





Genetyka padaczek

Joanna Jędrzejczak
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
Warszawa



Genetyka padaczek

Cel

- Mapa genowa w padaczce
 - Przegląd najnowszych badań związanych z mutacjami genów odpowiedzialnych za padaczki
-



Genetyka padaczek

- Choroby genetycznie uwarunkowane dziedziczone zgodnie z prawami Mendla, w przebiegu których dochodzi do wystąpienia padaczek objawowych
-



Autosomalne recesywne

- Choroba Unverichta-Lundborga 21q22
 - Wczesnoniemowłęca neuronalna ceroidolipofuscynoza 1q
 - Późnoniemowłęca neuronalna ceroidolipofuscynoza 11p 15
 - NCL okresu młodzieńczego (choroba Battena) 16p
 - Choroba ciał Lafora 6q
 - Północna Padaczka 8p
-



Autosomalnie dominujące

- Stwardnienie guzowate zespół 1 9q3.4
 - Stwardnienie guzowate zespół 2 16p 13.3
 - Neurofibromatoza 1 17q 11,2
 - Choroba Huntingtona 4p 16
 - Zespół Miller Diekera 17p
-



Związane z chromosomem X

- Zespół kruchego chromosomu X
 - Lissencephalia/pasmowata heterotopia
 - Heterotopia grudkowa okołokomorowa
-



Genetyka padaczek

- Choroby genetycznie uwarunkowane dziedziczone zgodnie z prawami Mendla, w przebiegu których dochodzi do wystąpienia padaczek o nieustalonej przyczynie
-



Dziedziczenie poligeniczne

- Młodzięcza padaczka miokloniczna 2q22-2q23
- Dziecięca padaczka napadów nieświadomości 8q24
- Łagodna padaczka z iglicami okolicy centralno-skroniowej 10q2.3

Dziedziczenie mitochondrialne

- (matczyne, cytoplazmatyczne) MELAS, MERRF
-



Idiopatyczne padaczki uogólnione *IGE*

- 20-30% padaczek
 - W większości uwarunkowane genetycznie
 - Zróżnicowany typ napadów, wieku występowania i cech EEG
 - Kliniczna heterogenność – ta sama mutacja
 - Genetyczna heterogenność – podobne fenotypy
-



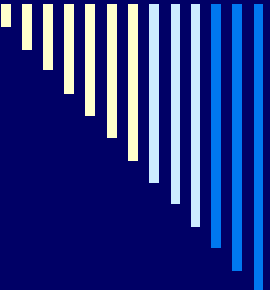
Idiopatyczne padaczki uogólnione

- Nie zostały zidentyfikowane geny najsilniej związane z zespołami IGE takie jak CAE, JME, padaczka z uogólnionymi napadami t-k
 - Znane są loci, których mutacje mogą prowadzić do rozwoju tych form padaczki
 - Geny już poznane wykazują związek w kilku rodzinach
-



Genetyka padaczek

1. Idiopatyczne padaczki uogólnione (IGE)
 2. Idiopatyczne padaczki ogniskowe
 3. Drgawki gorączkowe
 4. Wady rozwojowe kory
 5. Postępujące padaczki miokloniczne
-



1. Idiopatyczne padaczki uogólnione

Idiopatyczna padaczka uogólniona

- W 3 rodzinach gen CLCN2 kodujący napięcioczależny kanał chlorkowy położony na chromosomie 3q26
 - AD Młodzieńcza padaczka miokloniczna
- mutacja podjednostki receptora
GABA A GABRA1
-



1. Uogólniona padaczka z drgawkami gorączkowymi plus GEFS+

Scheffer i Berkovic 1997

- Bogate spektrum kliniczne różnorodność uogólnionych fenotypów w jednej rodzinie
 - Drgawki gorączkowe
 - Napady gorączkowe utrzymujące się po 6. r.ż lub towarzyszące drgawkom niegorączkowym (t-k. miokloniczne, miokloniczne-astatyczne, atoniczne, nieświadomości)
-



1. Uogólniona padaczka z drgawkami gorączkowymi plus GEFS+

- W chorych rodzinach opisano mutacje dwóch różnych genów
 - Mutacja punktowa C121W uszkadzająca mostek dwusiarczkowy w podjednostce SCN1B napięciозależnego kanału sodowego (Wallace i wsp., 1998)
 - Mutacje punktowe w podjednostce SCN1A (Escayg i wsp., 2000)
-



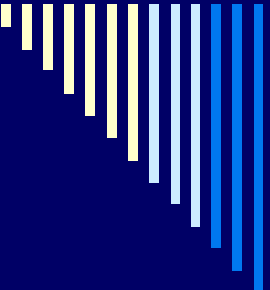
1. Uogólniona padaczka z drgawkami gorączkowymi plus GEFS+

- Zidentyfikowano 4 geny
 - SCN1A, SCN2A, SCN1B, które kodują podjednostki alfa-1, alfa-2 i beta-1 kanału sodowego
 - Mutacje genów SCN1A i SCN1B są odpowiedzialne łącznie za 17% przypadków (Schaffer i Berkovic, 2003)
 - GABRG2 – koduje podjednostkę gamma-2 receptora GABA A
-



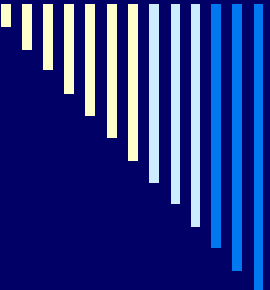
1. Zespół Dravet - ciężka padaczka miokloniczna niemowląt, a SCNA1

- SMEI – encefalopatia padaczkowa
 - Najcięższy fenotyp w spektrum GEFS+
 - Oporne na leczenie napady drgawkowe i bezdrgawkowe, ciężkie opóźnienie umysłowe początek w 1 r. ż.
-



1. Zespół Dravet - ciężka padaczka miokloniczna niemowląt, a SCNA1

- U 30 -50% pacjentów SMEI – mutacja w genie SCN1A (Schaffer i Berkovic, 2003)
- Mutacje (pojawienie zmiany ramki odczytu i powstanie kodonu stop) powodujące powstanie krótszego białka



2. Idiopatyczne padaczki ogniskowe

- AD Łagodne rodzinne drgawki noworodkowe
 - AD Łagodne rodzinne drgawki okresu niemowlęcego
 - AD nocna czołowa padaczka częściowa
 - AD Padaczki płata skroniowego z objawami: słuchowymi, zaburzeniami mowy
 - AD padaczka wieloogniskowa
-



2. Autosomalnie dominująca padaczka płata czołowego *ADNFLE*

- Krótkie nocne napady ruchowe podczas snu
 - Objawy ruchowe może poprzedzać aura, chrząkanie wokalizacja
 - Zmiany w EEG niespecyficzne
 - Zróżnicowanie wewnątrzrodzinne, co do wieku wystąpienia i przebiegu
-



2. Autosomalnie dominująca padaczka płata czołowego *ADNFLE*

- Analiza sprzężeń genetycznych – locus genu w rejonie chromosomalnym 20q13.3 (Phillips, 1995), 1q21 (trzeci locus 15q24 nie ma zidentyfikowanego genu) (Combi i wsp., 2004)
 - Dwie mutacje genu kodującego podjednostkę alfa 4 i beta 2 neuronalnego receptora nikotynowego dla acetylocholiny (CHRNA4 i CHRNB2) stanowią mniej niż 10% przypadków
-



2. Autosomalnie dominująca padaczka płata czołowego *ADNFLE*

- Czynniki genetyczne lub środowiskowe modułują fenotyp
 - Wszyscy posiadający te mutacje wykazują zwiększoną wrażliwość na acetylocholinę
-



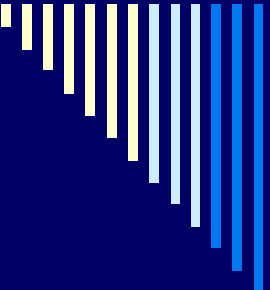
2.AD Łagodne rodzinne drgawki noworodków BFNC

- Uogólnione toniczno-kloniczne drgawki około 3 dnia po urodzeniu – korzystna prognoza (ustępują samoistnie po kilku tygodniach lub miesiącach) (Berkovic i wsp., 1994)
 - Międzynapadowy zapis EEG prawidłowy, aktywność napadowa – supresja amplitudy zapisu
 - 11-15% pacjentów z BFNC rozwój padaczki często odruchowej
-



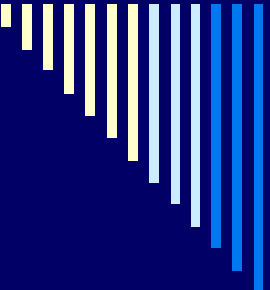
2.AD Łagodne rodzinne drgawki noworodków BFNC

- U około 90% przebadanych rodzin BFNC – region q13.3 chromosomu 20 (Leppert i wsp., 1988), w niektórych 8q24 (Steinlein i wsp., 1995)
 - Mutacje dwóch genów kodujących napięciozależny kanał potasowy KCNQ2 (chromosom 20 Singh i wsp., 1998 i KCNQ3 chromosom 8q
 - 11 nowych mutacji w KCNQ2 i jedna nowa KCNQ3 (Singh i wsp., 2003)
-



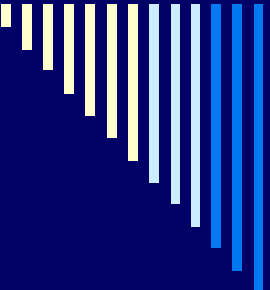
2.AD Łagodne rodzinne drgawki okresu niemowlęcego

- Występują między 4 a 8 miesiącem życia
 - Klastry tonicznych lub klonicznych ogniskowych lub uogólnionych drgawek
 - Trzy loci na chromosomach 19,16 i 2
 - Mutacja w podjednostce alfa-2 genu dla ATP-azy sodowo-potasowej (ATP1A2) na chromosomie 1q23 (Vanmolkot i wsp., 2003)
-



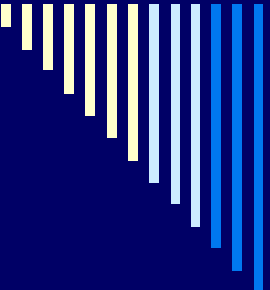
2. Autosomalnie dominująca padaczka z płata skroniowego *ADLTE*

- Ogniskowe drgawki z objawami słuchowymi, wzrokowymi, psychicznymi lub afatycznymi
- Mutacja genu *LGI1* (bogatego w leucynę dezaktywowanego glejakiem 1 genu, znanego jako **epitempin** (Kalachikov i wsp., 2002)
- Mutacje (pojawienie się przedwczesnego kodonu stop) powodujące uszkodzenie białka



2. Autosomalnie dominująca padaczka z płata skroniowego *ADLTE*

- gen LGI1 – zmniejszona ekspresja w glejakiach (był uważany za gen supresora guza)
- Aktywność genu związana z przetwarzaniem sygnałów zapewniających prawidłowe rozmieszczeniem neuronów ???



2. Autosomalnie dominująca padaczka wieloogniskowa *FPEVF*

- Napady częściowe z objawami różnej lokalizacji bez wykrywalnych zmian strukturalnych
 - Początek w dzieciństwie
 - Napady łatwe do kontroli
 - Gen mapowany na chromosomie 22q12
(Berkovic i wsp., 2004)
-



3. Drgawki gorączkowe

- Występują u 2-5% dzieci
 - Zmienność kliniczna i genetyczna
 - Złożony sposób dziedziczenia
 - Loci na chromosomach 8q13-q21, 19p, 2q23-q24, 5q14-q15 i 6q22
 - Nie znaleziono genów odpowiedzialnych za większość drgawek gorączkowych
-



4. Wady rozwojowe kory

- Polimikrogyria dziedziczenie związane z płcią – sprzężenie Xq28
 - Zmapowano autosomalną recesywną postać dwustronnej czołowo-ciemieniowej polymikrogyrii chromosom 16q12.2-21 (obserwacje 10 rodzin)
 - Zespół: opóźnienie rozwoju, napady padaczkowe, objawy mózdkowe i piramidowe (Chang i wsp., 2003)
-



4. Wady rozwojowe kory

- Bezzakrętość dziedziczenie związane z płcią – sprzężenie ARX
 - Mutacje genu: opóźnienie rozwoju związane z płcią,
 - padaczka miokloniczna ze spastycznością i niedorozwojem umysłowym sprzężoną z płcią,
 - Drgawki dziecięce sprzężoną z płcią (Stromme i wsp., 2002)
-



4. Wady rozwojowe kory

- Okołoskomorowa heterotopia guzkowa
dziedziczenie dominujące związane
z płcią – mutacje genu FLNA
kodującego filaminę A
 - Dziedziczenie autosomalne recesywne
brak sprzężenia z locus FLNA
 - Genetycznie heterogenna (Sheen i wsp.,
2003)
-



5. Postępujące padaczki miokloniczne

- Typu Lafora dziedziczenie autosomalne recesywne.
- Fenotyp padaczka miokloniczna, postępująca degradacja neurologiczna i wtręty glikogenopodobne ciała wewnątrzkomórkowych (ciałka Lafora)



5. Postępujące padaczki miokloniczne

- Locus na chromosomie 6q23-q25
- Nowy gen EPM2A kodujący fosfatazę tyrozyny (tzw. **laforynę**)
- Kolejny gen NHLRC1 kodujący ubikwitynową ligazę E3 – to samo miejsce co laforyna (Chan i wsp., 2003)



Idiopatyczne padaczki uogólnione

Zespół	Chromosom	Gen	Produkt genu
Uogólniona padaczka idiopatyczna	3q26	<i>CLCN2</i>	Napięciozależny kanał chlorkowy
JME dziedziczna autosomalnie dominująco	5q34	<i>GABRA1</i>	Podjednostka alfa-1 receptora GABA A
Dziecięca padaczka typu nieświadomości i drgawki gorączkowe	5q31	<i>GABRG2</i>	Podjednostka gamma-2 receptora GABA A



Idiopatyczne padaczki uogólnione

Zespół	Chromosom	Gen	Produkt genu
Uogólniona padaczka z drgawkami plus	2q24,19q13	<i>SCN1A</i> <i>SCN2A</i> <i>SCN1B</i>	Podjednostka alfa-1, beta-1 kanału sodowego
	5q31,1	<i>GABRG2</i>	Podjednostka gamma-2 receptora GABA A



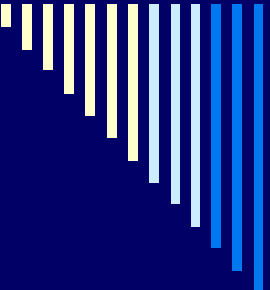
Idiopatyczne padaczki ogniskowe

Zespół	Chromosom	Gen	Produkt genu
Łagodne rodzinne drgawki noworodków	20q13, 8Q24	<i>KCNQ2</i> , <i>KCNQ3</i>	Napięciozależny kanał potasowy
Łagodne rodzinne drgawki dzieci i noworodków	2q24	<i>SCN2A</i>	Podjednostka alfa-2 kanału sodowego



Idiopatyczne padaczki ogniskowe

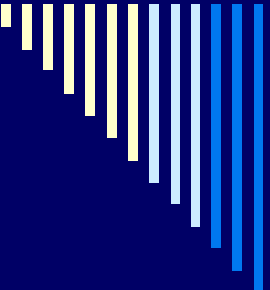
Zespół	Chromosom	Gen	Produkt genu
Nocna padaczka z płata czołowego dziedziczona autosomalnie dominująco	20q13, 1q21,15q24	<i>CHRNA4</i> , <i>CHRNB2</i>	Podjednostka alfa-4 , beta-2 receptora nikotynowego dla acetylocholiny
Padaczka z płata skroniowego dziedziczona autosomalnie dominująco	10q24	<i>LG1</i> <i>epitempin</i>	Bogate w leucynę białko dezaktywowane glejakiem



Idiopatyczne padaczki

Poznane podłoże molekularne

- Mutacje genów kodujących kanały jonowe (kanałopatie)
 - Nowe kanały: *kanał chlorkowy* i pompy: *pompa ATP-azy sodowa-potasowa*
 - Różne mutacje tego samego kanału jonowego prowadzi do odmiennych zaburzeń czynnościowych, ale o charakterze nadpobudliwości
-

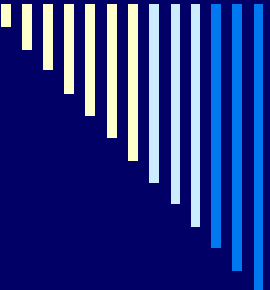


Idiopatyczne padaczki

Poznane podłoże molekularne

Mutacje w genach niezwiązane z kanałopatiami:

- Bogaty w leucynę gen inaktywowany glejakiem LGI1
 - Mutacje genu ARX - drgawki dziecięce sprzężone z płcią o ciężkim przebiegu, niedorozwój umysłowy i wady rozwojowe kory mózgu
-



Idiopatyczne padaczki

Poznane podłoże molekularne

- Większość padaczek uwarunkowanych genetycznie – złożony sposób dziedziczenia
 - Zidentyfikowane geny są przyczyną padaczek w nielicznych rodzinach i przypadkach sporadycznych
-

