

# Factores genéticos asociados a la epilepsia del lóbulo temporal

I. Herrera-Peco<sup>a</sup>, V. Fernández-Millares<sup>c</sup>, J. Pastor<sup>b</sup>,  
V. Hernando-Requejo<sup>d</sup>, R.G. Sola<sup>a</sup>, C. Alonso-Cerezo<sup>c</sup>

## FACTORES GENÉTICOS ASOCIADOS A LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

**Resumen.** Introducción. La epilepsia es uno de los mayores trastornos neurológicos y afecta a alrededor del 0,5-2% de la población mundial. Se caracteriza por la aparición de crisis espontáneas y recurrentes. Se considera a la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) como un síndrome adquirido multifactorial, que aparece como un efecto secundario a diferentes lesiones. Los avances realizados en biología molecular han facilitado la detección de numerosas alteraciones en genética molecular que pueden tener un efecto patógeno en las ELT. Recientemente, numerosos autores muestran evidencias de la existencia de componentes genéticos como origen de algunos tipos de ELT. Desarrollo. Se plantea como objetivo revisar las mutaciones y los polimorfismos relacionados con la epilepsia del lóbulo temporal que se han descrito en la literatura científica y su contribución a la fisiopatología de la epileptogénesis. Se revisan los genes *LGII*, de la interleucina-1beta, de la prodinorfina, *PRNP*, el que codifica para el receptor *GABA<sub>B</sub>* tipo 1, *SCN1A*, *SCN1B*, *KCNA1*, *KCND2* y *ApoE*. Conclusión. La ELT es una enfermedad compleja que puede depender tanto de la predisposición genética como de otros factores que contribuyen a su desarrollo. Es necesario realizar estudios funcionales para poder correlacionar su base molecular y su desarrollo. [REV NEUROL 2009; 49: 541-6]

**Palabras clave.** Canales iónicos. Epilepsia del lóbulo temporal. Genética molecular. Mutaciones. Polimorfismos.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuente en humanos. Afecta al 0,5-2% de la población mundial [1] y se caracteriza por la aparición de una descarga sincrónica y excesiva de un grupo de neuronas que se evidencia como crisis espontáneas y recurrentes que pueden cursar con signos y síntomas motores, sensoriales, cognitivos, psíquicos e incluso autónomos [2, 3]. Se considera que el 40% de las epilepsias tiene un origen genético [4], y que el 20-30% de todos los pacientes diagnosticados como epilépticos son farmacorresistentes [5]. En este tipo de pacientes, la resección quirúrgica del foco epiléptico, cuando es posible, representa una opción terapéutica aconsejable [6,7].

De acuerdo con la Liga Internacional Contra la Epilepsia –ILAE (1981)– [8], las epilepsias pueden clasificarse por su etiología en: idiopáticas o sin causa subyacente, criptogénicas o de etiología desconocida, y sintomáticas o secundarias a malformaciones, tumores, infecciones, etc. Por otro lado, y dependiendo de su origen, se dividirán en parciales o focales, cuando su origen se encuentra en una región acotada de la corteza cerebral a veces denominada foco, o generalizadas, cuando su origen se localiza en toda o gran parte de la corteza cerebral y, por tanto, el lugar específico de inicio no puede ser identificado. En la actualidad, se considera que existe una relación importante entre los factores genéticos y las epilepsias de tipo idiopático [9].

Aceptado tras revisión externa: 03.06.09.

<sup>a</sup>Servicio de Neurocirugía. <sup>b</sup>Servicio de Neurofisiología Clínica. Unidad de Cirugía de la Epilepsia y Trastornos Funcionales. <sup>c</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Unidad de Genética. Hospital Universitario La Princesa. Universidad Autónoma de Madrid. <sup>d</sup>Servicio de Neurología. Hospital de Madrid Norte Sanchinarro. Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Concepción Alonso Cerezo. Servicio de Análisis Clínicos. Unidad de Genética. Hospital Universitario La Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid. Fax: +34 915 202 217. E-mail: calonsoc.hipr@salud.madrid.org

© 2009, REVISTA DE NEUROLOGÍA

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) se considera un síndrome adquirido multifactorial, que se asocia con lesiones como la esclerosis hipocámpal, tumores, traumatismos, malformaciones vasculares [10], plasticidad neuronal o excitabilidad celular anómala [11]. Recientemente, numerosos autores han mostrado evidencias de la existencia de componentes genéticos como origen de algunos tipos de ELT [12,13]. Los tipos de ELT pueden clasificarse en función del área afectada en: primero, ELT mesial con esclerosis del hipocampo (ELT-HS<sup>+</sup>), que se caracteriza por la pérdida de neuronas del hipocampo en las zonas de CA1, giro dentado e hilus [14]; segundo, ELT mesial sin esclerosis del hipocampo (ELT-HS<sup>-</sup>); tercero, ELT focal lateral, caracterizada por trastornos del lenguaje, alucinaciones auditivas complejas, etc.; por último, ELT familiar autosómica dominante, que se caracteriza por auras auditivas y crisis tonoclonicas [15].

La ELT es el tipo de epilepsia que con mayor probabilidad se asocia con la farmacorresistencia [16]. Ésta se define como la ausencia de control de las crisis tras el uso de fármacos antiepilépticos adecuados en un período de 12 a 24 meses [17], y se considera un fenómeno multifactorial, que se ha intentado explicar por alteraciones en los transportadores multifármacos dependientes del adenín trifosfato, en concreto alteraciones en el transportador ABCB1 [18], alteraciones en los transportadores de glutamato [19] y alteraciones en canales iónicos [16].

En los últimos años, se han identificado diversos polimorfismos relacionados con la ELT, como el gen *LGII*, *leucine-rich glioma inactivated*, que se ha identificado en la epilepsia del lóbulo temporal lateral de tipo familiar [20], los polimorfismos en el gen de la interleucina-1β o las mutaciones en el gen de la prodinorfina [21,22]. Se han descrito otras alteraciones genéticas en receptores de *GABA<sub>B</sub>* tipo 1 [22-24], en genes que codifican los canales iónicos de Na<sup>+</sup> (*SCN1A* y *SCN1B*) [25,26], y en diferentes tipos de canales de K<sup>+</sup> voltajedependientes (*KCNA1* y *KCND2*) [27,28] (Tabla).

En el presente trabajo se revisan las mutaciones y polimorfismos relacionados con la ELT descritos y su contribución a la fisiopatología de la epileptogénesis. Se excluye la revisión de los polimorfismos relacionados con la farmacogenética de las epilepsias.

### CANALES DE SODIO

Los canales de sodio son canales iónicos dependientes del voltaje esenciales para la generación y propagación de los potenciales de acción [29]. Estos canales están formados por complejos heteroméricos integrados por una subunidad  $\alpha$  glucosilada que forma un poro central y dos subunidades  $\beta$  auxiliares [30].

Existen nueve genes que codifican las subunidades  $\alpha$  de los canales de sodio dependientes del voltaje, y cuatro tipos de ellos se expresan preferentemente en neuronas: *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN3A* y *SCN8A* [4]. Las mutaciones en el gen *SCN1A* (2q23-24)

–*Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) 182389–

se relacionan con la aparición de ELT asociada a crisis febriles simples [32]. Es una mutación sin sentido (M145T) que altera la expresión del primer segmento transmembrana del dominio I de la subunidad a tipo I del canal de sodio dependiente del voltaje [26] y provoca una alteración en la capacidad de apertura de los canales, lo que podría explicar su relación con la aparición de ELT. En estudios realizados con pacientes del sur de Italia pertenecientes a la misma familia y que han desarrollado ELT, se ha observado un fenotipo homogéneo de crisis febriles simples asociadas con la ELT en los individuos que presentan la mutación M145T en el gen *SCN1A* [26], diferenciándose así de las epilepsias generalizadas relacionadas con crisis febriles [26].

En cuanto a las subunidades  $\beta$ , encontramos cuatro subunidades: *SCN1B*, *SCN2B*, *SCN3B* y *SCN4B* [31,32]. El gen *SCN1B* (19q13.1) (OMIM 600235) parece tener más relación con la aparición de ELT [26]. Existe una mutación sin sentido que provoca un polimorfismo de un único nucleótido (SNP) en la posición 121 (C121W) y resulta una sustitución de tritófano por cisteína [33]. Este polimorfismo provoca una ruptura del puente disulfuro en el dominio extracelular de la proteína, que impide la cinética normal de apertura-cierre de los canales [25]. Estudios funcionales realizados en mamíferos muestran que la mutación C121W provoca una redistribución de los canales de sodio en el cerebro que puede desembocar en un incremento de la excitabilidad y, por tanto, aumentar la tendencia a sufrir crisis [33]. El análisis de seis familias procedentes de Australia mos-

**Tabla.** Relación de genes que han sido estudiados por su posible implicación en la epilepsia del lóbulo temporal.

Gen	Producto del gen	Locus	Sustitución	Tipo de ELT	Referencia
<i>SCN1A</i>	Subunidad $\alpha_1$ canal de sodio	2q23-24	M145T	ELT asociada a fiebre	Mantegazza et al, 2005
<i>SCN1B</i>	Subunidad $\beta_1$ canal de sodio	19q13.1	C121W	ELT mesial	Colosimo et al, 2007
<i>KCNA1</i>	Canal Kv1.1	12p13	T226K	ADLTE (en relación con el gen <i>LG11</i> ) Epilepsia asociada a EA1	Wenzel et al, 2007 Diani et al, 2008
<i>KCND2</i>	Canal Kv4.2	7q31	Deleción 44 aa extremo C-terminal	ELT	Singh et al, 2006
<i>GABBR1</i>	Subunidad 1 del receptor GABA $\beta$	6p21.3	G489S	ADLTE (en relación con el gen <i>LG11</i> )	Bovo et al, 2008
<i>LG11</i>	Proteína LG11 o epitempina	10:95.51-95.55	C46R	ADLTE	Gu et al, 2002
<i>PDYN</i>	Prodinorfina	20pter-p12.2	Polimorfismo funcional de repetición en el promotor	ELT	Stogman et al, 2002
<i>IL1<math>\beta</math></i>	Interleucina-1 $\beta$	2q13-21	C511T	ELT-HS $^+$	Kanemoto et al, 2003
<i>ApoE4</i>	Apolipoproteína E	20p27-30		ELT	Briellmann et al, 2000
<i>PrnP</i>	Proteína prión	19q13.2	M129V	ELT-HS $^+$ ELT mesial	Baulac et al, 2004 Labate et al, 2006

ADLTE: epilepsia temporal lateral autosómica dominante; EA1: ataxia episódica tipo 1; ELT: epilepsia del lóbulo temporal; ELT-HS $^+$ : epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo; ELT mesial: epilepsia del lóbulo temporal mesial; GABA $\beta$ : ácido  $\gamma$ -aminobutírico del tipo B.

tró que la mutación C121W estaba presente sólo en cuatro familias, y de éstas sólo presentaban ELT cinco individuos [25].

Por los resultados publicados, parece que la presencia de la mutación C121W no es en sí misma un marcador genético determinante en la aparición de ELT, aunque sí es posible que lo facilite.

### CANALES DE POTASIO

Los canales de potasio operados por voltaje (canales Kv) son muy importantes en la regulación de la excitabilidad neuronal. Su activación permite la repolarización de la membrana plasmática y estabiliza su potencial de membrana [29]. Una neurona expresa múltiples tipos de canales de K $^+$ , que realizan varias actividades durante la señalización celular [34]. El gen *KCNA1* (12p13) (OMIM 176260), que codifica la subunidad a tipo I del canal de potasio operado por voltaje (Kv1.1), está relacionado con la ataxia episódica de tipo 1. Existe una transversión en el gen (c.676C>A) que resulta en una sustitución en el codón 226, que cambia lisina por treonina (T226K) [35].

Se han identificado mutaciones de este gen en casos clínicos y se observa una hiperexcitabilidad y epileptogénesis en el cerebro humano [36,37]. En modelos animales de ratones *knockout* se ha demostrado que la deleción del gen *KCNA1* induce crisis espontáneas frecuentes [38]. En estos ratones *knockout*, se observa una serie de cambios patológicos típicamente asociados a ELT en humanos, como esclerosis hipocampal y astrogliosis re-

activa [36]. Existen estudios que relacionan de forma significativa la epilepsia del lóbulo temporal lateral familiar a las mutaciones en el gen *KCNA1* [36]. Aunque, por otro lado, existen resultados recientes donde no se observa una relación significativa entre el gen *KCNA1* y la epilepsia temporal lateral autosómica dominante (ADLTE) [27].

Otro gen que codifica canales de potasio operados por voltaje y que está asociado a la disminución de las corrientes A ( $I_A$ ) en la ELT es el *KCND2* (7q31) (OMIM 605410) [39]. Este gen codifica la subunidad  $\alpha$  formadora del poro del canal Kv4.2 y pertenece a la subfamilia Shal, mediante las  $I_A$ , que tienen un papel muy importante en la fase de repolarización del potencial de acción al producir una inactivación rápida de los canales [12,40]. En experimentos realizados en cultivos primarios de células procedentes de pacientes japoneses, se observa una disminución en la densidad de la corriente y altera la  $I_A$  de inhibición en las células que presentan los canales Kv4.2 con la mutación c.2723\_2727delAACT (Kv4.2-N587fsX1). Esta mutación origina la aparición de un codón de terminación prematura que produce una proteína de canal (Kv4.2) truncada por la pérdida de 44 aminoácidos en el extremo C-terminal [12]. Aunque parece existir una relación directa entre la mutación y la aparición de ELT, es necesario realizar más estudios que corroboren dichas conclusiones [12].

## RECEPTORES GABA

El ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central. Su acción está mediada a través de los receptores GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub> [41]. La reducción de la neurotransmisión inhibitoria ha sido propuesta como un factor importante en la epileptogénesis. En este sentido, un candidato destacado es el gen *GABBR1* (6p21.3) (OMIM 603540), que codifica la subunidad del receptor GABA<sub>B</sub> tipo 1 [24,42]. El gen *GABBR1* muestra un polimorfismo de un único nucleótido (c.1465G>A) en el exón 7, que se traduce en una sustitución de aminoácidos en la posición 489 (Gly489Ser) y produce una proteína con su dominio N-terminal alterado [22, 24,41]. Este polimorfismo se asocia con la ELT en un estudio realizado en pacientes del sur de Italia [42]. Sin embargo, otros grupos han intentado infructuosamente replicar los datos que llevaron a esa conclusión tanto con pacientes procedentes de otros países [24,41] como de Italia [22]. Quizás la aparición del SNP c.1495G>A no produzca por sí misma la aparición de crisis, pero facilite la aparición de la ELT.

## GEN *LGII*

El gen *LGII* (10q22-24) (OMIM 604619) se expresa principalmente en el tejido cerebral tanto de humanos como de ratones [27,22]. Se identifica por vez primera en gliomas [43]. Este gen codifica una proteína llamada LGI1 o epitempina, y se observan dos posibles formas celulares: anclada a la membrana plasmática [20] o bien secretada [22]. Aunque no se conoce bien su función, se cree que la proteína LGI1 está asociada al canal de potasio de inactivación rápida (Kv1) formado por las subunidades Kv1.1, Kv1.4 y Kv1.5. Se sugiere que esta proteína actúa como una nueva subunidad de los canales de potasio Kv1 que se encuentran a nivel presináptico, alterando su correcto funcionamiento [27], y de este modo podría provocar actividad epiléptica. Por otro lado, la proteína LGI1 también se encuentra asociada

a la proteína ADAM22, que es una proteína transmembrana de tipo I expresada en la superficie celular [15]. De esa asociación resulta que la proteína LGI1 se une a los canales de glutamato tipo AMPA, mediando de ese modo transmisión sináptica [43,44]. Esto puede considerarse como un medio de control de la secreción de vesículas a la hendidura sináptica, y su mal funcionamiento podría desencadenar crisis [45].

Se han asociado mutaciones en el gen con la epilepsia del tipo ADLTE [4,20]. Sin embargo, estudios recientes realizados en familias noruegas que presentan ADLTE muestran la existencia de un SNP en el gen *LGII*, que produce una sustitución en la posición 46 (C46R) [20]. La penetrancia del gen *LGII* en familias donde está presente la ADLTE se estima en un 54% (35-73%) [15,22,46], lo que sugiere una heterogeneidad genética, al existir casos de ADLTE que no presentan mutaciones en *LGII* [15,27]. Quizás la aparición de mutaciones en *LGII* no produzca por sí misma una aparición de las crisis, pero es probable que pueda ser un elemento que facilite la aparición de dichas crisis [22], si existe algún factor lesivo, como tumores, traumatismos, malformaciones vasculares, etc. [10].

## GEN DE LA PRODINORFINA (*PDYN*)

El gen de la prodinorfina o *PDYN* (20pter-p12.2) [45] (OMIM 131340) codifica el polipéptido prodinorfina, que es el precursor de las proteínas pertenecientes al grupo de los opioides endógenos, las neoendorfinas  $\alpha$  y  $\beta$  y las dinorfinas A y B [44]. Las dinorfinas se expresan sobre todo en el hipocampo en respuesta a descargas epilépticas focales, donde desempeñan un papel anticonvulsivo [22,44].

Existe un polimorfismo funcional en la región promotora del gen *PDYN* que desencadena una alteración en la repetición de los tripletes, de tal modo que se realizan un menor número de repeticiones (L). Parece que existe una relación entre la ELT y las repeticiones L. La baja expresión de L alelos (una o dos repeticiones) del promotor *PDYN* confiere un mayor riesgo de epilepsia del lóbulo temporal en pacientes con historia familiar de convulsiones. Independientemente de los antecedentes familiares, la L en homocigosis muestra un mayor riesgo de convulsiones secundariamente generalizadas y de estado de mal epiléptico [44]. Sin embargo, otros autores han encontrado resultados no concluyentes [22,47,48]. La expresión baja de esta proteína conlleva una menor protección frente a descargas epilépticas focales, y se considera que el polimorfismo con bajos niveles de expresión no es un marcador genético para la ELT, aunque sí podría considerarse como un elemento que facilite la aparición o propagación de las crisis [44].

## GEN DE LA APOLIPOPROTEÍNA E (*ApoE*)

El gen *ApoE* (19q13.2) (OMIM 107741) codifica la proteína apolipoproteína E. Es una proteína plasmática de 299 aminoácidos y una masa de 34kDa que se produce en el hígado, cerebro, piel y macrófagos. Su función metabólica principal consiste en transportar lípidos de un tejido a otros [49]. En el sistema nervioso, los astrocitos y la microglía son los principales productores de apolipoproteína E, mientras que muchas neuronas tienden a expresar los receptores de la apolipoproteína E [50]. Existen tres isoformas (E2, E3 y E4) que son productos de tres alelos ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  y  $\epsilon 4$ ), donde el más común es el alelo  $\epsilon 3$ , y los alelos  $\epsilon 2$  y  $\epsilon 4$  dan proteínas con menor grado de funcio-

nalidad [49, 51]. Los portadores del alelo  $\epsilon 4$  tienen mayor riesgo de enfermedades coronarias [49] y neurológicas, como las enfermedades de Alzheimer [48,51] y de Parkinson [52] y la ELT [53].

Existen estudios que sugieren la existencia de una asociación entre la aparición de la ELT y la presencia del alelo  $\epsilon 4$ , tanto en pacientes australianos [53], como asiáticos [54]. El gen *ApoE* también se estudia en relación con los procesos de aprendizaje verbal y memoria en pacientes con ELT farmacorresistente. Se han obtenido resultados que muestran una relación directa entre la presencia del alelo  $\epsilon 4$  y la aparición de crisis y de una disminución en la capacidad cognitiva y de memoria [55]. Dicho efecto podría estar asociado a la capacidad del alelo  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína E de promover la acumulación intracerebral del péptido  $\beta$ -amiloide [55].

### GEN DE LA INTERLEUCINA-1 $\beta$ (*IL-1 $\beta$* )

Otro gen que se ha sugerido que esté asociado con la ELT y la esclerosis del hipocampo es el gen *IL-1 $\beta$*  (2q13-21) (OMIM 147720) [21,44,56,57]. Existe un SNP que consiste en una transición C>T en la posición -511 de la región promotora del gen *IL-1 $\beta$*  [56,57]. La hipótesis por la cual se describe la relación de este gen *IL-1 $\beta$*  con la ELT se basa en la acción de la proteína IL-1 $\beta$  como una citocina proinflamatoria y el incremento de expresión que ocurre durante episodios febriles. Parece que la sobreexpresión de IL-1 $\beta$  contribuye al daño en el hipocampo en pacientes con ELT [21,58].

Estudios realizados en ancestros de pacientes europeos [58] y chinos [57] no han confirmado la asociación entre el polimorfismo genético IL-1 $\beta$ -511T y una predisposición genética para el desarrollo de ELT-HS<sup>+</sup>. Por el contrario, en estudios realizados en población japonesa [56], se observa la existencia de una asociación entre el polimorfismo genético IL-1 $\beta$ -511T y una predisposición genética para el desarrollo de ELT-HS<sup>+</sup>.

### GEN DE LA PROTEÍNA PRIÓN (*PrnP*)

La asociación de los polimorfismos en el gen *PrnP* (20p27-30) (OMIM 176640) a distintos tipos de epilepsia focal fue propuesta por Walz et al en 1999 [59], quienes observaron la existencia de un SNP donde en la posición 385 se pasa de adenina a guanina, y la metionina se reemplaza por valina en el codón 129 (M129V) [60].

El gen *PrnP* codifica la proteína prión (PrP), que es una glucoproteína unida a la membrana mediante la molécula de glicosil fosfatidil inositol. Se expresa predominantemente en neuronas durante toda la vida adulta [61]. La función de la PrP no está muy definida, pero parece estar relacionada con la protección al estrés oxidativo [60,62], adhesión celular, diferenciación celular, mantenimiento y transducción de señal [60]. Estas funciones pueden verse alteradas cuando la proteína se expresa de forma anómala, lo cual explicaría la relación de esta proteína con la ELT-HS<sup>+</sup> [21,63]. Sin embargo, otros autores han observado que en mujeres existe una asociación entre el polimorfismo M129V y un incremento de depósito de la proteína amiloide dentro del lóbulo temporal, relacionando así este polimorfismo con un incremento en la susceptibilidad a ELT mesial [60].

### CONCLUSIONES

La ELT es la más frecuente entre las epilepsias focales en adultos, lo que supone un gran consumo de recursos sanitarios. Se conocen numerosos datos sobre sus fisiopatología [64], aunque aún existen numerosas incógnitas de gran relevancia. No se conocen, por ejemplo, los procesos que conducen desde un cerebro normal a uno patológico. Recientemente, se han propuesto hipótesis sugestivas que implican la rotura de la barrera hematoencefálica y la activación de los astrocitos por medio de la albúmina [3]. A pesar de ello, es habitual en la práctica clínica encontrar pacientes en los que situaciones similares conducen a resultados completamente distintos. Esta diferencia en la susceptibilidad individual ante diferentes condiciones externas puede deberse a variaciones en la dotación génica dentro de la normalidad, es decir, a la existencia de polimorfismos génicos.

La variabilidad genética individual puede desempeñar, por tanto, un papel importante en el desarrollo de la ELT, probablemente junto con otros factores adquiridos y medioambientales. En estos últimos años se han descrito numerosos alelos relacionados con el desarrollo de la epilepsia, y la lista de genes candidatos se amplía en la actualidad. Esta implicación genética no significa que la enfermedad sea hereditaria, en el sentido mendeliano, sino que en la población, y aun dentro de una misma familia, existirán gradientes de susceptibilidad diferencial a la aparición y desarrollo de la epilepsia, como respuesta a diferentes situaciones de estrés (traumatismos, fiebre, infecciones del sistema nervioso central, etc.).

El conocimiento actual sugiere que la mayoría de tipos de ELT son clínica y genéticamente heterogéneos. Los factores heredados parecen sugerir una susceptibilidad genética a la ELT, pero, con alguna excepción, por sí solos no son capaces de provocar manifestaciones clínicas ni siguen patrones de herencia mendelianos clásicos. El grado de penetrancia genética puede depender en gran medida de otros genes que, junto con los factores ambientales, pueden contribuir al desarrollo y a la progresión de la epilepsia.

Estas consideraciones están muy lejos de implicar únicamente aspectos científicos o teóricos acerca de la epilepsia. De hecho, el conocimiento de patrón de polimorfismos asociados con la presencia potencial de crisis epilépticas tiene extraordinaria importancia en el plano diagnóstico y terapéutico. En efecto, un análisis precoz de la constitución de diferentes variantes genéticas de la normalidad podría permitir valorar el riesgo de desarrollar posteriormente crisis epilépticas ante una determinada situación patológica (p. ej., una primera crisis epiléptica con pruebas de imagen normales o crisis febriles en los niños) y definir, de este modo, la necesidad o no de instaurar un tratamiento con fármacos antiepilépticos. En este mismo sentido, un conocimiento más exhaustivo de las bases genéticas podría ayudar en la definición de la farmacorresistencia y en la identificación precoz de aquellos pacientes candidatos al tratamiento quirúrgico.

Se trata, por tanto, de un campo donde son más las incógnitas que las respuestas conocidas. Sin embargo, resulta evidente que desentrañar la participación de diferentes polimorfismos genéticos poblacionales en la aparición de crisis epilépticas resultará de extraordinaria importancia, no sólo para entender qué es la epilepsia, sino para permitir un tratamiento más racional e individualizado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hauser WA. Incidence and prevalence. In Engel J Jr, Pedley T, eds. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 47-57.
2. Serrano-Castro PJ, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo FM, Galán-Barranco JM, Moreno-Alegre V, Mercadé-Cerdá JM. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia para el diagnóstico y tratamiento del paciente con una primera crisis epiléptica en situaciones de urgencia. *Rev Neurol* 2009; 48: 39-50.
3. Herrera-Peco I, Sola RG, Osejo V, Wix-Ramos R, Pastor J. Participación de los astrocitos activados mediante albúmina en la epileptogénesis. *Rev Neurol* 2008; 47: 582-7.
4. Turnbull J, Lohi H, Kearney JA, Rouleau GA, Delgado-Escueta AV, Meisler MH, et al. Sacred disease secrets revealed: the genetics of human epilepsy. *Human Mol Gen* 2005; 14: 2491-500.
5. Alving J. What is intractable epilepsy? In Johannessen G, Sillanpää T, eds. *Intractable epilepsy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing; 1991. p. 1-12.
6. Sola RG, Hernando V, Pastor J, Navarrete EG, De Felipe J, Alijarte MT, et al. Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal. Exploración con electrodos del foramen oval y resultados quirúrgicos. *Rev Neurol* 2005; 41: 4-16.
7. Pastor J, Hernando-Requejo V, Domínguez-Gadea L, De Llano I, Meilán-Paz ML, Martínez-Chacón JL, et al. Impacto de la experiencia sobre los resultados quirúrgicos en la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2005; 41: 709-16.
8. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
9. Fernández-Millares V, Alonso-Cerezo C, Pastor-Gómez J, Herrera-Peco I, Hernando-Requejo V, Sola RG. Actualización sobre las bases genéticas de la epilepsia y consejo genético. In AEBM, ed. *Taller del Laboratorio Clínico*. Madrid: AEBM; 2009. p. 200-19.
10. Vadlamudi L, Scheffer IE, Berkovic SF. Genetic of temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1359-61.
11. Pastor J, Sola RG. Utility of foramen ovale electrodes in temporal lobe epilepsy surgery. *Res Adv Epilepsy* 2008; 1: 1-9.
12. Cavalleri GL, Lynch JM, Depondt C, Burley MW, Wood NW, Sisodiya SM, et al. Failure to replicate previously reported genetic associations with sporadic temporal lobe epilepsy: where to from here? *Brain* 2005; 128: 1832-40.
13. Engel Jr J. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001; 7: 340-52.
14. Lee TS, Mane S, Eid T, Zhao H, Lin A, Guan Z, et al. Gene expression in temporal lobe epilepsy is consistent with increased release of glutamate by astrocytes. *Mol Med* 2007; 13: 1-13.
15. Chabrol E, Gourfinkel-An I, Scheffer IE, Picard F, Couarch P, Berkovic SF, et al. Absence of mutations in the LGII receptor ADAM22 gene in autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Epilepsy Res* 2007; 76: 41-8.
16. Löscher W, Schmidt D. New horizons in the development of antiepileptic drugs: the search for new targets. *Epilepsy Res* 2004; 60: 77-159.
17. Hernando-Requejo V. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia del lóbulo temporal: resultados clínicos y capacidad lateralizadora y localizadora de las pruebas complementarias del estudio prequirúrgico [tesis doctoral]. URL: <http://www.neurorgs.com/inv/pdf/tesisVHR.pdf>. [10.02.2009].
18. Mosyagin I, Runge U, Schroeder HW, Dazert E, Vogelgesang S, Siegmund W, et al. Association of ABCB1 genetic variants 3435C>T and 2677G>T to ABCB1 mRNA and protein expression in brain tissue from refractory epilepsy patients. *Epilepsia* 2008; 49: 1555-61.
19. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Köhling R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog Neurobiol* 2005; 77: 166-200.
20. Gu W, Brodtkorb E, Steinlein OK. LGII is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. *Ann Neurol* 2002; 52: 364-7.
21. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, LeGuern E, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 421-30.
22. Bovo G, Diani E, Bisulli F, Di Bonaventura C, Striano P, Gambardella A, et al. Analysis of LGII promoter sequence, PDYN and GABBR1 polymorphisms in sporadic and familial lateral temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett* 2008; 436: 23-6.
23. Walz R, Castro RM, Velasco TR. Surgical outcome in mesial temporal sclerosis correlates with prion protein gene variant. *Neurology* 2003; 61: 1204-10.
24. Salzmann A, Moulard B, Crespel A, Baldy-Moulinier M, Buresi C, Malafosse A. GABA<sub>B</sub> receptor 1 polymorphism (G1465A) and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 931-3.
25. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, Dibbens LM, Turner SJ, Zielinski MA, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain* 2007; 130: 100-9.
26. Colosimo E, Gambardella A, Mantegazza M, Labate A, Rusconi R, Schiavon E, et al. Electroclinical features of a family with simple febrile seizures and temporal lobe epilepsy associated with SCN1A loss-of-function mutation. *Epilepsia* 2007; 48: 1691-6.
27. Diani E, Di Bonaventura C, Mecarelli O, Gambardella A, Elia M, Bovo G, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: absence of mutations in ADAM22 and Kv1 channel genes encoding LGII-associated proteins. *Epilepsy Res* 2008; 80: 1-8.
28. Singh B, Ogiwara I, Kaneda M, Tokonami N, Mazaki E, Baba K, et al. A Kv4.2 truncation mutation in a patient with temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2006; 24: 245-53.
29. Pastor J. Fundamentos biofísicos de la actividad neuronal. *Rev Neurol* 2000; 30: 741-55.
30. Isom LL. The role of sodium channels in cell adhesion. *Front Biosci* 2002; 7: 12-23.
31. Yu FH, Westenbroek RE, Silos-Santiago I, McCormick KA, Lawson D, Ge P, et al. Sodium channel beta4, a new disulfide-linked auxiliary subunit with similarity to beta2. *J Neurosci* 2003; 23: 7577-85.
32. Meadows LS, Malhotra J, Loukas A, Thyagarajan V, Kazen-Gillespie KA, Koopman MC, et al. Functional and biochemical analysis of a sodium channel beta1 subunit mutation responsible for generalized epilepsy with febrile seizures plus type 1. *J Neurosci* 2002; 22: 10699-709.
33. Yuan LL, Chen X. Diversity of potassium channels in neuronal dendrites. *Prog Neurobiol* 2006; 78: 374-89.
34. Chen H, Von Hehn C, Kaczmarek LK, Ment LR, Pober BR, Hisama FM. Functional analysis of a novel potassium channel (KCNA1) mutation in hereditary myokymia. *Neurogenetics*. 2007; 8: 131-5.
35. Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A, De Silva R, Tolmie J, Wood NW, et al. A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain* 1999; 122: 817-25.
36. Eunson LH, Rea R, Zuberi SM, Youroukos S, Panayiotopoulos CP, Liguori R, et al. Clinical, genetic, and expression studies of mutations in the potassium channel gene KCNA1 reveal new phenotypic variability. *Ann Neurol* 2000; 48: 647-56.
37. Rho JM, Szot P, Tempel BL, Schwartzkroin PA. Developmental seizure susceptibility of kv1.1 potassium channel knockout mice. *Dev Neurosci* 1999; 21: 320-7.
38. Schulte U, Thumfart JO, Klocker N, Sailer CA, Bidl W, Biniossek M, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron* 2006; 49: 697-706.
39. Gutman GA, Chandy KG, Grissmer S, Lazdunski M, McKinnon D, Pardo LA, et al. International Union of Pharmacology. LIII. Nomenclature and molecular relationships of voltage-gated potassium channels. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 473-508.
40. Ma S, Abou-Khalil B, Sutcliffe JS, Haines JL, Hedera P. The GABBR1 locus and the G1465A variant is not associated with temporal lobe epilepsy preceded by febrile seizures. *BMC Med Genet* 2005; 6: 13.
41. Gambardella A, Manna I, Labate A, Chifari R, La Russa A, Serra P, et al. GABA<sub>B</sub> receptor I polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 560-3.
42. Stogmann E, Zimprich A, Baumgartner C, Aull-Watschinger S, Hollt V, Zimprich F. A functional polymorphism in the prodynorphin gene promoter is associated with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 51: 260-3.
43. Chernova OB, Somerville RP, Cowell JK. A novel gene LGII, from 10q24 is rearranged and downregulated in malignant brain tumors. *Oncogene* 1998; 17: 2873-81.
44. Kauffman MA, Consalvo D, González-Morón D, Kochen S. Asociación entre alelos transcripcionalmente deficientes del gen de la prodinorfina y el desarrollo de epilepsia del lóbulo temporal. *Revista Neurológica Argentina* 2007; 32: 40-6.
45. Litt M, Buroker NE, Kondoleon S, Douglass J, Liston D, Sheehy R, et al. Chromosomal localization of the human proenkephalin and prodynorphin genes. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 327-34.
46. Ottman R, Winawer MR, Kalachikov S, Barker-Cummings C, Gilliam TC, Pedley TA, et al. LGII mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology* 2004; 62: 1120-6.
47. Tilgen N, Rebstock J, Horvath S, Propping P, Elger CE, Heils A. Prodynorphin gene promoter polymorphism and temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 53: 280-2.
48. Salzmann A, Perroud N, Crespel A, Lamercy C, Malafosse A. Candidate genes for temporal lobe epilepsy: a replication study. *Neurol Sci* 2008; 29: 397-403.
49. Wohlin M, Sundström J, Lannfelt L, Axelsson T, Syvänen AC, Andrén

- B, et al. Apolipoprotein E epsilon4 genotype is independently associated with increased intima-media thickness in a recessive pattern. *Lipids* 2007; 42: 451-6.
50. Sporis D, Sertic J, Henigsberg N, Mahovic D, Bogdanovic N, Babic T. Association of refractory complex partial seizures with a polymorphism of ApoE genotype. *J Cell Mol Med* 2005; 9: 698-703.
  51. De Blasi S, Montesanto A, Martino C, Dato S, De Rango F, Bruni AC, et al. APOE polymorphism affects episodic memory among non demented elderly subjects. *Exp Gerontol* 2009; 44: 224-7.
  52. Li YJ, Hauser MA, Scott WK, Martin ER, Booze MW, Qin XJ, et al. Apolipoprotein E controls the risk and age at onset of Parkinson disease. *Neurology* 2004; 62: 2005-9.
  53. Briellmann RJ, Torn-Broers Y, Busuttill BE, Major BJ, Kalnins RM, Olsen M, et al. APOE epsilon4 genotype is associated with an earlier onset of chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 435-7.
  54. Kumar A, Tripathi M, Pandey RM, Ramakrishnan L, Srinivas M, Luthra K. Apolipoprotein E in temporal lobe epilepsy: a case-control study. *Dis Markers* 2006; 22: 335-42.
  55. Gambardella A, Aguglia U, Chifari R, Labate A, Manna I, Serra P, et al. ApoE epsilon4 allele and disease duration affect verbal learning in mild temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 110-7.
  56. Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, Kumaki T, Tomohiro O, Kaji R, et al. Increased frequency of interleukin-1beta-511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia* 2003; 44: 796-9.
  57. Jin L, Jia Y, Zhang B, Xu Q, Fan Y, Wu L, et al. Association analysis of a polymorphism of interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) gene with temporal lobe epilepsy in a Chinese population. *Epilepsia* 2003; 44: 1306-9.
  58. Buono RJ, Ferraro TN, O'Connor MJ, Sperling MR, Ryan SG, Scattergood T, et al. Lack of association between an interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) gene variation and refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 782-4.
  59. Walz R, Amaral OB, Rockenbach IC, Roesler R, Izquierdo I, Cavaleiro EA, et al. Increased sensitivity to seizures in mice lacking cellular prion protein. *Epilepsia* 1999; 40: 1679-82.
  60. Labate A, Manna I, Gambardella A, Le Piane E, La Russa A, Condino F, et al. Association between the M129V variant allele of PRNP gene and mild temporal lobe epilepsy in women. *Neurosci Lett* 2007; 421: 1-4.
  61. Herms J, Tings T, Gall S, Madlung A, Giese A, Siebert H, et al. Evidence of presynaptic location and function of the prion protein. *J Neurosci* 1999; 19: 8866-75.
  62. Aguzzi A, Weissmann C. Prion research: the next frontiers. *Nature* 1997; 389: 795-8.
  63. Walz R, Castro RM, Velasco TR, Carlotti CR Jr, Sakamoto AC, Brentani RR, et al. Cellular prion protein: implications in seizures and epilepsy. *Cell Mol Neurobiol* 2002; 22: 249-57.
  64. Pastor J, Uzcátegui YG, Gal-Iglesias B, Ortega GJ, Sola RG, Menéndez de la Prida L. Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales. *Rev Neurol* 2006; 42: 663-73.

#### GENETICS COMPONENTS IN PATIENTS WITH TEMPORAL LOBE EPILEPSY

**Summary.** Introduction. *Epilepsy is one of the major neurological disorders characterized by spontaneous and recurrent seizures. Traditionally temporal lobe epilepsy (TLE) was considered as a multifactorial syndrome due to environmental factors. Advances in molecular biology have facilitated the detection of many genetic alterations that may have a pathogenic effect in ELT. Recently, many authors show evidence about the existence of genetic components as the source of some types of ELT.* Development. *This review aims to provide an overview of mutations and polymorphisms associated with temporal lobe epilepsy, which have been described in scientific literature and its contribution to the pathophysiology of epileptogenesis. We have reviewed the following genes; LGI1, PDYN (prodynorphin), interleucine 1beta, PRPN (prion protein), ApoE (apolipoprotein E), GABBR1, SCN1A, SCN1B, KCNA1, KCND2.* Conclusion. *The ELT is a complex disease and its development could depend on either genetics factors or other factors. Functional studies are necessary in order to correlate its molecular basis and their development.* [REV NEUROL 2009; 49: 541-6]

**Key words.** *Ionic channels. Molecular genetic. Mutations. Polymorphisms. Temporal lobe epilepsy.*