

Door: Eva Brilstra (e.h.brilstra@umcutrecht.nl), klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Inleiding

Meer dan de helft van de epilepsiepatiënten heeft een focale epilepsie. Lang is gedacht dat genetische factoren maar een zeer beperkte bijdrage leveren aan het ontstaan van focale epilepsie. Dat dit een misvatting is blijkt uit:

- het vaker voorkomen van epilepsie bij familieleden van personen met focale epilepsie dan in de algemene bevolking (eerstegraads familieleden hebben circa 4% kans om ook epilepsie te krijgen);
- het vaker gezamenlijk voorkomen van focale epilepsie bij eeniïge tweelingen (21 tot 40%) dan bij twee-eiïge tweelingen (3 tot 12%);
- het voorkomen van een aantal erfelijke, vaak familiale, focale epilepsiesyndromen, veroorzaakt door een muta-

tie in een specifiek gen. Gebleken is dat vooral de drie genen die met elkaar het GATOR1 complex vormen (DEPDC5, NPRL2 en NPRL3) een grote rol spelen bij deze groep aandoeningen. (Perucca et al., 2020)

In de volgende twee bijdragen leest u over de kliniek en genetica van epilepsie ten gevolge van mutaties in de GATOR1 complex genen en wordt toegelicht hoe het aantonen van een dergelijke mutatie aanleiding kan geven tot 'precisiebehandeling'.

Referenties

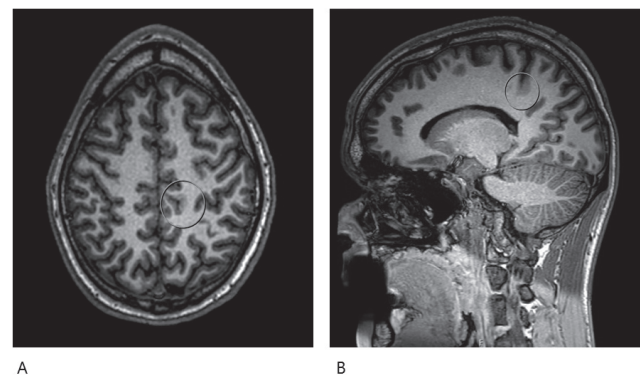
Perucca P, Bahlo M et al. (2020) The Genetics of Epilepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 31;21:205-230.

Door: Femke van 't Hof (FvtHof@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Eva Brilstra (e.h.brilstra@umcutrecht.nl), klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Focale epilepsie en de GATOR1 complex genen

Een monogene oorzaak bij focale epilepsie is minder zeldzaam dan vroeger werd gedacht. De meest voorkomende groep erfelijke, focale epilepsieën worden veroorzaakt door varianten in de GATOR1 complex genen (DEPDC5, NPRL2 en NPRL3), ook wel de 'GATORopathieën' genoemd. Er is steeds meer bekend over de verschillende ziekte-uitingen van deze aandoeningen, en zelfs over de consequenties voor behandeling. Dit maakt genetische diagnostiek belangrijk.

In 2013 werd voor het eerst beschreven dat mutaties (ziekte veroorzakende veranderingen) in het DEPDC5-gen oorzaak kunnen zijn van familiale focale epilepsie met variabele foci. Bij dit genetische epilepsiesyndroom kan tussen aangedane familieleden het focus van de epilepsie verschillen (Dibbens et al., 2013). Een volgende publicatie vermeldde dat dit gen ook een rol kan spelen bij familiale frontaal-kwabepilepsie en familiale temporaalkwabepilepsie (Ishida et al., 2013). Vervolgens werden ook DEPDC5-mutaties beschreven bij patiënten met sporadische (niet-familiaire) focale epilepsie, bij wie de mutatie nieuw was ontstaan of was geërfd van een niet-aangedane ouder (Baldassari et al., 2019). Ook bleek bij een deel van de personen met DEPDC5-gerelateerde focale epilepsie een corticale malformatie aanwezig te zijn, meestal een focale corticale dysplasie (figuur 1) (Scheffer et al., 2014). De MRI-beelden in figuur 1 tonen



Figuur 1 MRI-beelden: axiale (links) en sagittale (rechts) T1-opname van een focale corticale dysplasie bij een patiënt met epilepsie ten gevolge van een DEPDC5-mutatie. Paramediaan links pariëtaal (omcirkeld) is een klein gebied zichtbaar van verminderde grijswitte stof differentiatie en geringe corticale verdikking.

een zogenaamde *bottom of sulcus* dysplasie. Hierbij wordt relatief vaak een germline of somatische variant in het GATOR α complex gevonden (Lee et al., 2020), maar de dysplasieën kunnen ook op andere locaties voorkomen.

Het GATOR α complex

Het DEPDC5-eiwit maakt deel uit van het GATOR α complex. Dit GATOR α complex heeft een remmende invloed op het mTOR complex 1, dat een belangrijke regulerende rol heeft met betrekking tot celgroei, -overleving, -proliferatie en -migratie. (Baldassari et al., 2016). Verstoringen van de mTOR- signaalroute zijn eerder in verband gebracht met epilepsie, ook de tubereuze sclerose complex genen leiden namelijk tot een dergelijke verstoring.

Naast DEPDC5, zijn ook het NPRL2-eiwit en het NPRL3-eiwit onderdeel van het GATOR α complex. Nadat gebleken was dat mutaties in het DEPDC5-gen oorzaak kunnen zijn van familiale en sporadische focale epilepsie, ontstond de hypothese dat ook mutaties in het NPRL2-gen en het NPRL3-gen hierbij een rol zouden kunnen spelen, hetgeen inderdaad het geval bleek te zijn. Gezamenlijk zouden mutaties in de drie GATOR α complex genen bij circa 10% van de patiënten met focale epilepsie de oorzaak kunnen zijn. (Ricos et al., 2016). Dit maakt het de meest voorkomende genetische oorzaak van focale epilepsie.

Fenotype en genotype

Enkele jaren geleden verschenen de resultaten van een onderzoek naar het fenotype en genotype van 73 personen met een focale epilepsie door een mutatie in DEPDC5, NPRL2 of NPRL3. (Baldassari et al., 2019) Dit betrof zowel patiënten met familiale als sporadische vormen van de

ziekte (de 73 onderzochte personen waren niet aan elkaar verwant). De studie liet vooral een grote variatie zien in de ziekte-uiting en comorbiditeit, maar enkele kenmerken waren opvallend. Aanvallen waren overwegend focaal, en bij 50% van de personen kwamen aanvallen vanuit de frontaalkwab voor. De debuutleeftijd varieerde van één dag tot zestien jaar (gemiddeld 4,4 jaar). Aanvallen waren vaak slaap gerelateerd (bij 48% van de personen), therapie-resistent (bij 54%) en bij 20% van de personen werd een focale corticale dysplasie beschreven. Tien procent van de personen had epileptische spasmen. Eén van de 73 personen en acht familieleden met epilepsie overleden eerder aan SUDEP (*sudden unexpected death in epilepsy*). Cognitieve problemen waren aanwezig bij 44% van de personen, vooral bij kinderen bij wie de epilepsie al vóór de leeftijd van één jaar begon, en varieerden van mild tot soms ernstig. Psychiatrische comorbiditeit, waaronder oppositio-nale gedragsstoornis, AD(H)D, autismespectrumstoornis en angst/depressie, kwam voor bij 43% van de personen.

In totaal werden 63 verschillende mutaties gerapporteerd, waarvan zich er 53 in het DEPDC5-gen bevonden (het grootste gen van het complex). Van 47 personen waren de ouders onderzocht. Bij 45 van hen bleek de mutatie van een van de ouders te zijn geërfd. Twee derde van de mutaties waren *loss-of-function* mutaties. (Baldassari et al., 2019). *Loss-of-function* wil zeggen dat deze mutaties tot gevolg hebben dat op basis van de betreffende kopie van het gen (de genen zijn bij mensen bijna allemaal in tweevoud aanwezig), het eiwit niet goed kan worden aangemaakt. Dit leidt tot een verminderde remming van het mTOR complex 1 en daarmee tot een overactivatie hiervan (Yuskaitis et al., 2019).

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op
www.epilepsieliga.nl

Autosomaal dominante overerving

Epilepsie door een mutatie in *DEPDC5*, *NPRL2* of *NPRL3* heeft een autosomaal dominant overervingspatroon. Dat wil zeggen dat voor een kind van een ouder met een dergelijke mutatie er een kans van 50% is om de mutatie te erven. Deze kans is voor een zoon even groot als voor een dochter. Binnen families is er vaak een verminderde penetrantie en variabele expressie. Verminderde penetrantie wil zeggen dat niet iedereen met de mutatie daadwerkelijk epilepsie krijgt. Deze kans is waarschijnlijk ongeveer 50%. Variabele expressie houdt in dat de aard en ernst van de epilepsie en eventuele bijkomende verschijnselen kan variëren, ook binnen families. Vanwege de verminderde penetrantie en variabele expressie is voor ouders met een kinderwens en een herhalingskans van 50% prenatale diagnostiek en eventueel zwangerschapsafbreking geen (vanzelfsprekende) optie. Wel is éénmaal preïmplantatie genetische diagnostiek (embryoselectie) toegepast.

DNA-onderzoek aanbevolen?

Bij iedere persoon met een focale epilepsie kan worden overwogen DNA-diagnostiek van *DEPDC5*, *NPRL2* en *NPRL3* te laten verrichten. Het advies is om in ieder geval DNA-onderzoek in te zetten als de epilepsie familiair is, het een persoon betreft met kinderwens en er vragen zijn over de erfelijkheid en/of als de epilepsie therapieresistent is. Als eerste stap kan een genpanel (focale) epilepsie worden aangevraagd. Hierbij worden dan ook de andere bekende ziektegenen voor (focale) epilepsie onderzocht. Als het resultaat van dit onderzoek normaal is, is het van belang om na te gaan of bij het onderzoek ook naar deleties en duplicaties is gekeken, of alleen naar sequentievarianten. In het laatste geval kan, zeker bij een hoge verdenking op aanwezigheid van een mutatie (bijvoorbeeld omdat het een familiale focale epilepsie betreft), met de klinisch geneticus of laboratoriumspecialist overlegd worden of alsnog onderzoek naar deleties en duplicaties mogelijk is. Behalve een normale uitslag, kan het onderzoek ook een verklarende afwijking laten zien, of een variant in *DEPDC5*, *NPRL2* of *NPRL3* waarvan de betekenis niet duidelijk is: een zogenaamde VUS (*variant of unknown significance*). Of de functie van het gen wordt verstoord door de variant is dan niet te bepalen vanuit de kenmerken van de variant. Functionele studies en/of segregatie-onderzoek binnen de familie kan dan soms verduidelijking geven. Vanwege de verminderde penetrantie van deze genvarianten kan de betekenis echter onopgehelderd blijven. In dat geval kan na enkele jaren herevaluatie door de klinisch geneticus overwogen worden.

Conclusie

Mutaties in de GATOR1 complex genen (*DEPDC5*, *NPRL2* en *NPRL3*) vormen de meest voorkomende genetische

oorzaak van focale epilepsie. Dit type epilepsie kan zowel familiair als sporadisch voorkomen. Er bestaat een grote variatie in de aard en de ernst van de epilepsie van aangedane personen, maar aanvallen zijn relatief vaak slaapgerelateerd, de epilepsie is bij ongeveer de helft therapieresistent, en er is relatief vaak sprake van bijkomende cognitieve problemen en/of psychiatrische co-morbiditeit. Bij een deel van de aangedane personen wordt een corticale malformatie gevonden, meestal een focale corticale dysplasie.

Mutaties in GATOR1 complex genen worden autosomaal dominant overgeërfd. Door de eigenschappen van deze genen (verminderde penetrantie en variabele expressie) is het lastig te voorspellen of familieleden van patiënten met dezelfde mutatie ook epilepsie krijgen, en wat de uitingsvorm precies zal zijn. De consequenties van prenatale diagnostiek zijn dan ook beperkt.

DNA-diagnostiek wordt geadviseerd bij familiale focale epilepsie, vragen over erfelijkheid, en bij sporadische therapieresistente focale epilepsie. Mutaties kunnen worden aangetoond met een genpanel (focale) epilepsie, zo nodig aangevuld met apart onderzoek naar deleties en duplicaties.

Referenties

- Baldassari S, Licchetta L, et al. (2016) GATOR1 complex: the common genetic actor in focal epilepsies. *J Med Genet.* 53(8):503-10.
- Baldassari S, Picard F, et al. (2019) The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genet Med.* 21(2):398-408.
- Dibbens LM, de Vries B, et al. (2013) Mutations in *DEPDC5* cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet.* 45(5):546-51.
- Ishida S, Picard F, et al. (2013). Mutations of *DEPDC5* cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nat Genet.* 45(5):552-5.
- Lee WS, Stephenson SEM, Pope K, et al. (2020) Genetic characterization identifies bottom-of-sulcus dysplasia as an mTORopathy. *Neurology* 3;95(18):e2542-e2551.
- Ricos MG, Hodgson BL, et al. (2016) Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators *NPRL2* and *NPRL3* cause focal epilepsy. *Ann Neurol.* 79(1):120-31.
- Scheffer IE, Heron SE, et al. (2014) Mutations in mammalian target of rapamycin regulator *DEPDC5* cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol.* 75(5):782-7.
- Yuskaitis CJ, Rossitto L, et al. (2019). Chronic mTORC1 inhibition rescues behavioral and biochemical deficits resulting from neuronal *Depdc5* loss in mice. *Hum Mol Genet.* 28(17):2952-64.