

Genetska podloga epilepsije

Ćurčić, Antonija

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:452246>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**

Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Science](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Splitu
Prirodoslovno-matematički fakultet

Genetska podloga epilepsije

Završni rad

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Željana Fredotović

Student: Antonija Ćurčić

Split, rujan 2023.

ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici, Izv. prof. dr.sc. Željani Fredotović, na strpljenju, pomoći i savjetima prilikom izrade završnog rada.

Zahvaljujem se svojim prijateljicama, bez kojih vjerojatno ne bih završila preddiplomski studij. Službeno vam se ispričavam za svako paničarenje, preuveličavanje, jadikovanje i brbljanje. Veliko hvala na slušanju mojih problema, davanju nade i hvala vam za svako "sretno" i "nismo ni sumnjali".

Hvala mojoj obitelji, ocu Ivanu, bratu Jozi i nevjesti Jeleni, koji su morali trpiti mene i moje knjige, skripte i papire po kauču i podu. Hvala mojoj babi Ruži, koja je izmolila stotinu krunica da položim ispite posebno tijekom zadnjeg semestra. Posebna zahvala ide mom ocu koji je zbog mene učio što znači kolokvij, što su ECTS bodovi, što je težinski prosjek i slično. Zahvaljujem na stalnom odricanju, potpori, svakom pozivu i poruci. Hvala mojoj mami Mileni, iako nije dočekala ovaj dio mog života, naučila me je najvažnije životne lekcije, suočila sa stvarnošću i naučila da ne odustajem od započetog bez obzira na sve.

Za kraj, hvala mom Iliji na laboratorijskim čašama, za koje se nadam da će jednog dana vidjeti svjetlo laboratorija i biti iskorištene za što su namijenjene.

Ovaj rad posvećujem svom pokojnom didu Jozi, koji je više od mene brinuo za moje školovanje.

Ovaj rad, izrađen u sklopu studijskog programa Biologija, pod vodstvom mentora Izv. prof. dr. sc. Željane Fredotović predan je na ocjenu Odjelu za biologiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnice biologije (univ. bacc. Biol.).

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Splitu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Odjel za biologiju
Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

Završni rad

GENETSKA PODLOGA EPILEPSIJE

Antonija Ćurčić

SAŽETAK

Pojam epilepsija opisuje skupinu kroničnih neuroloških poremećaja koji se očituju kao poremećaj moždanih stanica koje zbog različitih uzroka postaju previše podražljive te dolazi do izbijanja električnog impulsa što rezultira epileptičnim napadajima. Etiologija epilepsije dijeli se na 6 klasa: genetsku, strukturnu, metaboličku, imunološku, infektivnu i nepoznatu. Genetski uvjetovane epilepsije nastaju zbog kromosomskih ili genskih abnormalnosti. Kod kromosomske abnormalnosti epilepsija je dio fenotipa kod osoba koje imaju trisomiju 21. kromosoma odnosno Down sindrom, Klinefelterov sindrom (XXY) te deleciju kratkog kraka 17. kromosoma ili Miller Dieker sindrom. Genske epilepsije nastaju uglavnom zbog gena koji kodiraju ionske kanale i uzrokuju kanalopatije. Dodatno, genetske epilepsije nastaju interakcijama između nekoliko gena s negenetskim čimbenicima kao što je okoliš. Mutacije u genima utječu na neuronsku ekscitabilnost, sinaptički prijenos i razvoj mreže u mozgu. Epilepsija izazvana mutacijama u genima može nastati kao primarni rezultat ili može nastati kao sekundarna pojava nekog sindroma. Genetski čimbenici imaju ulogu i u odgovoru na antiepileptike utječući na njihovu učinkovitost. U ovom radu opisani su različiti oblici i sindromi epilepsije u čijoj pozadini leži genetika.

Ključne riječi: epilepsija, genetika, hiperekscitabilnost, mutacije, napadaj

Rad sadrži: 25 stranica, 1 tablicu, 25 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Željana Fredotović

Ocjenjivači: Izv. prof. dr. sc. Željana Fredotović

Izv. prof. dr. sc. Sanja Puljas

Izv. prof. dr. sc. Elma Vuko

Rad prihvaćen: rujan 2023.

Basic documentation card

Thesis

University of Split
Faculty of Science
Department of Biology
Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

Genetic basis of epilepsy

Antonija Ćurčić

ABSTRACT

The term epilepsy describes a group of chronic neurological disorders that are manifested as a disorder of brain cells that, due to various causes, become too excitable and an electrical impulse occurs, resulting in epileptic seizures. The etiology of epilepsy is divided into 6 classes: genetic, structural, metabolic, immunological, infectious and unknown. Genetically conditioned epilepsies are caused by chromosomal or gene abnormalities. In the case of chromosomal abnormality, epilepsy is part of the phenotype in people who have trisomy of the 21st chromosome, i.e. Down syndrome, Klinefelter syndrome (XXY) and deletion of the short arm of the 17th chromosome or Miller Dieker syndrome. Genetic epilepsies are mainly caused by genes that encode ion channels and cause channelopathy. Additionally, genetic epilepsies result from interactions between several genes with non-genetic factors such as the environment. Mutations in genes affect neuronal excitability, synaptic transmission and network development in the brain. Epilepsy caused by mutations in genes can occur as a primary result or it can occur as a secondary manifestation of a syndrome. Genetic factors also play a role in the response to antiepileptic drugs, influencing their effectiveness. This paper describes different forms and syndromes of epilepsy, the background of which lies in genetics

Key words: Epilepsy, genetics, hyperexcitability, mutations, seizure

Thesis consists of: 25 pages, 1 table, 25 references. Original language: Croatian

Supervisor: Željana Fredotović, Ph.D. Associate Professor of Faculty of Science, University of Split

Reviewers: Željana Fredotović, Ph.D. Associate Professor of Faculty of Science, University of Split

Sanja Puljas, Ph.D. Associate Professor of Faculty of Science, University of Split

Elma Vuko, Ph.D. Associate Professor of Faculty of Science, University of Split

Thesis accepted: September 2023.

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Razrada teme	2
2.1. Epilepsija	2
2.1.1. Etiologija	3
2.1.2. Dijagnoza	4
2.1.3. Genetika epilepsije	6
2.1.3.1. Klasifikacija genetički uvjetovane epilepsije	6
2.1.3.1.1. „Mendelov“ tip epilepsije	7
2.1.3.1.2. Ne-mendelove ili "kompleksne" epilepsije	10
2.1.3.1.3. Kromosomski poremećaji	11
2.1.3.2. Geni povezani s razvojem epilepsije	12
2.1.3.3. Genetsko testiranje	14
2.1.3.4. Sindromi genetskog tipa epilepsije	15
2.1.3.4.1. Progresivne mioklonusne epilepsije	15
2.1.3.4.1.1. Unverricht-Lundborgova bolest	15
2.1.3.4.1.2. Laforina bolest	16
2.1.3.4.1.3. Mioklonična epilepsija s nepravilnim crvenim vlaknima	16
2.1.3.4.1.4. Neuronska ceroidna lipofuscinoza	17
2.1.3.4.1.5. Neuronski migracijski poremećaji	18
2.1.3.4.1.6. X-vezana lizencefalija/sindrom dvostrukog korteksa	18
2.1.4. Liječenje	19
2.1.4.1. Genska terapija	19
3. Zaključak	22
4. Literatura	23

IZJAVA

kojom izjavljujem s punom materijalnom i moralnom odgovornošću da sam završni rad s naslovom GENETSKA PODLOGA EPILESIJE izradila samostalno pod voditeljstvom Izv. prof. dr. sc. Željana Fredotović, U radu sam primijenila metodologiju znanstvenoistraživačkog rada i koristila literaturu koja je navedena na kraju završnog rada. Tuđe spoznaje, stavove, zaključke, teorije i zakonitosti koje sam izravno ili parafrazirajući navela u završnom radu na uobičajen, standardan način citirala sam i povezala s fusnotama s korištenim bibliografskim jedinicama. Rad je pisan u duhu hrvatskog jezika

1. Uvod

Epilepsija obuhvaća heterogenu skupinu poremećaja te je većina njih uzrokovana interakcijama između nekoliko gena i okoliša. Glavna karakteristika epilepsije jesu epileptični napadaji koji se javljaju zbog iznenadne hiperekcitabilnosti neurona. Napadaji mogu trajati nekoliko sekundi do nekoliko minuta te se dijele na velike i male. Velike karakteriziraju pojava grčenja mišića, djelomični ili potpuni gubitak svijesti, hipersalvacija. Mali epileptični napadaji javljaju se uglavnom tijekom djetinjstva i adolescencije, rijetko u odrasloj dobi. Tijekom malog napadaja osoba doživljava takozvani absans, zagleda se u jednu točku te se nakon napadaja nastavlja baviti aktivnostima kojim se bavio trenutak prije napadaja. Uzroci napadaji su brojni. Oni uključuju strukturne promjene mozga nastale zbog oštećenja mozga, promjene u metabolizmu i urođene malformacije mozga. Kod 1 % ljudi razvijaju se napadaji bez poznatog razloga, a one se nazivaju idiopatske epilepsije. Pretpostavlja se da su idiopatske epilepsije genetskog podrijetla. Postoje različiti oblici epilepsije kao što su benigne obiteljske neonatalne konvulzije, benigne obiteljske infantilne konvulzije, autosomne dominantne noćne epilepsije frontalnog režnja, generalizirana epilepsija s febrilnim napadajima, juvenilna mioklona epilepsija, juvenilna absansna epilepsija, dječja absansna epilepsija i benigna epilepsija sa centrotemporalnim šiljcima. Isto tako, epilepsija može biti sastavni dio kliničke slike nekih sindroma kao što su Unverricht-Lundborgovu bolest, bolest neravnih crvenih vlakana (MERRF), neuronsku ceroidnu lipofuscinozu (CLN), Gaucherovu bolest, dentato-rubro-palido-luysian atrofiju (DPRLA), Laforinu bolest i sialidozu.¹

¹ Steinlein OK. (2004 May) Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci.*;5(5):400-8. doi: 10.1038/nrn1388. PMID: 15100722

2. Razrada teme

2.1. Epilepsija

Epilepsija je jedan od najčešćih neuroloških poremećaja za koji su karakteristični epileptični napadaji. Epileptični napadaj je prolazna pojava koju uzrokuju hiperekscitabilna neuronska aktivnost te ekspresija svakog napada ovisi o mjestu nastanka abnormalne ekscitabilnosti i količini širenja u mozgu. Napadaji mogu trajati nekoliko sekundi do nekoliko minuta, može se pojaviti pojedinačan napadaj ili u serijama. Dijagnoza zahtjeva da je pacijent imao barem dva napadaja unutar 48 sati. Zbog same organizacije mozga u mrežu neurona, epilepsiju nazivaju kružnim fenomenom jer iako epileptični napadaj počinje u jednom neuronu širi se na susjedne neurone gdje može doći do inhibicije napadaja ili abnormalne aktivacije sve više neurona i vidljivog napadaja. Učestali napadaji dovode do promjene mreže neurona i tako osiguravaju put budućim napadajima.¹

Kod primarno generalizirane epilepsije, osobe pri napadaju gube svijest, a sam napadaj može trajati dugo ili kratko zbog čega ga onda dijelimo na veliki ili mali napadaj. Veliki epileptični napadaj odnosno 'grand mal' napadaj karakteriziran je pojavom grčeva, a prati ga i potpuni gubitak svijesti. Kod većine osoba napadaj nastupi bez predznaka, a tek kod manjeg postotka ljudi prethodi takozvana aura odnosno trnci u određenom dijelu tijela ili smetenost. Osoba se iznenada ruši i nakon toga dolazi do grčenja mišića. Zbog grčenja mišića dolazi do prestanka disanja te koža bolesnika pomodri. Često se dogodi da se osoba pomokri ili dođe do inkontinencije stolice. Prilikom grčenja dolazi do hipersalvacije te nastanka pjene, a na kraju do opuštanja mišića pri čemu osoba pada u duboku komu te se postepeno budi. Oboljeli se najčešće ne sjećaju napadaja, jako su umorni i zbunjeni. Mali epileptički napadaji manifestiraju se uglavnom u djetinjstvu i adolescenciji, rijetko u odrasloj dobi. Kod oboljelih se napadaj javlja u obliku odsutnosti od okoline (apsans), osoba se zagleda u jednu točku i nakon toga nastavlja aktivnost kojom se bavila u tom trenutku. Napadaji traju jako kratko, 10-20 sekundi i javljaju se u serijama unutar nekoliko dana.²

² Breček, A., Canjuga, I. i Herceg, V. (2018). Stigmatizacija i stereotipizacija oboljelih od epilepsije. Socijalna psihijatrija, 46 (1), 77-101. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/200580>

Epilepsija je često povezana sa različitim intelektualnim i psihijatrijskim poteškoćama te medicinskim poremećajima koji uključuju pretilost, osteoporozu i poremećaje spavanje.

2.1.1. Etiologija

Za postavljanje prave dijagnoze i terapije, od velike je važnosti odrediti uzrok nastanka epilepsije. Zahvaljujući napretku dijagnostičkih tehnika, posebno neuroslikovnih, lakše se određuje etiologija epileptičnoga napadaja. Prije 2017. godine epilepsija se dijelila na idiopatsku, simptomatsku i kriptogenu. Međunarodna liga protiv epilepsije (eng. International League Against Epilepsy – ILEA) 2017. godine je izdala smjernice i etiološki klasificirala epilepsiju na šest klasa: genetsku, strukturnu, metaboličku, imunološku, infektivnu i nepoznatu.³

Genetska epilepsija proizlazi iz mutacija, delecija i promjene broja kromosoma ili gena. Osim spomenutih uzroka, okolišni čimbenici imaju veliki utjecaj na gene te mutacije mogu nastati *de novo*. Genetske epilepsije nazivaju se idiopatskim te se za većinu takvih poznaje točan izvor, dok kod nekih kao što su *abscence epilepsija* ili *dječja mioklona epilepsija*, genetski izvor je nepoznat.

U skupinu epilepsija nastalih strukturalnim promjenama pripadaju epilepsije izazvane moždanim udarom, infekcijama ili traumama glave. Uz navedene, strukturalne promjene mogu nastati genskim promjenama i takvom tipu pripada tuberozno sklerozni kompleks. Poremećaj izazvan abnormalnom migracijom i diferencijacijom neurona tijekom razvoja u prvim 16 tjedana gestacije odnosno kongenitalna malformacija kortikalnog razvoja prisutna je kod 20 % osoba sa epilepsijom. Epilepsije sa strukturnom etiologijom potvrđuje se neuroimagingom, elektroencefalogramom (EEG) te semiologijom napadaja. Glavni instrument za otkrivanje uzroka strukturalne epilepsije je magnetna rezonanca (MRI) te uz nju se koriste jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT) i fluorodeoksiglukoza-pozitronska emisijska tomografija (FDG-PET).

Epilepsije mogu nastati zbog pogreški u metaboličkim procesima. Iako se epilepsije metaboličkog uzroka klasificiraju neovisno o ostalim etiologijama, usko su povezane sa genetikom i strukturalnim promjenama u organizaciji neuronske mreže mozga. Zbog spomenutog vrlo često

³ Nickels, K.C. and Noe, K. (2021). Etiology and Pathology of Epilepsy. In Epilepsy (eds G. D Cascino, J. I Sirven and W. O Tatum). <https://doi.org/10.1002/9781119431893.ch3>

dolazi zbog pogrešnih dijagnoza jer korištenjem smo MRI-a ne može se determinirati metabolička epilepsija nego treba uzeti u obzir povijest bolesti pojedinca i obitelji.

Epilepsija imunološkog uzroka sve je češća zadnjih desetljeća. Osobe sa spomenutim oblikom epilepsije imaju prisutna protutijela u krvnom serumu ili cerebrospinalnoj tekućini (CSF). Znaci autoimune epilepsije su neuropsihijatrijski simptomi, novonastala žarišna epilepsija koja je otporna na dva ili više antiepileptika, progresivna encefalopatija i pojačani prodor virusnih bolesti. Imunološke epilepsije su uglavnom otporne na standardne antiepileptike, ali reagiraju na steroide, izmjenu plazme i intravenske imunoglobuline.

Epilepsija može nastati bakterijskim, virusnim, parazitskim ili gljivičnim infekcijama koji uzrokuju akutne napadaje ili postinfektivnu epilepsiju koja može trajati mjesecima ili godinama. Infektivna epilepsija može nastati u bilo kojem razdoblju života te se ona utvrđuje na osnovu serologije, krvne slike, slikovnih nalaza i povijesti putovanja. Učestalost epileptičnih napadaja ovisi o težini bolesti i karakteristikama uzročnika bolesti. Kod osoba zaraženih herpes simplex virusom dolazi do čestih akutnih napadaja zbog jake infekcije medijalnog temporalnog režnja. Osobe koje su bile zaražene bakterijskim i virusnim meningitisom i encefalitisom imaju predispoziciju za kasniji razvoj epileptičnih napadaja. Prepoznavanje infektivne etiologije je od velike važnosti za cjelokupno javno zdravstvo zbog sprječavanja razvoja bolesti.

Više od polovice oboljelih od epilepsije ima nepoznat izvor napadaja. U posljednjih deset godina razvojem dijagnostičkih tehnologija pacijentima sa epilepsijom određena je etiologija bolesti. U razdoblju od 2012. do 2015. godine, u skupni djece s rano razvijenom epilepsijom, genetskim testiranjem uspješno je određena etiologija u 26% slučajeva.⁴

2.1.2. Dijagnoza

Epileptični napadaji su nepredvidivi te se obično ne događaju u liječničkim ordinacijama i zdravstvenim ustanovama zbog čega je vrlo teško determinirati i dijagnosticirati epilepsiju. Dijagnosticiranju i klasifikaciji se pristupa kada osoba doživi dva neprovocirana napadaja

⁴ Bamikole OJ, Olufeagba MDB, Soge ST, Bukoye NO, Olajide T, et al. (2019) Genetics of Epilepsy. J Neurol Neurophysiol 10: 488

nepoznatog izvora. Točna dijagnoza ovisi o pažljivom uzimanju anamneze te korištenju tehnologija za slikovni prikaz mozga i prikaz električne aktivnosti mozga.

Elektroencefalografija (EEG) je neinvazivna tehnika koja služi za mjerenje i bilježenje električne aktivnosti mozga. Praćenje električne aktivnosti ostvaruje se pomoću metalnih diskova odnosno elektroda koje se pričvrste za tjeme. Mjerenjem moždanih valova nekoliko minuta ili sati može se potvrditi postojanje abnormalnih električnih impulsa u mozgu i otkriti podrijetlo i vrstu napadaja.

Radiografija se odnosi na obični projekcijski prikaz mozga koja stvara pojedinačne statične slike. Zbog razvoja naprednih tehnika snimanja rijetko se koristi za dijagnosticiranje epilepsije. Najčešće se koristi za dijagnosticiranje epileptičnih napadaja čiji su uzroci tumori ili ozlijede.

Kompjutorizirana tomografija (CT) je tehnika koja koristi programirano računalo sa za rendgenskim zrakama iz određenih kutova. Rendgenske zrake stvaraju tomografske slike skeniranog objekta i omogućava uvid u unutarnje organe bez rezanja. Koristi se za otkrivanje strukturnih lezija i njihovih točnih lokacija te otkrivanje cerebralne atrofije, koja se često pojavljuje kod pacijenata sa epilepsijom.

Magnetna rezonancija (MRI) je dijagnostička metoda koja koristi magnetno polje i impulse radio valova za izradu slike određenog organa ili cijelog organizma. Pruža savršene slike organa, mišića, krvnih žila i ostalih struktura u tijelu te nema štetnog ionizirajućeg zračenja. MRI tehnika je bolja i sigurnija od CT skeniranja.

Jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (SPECT) je tehnika koja koristi gama zrake za stvaranje slikovnog prikaza. Služi za prikaz strukturnih lezija i metaboličkih poremećaja i mjeri protok krvi kroz žile u mozgu. Što više krvi teče kroz određeno područje u mozgu, na slici ono ima svjetliji prikaz. Kada dođe do napadaja krv teče prema lokaciji izvora napadaja te ova tehnika služi za otkrivanje zone inicijacije napadaja.

Genetskim testiranjem možemo odrediti vrstu epilepsije i mogućnost razvitka epilepsije. Pozitivan nalaz genetskog testiranja nam pokazuje postojanje mutacije koja je izvor epilepsije. Negativan rezultat ne isključuje nužno genetski naslijeđenu epilepsiju. Izbor genetskog testiranja ovisi o nekoliko čimbenika kao što su izgled bolesnika, ozbiljnost epilepsije, fenotip epilepsije i cijeni. Za otkrivanje mutacija koje uzrokuju epilepsiju sekvencira se egzon, stvara se kromosomski mikroniz

(CMA), proučavaju se polimorfizmi jednog nukleotida (SNP) i koristi se komparativna genska hibridizacija (aCHG).⁵

2.1.3. Genetika epilepsije

Epilepsija je skupina heterogenih poremećaja, većinom uzrokovanih promjenama u nekoliko ili mnogo gena. Rjeđe epilepsija nastaje zbog mutacije u jednom genu ili kromosomske aberacije. Otkrićem nekoliko različitih gena razotkriveni su osnovni mehanizmi razvitka genetske epilepsije. Napretkom medicine i molekularnih tehnika u zadnjih 15 godina, otkriveno je više potencijalnih uzročnika epilepsije genske etiologije.⁶ Određena promjena gena može uzrokovati i više od jednog epileptičnog sindroma. Često se ne može pronaći genska varijanta za koju se pretpostavlja da uzrokuje epilepsiju nego se dijagnoza utvrđuje na osnovu obiteljske povijesti koja ukazuje na autosomalno dominantni poremećaj.⁵

2.1.3.1. Klasifikacija genetički uvjetovane epilepsije

Genetski uzrokovane epilepsije se klasificiraju na temelju promjene u genomskoj strukturi čovjeka. Dijele se na epilepsije koje su nastale zbog kromosomske abnormalnosti ili genske abnormalnosti. Kod kromosomske abnormalnosti epilepsija je dio fenotipa kod osoba koje imaju trisomiju 21. kromosoma odnosno Down sindrom, Klinefelterov sindrom (XXY), deleciju kratkog kraka 17. kromosoma poznato kao i Miller Dieker sindrom.⁷ Genske abnormalnosti dijele se na mutacije koje nastaju u genima koji kodiraju za ionske kanale i na gene koje kodiraju ne-ionske kanale. Genske epilepsije nastaju uglavnom zbog gena koji kodiraju ionske kanale i uzrokuju kanalopatije. Kanali koji sudjeluju u epileptogenezi pripadaju naponskim ionskim kanalima, koji kontroliraju akcijski potencijal i sinaptički prijenos. Zasad su najpoznatije epilepsije uzrokovane mutacijama u kanalima koji su ovisni o natriju, kaliju, kloridu, acetilkolinu i GABAA receptoru. Do 2001. godine se smatralo da samo geni koji uzrokuju kanalopatije imaju ulogu prilikom nastanka epilepsije, međutim tada su otkriveni geni neionskih kanala odnosno otkriven

⁵ Fine, A.L., Wong-Kisiel, L.C. and Sheth, R.D. (2021). Genetics of Epilepsy . In Epilepsy (eds G. D Cascino, J. I Sirven and W. O Tatum). <https://doi.org/10.1002/9781119431893.ch4>

⁶ Ortrud K. Steinlein (2008) Genetics and epilepsy, Dialogues in Clinical Neuroscience, 10:1, 29-38, DOI: 10.31887/DCNS.2008.10.1/oksteinlein

⁷ Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G i sur. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017; 58(4):512–521. doi: 10.1111/epi.13709

je gen LGI1 čija mutacija uzrokuje autosomno dominantnu parcijalnu epilepsiju sa slušnim značajkama (AD-PEAF), koja se naziva i autosomno dominantno lateralna epilepsija temporalnog režnja.¹

2.1.3.1.1. „Mendelov“ tip epilepsije

Mendelove epilepsije rezultat su nedostatka ili mutacije jednog gena te prate mendelov način nasljeđivanja. Postoji niz različitih epilepsija ovog tipa te se sve razlikuju po vrsti napadaja i dobnom početku napadaja. Epilepsije mendelova tipa su rijetke, ali rizici nasljeđivanja su dosta visoki. Ovom tipu pripadaju benigne obiteljske neonatalne konvulzije, benigne obiteljske infantilne konvulzije, autosomne dominantne noćne epilepsije frontalnog režnja i generalizirana epilepsija s febrilnim napadajima.

Benigne obiteljske neonatalne konvulzije (BFNC) su autosomno dominantno nasljedni poremećaji koji se manifestiraju kod novorođene djece. Neprovoćirani napadaji javljaju se između prvog dana i četvrtog mjeseca života. Napadaji su generalizirani ili multifokalni i toničkog i/ili kloničkog tipa, popraćeni očnim simptomima i dispnejom. Poremećaj je izazvan mutacijom u genima KCNQ2 (20q13.3) i rjeđe KCNQ3 (8q24). Spomenuti geni kodiraju kanale ovisne o kaliju, koji imaju podjedinice sa identičnim strukturama i šest transmembranskih regija. Senzor električnog napona nalazi se u transmembranskoj regiji 4 (TM4), pora ionskog kanala nalazi se između TM5 i TM6 te kanali imaju dugu C-terminalnu regiju koja povezuje podjedinice. Do danas je otkriveno više od 40 mutacija gena KCNQ2 i 3 za gen KCNQ3. Mutacije koje izazivaju BFNC mogu biti missense mutacije unutar određene TM regije, skraćene mutacije ili velike delecije. Kanali kodirani KCNQ2 i KCNQ3 genima su glavni fiziološki kanali regulirani M-strujom. M-struja je poznata kao kalijeva struja koja kontrolira pokretljivost neurona, stabilizaciju membrane nakon prijenosa akcijskog potencijala te ima moć kontroliranja neuronske ekscitabilnosti.⁶ Jedna od najpoznatijih mutacija koje uzrokuju BFNC je izmjena aminokiselina R2017W u TM4 koja dovodi do promjene kinetike ionskih kanala. Poremećenim kanalima treba četverostruko duže vremena da postignu maksimalnu struju, te akcijski potencijal ima kraće vremensko trajanje od potrebe

kanala da postigne razinu inaktivacije što dovodi do hiperekscitabilnosti neurona.⁸ Uz farmakoterapiju, u većine se pacijenata napadaji povlače u roku od nekoliko tjedana. U oko 10% do 15% osoba napadaji se ponavljaju kasnije tijekom života, obično u adolescenciji. Ponovljeni napadaji uglavnom se rezultat nekvalitetnog životnog stila kao što je nedostatak sna. Postoje i slučajevi u kojim oboljeli razvijaju rezistenciju na farmakoterapiju i epileptičnu encefalopatiju, koja dovodi do zaostajanja u psihomotornom razvitku.

Benigne obiteljske infantilne konvulzije (BFIC) su autosomalno dominantni nasljedni poremećaji koji se javljaju između 4. i 6. mjeseca života, te se obično ponove u 3. godini života. Napadaji imaju parcijalno žarište koje se može proširiti u generalizirane napadaje. Napadaji se pojavljuju nekoliko puta dnevno unutar par dana nakon čega se smiruju i ne pojavljuju se skoro 3 mjeseca. Ovakav tip napadaja nestaje nakon dvije godine. BFIC je heterogena bolest i povezana je s lokusima na kromosomima 1q23, 2q24, 19q i 16p12-q12. Benigne obiteljske infantilne konvulzije nastaju zbog mutacija u genu SCN2A, koji ujedno može uzrokovati i generaliziranu epilepsiju s febrilnim napadajima. Postoje oblici BFIC-a koji su povezani s neurološkom stanjima kao što su infantilne konvulzije i koreoatetozu za koje je odgovoran gen PRRT2 na kromosomu 16. Benigne obiteljske infantilne konvulzije i benigne obiteljske neonatalne epilepsije nisu genetski povezane, međutim postoji varijacija napadaja koji se javlja između drugog dana života i sedam mjeseci koji se nazivaju obiteljskim neonatalnim-infantilnim napadajima (BFNIS). BFNIS se javlja kao rezultat mutacije u genu SCN2A.⁶

Autosomno dominantno noćna epilepsija frontalnog režnja (ADNFLE) opisana je prvi put 1994. godine. Ovaj tip epilepsije pogađa uglavnom djecu školske dobi te se pojavljuje oko 8. godine života. Glavna karakteristika je pojava napadaja tijekom spavanja čije je žarište u frontalnom režnju mozga. Većina napadaja traje od 2 do 20 sekundi te započinje dahtanjem ili vokalizacijom nakon čega slijedi hiperkinetičko udaranje ili ukočenje udova i trzanje. Oboljeli u početku nisu svjesni svojih napadaja i jedine tegobe koje osjećaju su umor tijekom dana i slaba kvaliteta sna.⁹ Godinu nakon otkrića same bolesti otkriven je i gen CHRNA4 čija mutacija uzrokuje ADNFLE. Gen je otkriven unutar velike australske obitelji sa 27 oboljelih te je mapiran na kromosomu

⁸ Dedek K, Kunath B, Kananura C, Reuner U, Jentsch TJ, Steinlein OK. (2001 Oct 9) Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K⁺ channel. Proc Natl Acad Sci U S A.;98(21):12272-7. doi: 10.1073/pnas.211431298

⁹ Duško Mardešić (1999) Genetika epilepsija dječje dobi, Med Vjesn 31 (1 -4): 75-89

20q13.3.5. Daljnjim proučavanjem otkrivene su i mutacije u genima CHRNA2 i CHRNB2 koje se povezuju sa ADFNLE. Geni CHRNA4, CHRNA2 i CHRNB2 kodiraju za α 4- i β 2- podjedinice nikotinskog acetilkolinskog receptora (nAChR). Nikotinski acetilkolinski receptori su dio obiteljski ionskih kanala ovisnih o ligandi. Sastoje se od 5 podjedinica okupljenih oko središnje osi formirajući kation-selektivni ion kanal. Mutacija dovodi do poremećaja membranskog potencijala i može nastati smanjena propusnost kalcijeva kanala, ali ne nužno jer neki mutirani kanali ne mijenjaju ionsku selektivnost. Sve ADFNLE mutacije nalaze se u blizini druge ili treće transmembranske domene. Obje TM domene grade stijenke ionskih kanala, što potvrđuje da mutacije koje imaju učinak na poru ionskog kanala mogu uzrokovati ADFNLE. Do sada su otkrivene četiri mutacije u genu CHRNA4 i tri u genu CHRNB2 koje uzrokuju ADFNLE. Autosomalna dominantna noćna epilepsija frontalnog režnja učinkovito se, uz rijetke izuzetke, liječi antiepileptikom karbamazepinom.⁶

Generalizirana epilepsija s febrilnim napadajima plus (GEFS+) je vrsta epilepsije kojoj pripada široka skupina fenotipova. Neki fenotipovi mogu imati febrilne napadaje plus sa vrućicom koji mogu trajati 6 godina isprekidane afebrilnim napadajima, febrilne i miokloničke napadaje te febrilne i atonične napadaje. GEFS+ je uzrokovan mutacijama u genima SCN1A, SCN2A, SCN1B i genu GABRG2. Geni SCN1A, SCN2A, SCN1B kodiraju za tri podjedinice natrijevih naponskih kanala, dok gen GABRG2 kodira za γ 2 podjedinicu GABA_A receptora. SCN1A kodira veliki receptorski protein koji ima četiri domene, od koji se svaka sastoji od šest TM regija. Ekspresija gena SCN1A uz koekspresiju gena SCN1B i SLC2A1 uglavnom uzrokuju brzu inaktivaciju koja nije potpuna, što stvara trajno strujanje natrija u kanalu. Povećana funkcija kanala povećava ekscitabilnost neurona što dovodi do napadaja. Druge mutacije su pokazale da smanjena gustoća struje može izazvati napadaj. Neke mutacije u genu SCN1A uz GEFS+ mogu izazvati mioklone epilepsije odnosno Darvetov sindrom, koji se može pojaviti zajedno sa GEFS+. Mutacijom gena GABRG2 nastaje defektna γ 2-podjedinica GABA_A receptora, što uzrokuje GEFS+ bez napadaja. Međutim, ne postoji objašnjenje uzrokuje li GABRG2 podtip GEFS+ ili dječju apsansnu epilepsiju.¹

2.1.3.1.2. Ne-mendelove ili "kompleksne" epilepsije

Kod ne-mendelovih epilepsija veći broj gena i utjecaj okoliša uključeni su u razvoj bolesti. Mogu se podijeliti na mitohondrijske poremećaje, koji nastaju kao posljedica mutacije DNK izvan jezgre i epigenetske poremećaje, koji nastaju kao rezultat interakcije gena i okoliša. Primjeri ne-mendelovih epilepsija su juvenilna mioklona epilepsija, juvenilna absansna epilepsija, dječja absansna epilepsija i benigna epilepsija sa centrotemporalnim šiljcima.

Juvenilna mioklona epilepsija (JME), poznatija kao Janzov sindrom, nasljedni je i idiopatski oblik epilepsije. Glavne karakteristike su pojava generaliziranih toničkih, miokloničkih i absansnih napadaja. Napadaji traju kratko i tijekom napadaja oboljela osoba trza rukama, rijetko nogama i ne gubi svijest. Veća učestalost miokloničkih napadaja razvija se u generalizirane toničko-kloničke napadaje. Absansni napadaji javljaju se 3-5 godina prije pojave miokloničkih napadaj. JME napadaji obično se javljaju pola sata ili sat vremena nakon buđenja. Jedna je od najčešćih dječjih odnosno juvenilnih epilepsija, pojavljuje se u 5% do 10% slučajeva. Obično se javlja tijekom puberteta i adolescencije. Kod 30% do 40% oboljelih osoba sunčeva svjetlost, intenzivna svjetla, računalo i TV mogu uzrokovati napadaj. Geni CACNB4, EFHC1, GABRA1 povezani su sa nastankom juvenilne mioklone epilepsije.¹⁰ Spomenuti geni uzrokuju promjene u ionskim kanalima koji su ovisni o kalciju. Poznato je da geni uzrokuju skraćivanje $\beta 4$ COOH-terminala ionskog kanala za 38 aminokiselina, što uzrokuje inaktivaciju kalcijevih kanala pri depolarizaciji.¹¹

Dječja absansna epilepsija je oblik epilepsije koji se pojavljuje između 3. i 8. godine života i uglavnom nestaje u doba adolescencije. Napadaji su učestali, iznenadni i kratki. Tijekom napadaja dijete je odsutno, gleda u prazno i ne reagira na podražaje. Dijete nastavlja sa aktivnošću kojom se bavila u tom trenutku i većinom nije svjesno da je se napadaj dogodio. Genetska osnova dječje absansne epilepsije nije do kraja razjašnjena. Poznate su mutacije gena GABRG2 koji kodira podjedinicu GABAA receptora, i CACNA1A koji kodira kalcijeve kanale.¹²

¹⁰ Amrutkar C, Riel-Romero RM. (2023) Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; PMID: 30725794

¹¹ Buraei Z, Yang J. (2010) The β subunit of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Physiol Rev*;90(4):1461-506. doi: 10.1152/physrev.00057.2009.

¹² Crunelli, V., Leresche (2002)., N. Childhood absence epilepsy: Genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 3, 371–382 <https://doi.org/10.1038/nrn811>

Benigna epilepsija sa centrotemporalnim šiljcima (BECT) poznata još kao i rolandička epilepsija, opisana je prvi put 1958. godine. Najčešće se javlja između 7. i 8. godine. Kod 50% oboljelih napadaji se javljaju tijekom noći. Žarište napadaja je lice te dolazi do trzanja, obamrlosti jezika i lica. Napadaj se širi iz jednog mjesta izvora i postaje generaliziran. Istraživanja su pokazala promjene regija na kromosomu 15q14 u blizini alfa podjedinice acetilkolinškog receptora koji utječu na razvoj BECT-a.¹³

2.1.3.1.3. Kromosomski poremećaji

Kromosomski poremećaji koji uključuju promjene na autosomalnim kromosomima uzrokuju velike aberacije centralnog živčanog sustava i druge neurološke poremećaje. Primjeri stanja uzrokovanih kromosomskim promjenama, a koji uključuju epilepsiju su Miller-Diekerov sindrom, 18qsindrom i 1p36 monosomiju.

Miller-Diekerov sindrom (MDLS) je sindrom uzrokovan delecijom kromosoma 17p13.3. Sindrom nastaje brisanjem višestrukih genskih lokusa. Delecijom kratkog kraka 17. kromosoma, koji uključuje gene LIS1 i 14-3-3, nastaje djelomična monosomija. Mogu nastati i translokacije kao što su 17q:17p ili 12q:17p.

Poremećaj kromosoma dovodi do kongenitalne malformacije. Karakteristike sindroma uključuju intelektualne poteškoće, zaostajanje u razvoju, epilepsija i skraćeni životni vijek.¹⁴

Sindrom 18. kromosoma predstavlja deleciju ili trisomiju 18. kromosoma. Epilepsija je često dio fenotipa ovog sindroma s učestalošću do 65%. Više od polovice oboljelih osoba razvije epilepsiju tijekom prve godine života. Može biti generalizirana ili žarišna. Napadaji su uglavnom fokalni kod osoba sa 18q-delecijskim sindromom, dok su kod osoba sa trisomijom 18. kromosoma napadaji

¹³ M. Gazdik I sur (2002), Benigni epileptički sindromi u dječjoj dobi, Paediatr Croat; 46 (Supl1): 183-186

¹⁴ Falsaperla R, Marino SD, Marino S, Pavone P (2018) Electroclinical Pattern and Epilepsy Evolution in an Infant with Miller-Dieker Syndrome. J Pediatr Neurosci.;13(3):302-307. doi: 10.4103/JPN.JPN_182_17

kompleksno parcijalni ili generalizirani toničko-klonički. Više od polovice djece sa ovim sindromom je otporna na antiepileptike i zahtijevaju politerapiju.¹⁵

Delecija 1p36 kromosoma pojavljuje se u 1 od 5000-10000 novorođenčadi. Sindrom je okarakteriziran kašnjenjem u razvoju, mentalnom zaostajalošću, urođenom srčanom manom, epilepsijom i facijalnim dismorfizmom.¹⁶

2.1.3.2. Geni povezani s razvojem epilepsije

Poznato je ukupno 76 gena koji imaju ulogu u razvoju epilepsije. Svaki gen je karakterističan za određenu dobnu skupinu i vrstu napadaja. Kod dojenčadi 49 gena je povezano sa nastankom epilepsije, 31 gen je identificiran kod djece od 13 mjeseci do 12. godine života, 13 gena povezuje se sa adolescentskom dobi i 9 gena je otkriveno kod osoba starijih od 18 godina. Mutacije gena koji kodiraju za ionske kanale natrija, kalija, klorida, kalcija, acetilkolinskog receptora i GABAA receptora povezane su sa razvojem epilepsije¹ (Tablica 1).

¹⁵ Alberto Verrotti, Alessia Carelli, Lorenza di Genova, Pasquale Striano (2015), Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review, *Seizure*, Volume 32, Pages 78-83, ISSN 1059-1311, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.09.013>.

¹⁶ Dong Soo Kang, Eunsim Shin, Jeosuk Yu (2016), 1p36 deletion syndrome confirmed by fluorescence in situ hybridization and array-comparative genomic hybridization analysis, *Korean Journal of Pediatrics*;59(Suppl 1): S14-S18

Ion Channel	Gene	Inheritance	Chromosome
Sodium	SCN1B	Single-gene	19q19.1
	SCN1A	Single-gene	2q24.3
	SCN2A	Single-gene	2q24.3
Potassium	KCNQ2	Single-gene	20q13.3
	KCNQ3	Single-gene	8q24
	KCND2	Not known	9q34.3
Chloride	CLCN2	Single-gene	3q27.1
Calcium	CACNA1A	Single-gene	19p13
	CACNA1H	Complex	19p13
	CACNB4	Complex	2q22-q23
Acetylcholine receptor	CHRNA4	Single-gene	20q13.2-q13.3
	CHRNA2	Single-gene	8p21
	CHRNA2	Single-gene	1q21.3
GABA receptor	GABRG2	Single-gene	5q34
	GABRA1	Single-gene	5q34

Tablica 1. Geni povezani sa ionskim kanalima¹

Geni povezani s razvojem epilepsije kod djece su ASAHI, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRNA2, CNTNAP2, CPA6, CSTB, DEPDC5, EPM2A, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, KCNC1, KCNMA1, KCNT1 KCTD7, LGI1, NHLRC1, PCDH19, PRICKLE1, PRICKLE2, SCN1A, SCN1B, SCN9A, SLC6A1, SRPX2, STX1B, SYN1, SYNGAP1

Geni povezani s razvojem epilepsije kod novorođenčadi su ALHD7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX CDKL5 CLN8 DNM1 EEF1A2 DEPDC5, KCNMA1 KCNQ2 KCNB1 KCNA2 IER3IP1 HCN1 GRIN2B GNA01 GABRG2 GABRA1 KCNQ3, KCNT1 KCTD7 MEF2C PCDH19 PLCB1 PNKP PNPO PRRT2, RELN SCN1A SCN1B SCN2A SCN8A SCN9A SIAT9, SIK1 SLC25A22 SLC2A1 SLC35A2 SNIP1 SPTAN1 ST3GAL3 STRADA, STX1B, STXBP1, SYNGAP1, SZT2, TBC1D24, WWOX

Geni povezani s razvojem epilepsije kod odraslih su LGI1, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN9A, SYN1, CPA6, DEPDC5, GABRG2

Geni povezani s razvojem epilepsije kod adolescenata su DEPDC5, EPM2A, GABRA1, GABRG2, KCNT1, LGI1, NHLRC1, PRICKLE2, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN9A, SYN1¹

2.1.3.3. Genetsko testiranje

Svrha genetskog testiranja je prognoziranje tijeka epilepsije, potvrđivanje kliničke dijagnoze, određivanje terapije te mogućnost testiranja ostatka obitelji kako bi se odredio potencijalni nositelj mutiranog gena. Genetskom testiranju pristupaju novorođenčad i dojenčad kod kojih su se pojavili epileptični napadaji, osobe koje imaju intelektualne poteškoće, oboljeli od mioklone epilepsije, osobe koje su razvile rezistenciju na antiepileptičke lijekove, oboljeli od epilepsije zbog multifokalne malformacije mozga te sve osobe koje imaju epilepsiju, a za koju se smatra da izvor leži u promjeni gena ili kromosoma. Genetsko testiranje od velike važnosti je u ranim počecima bolesti te je sama učinkovitost testiranja jako visoka. Izbor vrste genetskog testiranja ovisi o fenotipu epilepsije, ozbiljnosti kliničke situacije, izgledu pacijenta i cijeni. Početna evaluacija uključuje CMA koja obuhvaća komparativnu genomsku hibridizaciju (aCHG) i polimorfizam jednog nukleotida (SNP). Formiranjem slike kariotipa i njenom analizom mogu se otkriti kromosomske abnormalnosti kao što su translokacija, niska razina mozaiciza i sindrom prstenastih kromosoma. Kada je potrebno detaljno i ciljano testiranje, NGS (eng. next generation sequencing) metodom može se analizirati cijeli genom- WGS (eng. whole genome sequencing), kodirajuće sekvence genoma- WES (eng. whole exome sequencing) ili samo određene skupine gena odnosno paneli gena. WES i WGS metode se uglavnom koriste u znanstvene svrhe. NGS metoda omogućava testiranje milijune fragmenata DNK u isto vrijeme, dok Sangerova metoda nije tako napredna te sekvencira jedan po jedan fragment DNK molekule. Ovisno o scenariju bolesti, koristi se ili NGS metoda, koja se zadnjih godina znatno više koristi, ili Sangerova metoda. Paneli gena za epilepsiju izrađeni su pomoću gena od interesa i postoji više dostupnih opcija panela ovisno o laboratoriju koji ih izrađuje. Postoje genski paneli koji nude ograničeno testiranje odnosno sadrže samo nekoliko gena, dok neki mogu sadržavati stotine gena za ciljano genetsko testiranje. Postoje paneli za mioklonu epilepsiju, neonatalne konvulzije ili epileptičke encefalopatije, odnosno paneli gena koji se razlikuju po kliničkim značajka.⁵ Iako se WES metoda većinom koristi u znanstvene svrhe, u nekim slučajevima može se koristiti u kliničkoj praksi. NGS metoda omogućava pregled skoro 95% cjelokupne kodirajuće regije genoma. WES omogućava izvođenje “trio“ testiranje oboljelog djeteta i zdravih roditelja u svrhu otkrića *de novo* mutacija. Ako početna CMA analiza i analiza panela gena ne pokazuju nikakve mutacije, ali fenotip epilepsije ukazuje na postojanje genetskog izvora bolesti, pristupa se sekvenciranju egzoma. Samo genetsko testiranje je vrlo

skupo, te mnoga testiranja zdravstveno osiguranje ne pokriva, što predstavlja problem oboljelima i njihovim obiteljima. ⁶

2.1.3.4. Sindromi genetskog tipa epilepsije

Kod više od 200 nasljednih sindroma epilepsija je dio fenotipa koju često prate i drugi neurološki poremećaji kao što su demencija i intelektualne poteškoće. Geni koji su izvor ovih sindroma imaju važnu ulogu u razvoju mozga, dišnog sustava i metabolizmu glikogena. Epilepsije, kao dio sindroma, nisu rezultat reverzibilnog poremećaja mozga nego oštećenih neurona ili progresivnog gubitka neurona u mozgu. Mehanizmi kojima geni mogu uzrokovati sindrome s epilepsijom proučavani su unutar dva poremećaja, progresivne mioklonusne epilepsije i neuronskog migracijskog poremećaja. Progresivna mioklonusna epilepsija uključuje Unverricht-Lundborgovu bolest, bolest neravnih crvenih vlakana (MERRF), neuronsku ceroidnu lipofuscinozu (CLN), Gaucherovu bolest, dentato-rubro-palido-luysian atrofiju (DPRLA), Laforinu bolest i sialidozu. ⁶

2.1.3.4.1 Progresivne mioklonusne epilepsije

2.1.3.4.1.1. Unverricht-Lundborgova bolest

Unverricht-Lundborgova bolest je progresivna mioklonusna epilepsija tipa 1, poznata još kao i baltička i mediteranska mioklonusna epilepsija. Autosomalno recesivni neurodegenerativni je poremećaj za koji su karakteristični mioklonički trzaji i generalizirani toničko-klonički napadaji. Mioklonusni napadaji mogu biti izazvani stresom, svjetlom, fizičkim naporom i drugim podražajima. Obično se javlja između 6. i 18. godine i traje 10-20 godina, što dovodi do mentalnog pogoršanja. Bolest rezultira tremorom i dizatrijom. Patološkom analizom utvrđen je gubitak Purkinijevih stanica u malom mozgu, neurona u leđnoj moždini i srednjom talamusu. U većini slučajeva, bolest je uzrokovana ponavljanjem dodekamera koje zauzimaju mjesto uzvodnu od inicijacijskog kodona gena CSTB (cistatin B). Širenjem dodekamera sprječava se transkripcija gena CSTB, čija je uloga inhibicija cisteinskih proteaza koje štite organizam od proteolize. ⁶

2.1.3.4.1.2. Laforina bolest

Kao i Unverricht-Lundborgova bolest, Laforina bolest je neurodegenerativni poremećaj koji se nasljeđuje autosomalno recesivno. Najčešće pogađa osobe u adolescenciji i rezultira demencijom, padom kognitivnih sposobnosti i smrću unutar 10 godina od početka bolesti. Bolest nastaje mutacijom gena EPM2A koji se nalazi na kromosomu 6q24 i gena EPM2B (NHLRC1) koji se nalazi na kromosomu 6p22. Mutacija gena EPM2A dovodi do nedostatka proteina laforina, a mutacija EPM2B (NHLRC1) pogađa malin odnosno E3 ubikvitin protein ligazu. Laforin ima dvostruku specifičnost katalitičke domene fosfataze i domenu vezanja ugljikohidrata. Prilikom mutacije, dolazi do ometanja fosfatazne aktivnosti laforina i nemogućnosti vezanja na glikogen i poliglukozan. Malin (E3 ubikvitin ligaza) veže laforin i zajedno stupaju u interakciju sa staničnim putevima koji štite od intracitoplazmatskog nakupljanja glikogena i poliglukozana. Poremećeni stanični procesi autofagije dovode do nakupljanja čestica glikogena, poznatih kao Laforina tjelešca za koje se smatra da dovode do neurodegenerativnosti. Najnovije istraživanje otkrilo je mutaciju gena PRMD8 koja dovodi do Laforine bolesti. Gen PRMD8 kodira protein koji prenosi laforin i malin u jezgru, a njegova mutacija dovodi do nedostatka laforina i malina u citoplazmi. Rani početak Laforine bolesti povezan je sa mutacijom gena PRMD8.¹⁷

2.1.3.4.1.3. Mioklonična epilepsija s nepravilnim crvenim vlaknima

Mioklonična epilepsija s nepravilnim crvenim vlaknima (MERRF) je bolest uzrokovana mutacijama mitohondrijskih gena. Mutacije unutar mitohondrija uzrokuju širok spektar poremećaja, a zajednička karakteristika svih poremećaja je da zahvaća tkiva koja su visoko ovisna o oksidativnom metabolizmu, poput mozga, srca i mišića. Takav poremećaj je i MERRF, koji je okarakteriziran generaliziranim epileptičnim napadajima, miopatijom i progresivnom demencijom. Dodatni simptomi MERRF-a su gubitak sluha, nizak rast, srčane aritmije kao što je slučaj kod Wolff-Parkinson-Whiteov sindroma i periferne neuropatije.¹⁸ Histološka analiza mišićnog materijala oboljelih pokazuje hrapavo-crvena vlakna i abnormalne koncentrične mitohondrije. MERRF je rezultat patogenih mtDNA i prenosi se preko majke.⁶ Majka nosi

¹⁷Ibrahim F, Murr N. (2022) Lafora Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; PMID: 29489177.

¹⁸Velez-Bartolomei F, Lee C, Enns G. MERRF. (2003) [updated 2021 Jan 7]. In: Adam MP, Mirza GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. Gene Reviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301693.

mutirane gene i može, ali ne mora imati simptome. Muška boljela osoba ne može prenijeti mutiranu varijantu svojim potomcima. Ovo objašnjava razliku između početka bolesti i kliničke slike bolesnika, čak i kod braće i sestara. Čak u 80% oboljelih prisutna je mutirana varijanta mt8344A>G mitohondrijskog gena MT-TK. Kod ostatka MERRF bolesnika pojavljuju se patogene varijante gena MT-TF, MT-TH, MT-TI, MT-TL1, MT-TP, MT-TS1 i MT-TS2.¹⁹ Mutacija mt8344A>G gena utječe na tRNAlizinski gen. U 21 od 22 mitohondrijska tRNA otkriveno je oko 150 mutacija, a gotovo 50% mutacija nalaze se na jedna od tri tRNA, tRNALeu, tRNALys i tRNAIle. Mutacije u tRNA genima mogu uzrokovati promjene trodimenzionalne strukture tRNA, smanjenu ili prekinutu sposobnost vezanja faktora translacije ili smanjeno sazrijevanje tRNA. Spomenuto utječe na glavnu ulogu tRNA u sintezi proteina, koje su uključene u metabolizam stanice, što uzrokuje razne neuromuskulatorne i neurodegenerativne poremećaje.²⁰

2.1.3.4.1.4. Neuronska ceroidna lipofuscinoza

Neuronske ceroidne lipofuscinoze (NCL) su neurodegenerativni lizosomalni poremećaji skladištenja. Glavna karakteristika ove bolesti je pojava nakupljanja autofluorescentnih ceroidnih lipopigmenata odnosno lipofuscinoza.¹⁹ Do danas je opisano osam gena, a otkriveno četrnaest recesivno nasljednih gena (CLN1-8 i CLN10-14) čija mutacija uzrokuje NCL. NCL geni kodiraju transmembranske proteine na endoplazatskom retikulumu (ER) ili lizosomalnim organelima. Simptomi bolesti su gubitak vida, epilepsija, demencija i motoričke nemogućnosti.²⁰ Mentalno i motoričko pogoršanje, progresivna retinopatija, miklionični napadaji, toničko-klonički napadaji i prerana smrt glavne su karakteristike dječjeg oblika NCL-a, dok je kod odraslih osoba glavno obilježje demencija. Postoji nekoliko podtipova neuronske ceroidne lipofuscinozne bolesti, Santavuori-Haltia-Hagbergova bolest (CLN1), Jansky Bielschowskog bolest (CLN2), Battenova bolest, Vogt-Spielmeyerova bolest i Kufsova bolest (CLN4). Santavuori-Haltia-Hagbergova bolest (CLN1) je infantilni podtip NCL-a, Jansky Bielschowskog bolest (CLN2) predstavlja klasični kasnoinfantilni podtip bolesti, koja započinje s mioklioničkim napadajima u dobi od 2. do 4. godine. Postoje još tri dodatna podtipa kasno infantilnog oblika NCL-a kao što su finska varijanta (CLN5), podtip CLN6 i turska varijanta CLN8. Gen CLN8 uzrokuje i progresivnu epilepsiju s

¹⁹Jaakko A, Braulke T. (2009) Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochip Biophys Acta.* ;1793(4):697-709. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.11.004.

²⁰ Dragos A. Nita, Sara E. Mole, Berge A. Minassian. (2016) Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disorders*;18(2):73-88. doi:10.1684/epd.2016.0844.

mentalnom zaostajalošću koja se pojavljuje samo u sjevernoj Finskoj. Battenova ili Vogt-Spielmeyerova bolest je juvenilni podtip NCL-a, javlja se u dobi od 5. do 10. godina. Kufsova bolest je odrasli oblik NCL-a kod koje se razvija progresivna miklionička epilepsija u odrasloj dobi i ne dolazi do gubitka vida. Geni CLN1 i CLN2 kodiraju topljive lizosomalne enzime PPT1 i tripeptidil peptidazu 1 (TPP1), dok još ne postoje informacije o ulogama gena CLN3, CLN5, CLN6 i CLN8. Uz navedeno, nije poznato kako heterogena skupina gena može uzrokovati gotovo istu fenotipsku sliku bolesti.

2.1.3.4.1.5. Neuronski migracijski poremećaji

Tijekom embrionalnog i fetalnog razvoja, migracija i sazrijevanje neurona događa se kroz niz različitih koraka koji su kontrolirani genetskim i okolišnim čimbenicima. Migracija neurona kod čovjeka počinje oko 7. tjedna trudnoće iz proliferativne ventrikularne zone do udaljenih mjesta u korteksu. Promjenom genetskih ili okolišnih čimbenika, koji reguliraju ovaj složeni proces, mogu nastati teška neurodegenerativna oštećenja s različitim obilježjima, uključujući epilepsiju. Genetske mutacije prilikom migracije neurona mogu uzrokovati različite sindrome lizencefalije, periventrikularne nodularne heterotopije, fokalne kortikalne displazije, polimikrogirije.⁶

2.1.3.4.1.6. X-vezana lizencefalija/sindrom dvostrukog korteksa

Postoji nekoliko sindroma lizencefalije kod kojih mutirani geni uzorkuju nemogućnost migracije neurona što rezultira neorganiziranim središnjim živčanim sustavom. Najčešći oblik lizencefalije je klasična lizencefalija koja nastaje mutacijom gena LIS1. Glavne karakteristike bolesti su glatka cerebralna površina i debeli korteks. X-vezana lizencefalija/sindrom dvostrukog korteksa (XLIS) je dominantno nasljedni poremećaj, kod muškaraca se pojavljuje kao obična lizencefalija, a kod žena kao oblik dvostrukog korteksa. Simptomi bolesti su epilepsija i intelektualna zaostalost. Dupli kortin gen (DCX) koji se nalazi na kromosomu Xq22.3-q23, kodira protein koji se veže na mikrotubule i eksprimira u migracijskim neuronima. Razlike u kliničkim slikama između muškaraca i žena rezultat je slučajne inaktivacije X kromosoma, što uzrokuje mozaicizam.

Mozaicizam predstavlja abnormalnu mikroarhitekturu korteksa koja može biti izvor žarišne ili sekundarno generalizirane hiperekscitabilnosti.²¹

2.1.4. Liječenje

Utvrđivanje točne dijagnoze glavni je ključ pri određivanju terapije. Genetske epilepsije najčešće se liječe lijekovima protiv napadaja koji se odabiru na temelju vrste napadaja. Odabir određenog lijeka zahtijeva razmatranje nekoliko čimbenika koje uključuju vrstu napadaja, nuspojave, dodatne medicinske terapije, spol i dob. Neki od najčešćih lijekova koje se koriste kao antiepileptička terapija su brivaracetam, karbamazepin, klonazepam, valproat, gabapentin, livetiracetam, fenobarbital, tiagabin, klobazam, stiripentol i canabidiol.²² Unatoč raznovrsnom izboru lijekova epilepsija se teško liječi. Lijekovi koji su učinkoviti za jedan oblik epilepsije mogu biti neučinkoviti za drugi oblik ili čak pogoršati zdravstveno stanje oboljele osobe. Sredstva za liječenje natrijevih kanalopatija, koja se često koriste za liječenje žarišnih epilepsija, pogoršavaju stanje kod osoba sa Dravetovim sindromom i kod osoba sa genetskim generaliziranim epilepsijama. Genetske promjene u metaboličkom sustavu koje uzrokuju epilepsije liječe se posebnom prehranom. Na primjer, kod osoba sa nedostatkom transportera glukoze zbog mutiranog SCN2A gena, ketogena dijeta olakšava kontroliranje napadaja i poboljšava kognitivni razvoj. Određene epilepsije, žarišne kortikalne displazije i mezijalna temporalna skleroza, zahtijevaju resektivne operativne metode kojim se odstranjuje dio mozga iz kojeg počinju napadaji.²³

2.1.4.1. Genska terapija

Genska terapija predstavlja alternativu standardnim farmakološkim pristupima za neke oblike epilepsije. Spomenuta terapija pokušava proizvesti antiepileptogene, antikonvulzivne učinke i učinke koje omogućavaju modifikaciju bolesti. Antiepileptogenim učincima pokušava se prevenirati razvoj epilepsije kod osoba koje su zadobile epileptogenu povredu. Ovakva terapija

²¹ Gleeson JG, Allen KM, Fox JW, Lamperti ED, Berkovic S, Scheffer I, Cooper EC, Dobyns WB, Minnerath SR, Ross ME, Walsh CA. (1998) Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell*. 9;92(1):63-72. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80899-5
syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell*. 1998 Jan 9;92(1):63-72. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80899-5. PMID: 9489700.

²² Kanth, K.M., Clark, S. and Britton, J.W. (2021). Antiseizure Medication Therapy . In *Epilepsy* <https://doi.org/10.1002/9781119431893.ch11>

²³ Wirrell, E.C. (2021). Classification of Seizures and the Epilepsies . In *Epilepsy* (eds G. D Cascino, J. I Sirven and W. O Tatum). <https://doi.org/10.1002/9781119431893.ch2>

temelji se dodatku moždanih neurotrofnih čimbenika (BDNF) i faktora rasta fibroblasta 2 (FGF-2). Antikonvulzivni učinci imaju utjecaj na smanjenje učestalosti i ozbiljnost napadaja. Učinci protiv napadaja postižu se povećanjem inhibicijske snage, dodatkom specifičnih podjedinica GABAA receptora ili neuropeptida galanina i neuropeptida Y, ili smanjenjem ekscitacijskih signala.²⁴ Razvijanje inovativnih i učinkovitih metoda dostave gena *in vivo* ključno je za prijenos egzogenih materijala u domaćine i kontroliranje njihovih proteinskih proizvoda. Uobičajen proces genske terapije započinje injekcijama vektora u ciljane regije, nakon čega dolazi do ekspresije transgena u specifičnim stanicama ovisno o tropizmu vektora ili promotora. Dopuna ili modifikacija genske terapije pomoću vektora, koji služe kao prenosioci gena, temelji se na razumijevanju patomehanizma određenih vrsta epilepsije. Vektori se dijele na virusne i nevirusne te su proučeni na životinjskim modelima. Virusni vektori sa stalnom i snažnom ekspresijom proučavani su u 70% kliničkih ispitivanja tijekom posljednjih desetljeća. Najčešće korišteni virusni vektori su adeno-asocirani virusi (AAV), lentivirusi i herpes simplex virusi (HSV). Nevirusni vektori se odnose na sintetske čestice koje omogućavaju učitavanje lijekova ili gena. Na temelju njihovog sastava dijele se u dvije kategorije, vektori na bazi lipida i vektori na bazi polimera. Nevirusni vektori imaju nekoliko prednosti u odnosu na tradicionalne virusne vektore. Nevirusne vektore potrebno je ubrizgati izravno u željeno područje mozga zbog restriktivne krvno moždane barijere (BBB). Nanočestice sa posebnim ligandama mogu stupiti u kontakt sa receptorima na BBB da bi prošle barijeru te se na taj način može transficirati mozak bez utjecaja na druge organe. Žarišni napadaji su uglavnom kandidati za terapiju pomoću virusnih vektora, dok nevirusni vektori se mogu koristiti kod osoba sa generaliziranim epileptogenim zonama. Nevirusni vektori imaju veliki kapacitet pakiranja čestica. Među svim prednostima, najvažnija mana primjene nevirusnih vektora je niska učinkovitost isporuke. Za razliku od virusnih vektora koji učinkovito mogu integrirati egzogene gene u genom domaćina, nevirusni vektori moraju prijeći nekoliko prepreka tijekom isporuke *in vivo* iz periferne krvi u jezgru neurona. Sintetski vektori moraju čvrsto uhvatiti genske materijale kako bi ih zaštitili od degradacije te je zbog toga potrebna prisutnost kationskih naboja za sastavljanje i kondenzaciju DNA molekule. Ogroman izazov je izbjegavanje transporta čestica u neželjene organe te se on može svladati dodatkom polietilen glikola (PEG) i MiRNA, koja može smanjiti neželjenu tranfekciju u perifernim organima kao što je jetra. Tijekom procesa cirkulacije vektora može doći do aktivacije makrofaga kako bi očistili

²⁴ Simonato M. (2014) Gene therapy for epilepsy, *Epilepsy Behav* 38:125-30. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.09.013.

organizam od unesenih vektora. Zbog toga se koriste kationski polimeri na bazi ugljikohidrata koji se nazivaju glikopolimeri s poboljšanom biokompatibilnošću. Glikopolimeri poboljšavaju koloidnu stabilnost i pospješuju sigurniju dostavu čestica u ciljane regije. Nevirusni vektori predstavljaju alternativu standardnim virusnim vektorima i još uvijek su daleko od upotrebe u kliničkoj praksi. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se usavršila genska terapija sa velikom preciznošću i održivom ekspresijom.²⁵

²⁵ Zhang L, Wang Y. (2021) , Gene therapy in epilepsy. *Biomed Pharmacother.*143:112075. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112075.

3. Zaključak

Epilepsija, odnosno kružni fenomen, započinje u jednom neuronu te se širi na susjedne neurone što dovodi do hiperekscitabilnosti ostatka neurona u mozgu. Hipereskicabilnost dovodi do napadaja koji se dijele na generalizirane i parcijalne. Postoje različiti izvori nastanka epilepsije kao što su genetski, strukturni, metabolički, imunološki, infektivni i nepoznati. Do danas je poznato 76 gena koji se povezuju sa nastankom epilepsijom te je teško predvidjeti koliko gena, povezanih sa epilepsijom, još čekaju da budu otkriveni. Mutirani geni su uključeni u poremećaj funkcije ionskih kanala, migraciju neurona, poremećaj metabolizma i aktivnost dišnog lanca. Mutacijom određenih gena dolazi do nastanka različitih sindroma kod kojih je epilepsija važna značajka kliničke slike. Epilepsije se uglavnom liječe antiepileptičkim lijekovima, koji se određuju preciznom dijagnozom, dok se samo neki oblici ove bolesti mogu riješiti operativnim zahvatima. Iako postoji nekoliko opcija genskih terapija, uglavnom nisu provedene u kliničkoj praksi nego su samo provedene na životinjskim eksperimentalnim modelima. Daljnjim istraživanjima omogućiti će se razvoj novih, snažnijih i preciznijih strategija liječenja koje će omogućiti lakši život oboljelim osobama.

4. Literatura

1. Amrutkar C, Riel-Romero RM.(2023) Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; PMID: 30725794.
2. Alberto Verrotti, Alessia Carelli, Lorenza di Genova, Pasquale Striano (2015), Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review, *Seizure*, Volume 32, Pages 78-83, ISSN 1059-1311, <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.09.013>.
3. Bamikole OJ, Olufeagba MDB, Soge ST, Bukoye NO, Olajide T, et al. (2019) Genetics of Epilepsy. *J Neurol Neurophysiol* 10: 488
4. Breček, A., Canjuga, I. i Herceg, V. (2018). Stigmatizacija i stereotipizacija oboljelih od epilepsije. *Socijalna psihijatrija*, 46 (1), 77-101. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/200580>
5. Buraei Z, Yang J. (2010) The β subunit of voltage-gated Ca^{2+} channels. *Physiol Rev*;90(4):1461-506. doi: 10.1152/physrev.00057.2009.
6. Crunelli, V., Leresche (2002)., N. Childhood absence epilepsy: Genes, channels, neurons and networks. *Nat Rev Neurosci* 3, 371–382 <https://doi.org/10.1038/nrn811>
7. Dedek K, Kunath B, Kananura C, Reuner U, Jentsch TJ, Steinlein OK. (2001) Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K^{+} channel. *Proc Natl Acad Sci U S A*.;98(21):12272-7. doi: 10.1073/pnas.211431298 25
8. Dong Soo Kang, Eunsim Shin, Jeesuk Yu (2016) , 1p36 deletion syndrome confirmed by fluorescence in situ hybridization and array-comparative genomic hybridization analysis, *Korean Journal of Pediatrics*;59(Suppl 1): S14-S18
9. Dragos A. Nita, Sara E. Mole, Berge A. Minassian. (2016) Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disorders*;18(2):73-88. doi:10.1684/epd.2016.0844
10. Duško Mardešić (1999) Genetika epilepsija dječje dobi, *Med Vjesn* 31 (1 -4): 75-89
11. Falsaperla R, Marino SD, Marino S, Pavone P (2018) Electroclinical Pattern and Epilepsy Evolution in an Infant with Miller-Dieker Syndrome. *J Pediatr Neurosci*.;13(3):302-307. doi: 10.4103/JPN.JPN_182_17
12. Fine, A.L., Wong-Kissel, L.C. and Sheth, R.D. (2021). Genetics of Epilepsy . In *Epilepsy* (eds G. D Cascino, J. I Sirven and W. O Tatum). <https://doi.org/10.1002/9781119431893.ch4>

13. Gleeson JG, Allen KM, Fox JW, Lamperti ED, Berkovic S, Scheffer I, Cooper EC, Dobyns WB, Minnerath SR, Ross ME, Walsh CA.(1998) Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell*. 9;92(1):63-72. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80899-5
14. Ibrahim F, Murr N. (2022) Lafora Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;. PMID: 29489177.
15. Jalanko A, Braulke T.(2009) Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta*. ;1793(4):697-709. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.11.004.
16. Kanth, K.M., Clark, S. and Britton, J.W. (2021). Antiseizure Medication Therapy . In *Epilepsy* <https://doi.org/10.1002/9781119431893.ch11>
17. M. Gazdik I sur (2002), Benigni epileptički sindromi u dječjoj dobi, *Paediatr Croat*; 46 (Sup11): 183-186
18. Nickels, K.C. and Noe, K. (2021). Etiology and Pathology of Epilepsy. In *Epilepsy* (eds G. D Cascino, J. I Sirven and W. O Tatum). <https://doi.org/10.1002/9781119431893.ch3>
19. Ortrud K. Steinlein (2008) Genetics and epilepsy, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10:1, 29-38, DOI: 10.31887/DCNS.2008.10.1/oksteinlein
20. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G i sur. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*; 58(4):512–521. doi: 10.1111/epi.13709
21. Simonato M. (2014) Gene therapy for epilepsy, *Epilepsy Behav* 38:125-30. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.09.013.
22. Steinlein OK. (2004) Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci*.;5(5):400-8. doi: 10.1038/nrn1388. PMID: 15100722
23. Velez-Bartolomei F, Lee C, Enns G. MERRF. (2003) [updated 2021 Jan 7]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301693.
24. Wirrell, E.C. (2021). Classification of Seizures and the Epilepsies . In *Epilepsy* (eds G. D Cascino, J. I Sirven and W. O Tatum). <https://doi.org/10.1002/9781119431893.ch2>
25. Zhang L, Wang Y. (2021) , Gene therapy in epilepsy. *Biomed Pharmacother*.143:112075. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112075.