelse på patientens beslutninger i forhold til reproduktion? Som det fremgik af EPICURE-undersøgelsen var der ikke nogen entydig genotype-fænotype-sammenhæng, hvorfor det ikke på nuværende tidspunkt vil være relevant at teste for en specifik mikrodeletion. I familier, hvor der er indikation for genetisk udredning af IGE jf. ovenstående, må man anbefale *Microarray-based comparative genomic hybridization* (array CGH), der vil kunne påvise submikroskopiske kromosomforandringer.

KORRESPONDANCE: Helle Hjalgrim, Epilepsihospitalet Filadelfia, 4293 Dianalund. E-mail: hhjl@filadelfia.dk

ANTAGET: 16. september 2010

FØRST PÅ NETTET: 7. marts 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

- Engel J. Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
- Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41:160-2.
- de Kovel CG, Trucks H, Helbig I et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain* 2010;133:23-32.

- Berkovic SF, Howell RA, Hopper DA et al. A twin study of epilepsies. *Epilepsia* 1990;31:813-15.
- Berkovic SF, Howell RA, Hay DA et al. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998;43:435-45.
- Bianchi A, LICE Genetic Collaborative group. Concordance of clinical forms in families with several members of idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:819-26.
- Winawer MR, Rabinowitz D, Pedley TA et al. Genetic influences on myoclonic and absence seizures. *Neurology* 2003; 61:1576-81.
- Dibbens LM, Mullen S, Helbig I et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet* 2009;18:3626-31.
- Heinzen EL, Radtke RA, Urban TJ et al. Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. *Am J Hum Genet* 2010;86:707-18.
- Mefford HC, Muhle H, Ostertag P et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet* 2010;6:e1000962.
- Weiss LA, Shen Y, Korn JM et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med* 2008;358:667-75.
- Ullmann R, Turner G, Kirchoff M et al. Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation. *Hum Mutat* 2007;28:674-82.
- Stefansson H, Rujescu D, Cichon S et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;455:232-6.
- Sharp AJ, Mefford HC, Li K et al. A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures. *Nat Genet* 2008;40:322-8.
- Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007;316:445-9.
- Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008;455:237-41.
- Miller DT, Shen Y, Weiss LA et al. Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. *J Med Genet* 2009;46:242-8.
- Mefford HC, Sharp AJ, Baker C et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med* 2008;359:1685-99.
- Cook EH, Scherer SW. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature* 2008;455:919-23.
- Brunetti-Pierri N, Berg JS, Scaglia F et al. Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet* 2008;40:1466-71.