

Ana Trebše¹, Ula Arkar², Jernej Kovač³, Mihael Rogač⁴, Anja Troha Gergeli⁵, Robert Šket⁶, Tina Bregant⁷, David Neubauer⁸, Borut Peterlin⁹, Damjan Osredkar¹⁰

Odkrivanje morebitnih genetskih vzrokov pri otrocih s cerebralno paralizo

Discovering Potential Genetic Causes in Children with Cerebral Palsy

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: cerebralna paraliza, genetska etiologija, sekvenciranje naslednje generacije, SPAST, CTNNB1

IZHODIŠČA. Cerebralna paraliza (CP) označuje trajne motnje gibanja ali drže, ki so posledica nenapredujoče okvare v razvijajočih se možganih. Veljalo je, da so vzrok za CP izključno dejavniki okolja, nedavne raziskave pa odkrivajo, da je za vse večji delež bolezni odgovorna tudi genetika. Namen te raziskave je, da v kohorti otrok s CP, brez predhodne genetske diagnoze, odkrijemo posameznike z genetsko različico, ki je najverjetneje vzrok za njihovo stanje. S tem smo želeli opredeliti klinično uporabnost presejanja vseh otrok s CP z genetskim panelom. **METODE.** V klinično presečno kohortno raziskavo smo povabili vse otroke, zabeležene v Slovenskem nacionalnem registru za cerebralno paralizo, rojene po letu 2003 in brez predhodno opredeljene genetske diagnoze. Pri vsakem smo s pomočjo sekvenciranja naslednje generacije (angl. *next generation sequencing*, NGS) analizirali 110 genov. Za 11 različic smo opravili potrditveno segregacijo otrok in njihovih staršev s Sangerjevo metodo. Najdene genetske različice smo opredelili s pomočjo smernic, ki sta jih pripravila Ameriški kolegij za medicinsko genetiko in genomiko in Združenje za molekularno patologijo (angl. *the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology guidelines*, ACMG-AMP). **REZULTATI.** Končna kohorta je vsebovala 136 otrok, 68 jih je bilo moškega spola. Med vsemi otroci jih je 116 imelo

¹ Ana Trebše, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; trebse.ana@gmail.com

² Ula Arkar, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

³ Doc. dr. Jernej Kovač, univ. dipl. biokem., Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

⁴ Mihael Rogač, dr. med., Klinični inštitut za genomsko medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

⁵ Anja Troha Gergeli, dr. med., Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

⁶ Asist. dr. Robert Šket, Klinični inštitut za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana

⁷ Dr. Tina Bregant, dr. med., Center za izobraževanje, rehabilitacijo in usposabljanje Kamnik, Novi trg 43a, 1241 Kamnik

⁸ Prof. dr. David Neubauer, dr. med., Center za razvojno nevroznanost, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

⁹ Prof. dr. Borut Peterlin, dr. med., svetnik, Klinični inštitut za genomsko medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

¹⁰ Izr. prof. dr. Damjan Osredkar, dr. med., Center za razvojno nevroznanost, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

spastično CP, 17 diskinetično CP in 3 ataksično CP. Glede na klasifikacijo GMFCS (angl. *gross motor function classification system*) se je 49 otrok uvrstilo v stopnjo I, 26 v stopnjo II, 11 v stopnjo III, 30 v stopnjo IV in 20 v stopnjo V. Patogene različice, verjetno patogene različice ali *de novo* različico neznanega pomena (angl. *variant of uncertain significance*) smo našli pri devetih otrocih v genih *ATL1* (angl. *atlastin GTPase 1*), *CTNNA1* (angl. *catenin beta 1*), *DYRK1* (angl. *dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1*), *KMT2A* (angl. *lysine methyltransferase 2A*), *PROC* (angl. *protein C*), *SPAST* (angl. *spastin*), *ZC4H2* (angl. *zinc finger C4H2-type containing*), in *ZSWIM* (angl. *zinc finger SWI2/SNF2 and MuDR containing*) – izmed teh sta dva imela normalen izvid MR glave, šest pa jih je imelo prisotne alarmne znake za genetsko etiologijo. ZAKLJUČKI. To je prva raziskava, ki je ponudila genetsko testiranje vsem otrokom s CP v Sloveniji. Pri 7 % otrok smo ugotovili genetske različice, ki so najverjetneje vzrok za klinično sliko CP, tudi pri otrocih brez sumljivih dejavnikov tveganja za genetsko etiologijo. V kohorti smo zaznali genetsko različico, za katero je v razvoju tarčno zdravljenje. Pokazali smo uporabnost neselektivnega genetskega presejanja otrok, ki ga priporočamo vsem otrokom z diagnozo CP.