

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Genes e Epilepsia: Epilepsia e Alterações Genéticas

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Rodrigo Nunes Cal

Introdução

- Epilepsia é uma desordem neurológica caracterizada por crises espontâneas e recorrentes, que afeta de 2% a 3% da população mundial.
- Pessoas sem epilepsia podem apresentar crise epiléptica provocada por atividade elétrica anormal como resposta isolada do cérebro a um insulto transitório ou a perda de homeostase.
- As pesquisas científicas no campo da epileptologia têm adquirido caráter prioritário nas políticas de saúde pública.
- Identificação e investigação de genes e de vias moleculares associados ao processo epileptogênico.

Processo epileptogênico

- A atividade epiléptica cerebral pode ser desencadeada por diversos fatores.
- Categorias etiológicas básicas:
 - 1 – Distúrbio epileptogênico específico Ex. lesões como trauma, infecção, neoplasia, malformação vascular, malformações congênitas e anormalidades genéticas.
 - 2 – Fatores precipitantes que são perturbações endógenas ou exógenas que evocam crises agudas.
- As próprias crises epiléticas, potencialmente, poderiam perpetuar ou agravar, em maior ou menor grau, o processo de epileptogênese.
- Cepas selecionadas geneticamente podem ser utilizadas como ferramentas para o estudo das relações entre genética e epilepsias.

- **As epilepsias generalizadas e focais têm sido classificadas em sintomáticas, idiopáticas ou provavelmente sintomáticas.**
- **A maioria das epilepsias idiopáticas é causada por mutações genéticas.**
- **As crises epilépticas, idiopáticas ou sintomáticas dependem do limiar de susceptibilidade do indivíduo à epilepsia.**
- **Os distúrbios epileptogênicos e fatores precipitantes, em um ambiente genético facilitador, induzem alterações em determinadas vias moleculares.**
- **A identificação dessas vias moleculares é essencial para o entendimento do processo epileptogênico.**

Genes e Epilepsia

- Muitos dos 30 mil genes humanos podem estar associados à epilepsia por meio de alterações genéticas ou de alterações na expressão gênica.
- A alteração genética é causa primária da epilepsia quando o seu efeito é determinante para o estabelecimento das crises recorrentes.
- Os genes de susceptibilidade, isoladamente, não são determinantes para a ocorrência de epilepsia.
- Os efeitos de cada gene no limiar de susceptibilidade dependem do genótipo em outros *loci* (*interação gene-gene*) e da história de exposição a fatores ambientais (*interação gene-ambiente*).

▪ Os genes estão envolvidos no processo epileptogênico por 3 modos: sendo causa primária, determinando o limiar de suscetibilidade ou respondendo por meio de expressão diferencial a insultos epileptogênicos.

▪ As epilepsias idiopáticas mendelianas são as mais raras.

▪ Etapas principais na identificação de genes responsáveis pelas epilepsias monogênicas:

1- Identificação de famílias contendo múltiplos indivíduos afetados.

2- Estabelecimento de diagnóstico de maneira criteriosa para todos os membros da família.

3- Análises de ligação para localizar a região cromossômica que está co-segregando com o traço epiléptico.

4- Seqüenciamento de genes.

- Já foram identificados 12 genes que atuam como causa primária das epilepsias idiopáticas.
- Os canais envolvidos nas epilepsias idiopáticas monogênicas pertencem à classe de canais voltagem dependentes ou à classe dos canais ligantes dependentes.
- Alterações em outras proteínas podem também levar a uma hiperexcitabilidade neuronal.
- Mesmo nas epilepsias mendelianas há certa complexidade na correlação genótipo-fenótipo.
- Além das epilepsias idiopáticas, existem mais de 200 síndromes monogênicas nas quais a epilepsia é um aspecto mais ou menos grave no quadro sintomatológico.

Epilepsias Geneticamente Complexas

- **Muitos genes e fatores ambientais contribuem, por meio de uma ação sinérgica, para a sua etiologia.**
- **A grande maioria das síndromes epilépticas faz parte deste grupo.**
- **A natureza poligênica e multifatorial dessas desordens ocasiona uma série de restrições metodológicas.**
- **Um grande número de estudos de associação nas epilepsias geneticamente complexas tem sido publicado.**

Conclusão

- O estabelecimento da condição epiléptica é um processo complexo e multifatorial, dependente de interações entre fatores epileptogênicos e o componente genético do indivíduo.
- As epilepsias podem ser classificadas em mendelianas ou monogênicas, quando uma mutação em um único *locus* gênico é suficiente para o estabelecimento da condição; e em epilepsias complexas ou poligênicas, quando o componente genético apenas determina um limiar de susceptibilidade.
- Acredita-se que diferentes categorias de genes possam atuar na determinação do traço epiléptico.