

UNDERSTANDING THE GENETIC CHARACTERISTICS OF MOLDOVAN MULTIPLEX EPILEPSY FAMILIES USING WHOLE EXOME SEQUENCING

Gasnaș Daniela¹, Chelban Viorica², Groppa Stanislav³

¹Laboratory of Neurobiology and Medical Genetics, ³Department of Neurology no. 2, Nicolae Testemitanu SUMP;

²Department of Neuromuscular Diseases, Institute of Neurology, UCL

Background. Although several theories have been proposed to explain the origin of epilepsy, its cause is still unknown in about half of cases. In most cases, the link between a gene and the condition is not yet clear and studying multiple affected members of a family is needed. **Objective of the study.** To estimate the genetic biomarkers of multiplex epilepsy families from the Republic of Moldova and their role in epileptogenesis. **Material and Methods.** Whole Exome Sequencing (WES) was performed on the first 11 epilepsy families from a newly started National Epilepsy Registry. It was followed by a descriptive analysis of the data. **Results.** Our National registry counts now 74 families including 186 members. WES results of the first 11 Moldovan multiplex epilepsy families revealed that the most prevalent epileptogenic variants are those involving the 1, 2, 3, 4, 7, 12, and 17 chromosomes. Top genes affected by candidate variants include AUTS2, ATXN1, KCNMA1, IRF2BPL, SUFU, CENPE, SACS, EDC3, RYR2, ANKRD11, PTPRD, CHL1, MYH1, CC2D2A, LIAS, TBCD and AARS. From the detected variants, almost 23 % were classified as of unknown significance (VUS), 20% were identified as deleterious and probably pathogenic by two known predictors (SIFT and Polyphen), and 39% are known as tolerated and benign. **Conclusion.** The preliminary results of our studies are truly revolutionary, as they represent an absolute novelty for the country and the eastern “genetically virgin” territories.

Keywords: epilepsy genetics, whole exome sequencing, multiplex epilepsy family.

ÎNTELEGEREA CARACTERISTICILOR GENETICE ALE FAMILIILOR MULTIPLEX CU EPILEPSIE DIN MOLDOVA FOLOSIND SECVENȚIEREA ÎNTREGULUI EXOM

Gasnaș Daniela¹, Chelban Viorica², Groppa Stanislav³

¹Laboratorul de neurobiologie și genetică medicală, ³Catedra de neurologie nr. 2, USMF „Nicolae Testemițanu”;

²Departamentul de Boli Neuromusculare, Institutul de Neurologie, Colegiu Universitar din Londra

Introducere. Deși au fost propuse mai multe teorii pentru a explica originea epilepsiei, cauza sa rămâne necunoscută în aproximativ jumătate dintre cazuri. În majoritatea acestora, legătura dintre genă și afecțiune nu este clară și se impune studiarea mai multor membri afectați ai unei familii. **Scopul lucrării.** De a estima biomarkerii genetici ai familiilor multiplex cu epilepsie din Republica Moldova și rolul lor în epileptogeneză. **Material și Metode.** Secvențierea întregului exom (WES) a fost efectuată în cadrul primelor 11 familii cu epilepsie dintr-un Registru Național nou constituit. Ulterior, a fost efectuată o analiză statistică descriptivă a datelor obținute. **Rezultate.** Registrul nostru național numără acum 74 de familii și 186 de membri. Rezultatele WES ale primelor 11 familii cu epilepsie multiplex au arătat că cele mai răspândite variante epileptogene sunt cele care implică cromozomii 1, 2, 3, 4, 7, 12 și 17. Genele de top afectate de variantele candidate include: AUTS2, ATXN1, KCNMA1, IRF2BPL, SUFU, CENPE, SACS, EDC3, RYR2, ANKRD11, PTPRD, CHL1, MYH1, CC2D2A, LIAS, TBCD și AARS. Dintre variantele detectate, doi predictorii de patogenitate cunoscuți (SIFT și Polyphen) au clasificat aproape 23% ca având o semnificație necunoscută (VUS), 20% ca dăunătoare și probabil patogene, iar 39% ca fiind tolerate și benigne. **Concluzii.** Rezultatele preliminare ale studiilor noastre sunt cu adevărat revoluționare, întrucât reprezintă o noutate absolută atât pentru țară, cât și pentru teritoriile estice, considerate „virgine genetice”.

Cuvinte-cheie: genetica epilepsiei, secvențierea întregului exom, familii multiplex.