

GENETICA DE LAS EPILEPSIAS

GUSTAVO A. CHARRIA-ORTIZ

*Division of Child Neurology, University of Miami Leonard Millar School of Medicine,
Miami Children's Hospital, Miami, Florida, USA*

Resumen En años recientes se ha podido definir con gran exactitud la existencia de alteraciones genéticas específicas en una gran variedad de síndromes epilépticos tradicionales. Es decir, por vez primera se ha podido relacionar de manera contundente y predecible la presencia de alteraciones genómicas y/o proteómicas con síndromes epilépticos antes considerados como "idiopáticos". La gran mayoría de dichos defectos han sido encontrados en genes codificadores para canales iónicos y/o receptores de membrana, lo cual en cierto modo confirma la ya antes postulada relevancia que estas estructuras tienen en la actividad electroquímica espontánea neuronal cuyo desajuste conllevaría a ciertas formas de epilepsia. Esta revisión se centra en los aspectos genéticos y clínicos de dichas condiciones y alteraciones. También se revisarán brevemente los estudios más relevantes de la literatura médica según los cuales –aun a pesar de no haberse definido con la misma exactitud el tipo de anomalías etiológicas– puede tranquilamente inferirse el gran componente genético que parece subyacer a la etiología de las epilepsias. Por último se enfatizará en que a pesar de dichos descubrimientos, su aplicación en la práctica clínica diaria aun es muy limitada, no solo por la relativa rareza de algunos de tales síndromes neurológicos sino también por la poca relevancia que hasta ahora ellos han tenido en el manejo médico rutinario de la mayoría de los pacientes. Las posibilidades inmediatas de tales avances –incluida la farmacogenómica–, así como los posibles conflictos éticos en que se podría incurrir serán también brevemente discutidos.

Palabras clave: genética, epilepsia, canalopatías

Abstract *Genetics of epilepsy.* In the last few years, the presence of specific genetic abnormalities leading to some of the classical epileptic syndromes has been clearly elucidated. This means that for the first time, it has become possible to create a strong relationship between the presence of specific genomic and/or proteomic abnormalities and epileptic syndromes previously considered to be "idiopathic". The majority of such genetic defects have been found in genes coding for either ion channels and/or membrane receptors, a fact that somehow seems to confirm the previously postulated importance of the latter structures in the electrochemical activity of neurons. This review will focus on the genetic and clinical aspects of such conditions. Some of the most relevant data suggesting the existence of additional genetic defects in many other epileptic syndromes will also be briefly reviewed, even though a definitive relationship to many of them has not yet been established in the form of specific gene defects. In addition, the worrisome fact that despite the importance of such advances, their application in routine clinical practice remains very limited will be emphasized, in particular in the pharmacological management of most patients. Finally, a brief discussion about the intriguing possibilities of such findings, including the development of neuro-pharmacogenomics plus several ethical issues, will also be attempted.

Key words: genetics, epilepsy, channelopathies

La existencia de un componente genético en la etiología de las epilepsias ya había sido postulada desde hace mucho tiempo, cuando Hipócrates de Kos escribiera su tratado "*Sobre la Enfermedad Sagrada*". En esta obra –mientras él intenta desmitificar las supuestas causas "supernaturales" de esta condición–, el sabio griego afirma que "el origen de esta enfermedad es hereditario, como el de muchas otras". Incluso él se atreve a preguntar: "qué im-

pediría que si el padre o la madre la sufrieran algunos de sus hijos también la padecieran?". En la cultura hindú, Sushruta, uno de los principales exponentes de la medicina Ayurveda también menciona dicha influencia en sus escritos sobre la epilepsia. Sin embargo, no fue hasta los años 1700's cuando el médico suizo Samuel Tissot sugirió en su famoso texto "*Traité de l'épilepsie*" que ciertos "factores hereditarios" resultaban en una mayor predisposición a los ataques epilépticos. Tales sospechas fueron eventualmente confirmadas en varios estudios epidemiológicos realizados a mediados del siglo pasado, en los cuales se encontró que esta condición mues-

tra un alto nivel de agregación familiar (el riesgo de un individuo de padecer epilepsia es casi el doble que el de la población general si en su familia existe una persona con esta condición, riesgo que se torna mayor cuando más personas están afectadas). Este concepto de un importante componente genético se ha aplicado principalmente al grupo de las así llamadas "epilepsias idiopáticas", es decir aquellas en las cuales no suele encontrarse una historia clara de insultos al sistema nervioso central (SNC), ya que en las llamadas epilepsias "sintomáticas" (i.e. causadas por lesiones al SNC) dichos factores genéticos no se consideran tan influyentes. Por otro lado, tales estudios también revelaron que el papel de tales factores genéticos en la etiología de esta condición reviste una gran complejidad: por ejemplo, excepto en muy raras ocasiones (que serán discutidas luego en más detalle), la herencia de la epilepsia no sigue un patrón mendeliano clásico, y el riesgo de adquirirla sigue un patrón más bien multifactorial de herencia. Dado esto último, no se puede entonces descartar la intervención de otros factores adicionales, incluyendo los no genéticos (tales como los ambientales), ya que incluso en el caso de los gemelos monozigóticos, la concordancia no es del 100%. También se han develado otros hallazgos interesantes, tales como el hecho de que el riesgo de transmitirla es mayor cuando es la madre y no el padre quien la padece (el riesgo es casi el doble), o si el síndrome epiléptico ha aparecido en el probando antes de los 10 a 20 años de edad. Esto último ha sugerido la presencia de factores genéticos adicionales y quizás más específicos tales como la impronta genómica (la cual lleva a diferencias en la expresión de los genes heredados según su origen sea materno o paterno) o a una interacción especial con el genoma mitocondrial (el cual se hereda exclusivamente por línea materna). Por último, también resultó claro que la heterogeneidad clínica de esta condición puede ser extrapolada incluso a la de dichos factores genéticos ya que, por ejemplo, en aquellas familias en las cuales existen varios individuos afectados (y que se sabe son portadores de alteraciones genéticas similares), la epilepsia se presenta de modo diferente, con algunos miembros que sufren de variantes parciales y otros generalizadas, o crisis mioclónicas vs. ausencias, o convulsiones tónico-clónicas. Los datos también han mostrado que incluso dentro de algunas de estas variantes, tales como las generalizadas, los riesgos de heredarse son diferentes, siendo estos mayores cuando los probandos padecen de mioclonías o de crisis tipo ausencia. Siguiendo esta misma línea de estudio con respecto a tal pleomorfismo, algunos investigadores se han enfocado en estudiar, por ejemplo, la prevalencia de alteraciones electroencefalográficas asintomáticas en familiares de los pacientes con epilepsia, las cuales también parecen ocurrir con más frecuencia que en la población general. Como puede apreciarse, si algo parece haberse aprendido con

respecto a los factores genéticos presentes en las epilepsias, es que tales componentes son altamente complejos, y que la esperanza de poder reducirlos a patrones simples de herencia mendeliana no parece ajustada a la realidad.

Una revisión a la literatura nos permitirá ver que en los últimos años se han logrado avances impresionantes en este campo, y cómo ellos nos han permitido tener una concepción más clara respecto a la posible fisiopatología de esta condición. En especial, el descubrimiento de mutaciones en genes específicos (por lo general codificadores de los canales iónicos expresados primordialmente en neuronas cerebrales, o de ciertos receptores de los neurotransmisores, o moléculas con funciones asumidas en la comunicación intercelular) nos ha permitido en cierto modo corroborar aquellas sospechas de que las bases fisiopatológicas de esta enfermedad parecerían estar relacionadas con alteraciones en los procesos subcelulares de tipo eléctrico, en especial aquellos que provocan alteraciones en la estabilidad eléctrica de las membranas. Sin embargo, no todos los genes identificados pertenecen a esa categoría, y de hecho, al menos en dos casos conocidos (ver luego), la(s) función(es) putativas de dichos genes se desconoce(n) casi por completo. Esto también parecería dar soporte a la idea de que las bases moleculares de las epilepsias podrían ir más allá de las alteraciones meramente iónicas, y que en ciertos casos estas podrían asociarse a alteraciones en el desarrollo y la estructura primordial de ciertas zonas del cerebro.

Desafortunadamente—hasta el momento—tales avances no han podido ser traducidos aun a mejorías directas en el manejo clínico de la inmensa mayoría de los pacientes con epilepsia, en quienes el manejo sigue sustentado en la gran variedad disponible de agentes antiepilépticos clásicos. De hecho, en solo una de las condiciones reportadas hasta ahora se han podido hacer extrapolaciones más o menos plausibles sobre la relevancia de tales hallazgos en la clínica práctica, pues la gran mayoría de dichos casos se refieren a síndromes epilépticos relativamente raros. Esto justificaría por qué, como lo notaran los doctores Melodie Winawer y Shlomo Shinnar, la determinación de riesgos específicos de recurrencia para la epilepsia en pacientes o familias individuales sigue basándose en los análisis clásicos de herencia multifactorial y no en los mencionados hallazgos recientes. En donde sí se esperan grandes y pronto avances (ojalá con su respectivo impacto en la manejo de pacientes) es en el campo de la farmacogenómica, pues estos teóricamente deberán facilitar la predicción de la respuesta clínica de dichos pacientes, no solo a los diversos agentes antiepilépticos, sino también a la aparición de sus efectos adversos.

Otro campo en el cual apenas se está elucidando el posible impacto de tales descubrimientos es el de sus

implicaciones éticas y/o legales, no solo en los pacientes y sus familias sino también en la práctica médica tradicional. Es muy poco lo que se puede hasta ahora determinar con certeza respecto a qué tipo de consecuencias puede acarrear el hecho de ser diagnosticado con alguna de estas condiciones decididamente genéticas, o qué tipo de cambios en el manejo conllevaría el encontrar defectos relacionados en pacientes asintomáticos. También debe reconocerse que es muy poco lo que se puede inferir del impacto que a nivel epidemiológico pudiera tener la elucidación causal de algunos de dichos síndromes, ahora de clara etiología genética. A este respecto llama la atención un reporte reciente en el cual pudieron confirmarse mutaciones en el gen codificador de una de las subunidades de los canales iónicos de sodio (SCN1A) en 11 de 14 pacientes que ya habían sido diagnosticados previamente con encefalopatía epiléptica causada por vacunas (particularmente contra pertussis)¹⁷. Dado que estos pacientes mostraban un cuadro fenotípico altamente sugestivo de la Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia (SMEI), los investigadores se sintieron tentados a explorar dicha posibilidad, con los resultados mencionados. Las implicaciones de este hallazgo, ya sean legales, de diagnóstico diferencial o de consejería genética, resultan obvias y a la vez altamente intrigantes.

Finalmente, debe mencionarse que aunque se han descrito alrededor de 200 condiciones de base decididamente genética en las cuales la epilepsia ocurre con altísima frecuencia (tales como ciertas enfermedades neurometabólicas, anomalías del desarrollo cerebral o entidades neurodegenerativas), los hallazgos relacionados con estas parecen tener una aplicación incluso aún menor que aquellos de los síndromes epilépticos puros de base genéticos que se discutirán a continuación. Esto no solo dada su afortunada rareza, sino también al hecho de que tales síndromes están probablemente más relacionados con las secuelas de un daño cerebral difuso o progresivo que con la epilepsia *per se* (en este caso el síndrome epiléptico sería un epifenómeno de la condición de base, probablemente causado por el daño neuronal estructural). Tal parece ser el caso de desórdenes tales como la esclerosis tuberosa, las lipofuscinosis neuronales ceroides y varias de las epilepsias mioclónicas progresivas (i.e. enfermedad de Lafora, de Unverricht-Lundborg, sialidosis, MERRF, etc.), en cuyos casos los avances diagnósticos han resultado tener aplicaciones extremadamente limitadas en la práctica rutinaria de la epileptología tradicional. Por lo tanto, estas últimas condiciones no se discutirán en la presente revisión.

Para efectos de discusión, este artículo se dividirá en las siguientes secciones:

A. Descripción de los genes hasta ahora implicados en síndromes epilépticos específicos (lo cual brinda la

confirmación de una base decididamente genética en algunos síndromes epilépticos puros):

1. Genes codificadores de canales iónicos neuronales del sodio, potasio, cloro y calcio.
2. Genes codificadores de los receptores para acetilcolina y GABA.
3. Otros genes con funciones aún no claramente definidas: EFHC1 y LGI1

B. Evidencia de ligamiento de ciertos síndromes epilépticos a loci específicos en el genoma (alta sospecha de etiología genética pura o mayoritaria pero aún sin la identificación exacta del(os) gen(es) responsables.

C. Breve descripción de los estudios epidemiológicos cuyos resultados soportan un alto componente genético en la etiología de las epilepsias (principalmente estudios de asociación o de casos y controles).

A. Descripción de los genes implicados en síndromes epilépticos específicos

1. *Canales iónicos neuronales del sodio, potasio, cloro y calcio: Estos incluyen hasta el momento a SCN1A, SCN1B, SCN2A, KCNQ2, KCNQ3, CLCN2 y CACNA1H*

- SCN1B (subunidad α -1 de los canales neuronales de sodio disparados por voltaje):

Los canales de sodio disparados por voltaje son una familia de proteínas conformada por alrededor de 10 miembros, los cuales tienen una similitud en su secuencia aminoacídica mayor del 50%¹. Cada uno de ellos está conformado por subunidades, las cuales a su vez están codificadas por genes individuales. Estos compuestos se consideran responsables de la fase inicial de la despolarización de la membrana sináptica, lo cual eventualmente conlleva a los potenciales de acción. Sus productos proteínicos se diferencian entre sí por sus secuencias, características cinéticas y patrones de expresión en diferentes tejidos.

En 1998 se encontró que una mutación en este gen, la cual se localiza en el cromosoma 19q13, segregaba con los individuos afectados en una familia australiana con un síndrome epiléptico específico conocido como GEFS+ (Epilepsia Generalizada con Convulsiones Febriles plus²). En esta condición, que probablemente no sea tan rara, los pacientes presentan convulsiones febriles simples o complejas típicas, pero siguen padeciéndolas más allá de los 6 años de edad o eventualmente resultan afectados por convulsiones afebriles, por lo general del tipo tónico-clónico generalizadas³. La en-

fermedad sigue un patrón de herencia autosómico dominante, con una penetrancia de hasta un 60%. Interesantemente, varios años después se pudo determinar que GEFS+ en realidad abarca un espectro semiológico mucho más variado, el cual incluye ausencias, mioclonías o hasta crisis parciales, y que incluso puede presentarse en forma muy severa como la Epilepsia Mioclónica-Astática o la Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia (EMSI)⁴. Los estudios electrofisiológicos reportados hasta ahora parecen ser compatibles con una "pérdida de función" de dichas proteínas de canales, aunque otro tipo de anomalías más sutiles también han sido postulados⁵.⁶. La causa de la divergencia en sus fenotipos aún no es clara, aunque se ha sugerido que algunas mutaciones generan proteínas incompletas ("truncadas") las cuales se asociarían a las variedades más severas, mientras que aquellas que resulten en cambios puntuales ("*point mutations*") lo harían de un modo menos severo⁷. También se han encontrado mutaciones en esta misma subunidad en varias familias con convulsiones febriles hereditarias (i.e., sin convulsiones afebriles)⁸, y que las mutaciones en este gen pueden asociarse con ciertos síndromes epilépticos más clásicos, tales como la Epilepsia del Lóbulo Temporal pura, aunque todos ellos dentro del espectro de GEFS+⁸. En algunos casos, las familias afectadas exhiben un patrón de herencia mucho más complejo y no necesariamente el tradicional mendeliano (i.e. multifactorial). Esto último ha llevado a algunos a postular que el estudio de dicha asociación podría ser la puerta de entrada al entendimiento del fenómeno de herencia multifactorial tradicional⁹, el cual se observa con mucho más frecuencia en la mayoría de los casos de familias afectadas con síndromes epilépticos clásicos.

La co-expresión de la proteína mutante SCN1B en oocitos de *Xenopus laevis* provoca que la inactivación de los canales de sodio sea más lenta, lo cual explicaría la persistencia indebida de corrientes de sodio hacia el citoplasma. Se asume que este fenómeno conllevaría a una mayor probabilidad de despolarización de la membrana y por lo tanto a su correspondiente hiperexcitabilidad⁵. Sin embargo, otras funciones, incluyendo la estimulación del crecimiento de las dendritas, también han sido postuladas¹⁰. En al menos un caso¹¹, las mutaciones en este gen también se han asociado a convulsiones febriles con ausencias clásicas de la niñez de inicio temprano.

- SCN1A (subunidad α -1 de los canales neuronales de sodio disparados por voltaje):

La asociación de mutaciones en este gen se hizo en el año 2000, también con un síndrome clínico idéntico a GEFS+ (que desde entonces se catalogó como GEFS+2 dada su falta de ligamiento al gen SCN1B)¹². Este se localiza en el cromosoma 2q21-q33. El estudio se realizó

en dos familias de origen francés. Desde entonces se han descrito muchas otras, incluyendo algunas pertenecientes a otros grupos étnicos^{13,14}. Como ya se mencionara antes, también se han encontrado mutaciones en este gen en pacientes esporádicos con EMSI (también conocida como síndrome de Dravet)^{15,16}, incluyendo los casos ya descritos que habían sido atribuidos previamente a encefalopatía por vacunas, en especial contra pertussis¹⁷. El gran grado de heterogeneidad clínica inducida por esta mutación puede apreciarse a partir de un caso reportado¹⁸ en el cual un padre, quien solamente había sufrido de convulsiones febriles simples en la niñez, eventualmente tuvo dos hijos afectados por el síndrome de Dravet, siendo ellos portadores de la misma mutación.

La patogénesis de los síndromes epilépticos inducidos por las mutaciones en este gen parece ser muy similar a la de los inducidos por las otras subunidades de los canales de sodio (i.e., persistencia inapropiada de las corrientes iónicas depolarizantes hacia el citoplasma)^{6,19}.

- SCN2A (subunidad α -2 de los canales neuronales de sodio disparados por voltaje):

El fenotipo asociado a las mutaciones en este gen parece ser un poco más heterogéneo, ya que aquellas se han reportado en pacientes con el síndrome de GEFS+ clásico²⁰, pero también en algunas familias con Convulsiones Familiares Infantiles Benignas o CFIB (ver más abajo)²¹. Aunque este grado de diversidad es grande, algunos se han aventurado a negar un rol importante de este gen en este tipo de condiciones²². Se asume que la fisiopatología de estos defectos es similar a la de las otras unidades ya descritas.

- KCNQ2 y KCNQ3 (miembros 2 y 3 de la subfamilia KQT de los canales de potasio dependientes de voltaje):

En 1998 se reportó el ligamiento del locus del gen KCNQ2 (localizado en el cromosoma 20q13.3) en una familia de cuatro generaciones con diecinueve miembros afectados por el fenotipo de las así llamadas Convulsiones Neonatales Familiares Benignas (CNFB)²³. En esta condición (poco frecuente), las convulsiones ocurren en recién nacidos de ambos sexos que resultan ser por lo demás sanos. Estas ocurren usualmente alrededor del segundo o tercer día de vida, para luego desaparecer alrededor de la sexta semana. La semiología de las crisis varía, pero por lo general estas tienden a ser generalizadas y con componentes tónico-clónicas, aunque se han reportado variedades con manifestaciones focales. Los pacientes eventualmente demuestran un desarrollo neurológico e intelectual normal, aunque hasta un 10% de ellos pueden desarrollar síndromes epilépticos clásicos en la edad adulta.

Más recientemente (2006), se reportó que otras mutaciones en este mismo gen se habían encontrado en familias afectadas por el síndrome de las Convulsiones Infantiles Familiares Benignas (CIFB)²⁴. El fenotipo de esta condición es básicamente el mismo de CNFB, incluyendo un patrón de herencia autosómico dominante, excepto que el cuadro suele aparecer entre los cuatro y ocho meses de edad y con convulsiones en salvas, con una mayor preponderancia de manifestaciones focales. Eventualmente estas desaparecen a los pocos meses y conllevan también a un buen pronóstico. Interesantemente, algunos de los miembros de esta última familia (reportada en China), también manifestaron coreoatetosis paroxística o incluso miokimia como parte del fenotipo.

En 1998, luego de hacer extensos estudios de ligamiento en otras familias con esta misma condición (CNFB) pero que no sugerían el mismo locus, se encontró que las mutaciones en un gen relacionado (KCNQ3) también segregaban en los individuos afectados en estas familias²⁵. Este último gen se localiza en 8q24.

Se ha podido establecer que en el SNC, los canales de potasio dependientes de voltaje juegan un importante papel a nivel del control de la excitabilidad neuronal²⁶. Las mutaciones hasta ahora encontradas parecen afectar especialmente el ensamblaje de las unidades dimericas de estos canales, lo cual conlleva a su función defectuosa. Resulta interesante anotar que en algunos de estos estudios electrofisiológicos, los grados de alteraciones observadas no parecen ser muy severos (de un 20 a 25%), lo cual sugiere que el cerebro podría ser muy susceptible a pequeños cambios en la conductancia inducidos por estos canales de potasio. También, que en modelos animales el patrón de expresión de dichos canales varía a lo largo de la vida del individuo, lo cual también explicaría la tendencia natural de estas condiciones a su remisión espontánea²⁷.

- CLCN2 (canales de calcio disparados por voltaje tipo 2):

En el caso particular de este gen, su hallazgo fue original debido a los estudios de asociación en varias familias con epilepsias idiopáticas generalizadas²⁸. Este ejemplo es quizás uno de los pocos en los cuales tal diseño facilitó la eventual identificación de un gen específico (es decir, sin haber sido enfocado en familias afectadas específicas). El examen de varios loci identificó un locus de susceptibilidad en el cromosoma 3q26, sitio en el cual se encuentra dicho gen, el cual resultó un candidato evidente. Su posterior secuenciación reveló la presencia de varias mutaciones (al menos tres de ellas), las cuales segregaban en familias con síndromes epilépticos generalizados clásicos tales como las Ausencias Típicas de la Niñez, las Ausencias Juveniles, la Epilepsia Mioclónica Juvenil y la Epilepsia Generalizada Tónico-Clónica con crisis al despertar.

Desafortunadamente, algunos estudios más recientes²⁹ no han podido detectar mutaciones en este gen en la mayoría de los pacientes afectados por este tipo de epilepsias generalizadas idiopáticas. Interesantemente, en al menos un estudio, se encontró que ciertos polimorfismos (no mutaciones) en este gen podrían asociarse a estas variedades de las epilepsias, un caso similar al encontrado con el gen GABRG2 (ver luego)³⁰.

Se ha podido establecer que el canal CLCN2 se expresa ampliamente en el cerebro³¹, y que una de sus funciones parece ser la de mantener las concentraciones basales de cloro intracelular necesarias para que pueda ocurrir la actividad inhibitoria del neurotransmisor GABA.

- CACNA1H (subunidad α -1H de los canales de calcio dependientes de voltaje):

Los canales de calcio tipo T (activados por bajos voltajes) se expresan con alta densidad en las neuronas talámicas, lugar donde parecen ejercer una mediación importante en la tendencia al disparo espontáneo de las neuronas³². Recientemente, un grupo de investigadores chinos reportó la presencia de varios polimorfismos en este gen en asociación a las Ausencias Típicas de la Niñez³³. Interesantemente, se ha podido demostrar que incluso estos polimorfismos podrían afectar sutilmente el equilibrio eléctrico de esos canales en las membranas, así no se provoquen cambios drásticos en dichas funciones³³. Este modelo resulta altamente atractivo para las teorías que proponen los roles de múltiples factores en la herencia de las epilepsias, ya que no estaríamos hablando de cambios propiamente mutacionales sino también polimórficos en dichos genes, como factores de riesgo para las epilepsias en general.

2. *Receptores para neurotransmisores: acetilcolina y GABA*

- CHRNA4 y CHRNB2 (subunidades α -4 y α -2 y del receptor nicotínico neuronal para acetilcolina):

En 1995 se reportó una mutación en este gen (localizado en el cromosoma 20q) en varios individuos de una familia australiana que mostraba el fenotipo de la así llamada "Epilepsia Autosómica Dominante Nocturna del Lóbulo Frontal" (EADNLF)³⁴. Esta condición, poco frecuente, y que fue descrita por vez primera en 1994³⁵, se caracteriza por el inicio en la vida temprana de episodios epilépticos motores complejos, clásicamente nocturnos, que habían sido inicialmente catalogados como parasomnias ya que algunos de estos pacientes no pierden totalmente la conciencia durante ellos. Dichos componentes motores pueden ser de varios tipos, incluyendo automatismos, posturas bizarras, gritos, etc. El patrón de herencia es autosómico dominante con una penetrancia

mayor al 60%. La mayoría de los pacientes no muestran deterioro en su estado neurológico o cognoscitivo, aunque en algunas variantes se ha reportado la presencia de manifestaciones cognoscitivas específicas tales como déficits selectivos en la memoria³⁶. Este último hallazgo ha sido reportado en mayor asociación con mutaciones en la subunidad CHRN2.

La EADNLF fue la primera de las epilepsias "idiopáticas" en las cuales se logró demostrar la presencia de un defecto genético específico.

La fisiopatología de esta condición no es muy clara, aunque los estudios funcionales parecen sugerir una pérdida en la función de los receptores mutantes, ya sea directa o a través de su activación alostérica por calcio³⁷. Se desconoce la causa de la preferencia por esta condición a mostrar compromiso clínico de origen frontal, aunque ya desde los estudios genéticos más tempranos de esta condición se notó que esta subunidad manifiesta una expresión predominante en todas las capas de la corteza a este nivel³⁴.

Se han reportado otras familias con EADNLF en las cuales no se han detectado mutaciones en estas subunidades³⁸, y cuyos loci de susceptibilidad incluso no sugieren ligamiento a receptores nicotínicos. Los genes alterados en estos últimos casos aún no han sido identificados.

Otros fenotipos reportados en coexistencia con mutaciones o polimorfismos en estas subunidades incluyen EADNLF con retraso mental³⁹ y con convulsiones febriles puras⁴⁰.

Resulta interesante anotar que aunque no se conoce de estudios clínicos controlados, algunos investigadores han reportado que la frecuencia de los episodios vistos en esta condición puede modificarse con el uso concomitante de tabaco, con una menor frecuencia en aquellos pacientes fumadores⁴¹.

- GABRA1 (subunidad α -1 del receptor A para el ácido gamma-amino butírico GABA):

Una mutación específica en este gen (Ala322Asp) se encontró en varios individuos de una familia franco-canadiense afectados por Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ) clásica⁴². El patrón de herencia es claramente autosómico dominante. Este fue tal vez el primero (y uno de los pocos) ejemplos en los cuales los hallazgos de ligamiento genético se han podido correlacionar con una entidad epiléptica relativamente frecuente, ya que la EMJ representa hasta un 15% de las epilepsias en algunas series. Desafortunadamente, estudios más recientes han revelado una prevalencia muy baja de dicha mutación en pacientes esporádicos con EMJ o en otras familias^{43,44}. En uno de los últimos reportados, no se encontró mutación alguna (definida a través de la secuenciación entera del gen) en más de 50 familias caucásicas con EMJ⁴³. Los

fenotipos inducidos por mutaciones en este gen también podrían ser relativamente heterogéneos, ya que en un reporte del año 2006 se describió la presencia de una mutación única (delección del par de bases N° 975) en un paciente aislado que presentaba el fenotipo de ausencias clásicas de la niñez⁴⁵. Esta mutación no se encontraba presente en ninguno de sus padres.

Los estudios electrofisiológicos de la proteína mutante en este caso⁴⁶ han mostrado que esta no se incorporaba en la membrana celular, y que las corrientes normalmente inducidas por GABA no estaban presentes. Se ha postulado entonces que las mutaciones en los canales de GABA afectan el tono inhibitorio de las membranas celulares, lo cual conllevaría a un estado de hiperexcitabilidad neuronal. Sin embargo, en dicho estudio, no se encontraron mutaciones adicionales en los otros 97 pacientes estudiados por la misma condición.

- GABRG2 (subunidad γ -2 del receptor para el ácido gamma-amino butírico GABA):

Las mutaciones en este gen se han asociado a una gran variedad de fenotipos, los cuales incluyen desde las variantes clásicas de GEFS+^{47,48}, hasta las ausencias típicas de la niñez^{49,50}, las convulsiones febriles⁴⁹⁻⁵¹ y la Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia tipo Dravet⁴⁸. El estudio genético de esta subunidad tiene cierta importancia histórica, pues fue la primera vez que se pudieron relacionar los defectos genéticos de este neurotransmisor con condiciones epilépticas en humanos⁴⁷. Desafortunadamente, al menos dos estudios más han revelado que en la mayoría de los pacientes con síndromes epilépticos clásicos; tales como las epilepsias parciales asociadas a fiebre o las ausencias, la prevalencia de mutaciones en este gen es muy baja (casi no existente)^{52,53}. Más recientemente, también se ha reportado que la presencia de polimorfismos (no de mutaciones) en este gen también parece asociarse a un riesgo elevado de epilepsias idiopáticas generalizadas⁵⁴. Como ya se mencionó, este tipo de hallazgos podrían arrojar luces respecto al tema de la herencia multifactorial y/o compleja que se puede apreciar claramente en la mayoría de las familias con epilepsias hereditarias.

3. Otros genes con funciones no claramente definidas

- EFHC1 (Proteína tipo 1 con el dominio "EF" en mano)

Al menos 5 mutaciones en este gen, localizado en el cromosoma 6p12-p11, fueron reportadas en el año 2004 luego de los hallazgos iniciales de ligamiento a este locus en al menos 6 familias diferentes, las cuales mostraban el fenotipo clásico de la Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ)

de herencia autosómica dominante⁵⁵. Los estudios previos ya habían sugerido fuertemente la existencia de un locus de susceptibilidad en esta región, al cual se le había denominado "EJM1"⁵⁶. Se desconoce la función exacta de la proteína codificada por este gen, excepto que pertenece a la subclase de compuestos que llevan su nombre y que parecen jugar un papel importante en la regulación de las concentraciones intracelulares de calcio⁵⁷. Los investigadores ya mencionados⁵⁵ reportaron que su sobre-expresión parece inducir la apoptosis de ciertos grupos neuronales, aunque este hallazgo no parecería correlacionarse claramente con las características clínicas típicas de esta condición, ya que la EMJ tradicional por lo general no conlleva a un deterioro de las funciones neurológicas. Dos estudios adicionales han sugerido otros roles adicionales de dicha proteína, incluyendo un papel en la motricidad ciliar⁵⁸ y en la migración de los husos mitóticos durante la división celular⁵⁹.

Recientemente, este gen fue examinado en muchos pacientes con síndromes epilépticos generalizados de tipo idiopático⁶⁰. Se detectaron mutaciones en 3 de los 61 pacientes examinados, lo cual sugiere que, aunque no tan frecuente, su rol en la etiología genética de la epilepsia podría ser mayor de lo previsto. Más interesante aun, también se encontró una mutación específica en este gen en un paciente con Epilepsia del Lóbulo Temporal pura (1 entre 372), un hallazgo que también sugiere que las anomalías en este gen podrían relacionarse por igual con otros tipos de síndromes epilépticos un poco más clásicos. Otros investigadores no pudieron replicar dicha asociación⁶¹.

- LGI1 (leucine-rich, glioma inactivated-1 o Epitempin)

Esta proteína, cuya función exacta también se desconoce, se identificó inicialmente como producto de un locus genómico (cromosoma 10q24) que se mostraba frecuentemente afectado por aberraciones cromosómicas en células de glioblastomas multiformes⁶². LGI1 es una glicoproteína que se expresa casi exclusivamente en cerebro, de la cual se sabe que muestra dos isoformas: una que es secretada a través de la membrana celular y la otra que forma un reservorio en el citoplasma⁶³. Cuando se analiza el comportamiento de las formas mutantes, se observa que estas últimas se acumulan en el retículo endoplásmico de Golgi y no se secretan, lo cual llevaría a una desregulación de su función. Sin embargo, también se ha reportado que la expresión aumentada de esta proteína en células de neuroblastoma induce apoptosis y reduce su crecimiento⁶⁴. Parece plausible postular que esta proteína actúe como un factor de crecimiento o desarrollo neuronal, pero la relación exacta entre este posible rol y la epilepsia que ella induce aún se desconoce.

En el año 2002, el Grupo de Estudios Genómicos de la Universidad de Columbia reportó mutaciones en este gen en cinco familias que mostraban el fenotipo de la Epilepsia Autosómica Dominante Parcial del Lóbulo Temporal con Hallazgos Auditivos (EADPLTHA) y que mostraron desequilibrio en el ligamiento al locus mencionado⁶⁵. Los investigadores debieron secuenciar 21 de los 28 genes presentes en dicho locus, lo cual llevó a la identificación (más bien inesperada) de mutaciones en este gen. Esta variante de las epilepsias parciales, la cual es muy poco frecuente, se caracteriza por su inicio entre los 8 y 19 años de edad, y su manifestación inicial (aura) es la aparición de un ruido (como el de un timbre cada vez más fuerte o el de un motor en funcionamiento) seguido de pérdida de la conciencia y convulsiones generalizadas⁶⁶. Esta condición no se asocia a compromiso cognoscitivo y los electroencefalogramas interictales suelen ser normales. Como su nombre lo dice, es transmitida en un patrón de herencia autosómico dominante. Esta es quizás una de las pocas condiciones neurogenéticas asociadas a epilepsia parcial en la cual existe clara documentación de anomalías estructurales en los estudios de imagenología, las cuales ocurren en hasta un 53% de los casos⁶⁷. Resulta interesante que en al menos uno de los pacientes diagnosticados con esta condición, la semiología inicial del síndrome convulsivo fue la suspensión del habla con una afasia expresiva, lo cual fue seguida luego por una convulsión tónico-clónica generalizada⁶⁸. Esto podría sugerir un papel más extenso de dicha proteína en otras áreas corticales, no restringidas al lóbulo temporal, lo cual también parece ser apoyado por el hallazgo de alteraciones en el procesamiento fonológico en algunos de estos pacientes⁶⁹. Otras familias con esta condición no muestran ligamiento a este locus, por lo cual es de esperarse que defectos en otros genes originen un cuadro fenotípico similar⁷⁰.

Quizás sea necesario mencionar aquí brevemente que otro de los hallazgos que sugieren un importante componente genético en la etiología de la epilepsia es la presencia de síndromes específicos en pacientes con un número de alteraciones cromosómicas⁷¹⁻⁷⁸ (estas referencias fueron tomadas aleatoriamente de los reportes más recientes en la literatura médica). Sin embargo, aunque ello constituye en sí una prueba importante de tal relevancia, su especificidad es aún muy baja, y dado que todavía no se han identificado los genes específicos en cada caso, las especulaciones a nivel fisiopatológico que se pueden derivar de ellos son muy limitadas.

B. Evidencia de ligamiento de ciertos síndromes epilépticos especiales a loci específicos en el genoma

Varios reportes han enfatizado la presencia de ciertas familias o individuos en quienes ciertos síndromes epi-

lépticos específicos han mostrado ligamiento a zonas particulares del genoma. Este hallazgo también refuerza la tesis de que los factores genéticos juegan un papel muy importante en la etiología de la epilepsia. Desafortunadamente, la información disponible en estos casos resulta menos contundente que en las condiciones anteriormente descritas, ya que aunque se han generado varios loci cromosómicos de interés, los genes específicos responsables aún no han sido identificados⁷⁹. Este tipo de estudios ha mostrado ser muy importante en aquellos síndromes epilépticos en los que se sospecha una etiología monogénica, pero lo mismo no puede afirmarse de aquellos en los cuales se sospecha un patrón más multifactorial o complejo (como suele suceder en la mayoría de las ocasiones).

Podría decirse que, en general, en casi todos los síndromes epilépticos descritos en la clasificación de la Liga Internacional de Lucha Contra la Epilepsia se han descrito casos con patrones de herencia mendeliana clásicos, incluyendo las formas autosómicas dominantes, recesivas y ligadas al sexo. Sin embargo, solo en muy pocos casos (ver arriba) se han podido identificar los genes responsables. Tal es el caso de la Epilepsia Mioclónica Juvenil clásica, en la cual desde muy temprano se pudo establecer la presencia de un locus de susceptibilidad localizado en el cromosoma 6p11-p12 (el así llamado "EJM1"), pero cuyo gen responsable (el cual ocurre en tan solo una minoría de los casos) solo fue identificado hace poco (el gen codificador de la proteína EFHC1). Otros loci con los cuales se ha encontrado algún grado de asociación en esta condición incluyen el cromosoma 18 y el 15q14. De todos modos, es de esperar que con los avances en el diseño de los estudios epidemiológicos y en el refinamiento de los fenotipos a estudiar, más genes serán pronto identificados.

Otras condiciones similares en las cuales se ha podido determinar con certeza un componente genético dado que muestra patrones de herencia mendelianos clásicos incluyen las formas mesiales de la Epilepsia Familiar del Lóbulo Temporal⁸⁰⁻⁸², la Epilepsia Familiar Parcial con Focos Variables⁸³⁻⁸⁵, la Epilepsia Occipital Benigna⁸⁶, la Rolándica Benigna⁸⁷, la Epilepsia Inducida por el Habla⁸⁸, la Inducida por la Escritura⁸⁹, la Epilepsia Mioclónica Familiar Benigna de Comienzo en la Edad Adulta⁹⁰ o Infantil⁹¹, y por supuesto, las Epilepsias Fotosensitivas⁹². Si bien es cierto que los genes directamente responsables por estas variantes aún no han sido identificados (en la mayoría de los casos no se ha identificado siquiera un locus o loci de interés), estos reportes prometen abrir grandes posibilidades al estudio de los componentes genéticos en la epilepsia, ya que ellos permitirán el estudio de fenómenos asociados más complejos, tales como la presencia de anomalías asintomáticas en los familiares de los pacientes identificados (hasta un 6% de los familiares de primer grado)⁹³, el patrón de herencia

autosómico recesivo^{91, 94} o de fenómenos claramente genéticos tales como la anticipación⁸⁷. También, la descripción de muchas familias con Convulsiones Febriles Hereditarias y sus respectivos estudios de ligamiento a loci específicos del genoma (al menos 6 loci se han identificado: 8q13-q21 (FEB1), 19p (FEB2), 2q23-q24 (FEB3), 5q14-q15 (FEB4), 6q22-q24 (FEB5), y 18p11 (FEB6)⁹⁵, las cuales también es de esperarse que arrojaran luces respecto a los mecanismos exactos a través de los cuales los efectos ambientales provocarían cambios en la expresión de la estructura genética de los individuos (de hecho, las convulsiones febriles resultan ser un excelente modelo para el estudio de dicha interacción, pues sin fiebre (estimulo externo) ellas no se desencadenarían, (al menos en sus variedades puras). Claramente, este es un campo en el cual los descubrimientos por venir nos brindarán una mejor comprensión de la fisiopatología de esta condición, y sobre todo de los componentes genéticos involucrados en ella.

C. Breve descripción de los estudios epidemiológicos en los cuales se sugiere un alto factor genético en la etiología de las epilepsias

Como puede deducirse de la discusión previa, si bien es cierto que existen datos contundentes sobre la relevancia de los factores genéticos en la etiología de la epilepsia, la mayoría de los hallazgos definitivos hasta ahora encontrados no resultan fácilmente extrapolables a todos los pacientes afectados por esta condición. Por un lado, la heterogeneidad clínica de cada síndrome y cada familia es muy grande, y por el otro, la ausencia de un patrón específico de herencia en la mayoría de los casos hace que la predicción del riesgo de recurrencia sea aun relativamente vaga e inexacta⁹⁶. Claramente, el patrón de herencia que esta condición sigue en la mayoría de la población general no se ajusta al modelo clásico de herencia monogénica mendeliana, lo cual sugiere la presencia adicional de factores modificantes (que incluirían los no genéticos o ambientales). Este hecho se puede también deducir del hallazgo de que incluso en gemelos monozigóticos la concordancia de los cuadros no es de un 100% (ver luego), o de que como se mencionara antes, incluso en individuos de una misma familia en quienes se ha logrado demostrar la presencia de una alteración genética similar, tampoco existe concordancia absoluta en sus fenotipos epilépticos. Aunque en este último caso existe la posibilidad teórica de que otros genes adicionales aún no identificados pudieran ser relevantes, claramente esta complejidad nos ilustra sobre la multiplicidad de los factores en juego en esta situación.

Como siempre que se trata de determinar el posible rol de los factores genéticos en cualquier condición mé-

dica, las pruebas más estudiadas involucran estudios en gemelos, tanto monozigóticos como discordantes. Varios de ellos^{97,98} han confirmado el gran papel que dichos factores tienen en la epilepsia, ya que los estudios clásicos muestran una concordancia en gemelos monozigóticos de hasta un 60%. Esto ya había sido descrito desde tiempos tan tempranos como 1951, cuando William Lennox notó dichas tasas de concordancia en uno de los primeros reportes al respecto⁹⁹. En uno de los estudios más citados (realizado por el grupo de Berkovic y colaboradores en Australia en 1998)¹⁰⁰, se examinaron 253 pares de gemelos en los cuales al menos uno había reportado un síndrome convulsivo comprobado. Los pares monozigóticos mostraron un factor de concordancia de un 0.62 mientras que los dizigóticos mostraron valores de 0.18. Interesantemente, ellos encontraron que un 94% de los pares monozigóticos también fueron concordantes para el mismo síndrome epiléptico, mientras que solo un 71% de los dizigóticos mostró dicha correlación. También se pudo observar que las tasas de concordancia fueron mayores para las epilepsias de tipo generalizado (0.82 y 0.76, respectivamente) que para aquellas de origen parcial (0.36 vs. 0.05). Estos valores han sido confirmados recientemente por varios estudios, entre ellos uno de los más grandes reportados hasta la fecha y en el cual se hicieron los análisis correspondientes en 47,626 pares de gemelos de los cuales 6,234 reportaron síndromes convulsivos¹⁰¹. Los valores de dicha correlación resultaron ser bastante similares. Debe anotarse que la presencia de dichos factores genéticos en la epilepsia que ocurre en gemelos también parece tener una influencia en el pronóstico¹⁰², ya que tales niveles de concordancia se han reportado incluso en el riesgo de desarrollar *status epilepticus* (por ejemplo en convulsiones febriles)¹⁰³, o para los efectos adversos de algunos agentes antiepilépticos¹⁰⁴. Quizás sea este el sitio en el cual se debe mencionar que la evidencia con respecto a la concordancia de esta condición en gemelos idénticos no es solo a favor de un componente puramente genético sino también de la posible influencia de factores ambientales como modificadores de dichos riesgos innatos. En uno de los reportes más llamativos al respecto¹⁰⁵, se describe como de dos gemelos monozigóticos en los cuales se pudo comprobar la presencia de anomalías electroencefalográficas claras (actividad foto-paroxística generalizada) solo uno presentó convulsiones clínicamente detectables. Este individuo (un adolescente varón de 16 años de edad) exhibía un estilo de vida que podría considerarse como de "riesgo" para esa condición (asistencia frecuente a fiestas en las que se utilizaban luces estroboscópicas tipo "discó") en contraposición a su hermano gemelo que nunca lo hacía. Los autores postularon la presencia de dicho "priming" como factor de riesgo ambiental desencadenante de un riesgo ya heredado.

Debe también aclararse que las sospechas iniciales de que los gemelos tenían un riesgo más elevado de sufrir de epilepsia que la población no gemela se descartaron desde hace ya varios años¹⁰⁶.

El resto de los otros estudios, esta vez no necesariamente en gemelos, también han confirmado la mayor tendencia de esta condición a ocurrir en familias. Una de las mayores autoridades mundiales en este campo es quizás la doctora Ruth Ottman en Nueva York. En uno de sus estudios reportados más grandes, ella también parece haber confirmado la "agregación" de esta condición¹⁰⁷. Aquí se analizaron a 1957 adultos con epilepsia y a sus respectivas familias. En términos generales, se observó que los familiares de estos pacientes tienen un riesgo de 2 a 3 veces mayor de padecer esta condición que el resto de la población (la incidencia de la epilepsia en la población general es de un 1% antes de los 20 años¹⁰⁸, y aunque en términos de riesgo de recurrencia un 2% puede parecer bajo, en realidad implica el doble del riesgo que en la población general). Los riesgos de los hijos de pacientes con epilepsia de padecer la misma enfermedad varían de entre un 2.4 a 4.6% (riesgos similares se han descrito para hermanos, aunque los estudios no son del todo concordantes a este respecto)⁹⁶. Como era de esperarse, estos riesgos se aplicaron solamente a aquellos casos en los cuales la etiología del síndrome convulsivo no era atribuible a ningún insulto neurológico específico. Interesantemente, los riesgos resultaron ser mayores para los padres y hermanos de los pacientes afectados que en sus hijos, aunque esto se notó primordialmente en los casos de las epilepsias generalizadas. También se encontró que tales riesgos eran mayores cuando el síndrome epiléptico generalizado se había presentado en el probando antes de los 10 a 20 años de edad. Sin embargo, en un estudio publicado por estos mismos investigadores al año siguiente¹⁰⁹, datos similares parecen haber sido analizados bajo un modelo diferente. Esta vez, aquellos resultaron más consistentes con los que desde entonces se han publicado en la literatura: que el riesgo en los hijos sí es mayor que el de los padres o hermanos. También, y como se mencionara antes, que el riesgo es casi el doble cuando el padre afectado es la madre (2.8 a 8.7% vs. 1.0 a 3.6%), un hallazgo que ya ha sido encontrado en otros estudios^{110, 111}. Es de notarse que dichos riesgos de recurrencia también varían según el tipo de síndrome epiléptico específico¹¹² ya que por ejemplo, el síndrome de las ausencias típicas es uno de los que reviste riesgos más altos¹¹³. También es interesante notar el efecto que en los riesgos de recurrencia tiene la edad de aparición de la epilepsia en el probando: los riesgos no parecen ser mayores en los hijos de pacientes en los cuales la enfermedad inició después de los 35 años⁹⁶. Ya se mencionó con anterioridad como algunos estudios han reportado la presencia de anomalías electroencefalográficas asinto-

máticas en los familiares de pacientes con ciertos tipos de epilepsia¹¹⁴.

Aunque poco frecuente en la literatura médica, unos cuantos reportes también han descrito la predecible situación de calcular el riesgo de los hijos de sufrir epilepsia cuando ambos padres la padecían. En al menos uno de ellos¹¹⁵ los resultados son también consistentes con una "doble dosis" de los genes heredados y unos valores de recurrencia mucho mayores (de hasta un 66%). Interesantemente, el mismo reporte sugiere la posibilidad de "anticipación" o al menos de efectos aditivos en tales casos, pues en una de las familias allí reportadas los padres (madre con EMJ y padre con Epilepsia Primaria Generalizada) tuvieron una hija con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Como se mencionara antes, el estudio de los componentes genéticos en la etiología de la epilepsia ha evolucionado en parte debido a los avances en los diseños de los estudios epidemiológicos de esta condición, los cuales claramente muestran gran complejidad y necesidad de análisis. El lector interesado es referido a dos excelentes referencias en las cuales se enfrenta dicho nivel de complejidad y su impacto en la definición de los riesgos genéticos en esta condición^{116, 117}.

Conclusiones

La desde hace tanto tiempo sospechada presencia de un componente genético en la etiología de los síndromes epilépticos puros parece haberse confirmado en años recientes gracias a los avances en epidemiología clínica. El descubrimiento de al menos 12 genes específicos en algunos de dichos síndromes (de tipo familiar) aunque raros, ha dado prueba fehaciente de que sí existen relaciones directas entre la disfunción de sus productos proteínicos a nivel subcelular y algunas de esas entidades. Los estudios puramente epidemiológicos, incluyendo aquellos enfocados en pares de gemelos afectados o los de agregación familiar, también parecen sugerir la alta influencia de dichos factores. Es de esperarse que en los próximos años, muchos otros genes o asociaciones sean reportadas, lo cual conllevaría a un entendimiento mucho mejor de esta interesante y frecuente condición.

Conflicto de interés: ninguno

Referencias

1. Frank H. Yu and William A. Catterall "Overview of the voltage-gated sodium channel family". 2003, *Genome Biol* 4: 207.
2. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalizad epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998 Aug;19 (4): 366-70.
3. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997 Mar; 120 (Pt 3): 479-90.
4. Scheffer IE, Harkin LA, Dibbens LM, et al. Neonatal epi-lespy syndromes and generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 10: 41-7.
5. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalizad epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998 Aug; 19: 366-70.
6. Vanoye CG, Lossin C, Rhodes TH, et al. Single-channel properties of human NaV1.1 and mechanism of channel dysfunction in SCN1A-associated epilepsy. *J Gen Physiol* 2006 Jan; 127: 1-14.
7. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 9: 15-20.
8. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain* 2007 Jan; 130 (Pt 1): 100-9.
9. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42 Suppl 5: 16-23.
10. Davis TH, Chen C, Isom LL. Sodium channel beta1 subunits promote neurite outgrowth in cerebellar granule neurons. *J Biol Chem* 2004 Dec 3; 279: 51424-32.
11. Audenaert D, Claes L, Ceulemans B, et al. A deletion in SCN1B is associated with febrile seizures and early-onset absence epilepsy. *Neurology* 2003 Sep 23; 61: 854-6.
12. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000 Apr; 24: 343-5.
13. Ito M, Nagafuji H, Okazawa H, et al. Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na⁺)-channel alpha 1 subunit gene, SCN1A. *Epilepsy Res* 2002 Jan; 48: 15-23.
14. Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R, et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology* 2001 Dec 26; 57: 2265-72.
15. Claes L, Ceulemans B, Audenaert D, et al. De novo SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2003 Jun; 21: 615-21.
16. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, et al. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002 Apr 9; 58: 1122-4.
17. Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, et al. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006 Jun; 5: 488-92.
18. Kimura K, Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, et al. A missense mutation in SCN1A in brothers with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) inherited from a father with febrile seizures. *Brain Dev* 2005 Sep; 27: 424-30.
19. Barela AJ, Waddy SP, Lickfett JG, et al. An epilepsy mutation in the sodium channel SCN1A that decreases channel excitability. *J Neurosci* 2006 Mar 8; 26: 2714-23.
20. Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL, et al. A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 Aug 28; 98: 10515.
21. Striano P, Bordo L, Lispi ML, et al. A novel SCN2A mutation in family with benign familial infantile seizures: *Epilepsia* 2006 Jan; 47: 218-20.
22. Nakayama J, Yamamoto N, Hamano K, et al. Failure to find evidence for association between voltage-gated sodium channel gene SCN2A variants and febrile

- seizures in humans. *Neurosci Lett* 2002 Aug 30; 329: 249-51.
23. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998 Jan; 18: 25-9.
 24. Zhou X, Ma A, Liu X, et al. Infantile seizures and other epileptic phenotypes in a Chinese family with a missense mutation of KCNQ2. *Eur J Pediatr* 2006 Oct; 165: 691-5.
 25. Schroeder BC, Kubisch C, Stein V, et al. Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels causes epilepsy. *Nature* 1998 Dec 17; 396 (6712): 687-90.
 26. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Genet* 2001 Summer; 106: 146-59.
 27. Weber YG, Geiger J, Kampchen K, et al. Immunohistochemical analysis of KCNQ2 potassium channels in adult and developing mouse brain. *Brain Res* 2006 Mar 10; 1077: 1-6.
 28. Sander T, Schulz H, Saar K, et al. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Mol Genet* 2000 Jun 12; 9: 1465-72.
 29. Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C, et al. Mutations in the CLCN2 gene are a rare cause of idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Neurogenetics* 2006 Nov; 7: 265-8.
 30. D'Agostino D, Bertelli M, Gallo S, et al. Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology* 2004 Oct 26; 63: 1500-2.
 31. Bertelli M, Cecchin S, Lapucci C, et al. Quantification of chloride channel 2 (CLCN2) gene isoforms in normal versus lesion- and epilepsy-associated brain tissue. *Biochim Biophys Acta* 2007 Jan; 1772: 15-20.
 32. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. *Physiol Rev* 2003 Jan; 83: 117-61.
 33. Liang J, Zhang Y, Wang J, et al. New variants in the CACNA1H gene identified in childhood absence epilepsy. *Neurosci Lett* 2006 Oct 2; 406: 27-32.
 34. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995 Oct; 11: 201-3.
 35. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994 Feb 26; 343 (8896): 515-7.
 36. Bertrand D, Elmslie F, Hughes E, et al. The CHRN2 mutation I312M is associated with epilepsy and distinct memory deficits. *Neurobiol Dis* 2005 Dec; 20: 799-804.
 37. Rodrigues-Pinguet NO, Pinguet TJ, Figl A, et al. Mutations linked to autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy affect allosteric Ca²⁺ activation of the alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 2005 Aug; 68: 487-501.
 38. Combi R, Ferini-Strambi L, Montrucoli A, et al. Two new putative susceptibility loci for ADNLFLE. *Brain Res Bull* 2005 Oct 30; 67: 257-63.
 39. Cho YW, Motamedi GK, Laufenberg I, et al. A Korean kindred with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy and mental retardation. *Arch Neurol* 2003 Nov; 60: 1625-32.
 40. Chou IC, Lee CC, Huang CC, et al. Association of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha4 polymorphisms with febrile convulsions. *Epilepsia* 2003 Aug; 44: 1089-93.
 41. Brodtkorb E, Picard F. Tobacco habits modulate autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006 Nov; 9: 515-20.
 42. Cossette P, Liu L, Brisebois K, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002 Jun; 31: 184-9.
 43. Ma S, Blair MA, Abou-Khalil B, et al. Mutations in the GABRA1 and EFHC1 genes are rare in familial juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2006 Oct; 71: 129-34.
 44. Kapoor A, Vijai J, Ravishankar HM, et al. Absence of GABRA1 Ala322Asp mutation in juvenile myoclonic epilepsy families from India. *J Genet* 2003 Apr-Aug; 82 : 17-21.
 45. Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J, et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol* 2006 Jun; 59: 983-7.
 46. Krampfl K, Maljevic S, Cossette P, et al. Molecular analysis of the A322D mutation in the GABA receptor alpha-subunit causing juvenile myoclonic epilepsy. *Eur J Neurosci* 2005 Jul; 22: 10-20.
 47. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I, et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001 May; 28: 46-8.
 48. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, et al. Truncation of the GABA(A)- receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002 Feb; 70: 530-6.
 49. Kananura C, Haug K, Sander T, et al. A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol* 2002 Jul; 59: 1137-41.
 50. Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2- subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001 May; 28 (1): 49-52.
 51. Audenaert D, Schwartz E, Claeys KG, et al. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology* 2006 Aug 22; 67: 687-90.
 52. Ito M, Ohmori I, Nakahori T, et al. Mutation screen of GABRA1, GABRB2 and GABRG2 genes in Japanese patients with absence seizures. *Neurosci Lett* 2005 Aug 5; 383: 220-4.
 53. Nakayama J, Hamano K, Noguchi E, et al. Failure to find causal mutations in the GABA(A)-receptor gamma2 subunit (GABRG2) gene in Japanese febrile seizure patients. *Neurosci Lett* 2003 Jun 5; 343: 117-20.
 54. Chou IC, Lee CC, Tsai CH, et al. Association of GABRG2 polymorphisms with idiopathic generalized epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007 Jan; 36: 40-4.
 55. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004 Aug; 36: 842-9.
 56. Sander T, Hildmann T, Janz D, et al. The phenotypic spectrum related to the human epilepsy susceptibility gene "EJM1". *Ann Neurol* 1995 Aug; 38: 210-7.
 57. Zhou Y, Yang W, Kirberger M, et al. Prediction of EF-hand calcium-binding proteins and analysis of bacterial EF-hand proteins. *Proteins* 2006 Nov 15; 65: 643-55.
 58. Ikeda T, Ikeda K, Enomoto M, et al. The mouse ortholog of EFHC1 implicated in juvenile myoclonic epilepsy is an axonemal protein widely conserved among organisms with motile cilia and flagella. *FEBS Lett* 2005 Jan 31; 579: 819-22.
 59. de Nijs L, Lakaye B, Coumans B, et al. EFHC1, a protein mutated in juvenile myoclonic epilepsy, associates with the mitotic spindle through its Nterminus. *Exp Cell Res* 2006 Sep 10; 312: 2872-9.
 60. Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C, et al. Idiopathic

- generalized epilepsy phenotypes associated with different EFHC1 mutations. *Neurology* 2006 Dec 12; 67: 2029-31.
61. Pinto D, Louwaars S, Westland B, et al. Heterogeneity at the JME 6p11-12 locus: absence of mutations in the EFHC1 gene in linked Dutch families. *Epilepsia* 2006 Oct; 47: 1743-6.
 62. Chernova OB, Somerville RP, Cowell JK. A novel gene, LGI1, from 10q24 is rearranged and downregulated in malignant brain tumors. *Oncogene* 1998 Dec 3; 17: 2873-81.
 63. Sierrol-Piquer MS, Ayerdi-Izquierdo A, Morante-Redolat JM, et al. The epilepsy gene LGI1 encodes a secreted glycoprotein that binds to the cell surface. *Hum Mol Genet* 2006 Dec 1; 15: 3436-45.
 64. Gabellini N, Masola V, Quartesan S, et al. Increased expression of LGI1 gene triggers growth inhibition and apoptosis of neuroblastoma cells. *J Cell Physiol* 2006 Jun; 207: 711-21.
 65. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002 Mar; 30: 335-41.
 66. Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, et al. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology* 2000 Jun 13; 54: 2173-6
 67. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol* 2003 Nov; 60: 1546-51.
 68. Brodtkorb E, Michler RP, Gu W, et al. Speech-induced aphasic seizures in epilepsy caused by LGI1 mutation. *Epilepsia* 2005 Jun; 46: 963-6.
 69. Pisano T, Marini C, Brovedani P, et al. Abnormal phonologic processing in familial lateral temporal lobe epilepsy due to a new LGI1 mutation. *Epilepsia* 2005 Jan; 46: 118-23.
 70. Ayerdi-Izquierdo A, Stavrides G, Selles-Martinez JJ, et al. Genetic analysis of the LGI/Epitempin gene family in sporadic and familial lateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2006 Aug; 70: 118-26.
 71. Sheth FJ, Soni N. Ring chromosome 14 with epilepsy and development delay. *Indian Pediatr* 2006 Aug; 43: 744-5.
 72. Buoni S, Zannoli R, Macucci F, et al. Familial robertsonian 13;14 translocation with mental retardation and epilepsy. *J Child Neurol* 2006 Jun; 21: 531-3.
 73. Cerninara C, Bombardieri R, Pinci M, et al. Deletion of the long arm of chromosome 6: report on a new case with intractable epilepsy. *J Chile Neurol* 2006 Jun; 21: 527-31.
 74. Striano P, Malacarne M, Cavani S, et al. Clinical phenotype and molecular characterization of 6q terminal deletion syndrome: Five new cases. *Am J Med Genet A* 2006 Sep 15; 140: 1944-9.
 75. Zou YS, Van Dyke DL, Thorland EC, et al. Mosaic ring 20 with no detectable deletion by FISH analysis: Characteristic seizure disorder and literatura review. *Am J Med Genet A* 2006 Aug 1; 140: 1696-706.
 76. de Falco FA, Olivieri P, de Falco A, et al. Electroclinical evolution in ring chromosome 20 epilepsy syndrome: a case with severe phenotypic features followed for 25 years. *Seizure* 2006 Sep; 15: 449-53.
 77. Pereira S, Vieira JP, Cau P, et al. Epilepsy and deletions at chromosome 2q24. *Am J Med Genet A* 2006 Jun 15; 140: 1354-5.
 78. Elia M, Striano P, Fichera M, et al. 6q terminal deletion syndrome associated with a distinctive EEG and clinical pattern: a report of five cases. *Epilepsia* 2006 May; 47: 830-8.
 79. Hempelmann A, Taylor KP, Heils A, et al. Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2006 Oct; 47: 1682-90.
 80. Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 1998 Feb; 50: 554-7.
 81. Gambardella A, Messina D, Le Piane E, et al. Familial temporal lobe epilepsy autosomal dominant inheritance in a large pedigree from southern Italy. *Epilepsy Res* 2000 Feb; 38: 127-32.
 82. Picard F, Baulac S, Kahane P, et al. Dominant partial epilepsies. A clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families. *Brain* 2000 Jun; 123 (Pt 6): 1247-62.
 83. Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol* 1998 Dec; 44: 890-9.
 84. Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia* 2004 Sep; 45: 1054-60.
 85. Callenbach PM, van den Maagdenberg AM, Hottenga JJ, et al. Familial partial epilepsy with variable foci in a Dutch family: clinical characteristics and confirmation of linkage to chromosome 22q. *Epilepsia* 2003 Oct; 44: 1298-305.
 86. Nagendran K, Prior PF, Rossiter MA. Benign occipital epilepsy of childhood: a family study. *J R Soc Med* 1990 Dec; 83: 804-5.
 87. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M, et al. Autosomal dominant Rolandia epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann Neurol* 1995 Oct; 38: 633-42.
 88. Valenti MP, Rudolf G, Carre S, et al. Language-induced epilepsy, acquired stuttering, and idiopathic generalized epilepsy: phenotypic study of one family. *Epilepsia* 2006 Apr; 47: 766-72.
 89. R. Chifari, A. Piazzini, K. Turner, R. et al. Reflex writing seizures in two siblings with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurol Scand* 2004 Mar; 109: 232.
 90. de Falco FA, Striano P, de Falco A, et al. Benign adult familial myoclonic epilepsy: genetic heterogeneity and allelism with ADCME. *Neurology* 2003 Apr 22; 60: 1381-5.
 91. de Falco FA, Majello L, Santangelo R, et al. Familial infantile myoclonic epilepsy: clinical features in a large kindred with autosomal recessive inheritance. *Epilepsia* 2001 Dec; 42: 1541-8.
 92. Stephani U, Tauer U, Koeleman B, et al. Genetics of Photosensitivity (Photoparoxysmal Response): A Review. *Epilepsia* 2004 Jan; 45 Suppl 1: 19-23.
 93. Jayalakshmi SS, Mohandas S, Sailaja S, et al. Clinical and electroencephalographic study of first-degree relatives and probands with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2006 Apr; 15: 177-83.
 94. Baykan B, Madia F, Bebek N, et al. Autosomal recessive idiopathic epilepsy in an inbred family from Turkey: identification of a putative locus on chromosome 9q32-33. *Epilepsia* 2004 May; 45: 479-87.
 95. Nakayama J, Arinami T. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Res* 2006 Aug; 70 Suppl 1: S190-8.
 96. Winawer MR, Shinnar S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families?. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 10: 24-30.
 97. Miller LL, Pellock JM, DeLorenzo RJ, et al. Univariate genetic analyses of epilepsy and seizures in a population-based twin study: the Virginia Twin Registry. *Genet Epidemiol* 1998; 15: 33-49.
 98. Briellmann RS, Jackson GD, Torn-Broers Y, et al. Causes of epilepsies: insights from discordant monozygous twins. *Ann Neurol* 2001 Jan; 49: 45-52.

99. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc* 1951 Jun 9; 146 (6): 529-36.
100. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, et al. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998 Apr; 43: 435-45.
101. Kjeldsen MJ, Corey LA, Solaas MH, et al. Genetic factors in seizures: a population-based study of 47,626 US, Norwegian and Danish twin pairs. *Twin Res Hum Genet* 2005 Apr; 8: 138-47.
102. Johnson MR, Milne RL, Torn-Broers Y, et al. A twin study of genetic influences on epilepsy outcome. *Twin Res* 2003 Apr; 6: 140-6.
103. Corey LA, Pellock JM, DeLorenzo RJ. Status epilepticus in a population-based Virginia twin sample. *Epilepsia* 2004 Feb; 45: 159-65.
104. Edwards SG, Hubbard V, Aylett S, et al. Concordance of primary generalised epilepsy and carbamazepine hypersensitivity in monozygotic twins. *Postgrad Med J* 1999 Nov; 75 (889): 680-1.
105. de Haan GJ, Trenite DK, Stroink H, et al. Monozygous twin brothers discordant for photosensitive epilepsy: first report of possible visual priming in humans. *Epilepsia* 2005 Sep; 46: 1545-9.
106. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, et al. Twin birth is not a risk factor for seizures. *Neurology* 1993 Dec; 43: 2515-9.
107. Ottman R, Annegers JF, Risch N, et al. Relations of genetic and environmental factors in the etiology of epilepsy. *Ann Neurol* 1996 Apr; 39: 442-9.
108. Zarrelli MM, Beghi E, Rocca WA, et al. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984. *Epilepsia* 1999 Dec; 40: 1708-14.
109. Ottman R, Hauser WA, Barker-Cummings C, et al. Segregation analysis of cryptogenic epilepsy and an empirical test of the validity of the results. *Am J Hum Genet* 1997 Mar; 60: 667-75.
110. Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, et al. Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. *Am J Hum Genet* 1988 Sep; 43: 257-64.
111. Doose H, Neubauer BA. Preponderance of female sex in the transmission of seizure liability in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res* 2001 Feb; 43: 103-14.
112. Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, et al. Seizure risk in offspring of parents with generalized versus partial epilepsy. *Epilepsia* 1989 Mar-Apr; 30: 157-61.
113. Doose H, Castiglione E, Waltz S. Parental generalized EEG alpha activity predisposes to spike wave discharges in offspring. *Hum Genet* 1995 Dec; 96: 695-704.
114. Jayalakshmi SS, Mohandas S, Sailaja S. Clinical and electroencephalographic study of first-degree relatives and probands with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2006 Apr; 15: 177-83.
115. Marini C, Harvey AS, Pelekanos JT, et al. Epilepsy in offspring of whom both parents have idiopathic generalized epilepsy: biparental inheritance. *Epilepsia* 2003 Sep; 44: 1250-4.
116. Ottman R. Analysis of genetically complex epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 10: 7-14.
117. Tan NC, Mulley JC, Berkovic SF. Genetic association studies in epilepsy: "the truth is out there". *Epilepsia* 2004 Nov; 45: 1429-42.

- - - -

*Time past and time future
What might have been and what has been
Point to one end, which is always present.*

Tiempo pasado y tiempo futuro
Lo que pudo ser y lo que fue
Apuntan a un solo fin, el presente.

T.S. Eliott (1888-1965)