

Γενετική βάση καλοήθους εστιακής επιληψίας με κεντροκροταφικές αιχμές (Ρολάνδειος επιληψία)

Γκαμπέτα Αναστασία, Παύλου Ευάγγελος.
Β' Παιδιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ»

Περίληψη

Η καλοήθης εστιακή επιληψία με κεντροκροταφικές αιχμές (Ρολάνδειος επιληψία) θεωρείται το συχνότερο επιληπτικό σύνδρομο της παιδικής ηλικίας. Στην πλειοψηφία των επιληπτικών συνδρόμων συμμετέχουν πολύπλοκοι γενετικοί μηχανισμοί. Τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις γονιδίων που ελέγχουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων. Πρόσφατες αναφορές στην πιθανή συμμετοχή των γονιδίων BDNF και ELP4 στην διαφοροποίηση και μετανάστευση των νευρικών κυττάρων ανοίγουν το δρόμο για την κατανόηση της πολύπλοκης γενετικής βάσης των εστιακών επιληπτικών συνδρόμων της παιδικής ηλικίας. Ωστόσο, για τα συχνότερα καλοήθη ιδιοπαθή επιληπτικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας αναμένονται νέα δεδομένα.

Λέξεις κλειδιά: Ρολάνδειος, γενετική, ELP4, BDNF.

Genetics of benign partial epilepsy with centro-temporal spikes (Rolandic epilepsy)

Anastasia Gkampeta, Evangelos Pavlou.
2nd Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, 'AHEPA' General Hospital, Thessaloniki, Greece.

Abstract

Benign Partial Epilepsy with Centro temporal Spikes (Rolandic epilepsy) is considered to be the most common childhood epileptic syndrome. Most epileptic syndromes have a complex trait of inheritance. In recent years, different mutations in genes that control the excitability of neurons have been described. Recent reports on the involvement of the BDNF and ELP4 genes with possible roles in neural cell differentiation and migration have provided first insights into the complex molecular bases of childhood focal epilepsies. However, in the most common idiopathic benign childhood epilepsies, major breakthroughs are still awaited.

Key words: BECTS, genetics, ELP4, BDNF.

Εισαγωγή

Οι σπασμοί είναι συνέπεια της ανώμαλης και υπερβολικής διεγερσιμότητας των νευρώνων του εγκεφάλου. Ανάλογα με την περιοχή του εγκεφάλου που λαμβάνει χώρα η ανώμαλη ηλεκτρική δραστηριότητα, τα κλινικά συμπτώματα των σπασμών μπορούν να περιλαμβάνουν κινητικές ή αισθητικές διαταραχές, διαταραχές του συναισθήματος, της συμπεριφοράς, του επιπέδου συνείδησης. Στις περισσότερες περιπτώσεις εκδηλώνονται ως συνδυασμός κάποιων ή όλων των ανωτέρω. Αυτό οφείλεται στη δευτερογενή μετάδοση και γενίκευση της ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου ή στο σύνολό του (1). Η έναρξη των σπασμών σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% των περιπτώσεων συμβαίνει στην παιδική ηλικία και το ποσοστό νοσηρότητας ανέρχεται σε 0,7-1% (2).

Με τον όρο επιληψία κλινικά μέχρι σήμερα χαρακτηρίζαμε τους υποτροπιάζοντες απρόκλητους σπασμούς. Έτσι, με βάση τον ορισμό που προτάθηκε από την Διεθνή Επιτροπή Επιληψίας (International League Against Epilepsy - ILAE) το 2005, ως επιληψία ορίζεται η κατάσταση η οποία πληροί τις εξής συνθήκες: α) ιστορικό ενός τουλάχιστον επεισοδίου σπασμών, β) υπάρχουσα διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που προδιαθέτει για μελλοντική επανεμφάνιση σπασμών, και γ) συνυπάρχουσες νευροβιολογικές, γνωστικές, ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις στον ασθενή (3). Με βάση το νέο ορισμό δεν απαιτείται ιστορικό 2 επεισοδίων σπασμών, ενώ πολλαπλά επεισόδια επιληπτικών σπασμών που οφείλονται σε διαφορετικές αιτίες στον ίδιο ασθενή δεν ορίζονται ως επιληψία (4).

Υπάρχουν πολλά επιληπτικά σύνδρομα, ο καθορισμός των οποίων εξαρτάται από το είδος των σπα-

σμών, την ηλικία στην οποία εμφανίζονται οι σπασμοί, τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα, τα ευρήματα από τη νευροαπεικόνιση, τα συνοδά συμπτώματα και το οικογενειακό ιστορικό (5). Η σημασία του καθορισμού του επιληπτικού συνδρόμου από το οποίο πάσχει ο ασθενής, είναι εξαιρετικά σημαντική για το είδος της θεραπείας η οποία θα εφαρμοσθεί και την πρόγνωση. Στην πλειοψηφία των επιληπτικών συνδρόμων συμμετέχουν πολύπλοκοι γενετικοί μηχανισμοί. Ισχυρές ενδείξεις για την ύπαρξη γενετικής βάσης της επιληψίας προκύπτουν κυρίως από μελέτες σε οικογένειες με Ρολάνδειο επιληψία. Ωστόσο, η ακριβής γενετική βάση του επιληπτικού αυτού συνδρόμου της παιδικής ηλικίας παραμένει άγνωστη μέχρι σήμερα.

Καλοήθης εστιακή επιληψία με κεντροκροταφικές αιχμές (Ρολάνδειος επιληψία)

Η Ρολάνδειος επιληψία (καλοήθης εστιακή επιληψία με κεντροκροταφικές αιχμές-Benign Partial Epilepsy with Centro temporal Spikes-BECTS) ανήκει στα ιδιοπαθή επιληπτικά σύνδρομα και είναι ένα από τα συχνότερα επιληπτικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό της ανέρχεται σε 8-20% όλων των παιδικών επιληψιών (6,7). Παρά το γεγονός ότι υπάρχει ισχυρή γενετική προδιάθεση σε παιδιά με Ρολάνδειο επιληψία, ο καθορισμός συγκεκριμένων γενετικών παραγόντων δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί μέχρι σήμερα (8). Ωστόσο, τα παθολογικά ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα του συνδρόμου, δηλαδή η καταγραφή εστιακών αλλοιώσεων από συμπλέγματα αιχμής-κύματος στην κεντροκροταφική περιοχή (Centrotemporal sharp waves-CTS), έχουν σαφή γενετική βάση (9).

Οι επιληπτικές κρίσεις των παιδιών με Ρολάνδειο επιληψία εμφανίζονται κατά προτίμηση, στη διάρκεια του ύπνου, αμέσως μετά την κατάκλιση (45%) ή λίγο πριν το ξύπνημα (30%) και είναι μεμονωμένες ή συνεχείς. Πρόκειται για αισθητικοκινητικές εστιακές κρίσεις στην περιοχή του προσώπου και φάρυγγα, αφορούν το ένα ημιμόριο του προσώπου, υπάρχει σιελόρροια και /ή δυσαρθρία. Οι κρίσεις αρχίζουν συνήθως με αισθητικές διαταραχές της γλώσσας, της έσω επιφάνειας της παρειάς ή του χείλους και μερικές φορές γενικεύονται. Ο ασθενής συχνά διατηρεί τη συνείδησή του, ξυπνά αηλιά δεν μπορεί να μιλήσει. Όταν η κρίση γενικεύεται, τότε υπάρχει και απώλεια συνείδησης. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου είναι φυσιολογική στο 97% των περιπτώσεων (10). Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) εμφανίζει στην κεντροκροταφική περιοχή εστιακές αλλοιώσεις από σύμπλεγμα αιχμής-κύματος, οι οποίες μπορεί να εμφανίζουν τάση επέκτασης στο σύστημα ημισφαιρίου ή τάση γενίκευσης (11,12,13). Η πρόγνωσή της είναι ευνοϊκή, καθώς αυτόματη ίαση παρατηρείται στο 98-100% με την έναρξη της εφηβείας. Για το λόγο αυτό πολλοί υποστηρίζουν ότι σε πολλούς ασθενείς δεν είναι αναγκαία η αντι-

πιληπτική αγωγή. Στις περιπτώσεις με συχνές κρίσεις που επιδρούν αρνητικά στην καθημερινότητα του μικρού ασθενούς η αντιεπιληπτική αγωγή κρίνεται απαραίτητη. Θεραπεία εκλογής θεωρείται η καρβαμαζεπίνη ή οξυκαρβαμαζεπίνη, ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την πιθανή δυσμενή εξέλιξη του συνδρόμου αυτού με τα συγκεκριμένα αντιεπιληπτικά, καθώς αναφέρεται ότι η καρβαμαζεπίνη μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συχνότητας και διάχυτη εντόπιση των παθολογικών ευρημάτων σε παιδιά με Ρολάνδειο επιληψία. Για την αποφυγή της δυσμενούς αυτής επίδρασης αναφέρεται στη βιβλιογραφία η χρήση του βαλπροϊκού οξέος έναντι της καρβαμαζεπίνης (5,14,15).

Η νευροφυσιολογία της διεγερσιμότητας των νευρικών κυττάρων και της ανώμαλης επιληπτικής δραστηριότητας

Οι νευρώνες εμφανίζουν διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού μεταξύ του εξωτερικού και εσωτερικού κυτταρικού χώρου που ονομάζεται μεμβρανικό δυναμικό και καθορίζεται από τις συγκεντρώσεις των ιόντων K^+ , Na^+ , Cl^- , και Ca^{+2} μέσα και έξω από το κύτταρο, όπως και την ενδοκυτταρική παρουσία των αρνητικά φορτισμένων πρωτεϊνών. Όταν ο νευρώνας δε δέχεται προσαγωγές ώσεις εμφανίζει σταθερό δυναμικό που ονομάζεται μεμβρανικό δυναμικό ηρεμίας και κυμαίνεται από -60 έως -90 mV. Το δυναμικό ηρεμίας διατηρείται σταθερό κυρίως μέσω της αντλίας $Na^+ - K^+$ (16). Η επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων πραγματοποιείται μέσω συνάψεων που στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι δυο ειδών: οι ηλεκτροχημικές συνάψεις, οι οποίες λειτουργούν με τη μεσολήψη μιας ειδικής ουσίας, του ονομαζόμενου νευροδιαβιβαστή, και οι ηλεκτροτονικές συνάψεις μεταξύ των νευρώνων που επιτρέπουν την άμεση δίοδο ιόντων μεταξύ γειτονικών νευρώνων (17). Οι νευρώνες ανάλογα με το είδος του νευροδιαβιβαστή που ελευθερώνουν στη συναπτική σχισμή διακρίνονται σε διεγερτικούς και ανασταλτικούς. Η αντλία $Na^+ - K^+$ αποτελεί τον κύριο μηχανισμό επαναφοράς της ιοντικής ισορροπίας δίδοντας ιόντα Na^+ και εισάγοντας ιόντα K^+ . Επιπρόσθετα σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχουν και τα γειτονικά νευρογλοιακά κύτταρα τα οποία δρουν ως σπόγγοι, απορροφώντας την περίσσεια των ιόντων K^+ (16,17).

Για την πρόκληση της εγκεφαλικής δυσρυθμίας η οποία εκφράζεται κλινικά με την εκδήλωση σπασμών, δύο είναι οι απαραίτητες προϋποθέσεις: α) η υπερδιεγερσιμότητα και β) ο υπερσυγχρονισμός ενός πληθυσμού νευρικών κυττάρων. Η υπερδιεγερσιμότητα αναφέρεται στην υπέρμετρη απάντηση-εκφόρτιση του νευρικού κυττάρου σε διεγερτική νευρική ώση. Επίσης η εξουδετέρωση των ανασταλτικών μηχανισμών μπορεί να οδηγήσει σε καταστάσεις χρόνιας υπερδιεγερσιμότητας. Ο υπερσυγχρονισμός αναφέρεται στην συνάθροιση μεγάλου αριθμού νευρικών κυττάρων τα οποία εμφανίζουν ανώμαλες και πολλαπλές εκφορ-

τίσεις. Ως πιθανότεροι μηχανισμοί αναφέρονται α) η ανώμαλη συναπτογένεση (dendritic sprouting), β) οι διαταραχές των ιόντων του εξωκυτταρίου περιβάλλοντος (16,17,18).

Γενετική βάση της επιληψίας

Περισσότερες από 50 γενετικές θέσεις έχουν συσχετιστεί μέχρι σήμερα με τα διάφορα ιδιοπαθή επιληπτικά σύνδρομα. Στη πλειοψηφία τους οι γενετικές αυτές θέσεις αποτελούν γονίδια που ρυθμίζουν τη λειτουργία των διαύλων Na^+ , Ca^{+2} και Cl^- καθώς και γονίδια που σχετίζονται με υποδοχείς νευροδιαβιβαστών όπως της ακετυλοχολίνης και του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA). Κάποια από τα γονίδια αυτά θεωρούνται ότι έχουν μείζονα ρόλο στη παθογένεια ενός επιληπτικού συνδρόμου το οποίο και χαρακτηρίζεται ως μονογονιδιακό επιληπτικό σύνδρομο. Στα μονογονιδιακά επιληπτικά σύνδρομα συμπεριλαμβάνονται οι καλοήθεις οικογενείς νεογνικοί-βρεφικοί σπασμοί, αυτοσωματική κυρίαρχη νυκτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού, γενικευμένη επιληψία συν πυρετικοί σπασμοί, βαριά μυοκλονική επιληψία της βρεφικής ηλικίας, παιδική αφαιρετική επιληψία, πυρετικοί σπασμοί, αυτοσωματική κυρίαρχη νεανική μυοκλονική επιληψία, ιδιοπαθής γενικευμένη επιληψία, αυτοσωματική κυρίαρχη εστιακή επιληψία με ακουστική αύρα, νεανική μυοκλονική επιληψία, γενικευμένοι τονικο-κλονικοί σπασμοί. Ωστόσο, στην πλειοψηφία των επιληπτικών συνδρόμων συμμετέχουν πολύπλοκοι γενετικοί μηχανισμοί που συνεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες για την εμφάνιση της νόσου.

Μελέτες οικογενειακών δέντρων καταδεικνύουν ότι το 5% των ασθενών με ιδιοπαθή επιληψία έχουν συγγενή α' βαθμού με επιληψία, ενώ μελέτες διδύμων δείχνουν πολύ συχνότερη συνύπαρξη της επιληψίας σε μονοζυγωτικούς (έως και 40-50%), σε σχέση με διζυγωτικούς διδύμους (έως 10-15%) (19,20,21). Εκτός από τις μελέτες διδύμων, οι μελέτες ανάλυσης οικογενειών με πολύπλοκα νοσογόνα μέλη αποτέλεσαν μέχρι σήμερα ουσιαστικά το κύριο μέσο στην έρευνα των μονογονιδιακών ασθενειών με σκοπό τον εντοπισμό του πιθανού αιτιολογικού γονιδίου στο οποίο θα εντοπισθεί η μοριακή βλάβη. Η μέθοδος αυτή είναι αποτελεσματική για μονογονιδιακές επιληψίες οι οποίες κληρονομούνται με τους νόμους του Mendel και στις οποίες το υπεύθυνο γονίδιο είναι ικανό από μόνο του να προκαλέσει την νόσο. Δυστυχώς όμως οι περισσότερες περιπτώσεις δεν ακολουθούν τους νόμους του Mendel και ούτε τα σχετικά γονίδια έχουν τόσο ισχυρή δράση ώστε να προκαλούν από μόνα τους τη νόσο. Συνήθως απαιτείται η συνύπαρξη πολλών γονιδίων καθώς και η συμβολή περιβαλλοντικών παραγόντων. Τέλος οι γενετικές μελέτες συσχέτισης συγκρίνουν τη συχνότητα εμφάνισης συγκεκριμένων γονοτύπων ή αλληλομόρφων γονιδίων σε ομάδα ασθενών και σε ομάδα ελέγχου. Ένα αλληλόμορφο ή γονίδιο θεωρείται ότι σχετίζεται με τη νόσο όταν η συ-

χνότητα του διαφέρει στις δυο ομάδες σε τέτοιο βαθμό που να μη μπορεί να χαρακτηριστεί στατιστικά τυχαίο γεγονός (22,23,24).

Το 1985, οι Dalla Bernardina και συνεργάτες μελέτησαν 260 ασθενείς κατατάσσοντάς τους στις εξής κατηγορίες: BECTS (62%), καλοήθης ψυχοκινητική επιληψία (10%), καλοήθης επιληψία ινιακού λοβού (7%), λοιπά επιληπτικά σύνδρομα (20%). Παρατήρησαν ότι την ισχυρότερη ένδειξη για γενετική βάση της επιληψίας είχαν οι οικογένειες με BECTS (9). Μέχρι σήμερα 20 γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση επιληψίας, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων BDNF, CHRNA7, GABRG2 and GABRA1 (25). Πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την συμμετοχή των γονιδίων SRPX2 και ELP4 στην παθογένεια των εστιακών επιληπτικών συνδρόμων της παιδικής ηλικίας από την πλευρά της γενετικής, ανοίγοντας νέους ορίζοντες στην πολύπλοκη γενετική βάση της επιληψίας.

Η κληρονομικότητα των κεντροκροταφικών συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος (Centrotemporal Sharp Waves-CTS)

Τα παθολογικά ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα σε παιδιά με Ρολάνδειο επιληψία, δηλαδή η καταγραφή εστιακών αλλοιώσεων από συμπλέγματα αιχμής-κύματος στην κεντροκροταφική περιοχή (Centrotemporal sharp waves-CTS), όπως αναφέρθηκε έχουν σαφή γενετική βάση (9). Πολλοί ερευνητές διαπίστωσαν την παρουσία κεντροκροταφικών αιχμηρών κυμάτων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα συγγενών ασθενών με Ρολάνδειο επιληψία, γεγονός που ενισχύει τις θεωρίες για γενετική βάση του συνδρόμου, ωστόσο ο ακριβής τύπος κληρονομικότητας παραμένει άγνωστος.

Ήδη από το 1964 οι Bray και Wisner παρατήρησαν ότι τα κεντροκροταφικά αιχμηρά κύματα ακολουθούν αυτοσωματικό κυρίαρχο τρόπο μεταβίβασης με υψηλή αλληλ ατελή διεισδυτικότητα, ενώ το 1975 ο Heijbel αναφέρει ότι το 34% των συγγενών ασθενών με Ρολάνδειο επιληψία εμφάνιζαν τις χαρακτηριστικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ανωμαλίες (26,27). Το 1997 οι Doose και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι το 14% των συγγενών ασθενών με κεντροκροταφικά αιχμηρά κύματα είχαν παρόμοια ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα σε διαγράμματα εγρήγορης (28).

Η πρώτη από τις μελέτες σύνδεσης του γονιδιώματος (genome wide linkage studies) η οποία έδωσε θετικά αποτελέσματα έγινε το 1998 από τους Neubauer και συνεργάτες, οι οποίοι μελετώντας 22 οικογένειες παιδιών με Ρολάνδειο επιληψία αναφέρουν συσχέτιση του χρωμοσώματος 15q14 με τις χαρακτηριστικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ανωμαλίες του συνδρόμου (29). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη οι Bali και συνεργάτες μελετώντας τη μεταβίβαση των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ευρημάτων σε 30 συγγενείς ασθενών με Ρολάνδειο επιληψία, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο δείκτης συγκληρονόμησης των ηλεκτροεγκεφα-

λογραφικών ανωμαλιών ήταν υψηλός (περίπου 0.48) και ενδεικτικός μονογονιδιακής αυτοσωματικής κυρίαρχης μεταβίβασης με υψηλή διεισδυτικότητα (30). Σε μια ακόμη πιο πρόσφατη μελέτη σύνδεσης του γονιδιώματος από τους Strug και συνεργάτες βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση του χρωμοσώματος 11p13 και του γονιδίου του συμπλέγματος πρωτεϊνών επιμήκυνσης (Elongator Protein Complex 4- ELP4) (31). Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής συνηγορούν υπέρ της γενετικής βάσης της Ρολάνδειου επιληψίας και συσχετίζουν το γονίδιο ELP4 με την παθογένεια του συνδρόμου και την εμφάνιση των χαρακτηριστικών ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ανωμαλιών σε ασθενείς με Ρολάνδειο επιληψία. Σε παρόμοια συμπεράσματα υπέρ της συσχέτισης του χρωμοσώματος 11p13 με την εμφάνιση των χαρακτηριστικών ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ανωμαλιών σε ασθενείς με Ρολάνδειο επιληψία κατέληξαν το 2010 οι Pal και συνεργάτες με μελέτη σύνδεσης του γονιδιώματος σε οικογένειες ασθενών με Ρολάνδειο επιληψία (32). Σύμφωνα με πιο πρόσφατη μελέτη των Vears και συνεργατών στην οποία συμμετείχαν 53 ασθενείς με Ρολάνδειο επιληψία, το καλό αυτό επιληπτικό σύνδρομο ακολουθεί το μοντέλο πολυγονιδιακής κληρονομικότητας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη συλλογή γενεαλογικών δεδομένων έως και συγγενείς τρίτου βαθμού, το 9,8%, 3% και 1,5% του συνόλου των συγγενών πρώτου, δεύτερου και τρίτου βαθμού αντίστοιχα εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις.

Σε αντίθεση με τα προηγούμενα αποτελέσματα, σε πολυκεντρική και σχετικά πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς δίδυμους από 4 διαφορετικές χώρες (Ολλανδία, Αυστραλία, ΗΠΑ και Νορβηγία), με διάγνωση της Ρολάνδειου επιληψίας στον έναν από τους δύο δίδυμους, ο δείκτης συγγρηρότητας βρέθηκε μηδενικός, γεγονός που υποδηλώνει ότι κάποιος άλλος πιθανόν περιβαλλοντικός παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση του συγκεκριμένου επιληπτικού συνδρόμου (33).

Φαίνεται λοιπόν πως αν και οι κλασσικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ανωμαλίες της Ρολάνδειου επιληψίας έχουν σαφή γενετική βάση, ωστόσο για την εκδήλωση του συνδρόμου απαιτείται και η συμμετοχή και άλλων μη γενετικών παραγόντων. Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι περίπου τα μισά από τα παιδιά που εμφανίζουν κεντροκροταφικά αιχμηρά κύματα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δεν θα εμφανίσουν ποτέ κλινικά συμπτώματα επιληψίας.

Σύμπλεγμα πρωτεϊνών επιμήκυνσης 4 (Elongator Protein Complex 4- ELP4)

Το γονίδιο ELP4 εδράζεται στο χρωμόσωμα 11p13 και κωδικοποιεί το σύμπλεγμα πρωτεϊνών επιμήκυνσης 4 (Elongator Protein Complex 4- ELP4) το οποίο αποτελεί μία από τις 6 υπομονάδες του συμπλέγματος πρωτεϊνών επιμήκυνσης. Τα προϊόντα του γονιδίου αυτού είναι υπεύθυνα για τη ρύθμιση της διαδικα-

σίας της μεταγραφής πολλών γονιδίων τα οποία σχετίζονται με τη διαφοροποίηση και μετανάστευση των νευρικών κυττάρων κατά τη διαδικασία της συναπτογένεσης στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο (34). Ωστόσο, μέχρι και σήμερα ο ακριβής ρόλος του γονιδίου αυτού δεν έχει διευκρινισθεί. Σε πρόσφατες μεγάλες μελέτες σύνδεσης γονιδιώματος (genome-wide linkage analysis) βρέθηκε ότι πολυμορφισμοί στο γονίδιο ELP4 εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με την εμφάνιση στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα των παθολογικών για τη Ρολάνδειο επιληψία κεντροκροταφικών συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος (31,32).

Επομένως, οποιαδήποτε μετάλλαξη στο γονίδιο ELP4 έχει αρνητική επίδραση στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο και προδιαθέτει για εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών και μεγαλύτερη ευαισθησία στην εμφάνιση σπασμών (35). Τα αποτελέσματα των πρόσφατων μελετών σύνδεσης γονιδιώματος οι οποίες συσχετίζουν τις μεταλλάξεις στο γονίδιο ELP4 με την εμφάνιση στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα των παθολογικών για τη Ρολάνδειο επιληψία κεντροκροταφικών συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος είναι ένα ενθαρρυντικό βήμα για την κατανόηση της πολύπλοκης γενετικής βάσης του συνδρόμου αυτού.

Νευροτρόφος παράγων BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει στραφεί προς τον νευροτρόφο παράγοντα (Brain-derived neurotrophic factor- BDNF). Στον άνθρωπο, το γονίδιο BDNF εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11p13, πολύ κοντά στο γονίδιο ELP4, και κωδικοποιεί τον εγκεφαλικής προέλευσης νευροτρόφο παράγοντα (Brain-derived neurotrophic factor- BDNF) ο οποίος ανήκει στην ευρεία οικογένεια των νευροτροφινών, δηλαδή μορίων υπεύθυνων για την επιβίωση των εμβρυϊκών νευρώνων διάφορων κατηγοριών (36). Ο BDNF επιδρά σε συγκεκριμένους νευρώνες του κεντρικού και του περιφερικού νευρικού συστήματος, επηρεάζοντας τόσο τη βιωσιμότητα των ήδη υπάρχοντων νευρώνων όσο και την ανάπτυξη και διαφοροποίηση νέων νευρώνων και συνάψεων (37,38).

Ο BDNF μπορεί και επιδρά στη νευροδιαβίβαση ενισχύοντας τη δράση των NMDA (N-Methyl-D-aspartic acid) υποδοχέων των διεγερτικών αμινοξέων του κεντρικού νευρικού συστήματος και μειώνοντας την ανασταλτική δράση των GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ) υποδοχέων στις νευρικές συνάψεις σε καλλιέργειες κυττάρων του ιπποκάμπου. Επιπλέον, ο BDNF επιδρώντας στους υποδοχείς της κινάσης της τυροσίνης B (TrkB) ενισχύει την επιληπτογένεση σε μελέτες ποντικών με επιληψία κροταφικού λοβού (39,40,41,42). Στον άνθρωπο, οι Kanemoto και συνεργάτες ήταν οι πρώτοι που συσχέτισαν πολυμορφισμούς του γονιδίου BDNF με εστιακές επιληψίες (43).

Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου BDNF οι οποίοι έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη επιληψίας στον

άνθρωπο, κυρίως της επιληψίας του κροταφικού λοβού (temporal lobe epilepsy-TLE), είναι οι Val66Met και C270T (37,43,44,45). Μεταλλάξεις στο γονίδιο του BDNF έχουν συσχετισθεί με τη νόσο Alzheimer, διπολικές διαταραχές, κατάθλιψη, σχιζοφρένεια και νόσο Parkinson. Πολύ πρόσφατα οι Nectoux και συνεργάτες μελετώντας την επίδραση του πολυμορφισμού Val66Met του γονιδίου BDNF στη βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων σε θήλα με σύνδρομο Rett, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα θήλα που έφεραν τον πολυμορφισμό Val66Val παρουσίαζαν νωρίτερα στην πορεία του συνδρόμου επιληπτικές κρίσεις συγκριτικά με τα θήλα που έφεραν το αλληλότιπο Met66, γεγονός που ίσως υποδεικνύει τον προστατευτικό ρόλο του αλληλότιπου Met66 στην επιληπτογένεση (46). Ακόμη πιο πρόσφατα, το 2009, οι Louhivuori και συνεργάτες συσχέτισαν την ύπαρξη του πολυμορφισμού Val66Met στο γονίδιο BDNF με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με σύνδρομο εύθραυστου X (47).

Η επίδραση του γονιδίου BDNF στην παθογένεια της επιληψίας έχει αρχίσει να μελετάται τα τελευταία χρόνια. Ειδικά για τη Ρολάνδειο επιληψία τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ανεπαρκή. Το γεγονός ότι το γονίδιο που κωδικοποιεί τον νευροτρόφο παράγοντα BDNF εδράζεται στο χρωμόσωμα 11p13, στο ίδιο δηλαδή χρωμόσωμα στο οποίο εδράζεται και το γονίδιο που κωδικοποιεί τον ELP4, ενισχύει την πιθανότητα συνεργικής δράσης των δύο αυτών γονιδίων στην παθογένεια της Ρολάνδειου επιληψίας.

Συμπεράσματα

Η γενετική βάση του επιληπτικού αυτού συνδρόμου έχει απασχολήσει για πολλές δεκαετίες την επιστημονική κοινότητα. Μεταλλάξεις διαφόρων γονιδίων έχουν συσχετισθεί με τη διαδικασία της επιληπτογένεσης και πλέον τα περισσότερα επιληπτικά σύνδρομα πιστεύεται ότι ακολουθούν πολυγονιδιακά μοντέλα κληρονομικότητας. Περίπου 4% του παιδιατρικού πληθυσμού εμφανίζει κεντροκροταφικά συμπλέγματα αιχμής-κύματος στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, τα οποία αποτελούν και το παθολογικό ηλεκτροεγκεφαλογραφικό εύρημα σε παιδιά με Ρολάνδειο επιληψία. Φαίνεται λοιπόν πως αν και οι κλασικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ανωμαλίες της Ρολάνδειου επιληψίας έχουν σαφή γενετική βάση, ωστόσο για την εκδήλωση του συνδρόμου απαιτείται και η συμμετοχή και άλλων μη γενετικών παραγόντων. Περαιτέρω γενετικές και νευροβιολογικές μελέτες αναμένεται να ξεκαθαρίσουν το τοπίο όσον αφορά την γενετική βάση της καθορθής εστιακής επιληψίας με κεντροκροταφικές αιχμές.

Βιβλιογραφία

- Kohling R, et al. Pathophysiology of Childhood epilepsies. . In: Wallace SJ, Farrell K, eds. Epilepsy in Children, London: Arnold Press, 2004.
- Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002;8:171–181.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470–472.
- Beghi E, Berg A, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Hauser WA, Malmgren K, Shinnar S, Temkin N, Thurman D, Tomson T. Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:1698-1699.
- Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: Clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia*, 2002;43(Suppl. 3):27–32.
- Holmes GL. Benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 1993;34(Suppl. 3):S49–61
- Wirrell EC. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1998;39(Suppl 4):S32-41.
- Bali B, Kugler SL, Pal DK. Genetic influence on rolandic epilepsy. *Ann Neurol*. 2005;57:464-465.
- Bali B, Kull LL, Strug LJ, Clarke T, Murphy PL, Akman CI, Greenberg DA, Pal DK. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia*. 2007;48:2266-2272.
- Eeg-Olofsson O, Lundberg S, Raininko R. MRI in rolandic epilepsy. *Epilept Disord* 2000;2(Suppl 1):S51-53.
- Kellaway P. The electroencephalographic features of benign centrotemporal (rolandic) epilepsy of childhood. *Epilepsia* 2000;41:1053–1056.
- Datta A, Sinclair DB. Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes: typical and atypical variants. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 141–145.
- Berroya AM, Bleasel AF, Stevermuer T L, Lawson J, Bye A M. Spike morphology, location, and frequency in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Journal of Child Neurology*, 2005;20:188–194.
- Kwan P, Brodie M J. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*, 2001; 357: 216–222.
- Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia*. 2012 Sep;53 Suppl 4:9-18.
- Stafstrom CE. The pathophysiology of epileptic seizures: a primer for pediatricians. *Pediatrics in Review* 1998; 19: 342-351.
- Kohling R, Jefferys JGR. Pathophysiology of Childhood epilepsies. . In: Wallace SJ, Farrell K, eds. Epilepsy in Children, London: Arnold, 2004: 95-110.
- Dalby NO, Mody I. The process of epileptogenesis: a pathophysiological approach. *Curr Opin Neurol* 2001;14:187-192.
- Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K,

- Sundquist J. Familial risks for epilepsy among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Neuroepidemiology* 2006;27:67-73.
20. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998;43:435-445.
21. Kjeldsen MJ, Corey LA, Christensen K, Friis ML. Epileptic seizures and syndromes in twins: the importance of genetic factors. *Epilepsy Res* 2003;55:137-146.
22. Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of the epilepsies. *Epilepsia* 2001; 42:16-23
23. Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF. Navigating the channels and beyond: unraveling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol* 2008;7:231-245.
24. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005;6:95-108.
25. Jia, P., Ewers, J.M., Zhao, Z., 2011. Prioritization of epilepsy associated candidate genes by convergent analysis. *PLoS One*. 6, 17162.
26. Bray PF, Wiser WC. Evidence for a genetic etiology of temporocentral abnormalities in focal epilepsy. *N Engl J Med* 1964;271:926-933.
27. Heijbel J, Blom S, Rasmuson M. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci: a genetic study. *Epilepsia* 1975;16:285-293.
28. Doose H, Brigger –Heuer B, Neubauer BA. Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1997;38:788-796.
29. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, et al. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 1998;51:1608-1612.
30. Bali B, Kull L, Strug LJ, Clarke T, et al. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia* 2007;48:2266-2272.
31. Strug LJ, Clarke T, Chiang T, Chien M, Baskurt Z, Li W, Dorfman R, Bali B, et al. Centrotemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet*. 2009; 17: 1171-1181.
32. Pal DK, Li W, Clarke T, Lieberman P, Strug J. Pleiotropic effects of the 11p13 locus on developmental verbal dyspraxia and EEG centrotemporal sharp waves. *Genes Brain Behav*. 2010; 9: 1004-1012.
33. Vadlamudi L, Kjeldsen MJ, Corey LA, et al. Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multi-center twin collaboration. *Epilepsia* 2006;47:550-555.
34. Winkler GS, Petrakis TG, Ethelberg S, Tokunaga M, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Svejstrup JQ. RNA polymerase II elongator holoenzyme is composed of two discrete subcomplexes. *J Biol Chem*. 2001 31;276:32743-32749.
35. Creppe C, Malinetskaya L, Volvert M., Gillard M, Close P, Malaise O, et al. Elongator controls the migration and differentiation of cortical neurons through acetylation of alpha-tubulin. *Cell*. 2009; 136: 551-564.
36. Koyama R, Yamada MK, Fujisawa S, Katoh-Semba R, Matsuki N, Ikegaya Y. Brain-derived neurotrophic factor induces hyperexcitable reentrant circuits in the dentate gyrus. *J Neurosci* 2004; 24: 7215 – 7224.
37. Chen ZY, Patel PD, Sant G, Meng CX, Teng KK, Hempstead BL, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J. Neurosci*. 2004; 24: 4401–4411.
38. Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2006;6:79-85.
39. Levine ES, Crozier R, Black IB, Plummer MR. Brain-derived neurotrophic factor modulates hippocampal synaptic transmission by increasing N-methyl-D-aspartic acid receptor activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10235-10239.
40. Wardle RA, Poo MM. Brain-derived neurotrophic factor modulation of GABAergic synapses by postsynaptic regulation of chloride transport. *J Neurosci* 2003; 23: 8722 – 8732.
41. Kafitz KW, Rose CR, Thoenen H, Konnerth A. Neurotrophin-evoked rapid excitation through TrkB receptors. *Nature* 1999; 401: 918 – 921.
42. Heinrich C, Lähteinen S, Suzuki F, Anne-Marie L, Huber S, Häussler U, et al. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2011;42:35-47.
43. Kanemoto K, Kawasaki J, Tarao Y, Kumaki T, Oshima T, Kaji R, Nishimura M. Association of partial epilepsy with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms. *Epilepsy Res*. 2003; 53: 255–258.
44. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 112: 257–269.
45. Chou IC, Tsai CH, Lee CC, Lin SS, Tsai FJ. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphisms in febrile seizures. *Epilepsy Res*. 2004;60:27-9.
46. Nectoux J, Bahi-Buisson N, Guellec I, Coste J, De Roux N, Rosas H, et al. The p.Val66Met polymorphism in the BDNF gene protects against early seizures in Rett syndrome. *Neurology*. 2008; 70: 2145-2151.
47. Louhivuori V, Arvio M, Soronen P, Oksanen V, Paunio T, Castrén ML. The Val66Met polymorphism in the BDNF gene is associated with epilepsy in fragile X syndrome. *Epilepsy Res*. 2009;85:114-117.