



ВАРИОМНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОМНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

С. Г. Ворсанова^{1,2}, И. А. Демидова^{1,2}, О. С. Куринная^{1,2}, К. С. Васин^{1,2},
В. Ю. Воинова^{1,2}, М. А. Зеленова^{1,2}, А. Д. Колотий^{1,2}, В. С. Кравец^{1,2},
Ю. Б. Юров^{1,2}, Н. Е. Кваскова³, И. Ю. Юров^{1,2,4}

¹ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва,

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика
Ю. Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва,

³Центр эпилептологии и неврологии им. А. А. Казаряна, Москва,

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ.

Вариомный анализ представляет собой оценку вариома (совокупности вариаций генома отдельного индивидуума или специфического заболевания) с помощью геномного сканирования. В настоящей работе проведен анализ вариома вариаций числа копий последовательности ДНК (CNV) у 139 детей с умственной отсталостью и эпилепсией. Хромосомные аномалии обнаружены у 24 (17,3 %) детей, хромосомная нестабильность — у 18 (12,9 %) детей, геномная нестабильность (хромохелкозис) — у 7 (5 %) детей, частичная унипарентальная дисомия, затрагивающая импринтированные участки хромосом, — у 15 (10,8 %) детей. Пять детей (3,6 %) были рождены от кровнородственных браков. CNV, которые можно ассоциировать с возможными функциональными последствиями, выявлены у всех детей. Анализ генов, затронутых геномными вариациями, позволил определить процессы-кандидаты эпилепсии, среди которых преобладали те, что участвуют в регуляции клеточного цикла и сохранности стабильности генома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариом, вариации числа копий последовательностей ДНК (CNV), медицинская геномика, хромосомные аномалии, эпилепсия.

Для цитирования: Ворсанова С. Г., Демидова И. А., Куринная О. С., Васин К. С., Воинова В. Ю., Зеленова М. А., Колотий А. Д., Кравец В. С., Юров Ю. Б., Кваскова Н. Е., Юров И. Ю. Вариомный анализ геномной патологии у детей с эпилепсией. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1-2):14–16

VARIOME ANALYSIS OF GENOMIC PATHOLOGY IN CHILDREN WITH EPILEPSY

S. G. Vorsanova^{1,2}, I. A. Demidova^{1,2}, O. S. Kurinnaia^{1,2}, K. S. Vasin^{1,2}, V. Y. Voinova^{1,2}, M. A. Zelenova^{1,2},
A. D. Kolotii^{1,2}, V. S. Kravets^{1,2}, Y. B. Yurov^{1,2}, N. E. Kvaskova³, I. Y. Iourov^{1,2,4}

¹Mental Health Research Center, Moscow,

²Academician Y. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Medical University, Moscow,

³Center for Epileptology and Neurology named after A. A. Kazaryan, Moscow,

⁴Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow

SUMMARY.

Variome analysis is an assessment of variome (all genomic variations detected in an individual or in a specific disease) by genome scan. Here, we describe an analysis of genomic variations manifesting as copy number variants (CNV) in 139 children suffering from intellectual disability and epilepsy. Chromosomal abnormalities were detected in 24 (17.3 %) children; chromosomal instability was detected in 18 (12.9 %) children; genome instability (chromohelkosis) was detected in 7 (5 %) children; partial uniparental disomy in imprinted chromosomal loci was detected in 15 (10.8 %) children. Five children (3.6 %) were born to consanguineous parents. CNV, which might be associated with functional outcomes, were detected in all the children. Analyzing the genes affected by the genomic variations, we unraveled candidate processes of epilepsy, among which were pathways implicated in cell cycle regulation and genome stability maintenance.

KEY WORDS: variome, copy number variants (CNV), medical genomics, chromosomal abnormalities, epilepsy.

For citation: Vorsanova S. G., Demidova I. A., Kurinnaia O. S., Vasin K. S., Voinova V. Y., Zelenova M. A., Kolotii A. D., Kravets V. S., Yurov Y. B., Kvaskova N. E., Iourov I. Y. Variome analysis of genomic pathology in children with epilepsy. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1-2):14–16

Анализ вариома (совокупности вариаций генома отдельного индивидуума или специфического заболевания) позволяет оценить масштаб индивидуальной вариабельности генома и аннотировать их в соответствии с их возможными функциональными последствиями. Одной из форм вариомного анализа является сканирование генома для определения всего спектра вариаций числа копий последовательностей ДНК (copy number variations или CNV) с последующим системным анализом их влияния на клинические проявления заболевания. На основе данных об индивидуальных вариомах можно составить вариом для отдельного заболевания, который позволяет идентифицировать молекулярные и клеточные механизмы манифестации болезни и предложить научно-обоснованную терапию [1]. Ранее, систематически демонстрировалась ассоциация между хромосомными аномалиями (CNV) и эпилептическими расстройствами [2, 3]. Более того, с помощью вариомного анализа оценивается «нагрузка (бремя) CNV» (наличие многих CNV в геноме, затрагивающих большое число генов, мутации в которых имеют характерные функциональные последствия), приводящая к нарушениям функционирования головного мозга, включая эпилепсию [4]. Как правило, клинические последствия нагрузки CNV реализуются за счёт того, что несколько CNV затрагивают гены, продукты транскрипции которых вовлечены в один молекулярный или клеточный процесс [1, 5]. Для оценки влияния вариома на фенотип индивидуума, в основном, используется системный (биоинформатический) анализ геномных вариаций для определения их влияния на эпигеном, протеом и метаболиты [1, 6]. Таким образом, успешный вариомный анализ требует не только технологии сканирования генома, но также и набор биоинформатических методов для определения процессов-кандидатов исследуемого заболевания.

В настоящей работе проведен вариомный анализ на основе данных сканирования генома для идентификации CNV у 139 детей с умственной отсталостью, врожденными пороками развития и эпилепсией. Хромосомные аномалии, затрагивающие хромосомы 1–7, 9, 15, 17, 22, X и Y, были выявлены у 24-х пациентов (17,3 %). Хромосомная нестабильность, проявляющаяся в виде численных и структурных аномалий, а также ломкости хромосом, обнаружены у 18 детей (12,9 %). Геномная/хромосомная нестабильность в виде хромохелкозиса (увеличение размеров несбалансированной хромосомной перестройки при каждом делении клетки) была выявлена у 7 детей (5 %) с хромосомными аномалиями. В 15 случаях (10,8 %) были обнаружены частичные унипарентальные дисомии, затрагивающая импринтированные участки хромосом 7, 11 и 15. Пятеро детей (3,6 %) были рождены от кровнородственных браков, о чем свидетельствовало большое количество потери гетерозиготности крупных участков генома, которые способствуют проявлению рецессивных мутаций ге-

нов соответствующих участков. CNV, которые были ассоциированы с возможными функциональными последствиями или процессами-кандидатами, выявлены у всех детей. Приоритизация CNV проводилась с помощью ранее описанных оригинальных биоинформатических методов [7, 8]. Благодаря проведенному анализу CNV были классифицированы в соответствии с теми процессами-кандидатами («молекулярными путями» или molecular pathways), которые, как было продемонстрировано ранее [1, 9], могут быть использованы для определения корреляций между генотипом (набором CNV, имеющих функциональные последствия) и фенотипом (клиническими проявлениями заболевания).

Вариомный анализ показал, что у детей с умственной отсталостью, врожденными пороками развития и эпилепсией наблюдается «обогащение» (нагрузка) CNV, затрагивающие гены, которые вовлечены в процессы регуляции клеточного цикла, сохранности стабильности генома и запрограммированной клеточной гибели. Примечательно, что изменения подобных «молекулярных путей» за счёт наличия повышенной нагрузки CNV ранее также наблюдались при заболеваниях мозга [10]. Среди более специфичных «молекулярных путей» и процессов-кандидатов, изменённых за счёт CNV, были репарация и репликация ДНК, а также mTOR, PI3K-AKT, PTEN и MAPK. Полученные данные также коррелируют с достаточно высокой частотой геномной и хромосомной нестабильности (17,9 %), выявленной в исследованной группе. Таким образом, обоснован вывод о том, что эпилептические расстройства могут быть ассоциированы с нарушением сохранения стабильности генома, которое может быть результатом повышенной нагрузки CNV, затрагивающих гены, вовлеченные в соответствующие «молекулярные пути». Важно также отметить возможность экзогенного снижения уровней геномной и хромосомной нестабильности, что может лечь в основу успешной терапии эпилепсии.

В результате проведенного исследования была продемонстрирована высокая частота несбалансированных хромосомных аномалий (геномных перестроек и CNV) и эпигеномных вариаций при эпилептических расстройствах в сочетании с умственной отсталостью и врожденными пороками развития, которая в совокупности достигает 41 %. Следовательно, цитогеномный анализ вариома обладает высокой диагностической эффективностью в данной группе. Это имеет особую важность для современных генетических исследований эпилепсии, которые в эпоху незаслуженной популярности методов секвенирования нового поколения (next-generation sequencing или NGS), преимущественно, фокусируются на поиске генных мутаций. Настоящая работа демонстрирует высокую частоту хромосомных мутаций и нестабильности, а также CNV. Вариомный анализ также показал эффективность при оценке нагрузки CNV, определению процессов-

кандидатов и, как следствие, молекулярных (клеточных) механизмов заболевания. В результате данного исследования продемонстрирована связь процессов, ассоциированных с сохранностью стабильности генома, и эпилепсией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследования геномных вариаций и нестабильности в лабораториях авторов поддержаны Госзаданием Министерства науки и высшего образования России № АААА-А19-119040490101-6 и Госзаданием Минздрава России № 121031000238-1. **Financing.** Studies of genomic variations and instability in the authors' laboratories were supported by the State Assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia No. АААА-А19-119040490101-6 and the State Assignment of the Ministry of Health of Russia No. 121031000238-1.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study

ORCID авторов / ORCID of authors:

Ворсанова Светлана Григорьевна/Vorsanova Svetlana Grigorevna <https://orcid.org/0000-0002-4869-5361>

Демидова Ирина Александровна/Demidova Irina Alexandrovna <https://orcid.org/0000-0002-8143-7604>

Куринная Оксана Сергеевна/Kurinnai Oksana Sergeevna <https://orcid.org/0000-0002-7087-3929>

Васин Кирилл Сергеевич/Vasin Kirill Sergeevich <https://orcid.org/0000-0002-2799-3706>

Воинова Виктория Юрьевна/Voinova Victoria Yurievna <https://orcid.org/0000-0001-8491-0228>

Зеленова Мария Александровна/Zelenova Maria Alexandrovna <https://orcid.org/0000-0001-7458-5396>

Колотий Алексей Дмитриевич/Kolotii Alexey Dmitrievich <https://orcid.org/0000-0002-7672-588X>

Кравец Виктор Сергеевич/Kravets Viktor Sergeevich <https://orcid.org/0000-0002-6345-3993>

Юров Юрий Борисович/Yurov Yuri Borisovich <https://orcid.org/0000-0002-9251-2286>

Кваскова Надежда Евгеньевна/Kvaskova Nadezhda Evgenievna <https://orcid.org/0000-0002-1844-3227>

Юров Иван Юрьевич/Iourov Ivan Yurievich <https://orcid.org/0000-0002-4134-8367>

Литература/References

1. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. The variome concept: focus on CNVariate. *Mol Cytogenet.* 2019;12:52. <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0467-8>
2. Girirajan S., Eichler E. E. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Hum Mol Genet.* 2010;19(R2): R176–R187. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq366>
3. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O. S., Zelenova M. A., Silvanovich A. P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies. *Mol Cytogenet.* 2012;5(1):46. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-5-46>
4. Girirajan S., Brkanac Z., Coe B.P., Baker C., Vives L., Vu T.H., Shafer N., Bernier R., Ferrero G.B., Silengo M., Warren S.T., Moreno C.S., Fichera M., Romano C., Raskind W.H., Eichler E.E. Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. *PLoS Genet.* 2011;7(11): e1002334. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002334>
5. Andrews T., Honti F., Pfundt R., de Leeuw N., Hehir-Kwa J., Vultovan Silfhout A., de Vries B., Webber C. The clustering of functionally related genes contributes to CNV-mediated disease. *Genome Res.* 2015;25(6):802–813. <https://doi.org/10.1101/gr.184325.114>
6. Hawe J.S., Theis F.J., Heinig M. Inferring interaction networks from multi-omics data. *Front Genet.* 2019;10:535. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00535>
7. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. In silico molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Mol Cytogenet.* 2014;7(1):98. <https://doi.org/10.1186/s13039-014-0098-z>
8. Zelenova M.A., Yurov Y.B., Vorsanova S.G., Iourov I.Y. Laundering CNV data for candidate process prioritization in brain disorders. *Mol Cytogenet.* 2019;12:54. <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0468-7>
9. Li Y., McGrail D.J., Latysheva N., Yi S., Babu M. M., Sahni N. Pathway perturbations in signaling networks: Linking genotype to phenotype. *Semin Cell Dev Biol.* 2020;99:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.05.001>
10. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Zelenova M.A., Korostelev S.A., Yurov Y.B. Genomic copy number variation affecting genes involved in the cell cycle pathway: implications for somatic mosaicism. *Int J Genomics.* 2015;2015:757680. <https://doi.org/10.1155/2015/757680>