

Genetické aspekty „idiopatických“ epilepsií

MUDr. Štefania Rusnáková¹, RNDr. Lenka Fajkusová, CSc.², Mgr. Eva Jansová², Mgr. Pavla Šultesová²,
Mgr. Marie Chovančíková, Ph.D.², doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.^{1,3,4}, doc. MUDr. Hana Ošlejšková, Ph.D.¹

¹Centrum pro epilepsie Brno, Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

²Centrum molekulární biologie a genové terapie, LF MU a FN Brno

³Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

⁴Výzkumná skupina pro behaviorální a sociální neurovědy CEITEC –

Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

Genetika se v současnosti stala jedním z nejdůležitějších proudů celosvětového epileptologického výzkumu. Epilepsie, u kterých předpokládáme genetickou příčinu, označujeme jako „idiopatické“. V jejich patogenезi poukazují genetické výzkumy posledních let na rozhodující roli iontových kanálů. Iontové kanály rozdělujeme na napětově-řízené a ligandem-řízené. Mutace v napětově řízených kanálech (natriových, kaliových, chloridových, kalciových) jsou často vázány s generalizovanými epilepsiemi a syndromy s infantilními spazmy. Mutace v ligandem řízených kanálech (nikotinové acetylcholinové receptory, GABA receptory) jsou asociované se specifickými syndromy fokálních (autozomálně dominantní epilepsie frontálního laloku) i některých generalizovaných epilepsií. Bylo popsáno i několik mutací genů ve vztahu k idiopatickým generalizovaným epilepsiím, které nekódují iontové kanály. U dětí a mladých dospělých jsou idiopatické epilepsie časté a identifikace geneticko-biologické etiopatogeneze perspektivně umožní individualizaci a cílení farmakologické léčby v klinické praxi. Článek podává přehled o nejnovějších poznatcích na poli genetického výzkumu epilepsií.

Klíčová slova: epilepsie, epileptický syndrom, genetika, iontový kanál, kanálopatie.

Genetic aspects of „idiopathic“ epilepsies

Nowadays we should suppose that epileptology come in the period of DNA and the genetics has become one of main trend of research in epileptology over the world. Epilepsies in which genetic background is predicted are called “idiopathic”. In recent years genetic discoveries have shown the central role of ion channels in the pathophysiology of idiopathic epilepsies. Ion channels are divided to voltage-gated and ligand-gated ion channels. For voltage-gated ion channels, mutation of Na⁺, K⁺ and Cl⁻ channels are associated with forms of generalized epilepsy and infantile seizures syndromes. Mutations in ligand-gated ion channels, such as nicotinic acetylcholine receptors and GABA receptors, are associated with specific syndromes of frontal and generalized epilepsies, respectively. Mutations in few genes that do not encode ion channels have been identified in the idiopathic human epilepsies.

In children and young adults are idiopathic epilepsies often, that's way identification of the genetic-biological etiopatogenesis can perspectively lead to individualization and selection of pharmacotherapy in clinical practice. The article suggests the summary of up-to-date discoveries in the field of genetic epilepsy research.

Key words: epilepsy, epileptic syndrome, genetic, ion channels, channelopathies.

Neurol. praxi 2012; 13(2): 97–100

Seznam zkratk:

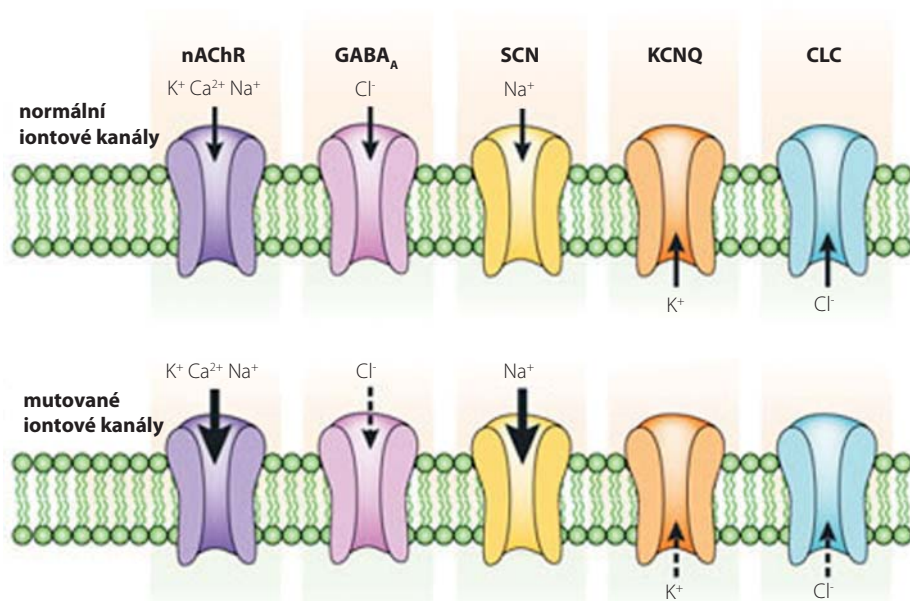
AChNR – acetylcholinový nikotinový receptor
AChMR – acetylcholinový muskarinový receptor
ADNFLE – autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy; autozomálně dominantní epilepsie s nočními záchvaty z frontálního laloku
ADPEAF – autosomal dominant partial epilepsy with auditory features; autozomálně dominantní parciální epilepsie se sluchovými příznaky
BECTS – benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes; benigní epilepsie s centrotemporálními hroty
BFNC – benign familial neonatal convulsions; benigní familiární novorozenecké křeče
BFIS – benign familial infantile seizures; benigní familiární infantilní záchvaty

BCOE – benign childhood epilepsy with occipital spikes; benigní epilepsie s okcipitálními hroty
CAE – Childhood absence epilepsy; epilepsie s dětskými absencemi
EGMA – Epilepsy with grand mal seizures on awakening; epilepsie s „grand mal“ záchvaty po probuzení
GABA – kyselina gama-aminomáselná
GEFS plus – generalized epilepsy with febrile seizures plus type; generalizovaná epilepsie plus febrilní záchvaty
IGE – idiopatická generalizovaná epilepsie
JAE – Juvenile absence epilepsy; epilepsie s juvenilními absencemi
JME – Juvenile myoclonic epilepsy; juvenilní myoklonická epilepsie
SMEI – severe myoclonic epilepsy in infancy; těžká myoklonická epilepsie (Dravetové syndrom)

Seznam zkratk genů a jejich lokalizace (lokus)

ARX – Aristaless related homeobox gene; Xp22.13
CACNA1H – Voltage-dependent T-type calcium channel subunit alpha-1H; 16p13.3
CACNB4 – Voltage-dependent T-type calcium channel subunit beta 4; 2q22-q23
CLCN2 – Chloride channel protein 2; 3q27-q28
CHRNA4 – Neuronal acetylcholine receptor subunit alfa-4; 20q13.2-q13.3
CHRN2 – Neuronal acetylcholine receptor subunit beta-2; 1q21
EFHC1 – EF-hand domain (C-terminal) containing protein 1; 6p12.3
ELP4 – Elongator protein complex 4; 11p13
GABRA1 – Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alfa 1; 5q34-q35

Obrázek 1. Napětově řízené kanály (sodíkové, kaliové, chloridové, kalciové; Ortrud 2004) (nAChR – nikotinový acetylcholinový receptor; GABA_A – subtyp GABA-ergního receptoru; SCN – sodíkový kanál; KCNQ – kaliový kanál; CLC – chloridový kanál)



GABRG2 – Gamma-aminobutyric acid receptor subunit gamma 2; 5q34
 IMPA-2 – Gene encodes myo-inositol monophosphatase; 18p11.2
 KCTD7 – potassium channel tetramerisation domain containing 7; 7q11.21
 KCNQ2 – Potassium voltage-gated channel 2; 20q13.3
 KCNQ3 – Potassium voltage-gated channel 3; 8q24
 LGL1 – Leucine-rich gene, glioma inactivated; 10q24
 NEDD4-2 – Neuronally expressed developmentally downregulated 4 gene; 18q21
 SCN1A – Sodium voltage-gated channel subunit 1A; 2q24
 SCN1B – Sodium voltage-gated channel subunit 1B; 19q13
 SCN2A – Sodium voltage-gated channel subunit 2A; 5q31.1-q33.1
 STK-9 – Serine-threonine kinase 9; Xp21.3-p22.1

Úvod

Genetické faktory v patogenezi epilepsie byly a jsou předmětem výzkumu již mnoho let. Poprvé popsal epilepsii jako dědičnou chorobu Hippokrates 400 let před naším letopočtem. Tissot uvedl v polovině 18. století, že genetické faktory mohou vést k rozvoji epilepsie. Podle Andersona (r. 1996) vstoupila epileptologie do éry DNA.

Dle nejnovější mezinárodní klasifikace epilepsií a epileptických syndromů z r. 2010 rozdělujeme epilepsie na parciální a generalizované,

podle etiologie pak na idiopatické a symptomatické (Berg et al., 2010). Idiopatické epilepsie byly původně považovány za primární (dědičné), symptomatické epilepsie za sekundární (získané). Podle nejnovějších poznatků se genetické faktory uplatňují i u těch epilepsií, u kterých se původně předpokládalo, že jsou „čistě symptomatické“ (např. meziotemporální epilepsie asociovaná s meziotemporální sklerózou). Vliv genetických faktorů na vznik epilepsie je značně heterogenní a závisí na typu epilepsie či epileptického syndromu (Lu a Wang, 2009).

V posledních letech poukazují genetické výzkumy na rozhodující roli iontových kanálů v patogenezi epilepsie. Toky iontů těmito kanály způsobují buď depolarizaci neuronální membrány (excitaci neuronu) nebo její hyperpolarizaci (inhibici neuronu). Iontové kanály rozdělujeme na napětově-řízené a ligandem-řízené. Mutace v napětově řízených kanálech (zejména natriových, kaliových, chloridových, kalciových) jsou často vázány s generalizovanými epilepsiemi a syndromy s infantilními spazmy. Mutace v ligandem řízených kanálech (nikotinové acetylcholinové receptory, GABA receptory) jsou asociované se specifickými syndromy frontálních i některých generalizovaných epilepsií. Bylo popsáno i několik mutací genů ve vztahu k idiopatickým generalizovaným epilepsiím (IGE), které nekódují iontové kanály (Scheffer a Berkovic, 2003; Wallance et al., 2001; Saint-Martin et al., 2009).

Iontové kanály a neurotransmitterové receptory

Membrány nervových buněk obsahují dva typy iontových kanálů definovaných na základě mechanismů ovládajících jejich vrátkování (otevírání a uzavírání): napětově řízené a ligandem řízené kanály. **Napětově řízené kanály** (obrázek 1) reagují na změny elektrického potenciálu membrány neuronu. Vlnou akčního potenciálu v buněčné membráně dochází k její depolarizaci, následnému otevření iontových kanálů a pasivní difuzi iontů po koncentračním gradientu. **Ligandem řízené kanály**, které jsou ionotropními receptory, se otevírají vazbou neurotransmiteru na specifická vazebná místa iontových kanálů na zevní straně neuronální membrány. Tyto kanály jsou necitlivé nebo jen málo citlivé na změny membránových potenciálů (Katzung, 2006; Ortrud, 2004).

1. Napětově-řízené sodíkové kanály

Mutace v genech kódujících napětově řízené **sodíkové kanály** (*SCN1A*, *SCN1B*, *SCN2A*) se vyskytují nejčastěji u generalizované epilepsie s febrilními záchvaty (GEFS plus). Klinické projevy mutace v každém z těchto 3 genů (zejména *SCN1A*) jsou velmi variabilní – od benigních epileptických syndromů až po katastrofické epilepsie (těžká myoklonická epilepsie, SMEI). Rozhodující roli pro tuto **genotypově-fenotypovou variabilitu** hraje typ mutace a její lokalizace v genu. Mutace v genu *SCN1A* byly prokázány i u tzv. vakcinačních encefalopatií spojených s epilepsií. Jedná se tedy o nosologickou jednotku, jejímž spouštěcím faktorem je sice vakcinace, ale k její klinické manifestaci je nezbytný genetický podklad (Scheffer a Berkovic, 2003; Lagae, 2008; Scheffer et al, 2009; Mulley et al., 2003; Khosravani et al., 2005). Přehled genů kódujících napětově řízené kanály, jejichž mutace byly popsány u různých typů IGE, je uveden v tabulce 1.

2. Napětově řízené kaliové kanály

Ve vztahu k benigním familiárním novorozeneckým křečím (BFNC) byly popsány mutace v genech *KCNQ2* a *KCNQ3*. Dále byla popsána mutace v genu *KCTD7* u rodiny s progresivní myoklonickou epilepsií (Scheffer a Berkovic, 2003; Lagae, 2008). Přehled genů kódujících napětově řízené kanály, jejichž mutace byly popsány u různých typů IGE, je uveden v tabulce 1.

3. Napětově řízené kalciové kanály

V souvislosti s genetikou epilepsií je významný T-typ kalciových kanálů. Dosud byly popsány mutace v genech *CACNA1H* s vazbou na epilep-

Tabulka 1. Přehled genů kódujících napětově řízené kanály, jejichž mutace byly popsány u různých typů IGE

Typ kanálu	Geny	Vztah k IGE
Kaliové	KCNQ2, KCNQ3 KCTD7	BFNC Progresivní myoklonická epilepsie
Natriové	SCN1A, SCN1B SCN1A	GEFS+ SMEI
Kalciové	CACNA1H CACNB4	CAE JAE, JME
Chloridové	CLCN2	CAE, JAE, EGMA

sie s dětskými absencemi (CAE) a **CACNB4** v souvislosti s epilepsií s juvenilními absencemi (JAE) a juvenilní myoklonickou epilepsií (JME; Scheffer a Berkovic, 2003; Cossette et al., 2002; Lu a Wang, 2009). Přehled genů kódujících napětově řízené kanály, jejichž mutace byly popsány u různých typů IGE, je uveden v tabulce 1.

4. Napětově řízené chloridové kanály

Významná je mutace v genu **CLCN2** s možnou vazbou na epilepsii s juvenilními absencemi (JAE), epilepsii s dětskými absencemi (CAE) a epilepsii s grand-mal záchvaty po probuzení (EGMA; Scheffer a Berkovic, 2003; Kananura et al., 2002). Přehled genů kódujících napětově řízené kanály, jejichž mutace byly popsány u různých typů IGE, je uveden v tabulce 1.

5. Ligandem řízené iontové kanály – GABA receptory

Kyselina gama-aminomáselná (GABA) má na postsynaptických membránách inhibiční působení. Receptory pro GABA spojené s chloridovým kanálem působí inhibičně tím, že po jejich stimulaci dochází ke zvýšenému průniku chloridových iontů do buňky, což způsobuje hyperpolarizaci membrány a vznik inhibičních postsynaptických potenciálů (IPSP).

Dosud jsou známy dva geny, kódující receptory pro GABA, u nichž byly v souvislosti s IGE popsány mutace. Gen **GABRG2**, jehož mutace jsou asociovány s epilepsií s dětskými absencemi (CAE) a generalizovanou epilepsií s febrilními záchvaty (GEFS plus), a gen **GABRA1**, u něž byly popsány mutace v souvislosti s epilepsií s dět-

skými absencemi (CAE), epilepsií s juvenilními absencemi (JAE) a juvenilní myoklonickou epilepsií (JME; Scheffer a Berkovic, 2003; Maljevic et al., 2006; Strug et al., 2009; Talan, 2009).

Přehled genů kódujících ligandem řízené kanály, jejichž mutace byly popsány u různých typů IGE, je uveden v tabulce 2.

6. Ligandem řízené iontové kanály – neuronální nikotinové acetylcholinové receptory

Acetylcholinové receptory se rozdělují na nikotinové (AChNR) a muskarinové (AChMR). Nikotinové receptory dále dělíme na neuronální a muskulární. Z pohledu genetiky epilepsií budeme dále mluvit o neuronálních nikotinových acetylcholinových receptorech v mozku. Výsledkem působení acetylcholinu na jeho receptor je vznik excitačních postsynaptických potenciálů na neuronální membráně. Acetylcholinový receptor je totiž asociovaný s iontovým kanálem, při jehož aktivaci acetylcholinem dochází k pasivnímu influxu natriových iontů a exfluxu kaliových iontů po koncentračním gradientu. Výsledkem tohoto procesu je vznik vlny depolarizace na postsynaptické membráně (Katzung, 2006).

Jsou známy mutace v genu **CHRN2**, **CHRNA2** a **CHRNA4** asociovány s autozomálně dominantní epilepsií s nočními záchvaty z frontálního laloku (ADNFLE, Scheffer a Berkovic, 2003). Přehled genů kódujících ligandem řízené kanály, jejichž mutace byly popsány u různých typů IGE, je uveden v tabulce 2.

7. Geny nekódující iontové kanály

V posledních letech byly v souvislosti s epilepsiemi nalezeny mutace také v genech nekódujících iontové kanály. Z nejvýznamnějších uvádíme tyto (Scheffer a Berkovic, 2003; Lagae, 2008):

- **LGI1**: mutace tohoto genu je vázána s familiárními temporálními záchvaty s afázií, dále byla popsána v souvislosti s autozomálně-dominantní parciální epilepsií se sluchovými příznaky (ADPEAF)
- **ARX**, **STK-9**: mutace popsány ve vztahu k infantilním spazmům s vazbou na X chromozom

- **NEDD4-2**, **IMPA2**: mutace popsány ve vztahu k fotosenzitivě (suspektní genetický podklad fotosenzitivity)

Parciální epilepsie a genetika

Parciální epilepsie jsou nejčastěji symptomatické, ale jsou známy i idiopatické parciální epilepsie, zejména u dětí. Nejznámější jednotkou je benigní epilepsie s centrotemporálními hroty (BECTS). Z dalších jednotek je to benigní epilepsie s okcipitálními hroty (**BCOE**). Přesný genetický podklad těchto epilepsií dosud není znám. Jako „suspektní geny“ jsou zvažovány geny **CACNA1H** a **EFHC1** (Lagae, 2008). Nejnovější studie poukazují na význam genu **ELP4** ve vztahu k BECTS (Strug et al 2009; Talan 2009).

Z dalších vzácných jednotek byly ve vztahu k parciálními idiopatickým epilepsiím popsány:

- **ADNFLE** (Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy) – za kauzální jsou považovány mutace v genech (**CHRNA2**, **CHRNA4**, **CHRN2**)
- **ADPEAF** (Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features) podmíněná mutací v genu **LGI1**

Závěr

Genetika se stala vedoucím proudem celosvětového epileptologického výzkumu. Znalost „epileptogeneze“ na molekulárně-genetické úrovni perspektivně umožní individualizaci a cílení farmakologické léčby v klinické praxi. V dlouhodobém horizontu může být podkladem pro genovou terapii epilepsií.

Literatura

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Boas WE, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern W, Moshe SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 2010; 51: 676–685.
2. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, Leppert M. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nature Genetic* 1998; 18: 53–55.
3. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, Saint-Hilaire JM, Carmant L, Verner A, Lu WY, Wang YT, Rouleau GA. Mutation of **GABRA1** in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nature Genetics* 2002; 31: 184–189.
4. Kananura C, Haug K, Sander T, Runge U, Gu W, Hallmann K, Rebstock J, Heils A, Steinlein OL. A Splice-Site Mutation in **GABRG2** Associated With Childhood Absence Epilepsy and Fibre Convulsions. *Arch Neurol*. 2002; 59: 1137–1141.
5. Katzung BG. Základní a klinická farmakologie; H+H 2006, 339–351.
6. Khosravani H, Bladen C, Parker DB, Snutch TP, McRory JE, Zamponi GW. Effects of Cav3.2 channel mutations linked to idiopathic generalized epilepsy. *Annals of Neurology* 2005; 57: 745–749.

Tabulka 2. Přehled genů kódujících ligandem řízené kanály, jejichž mutace byly popsány u různých typů IGE

Typ kanálu	Gen	Vztah k IGE
Nikotinové Ach receptory	CHRN2, CHRNA2, CHRNA4	ADNFLE
GABA receptory	GABRG2 GABRA1	GEFS+CAE CAE; JME; JAE

7. Lagae L. What's new in: Genetics in childhood epilepsy. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 715–722.
8. Lee IC, Chen YT. Benign familial neonatal convulsions: novel mutation in a newborn. *Paediatr Neurol* 2009; 40: 387–391.
9. Lu Y, Wang X. Genes associated with idiopathic epilepsy: a current overview. *Neurol Res* 2009; 135–43.
10. Maljevic S, Klaus Krampfl MD, Cobilanschi J, Tilgen N, Beyer S, Weber YG, Schlesinger F, Ursu D, Melzer W, Cosette P, Bufler J, Lerche H, Heils A. A mutation in the GABAA receptor $\alpha 1$ -subunit is associated with absence epilepsy. *Annals of Neurology* 2006; 6: 983–987.
11. Menkes JH, Sarnat BH, Maria BL. *Child neurology*; Lippincott Williams & Wilkins 2006; 7: 857–860.
12. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Dibbens LM, Berkovic SF, Harkin LA. SCN1A Mutations and epilepsy. *Human mutation* 2005; 25: 535–542.
13. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovi SF. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16: 171–176.
14. Ortrud KS. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience* 2004; 5: 400–408.
15. Saint-Martin C, Gauvain G, Teodorescu G, Gourfinkel-An I, Fedirko E, Weber YG, Maljevic S, Ernst JP, Garcia-Olivares J, Fahlke C, Nabbout R, LeGuern E, Lerche H, Poncer JC, Depienne C. Two novel CLCN2 mutations accelerating chloride channel deactivation are associated with idiopathic generalized epilepsy. *Hum Mutat* 2009; 30: 397–405.
16. Scheffer IE, Berkovic SF. The genetics of human epilepsy. *Neurosciences* 2003.
17. Scheffer IE, Zhang YH. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev* 2009; 31: 394–400.
18. Strug LJ, Clarke T, Chiang T, Chin M, BAskurt Z, Li W, Dorfman R, Bali B, Wirrell E, Kugler SL, Mandelbaum E, Wolf SM, Mc Goldrick P, Harrison H, Novotny EJ, Ju J. Centrottemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *European Journal of Human Genetics* 2009; 17: 1171–1181.
19. Talan J. Genetic Marker Identified for Rolandic Seizures. *Neurology Today* 2009; 9: 16–17.
20. Wallace R, Scheffer IE, Barnett S, Richards M, Dibbens L, Desai RR, Lerman-Sagie T, Lev D, Mazarib A, Brand N, Ben-Zeev B, Goikhman I, Singh R, Kremmidiotis G, Gardner A, Sutherland GR, George AL, Mulley JC, Berkovic SF. Neuronal Sodium Channel $\alpha 1$ -subunit Mutations in Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus. *The American Journal of Human Genetics* 2001; 68: 859–865.
21. Zuberi SM, Brunklaus A, Birch R, Reavey E, Duncan J, Forbes GH. Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology* 2011; 76: 5–10.
22. GABA receptor in wikipedia, dostupný na cs.wikipedia.org/wiki/GABA_receptor.
23. Nicotin acetylcholine recetor in wikipedia, dostupný na en.wikipedia.org/wiki/Nicotinic_acetylcholine_receptor

Článek doručen redakci: 2. 2. 2011
Článek přijat k publikaci: 25. 4. 2011

MUDr. Štefania Rusnáková

Klinika dětské neurologie LF MU a FN
Černopolská 9, 656 91 Brno
stefania.rusnakova@fnusa.cz

