

IONOVÉ KANÁLY A EPILEPSIA

prof. MUDr. Ľubomír Lisý, DrSc.

Neurologická klinika SZU FNŠP, Bratislava

Skupina monogénovo viazaných epileptických syndrómov postupne narastá. V súčasnosti prevažujú vo výskyte mutácie génov viazaných na jednotlivé podjednotky iónových kanálov. Pokrok v identifikácii zodpovedných mutovaných génov môže postupne redukovať počet tzv. idiopatických epileptických syndrómov na nozologické jednotky so známou etiológiou. Vytvorila sa týmto predpokladaj aj k viac cielej farmakoterapii epilepsie.

Kľúčové slová: iónové kanály, genetika, epilepsia.

Iónové kanály sú integrálne membránové proteíny vytvárajúce v nej otvory umožňujúce prístup špecifických iónov. Neuronálna cytoplazmatická membrána pozostáva z lipidickej dvojvrstvy, zväčša nepriepustnej pre ióny. Avšak ióny môžu byť aktívne transportované cez membránu iónovými pumpami a môžu sa tiež presúvať cez napätím riadené kanály, alebo ligandami riadené kanály a to v závislosti na ich elektrochemických gradientoch. Iónové pumpy pomáhajú udržiavať pokojový potenciál membrány, ktorý vytvára podklad pre vznik neuronálnej excitácie alebo inhibície, zatiaľ čo cez kanály pretekajúce prúdy sú podkladom pre zmeny membránovej excitability. Depolarizácia membrány aktivuje napätovo riadené sodíkové kanály, čo spôsobí vznik vzostupnej fázy akčného potenciálu. Následne aktivované, rôzne napätovo riadené draslíkové kanály sa podieľajú na repolarizačnej fáze. Pri potenciálových zmenách neuronálnych membrán sa zúčastňujú aj presuny ďalších iónov, najmä kalcia a chlórú.

Pokroky v oblasti molekulárnej biológie prispeli k bližšiemu rozpoznaní nielen štruktúry a funkcie iónových kanálov, ale tiež aj genetických väzieb ich jednotlivých podjednotiek. Rôznorodosť podjednotkovej skladby iónových kanálov je príčinou vzniku viacerých podtypov kanálov s osobitými vlastnosťami. U človeka sa minimálne 429 génov zúčastňuje na kódovaní proteínov iónových kanálov. Z týchto 170 sa zúčastňuje na kódovaní káliových kanálov, 38 kalciových kanálov, 29 sodíkových kanálov, 58 chloridových kanálov, 15 glutamátových receptorov a ostatné gény kódujú ďalšie kanály (IP3 receptory, TRP kanály). Zmeny funkcie iónových kanálov vedúce k zvýšenej excitabilite neurónov vytvárajú predpoklad na vznik epileptických záchvatov. K vzniku epileptických prejavov prispievajú aj poruchy funkcie iónových kanálov glie. V poslednej dobe sa v súvislosti so vznikom epileptických záchvatov dostávajú do pozornosti tzv. h-kanály. Ide o napätovo závislé iónové kanály štruktúrou podobné K⁺ kanálom. Sú za fyziologických okolností priepustné pre Na⁺ ionty. Stavajú sa

priepustnými paradoxne pri hyperpolarizácii neuronálnej membrány. Ich činnosť je modulovaná tiež intracelulárnou hladinou cAMP.

V posledných rokoch sa podarilo vysvetliť mechanizmus vzniku viacerých vrodených epileptických syndrómov, ktoré sa pôvodne označovali ako idiopatické epilepsie. Prispelo k tomu zmapovanie a identifikovanie mutácií génov, z ktorých sa abnormálne proteínové jednotky iónových kanálov transkribujú a nakoniec spôsobujú zmenu excitability membrán rôznych typov neurónov. Medzi tieto poruchy možno zaradiť aj nasledovné epileptické nozologické jednotky.

Autozómovo-dominantná nočná epilepsia frontálneho laloka (ADNFLE)

ADNFLE je charakterizovaná opakujúcou sa krátkotrvajúcou sériou epileptických záchvatov, ktoré sa objavujú v povrchnejších štádiách spánku. Často môžu byť hodnotené ako parasomnie. Genetické štúdie zmapovali lokalizáciu mutovaných génov na tri rôzne chromozómy (20q13,2-13,3; 15q24; 1q21). V súčasnosti sú tieto typy označované ako ADNFLE typ 1, 2 a 3. Fenotypy týchto troch typov sa od seba neodlišujú.

U ADNFLE typu 1 sa zistili dva druhy „missense“ mutácií ako aj inzerčné mutácie génu pre alfa-4 podjednotku neuronálneho nikotínového receptora (CHRNA4). U typu ADNFLE typu 2 mutácie génov pre podjednotky CHRNA3, CHRNA4 a CHRNA5 a u ADNFLE typu 3 sa zistili dve „missense“ mutácie beta 2 podjednotky tohto receptora (CHRN2). Všetky zistené mutácie boli heterozygotného charakteru. Elektrofyziologickým vyšetrením sa zistilo, že pri postihnutí alfa-4 podjednotky nikotínového receptora dochádza k strate jeho funkcie, naopak pri postihnutí beta-2 podjednotky k zvýšeniu jeho funkcie.

Benígne neonatálne konvulzie (BFNC)

Tento syndróm je klinicky charakterizovaný krátko trvajúcimi (1–2 minúty) klonic-

kými a apnoickými záchvatmi, so začiatkom obyčajne v prvom týždni života a s vymiznutím pred šiestym mesiacom veku. Môžu mať fokálny ako aj generalizovaný charakter. U niektorých jedincov sa môžu prejavovať aj v neskoršom období života. Interiktálne EEG je obyčajne bez abnormít. Iktálny EEG záznam sa prejavuje plochou krivkou nasledovanou bilaterálne sa vyskytujúcimi potenciálmi typu hrotov a ostrých vln. Liečba BFNC obyčajne nie je potrebná pre ich benígny priebeh a spontánnu remisiu. Približne u 15% prípadov môže dôjsť k vývoju epilepsie do obdobia dospelosti. Rozlišujú sa tri typy BFNC. Typ 1 má genetickú väzbu na chromozóm 20q13,3; typ 2 na chromozóm 8q24; typ 3 na chromozóm 5. U prvých dvoch typov ide o mutácie génov pre dva typy napätovo-závislých káliových kanálov a to KCNQ2 a KCNQ3. Výskyt väčšieho počtu mutácií sa doposiaľ zistil u prvého typu kanála. Všetky identifikované mutácie boli heterozygotného charakteru. Zistená bola autozómovo-dominantná dedičnosť so zníženou penetranciou. Poruchy funkcie oboch kanálov spôsobujú dysfunkciu M-prúdu. Mutácie spôsobujú narušenie združovania oboch kanálov v membráne neurónov, čo spôsobí zníženie prietoku K⁺ extracelulárne. Zistila sa tiež asociácia BFNC s myokými, s genetickou väzbou na KCNQ2 kanál.

Benígne familiárne infantálne konvulzie (BFIC)

BFIC je syndróm epilepsie objavujúci sa vo včasnom detskom veku, charakterizovaný krátkotrvajúcim znehybnením, deviaciou hlavy a očí na jednu stranu, cyanózou a záškľbmami na končatinách. Objavuje sa obyčajne medzi 3–12 mesiacom života. Záchvaty sa môžu vyskytovať kumulovane v priebehu 2–4 dní. Záchvaty obyčajne postupne vymiznú do tretieho roku života. Medikamentózna liečba nemusí byť potrebná. Ide tiež o autozómovo-dominantnú dedičnosť so zníženou penetranciou. Syndróm bol geneticky zmapovaný na tri rôzne chromozómy (19q; 16p12; 2q24).

Tabuľka 1. Mutácie sodíkového kanála u rôznych typov epilepsie

	SCN1A Nav1.1	SCN2A Nav1.2	SCN1B beta1
SMEI (minimálne 90 % sporadických)	150	1	-
GEFS+	13	1	2
ICGTC	7	-	-
Infantílna spazmy	1	-	-
Benígne familiárne neonat. – infantílna	-	6	-

Zistila sa asociácia tohto syndrómu s familiárnou hemiplegickou migrénou (chromozóm 1q23; gén ATP1A2) a choreoatetózou (chromozóm 16p12).

Benígne familiárne neonatálno-infantílna záchvaty (BFNIS)

BFNIS predstavuje epileptický syndróm pozorovaný doposiaľ u niekoľkých rodín, so začiatkom záchvatov medzi 1–7 mesiacom života, čo predstavuje intermediálnu variantu záchvatov medzi BFNC a BFIC. Záchvaty sú fokálneho charakteru so sekundárnou generalizáciou. Vymiznú do 12 mesiacov života. Zistila sa tu mutácia génu pre alfa-2 podjednotku sodíkového kanála (SCN2A).

Generalizované epilepsie s „plus“ febrílnymi záchvatmi (GEFS+) a Dravetov syndróm

V roku 1997 Scheffer so spolupracovníkmi popísal u viacgeneračnej rodiny výskyt febrílnych kŕčov ako aj rôznych typov generalizovaných záchvatov so spoločným, ako aj izolovaným výskytom. Tento záchvatový syndróm s výraznou fenotypovou rôznorodosťou pomenoval ako syndróm generalizovanej epilepsie s febrílnymi kŕčmi plus (GEFS+). Neskôr sa tiež zistil výskyt fokálnych záchvatov a preto vznikol návrh pomenovať tento syndróm ako autozómovo-dominantná epilepsia s febrílnymi záchvatmi plus (AEFS+).

Ťažkú detskú myoklonickú epilepsiu (SMEI, Dravetov syndróm) popísal ako prvý Dravet v roku 1978. Ide o zriedkavé ochorenie (1:40 000 detí), charakterizované generalizovanými alebo unilaterálnymi tonickými, klonickými záchvatmi začínajúcimi pred prvým rokom života, s dovtedy normálnym vývojom dieťaťa. Záchvaty sú iniciálne provokované horúčkou. Nasledovať môže rekurentný febrílly status epilepticus a manifestácia aj iných záchvatových prejavov (absencie, myoklonie a fokálne motorické záchvaty s ako aj bez porúch vedomia). V EEG obraze sú prítomné špecifické epileptické grafoelementy. V druhom roku života nastáva spomalenie až zastavenie psychomotorického vývoja, objaví sa ataxia. Záchvaty nebývajú ovplyvňiteľné terapiou. V rodine pacientov býva zvýšený

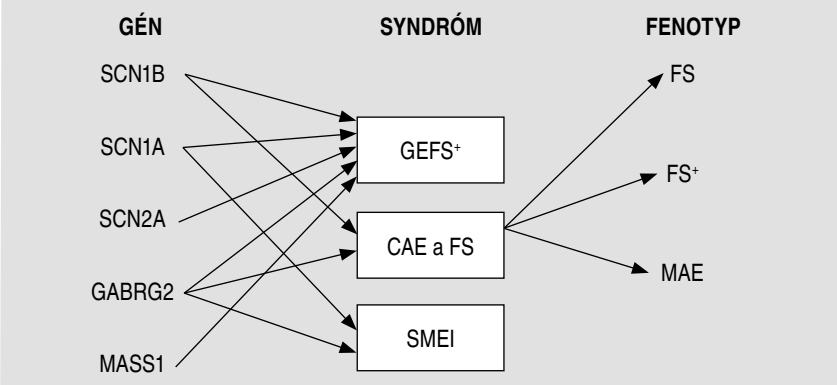
Tabuľka 2. Prehľad familiárnych epilepsií a príslušných génov, ktorých porucha je zodpovedná za ich vznik

Epileptický syndróm	Lokus	gén	Dedičnosť
BFNC	20q13,3	KCNQ2	AD, IP
	8q24	KCNQ3	
BFNC a myokymia	20q13,3	KCNQ2	AD
BFNIS	2q24-q31	SCN2A	AD
BFIC	19q		AD, IP
	16p12-q12		
	2q24		
BFIC a familiárna hemiplegická migréna	1q23	ATP1A2	AD
Infantílna konvulzie a choreoatetóza	16p12-q12		AD
Generalizovaná epilepsia s „plus“ febrílnymi kŕčmi	19q13,1	SCN1B	AD, IP
	2q24-q31	SCN1A, SCN2A	
	5q31,1-q33,1	GABRG2	
	2p14-p21		
	12q22-q23,3		
	5q14-q15	MASS1	
SMEI	2q24-q31	SCN1A	de novo mutácia
ADNFLE	20q13,3	CHRNA4	AD, IP
	1q21	CHNRB2	
	15q24		
	gen. heter.		
Familiárna parciálna epi. s variabilnými lokusmi	2q?		
	22q11-q12		
JME	6p21,1-p12,1	BRD2? (ass.)	AD/AR, IP
	6p11-p12	EFHC1	
	15q14	CX36? (ass.)	
	5q33	GABRA1	
	2q22-q23?	CACNB4?	
Idiopatická generalizovaná epilepsia	6p21,1-p12,1?		AD, IP
	8q24?		
	8p11-p12?	AR, IP	AD
	3q26	CLCN2	
	14q23?		AD
	2q36?	SLC4A3 (ass.)	AD
	1q21,1?		AR
	5p15?		AR, IP
	5q22?		AD, IP
	19p13? (ass.)	CACNA1A? (ass.)	
	6q24-q25? (ass.)	OPRM1	
AD lat. temp. epi./parc. epi. s audit. prejavmi	10q24	LGI1	AD, IP

BFNC, benígne neonatálne konvulzie; BFNIS, benígne familiárne-infantílna záchvaty; BFIC, benígne familiárne infantílna konvulzie; JME, juvenílna myoklonická epilepsia; SMEI; ťažká detská myoklonická epilepsia, AD, autozómovo-dominantná dedičnosť; AR, autozómovo-recesívna dedičnosť; IP, inkompletná

penetrancia; KCNQ, napětově závislý draslíkový kanál; ATP1A2, podjednotka pre sodíkovo-draslíkovú ATP-ázovú pumpu; SCN, napětově závislý sodíkový kanál; GABR, receptor pre gama-aminomáslovú kyselinu; MASS1, susp. gén pre monogénne audiogénne záchvaty; CHRN, neuronálny typ acetylcholinového receptora nikotínového typu; BRD2, „bromodomain-containing protein 2 gene“; EFHC1, „EF hand domain-containing 1 gene“; CX36, gén pre konexin 36; CLCN, napětově závislý chloridový kanál; SLC4A3, izoforma 3 anionového výmeníka; CACN, napětově závislý kalciový kanál; OPRM1, gén pre podjednotku opiátového mí-kanála; LGI1, „leucine-rich glioma-inactivated 1 gene“.

Obrázok 1. Väzba medzi mutáciami a fenotypmi generalizovanej epilepsie s febrílnymi záchvatmi plus plus poukazuje na genetickú heterogenitu a klinickú variabilitu. SCN – napětově závislý sodíkový kanál; GABR – receptor gama-aminomáslovej kyseliny; MASS – susp. gén pre monogénnu audiogénne záchvaty; GEFS+ – generalizovaná epilepsia s febrílnymi záchvatmi plus; CAE – absencie detského veku; FS – febrílna záchvaty; FS+ – febrílna záchvaty s následnými afebrílnymi generalizovanými alebo fokálnymi záchvatmi; SMEI – ťažká myoklonická epilepsia detského veku; MAE – myoklonicko-astatická epilepsia



výskyt febrílnych ako aj afebrílnych epileptických záchvatov, takže sa predpokladá, že tento epileptický syndróm predstavuje ťažšiu formu GEFS+. Prevaha výskytu mutácií podjednotky SCN1A napětově závislého nátrievového kanála typu Nav1.1 je zrejme z tabuľky 1. U pacientov so SMEI sa tiež zistila prevaha lokalizácie mutácií podjednotiek sodíkového kanála tvoriacich jeho pórovú časť. GEFS+ má autozómovo-dominantnú dedičnosť so zníženou penetráciou. Na veľkú genetickú a klinickú variabilitu tohto epileptického syndrómu poukazuje obrázok 1.

Prehľad rozširujúcich sa informácií o genetických väzbách ďalších fokálnych a generalizovaných epileptických syndrómov je uvedený v tabuľke 2. Identifikácia zodpovedajúcich génov a ich génových produktov rozširuje naše doterajšie vedomosti o patogenetických mechanizmoch epilepsie a stimuluje vývoj nových farmák na jej účinnejšiu liečbu. Genetické poradenstvo komplikuje prítomnosť rôznej penetrácie mutovaných génov a heterogenita fenotypov epileptických syndrómov aj u toho istého príbuzenstva.

Literatúra

- Callenbach PMC, van den Maagdenberg AMJM, Frants RR, Brouwer OF. Clinical and genetic aspects of idiopathic epilepsies in childhood. *Europ J Pediatr Neurol* 2005; 9: 91–103.
- D'Ambrosio R. The role of glial membrane ion channels in seizures and epileptogenesis. *Pharmacology and Therapeutics* 2004; 103: 95–98.
- Dawson GR, Collison N, Attack JR. Development of subtype selective GABAA modulators. *CNS spectrum* 2005; 10: 21–26.
- Hirose S, Okada M, Yamakawa K. Genetic abnormalities underlying familial epilepsy syndromes. *Brain Dev* 2002; 24: 211–222.
- Jurkat-Rott K, Lerche H, Mitrivic N, Lehmann-Horn F. Teaching course: ion channels in neurology. *J Neurol* 1999; 246: 758–763.
- Kanai K, Hirose S, Oguni H, Fukuma G, Shirasaka Y, Mizajima T, Wada K, Iwasa Yasumoto S. Effect of localization of missense mutations in SCN1A on epilepsy phenotype severity. *Neurology* 2004; 63: 329–334.
- Kass, RB: The channelopathies: novel insights into molecular and genetic mechanisms of human disease. *J Clin Invest* 2005; 115: 1986–1989.
- Kullman DM. The neuronal channelopathies. *Brain* 2002; 125: 1177–1195.
- Lynch BA, Lambeng N, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug Levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9861–9866.
- Meisier MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* 2005; 115: 2010–2017.
- Moulard B, Bertrand D. Epilepsy and sodium channel blockers. *Expert Opin Ther Patents* 2002; 12: 85–91.
- Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nature Review Neuroscience* 2004; 5: 553–563.
- Shah MM, Anderson AE, Leung V, Lin X, Johnston D. Seizure induced plasticity H channels in entorhinal cortical layer III pyramidal neurons. *Neuron* 2004; 44: 495–508.
- Suyuki T, Delgado-Escate AV, Aguin K, Alfoso ME, Shi J, Hara Y, Nishida M, Nowata T, Medina MT, Takeuchi T, Morita R. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004; 36: 842–849.
- Tan ECK, Mulley JC, Berkovic SF. Genetic association studies in epilepsy: The truth is out there. *Epilepsia* 2004; 45: 1429–1442.
- Terstappen GC. Ion channel screening technologies today. *Ddtech* 2005; 5: 1–11.
- Tripathi M, Jain S. Genetics of epilepsy. *Curent science* 2002; 82: 671–678.