

# Genética de la epilepsia del lóbulo temporal

## *The Genetics of Temporal Lobe Epilepsy*

**Fecha de recepción:** 27 de junio de 2007 // **Fecha de aceptación:** 28 de agosto de 2007

### Resumen

La Epilepsia es una enfermedad del cerebro caracterizada por una predisposición crónica para la generación de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que le subyacen. La Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) es la forma más prevalente de Epilepsia Focal en la población adulta. Desde los comienzos se pensó que podían estar involucrados factores genéticos en la Epilepsia. La descripción de formas familiares y la identificación de variantes alélicas como factores de riesgo para el desarrollo de la ELT ilustran el creciente reconocimiento de la importancia de los factores genéticos en la fisiopatología de este desorden. En el presente trabajo se revisan las distintas formas familiares de ELT, los loci genómicos ligados a esta patología y las distintas variantes alélicas identificadas como factores de riesgo y/o modificadoras de la expresión de esta epilepsia focal.

### Palabras clave

Epilepsia, Epilepsia del lóbulo temporal, Esclerosis del hipocampo, genes, genética, LGI1.

### Abstract

*Epilepsy is a brain disorder characterized by a chronic predisposition to generate epileptic seizures and by the underlying neurological, neurobiological, cognitive, psychological and social consequences. Temporal Lobe Epilepsy (TLE) is the prevailing type of Focal Epilepsy among adult population. At first, it was thought that genetic factors could be involved in Epilepsy. The description of familiar forms, as well as the identification of allelic variants as risk factors for the development of TLE show an increasing awareness of the importance of genetic factors in the physiopathology of this disorder. The present article sets out a review of the different familiar forms of TLE, the genomic loci linked to this pathology, and the different allelic variants identified as risk factors and/or as modifiers of the expression of this focal epilepsy.*

### Key words

*Epilepsy, Temporal Lobe Epilepsy, hippocampal sclerosis, genes, genetics, LGI1.*

**Marcelo Andrés Kauffman<sup>1,3</sup>, Damián Consalvo<sup>2</sup>, Silvia Kochen<sup>2</sup>.**

1. Consultorio de Neurogenética. Centro de Epilepsia. CEFYBO. CONICET.

División Neurología. Hospital JM Ramos Mejía. Buenos Aires. Argentina.

2. Centro de Epilepsia. CEFYBO. CONICET

División Neurología. Hospital JM Ramos Mejía. Buenos Aires. Argentina.

3. Laboratorio de Neurogenética. Servicio de Neurología. Sanatorio Franchín. Buenos Aires. Argentina.

Dirección Postal: Centro de Epilepsia. División Neurología. Hospital JM Ramos Mejía. Urquiza 609 (1221). Buenos Aires. Argentina

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista psicofarmacología en [www.sciens.com.ar](http://www.sciens.com.ar)

## Introducción

La Epilepsia es una enfermedad del cerebro caracterizada por una predisposición crónica para la generación de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que le subyacen. Su definición requiere la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica. Una crisis epiléptica se define como todo evento clínico transitorio que refleja la presencia de descargas hipersincrónicas de neuronas ubicadas en la corteza cerebral (1).

Las epilepsias se conocen desde épocas remotas. La historia de la epilepsia refleja en gran medida la evolución de la medicina y la noción que los pueblos tenían acerca de la "enfermedad". Las epilepsias, además, no han estado ajenas a concepciones políticas y filosóficas de cada época. Las primeras visiones atribuían el origen de la enfermedad a los demonios así como al castigo divino. Las grandes civilizaciones antiguas, intentaron dar una explicación científica a este padecimiento, conocimiento que se perdió durante el período de oscurantismo en la Edad Media; con el conocimiento de la anatomía y la fisiología en épocas más recientes, la epilepsia alcanzó un verdadero carácter científico consolidado con la aparición de la biología molecular (2).

Desde los comienzos se pensó que podían estar involucrados factores genéticos en la Epilepsia. Por ejemplo, en el 400 AC Hipócrates sospechaba que las epilepsias podían ser heredadas y Tissot en el 1700 consideraba que factores genéticos podían brindar susceptibilidad para el desarrollo de crisis epilépticas (3). Éste conocimiento inicial fue tomado por varias sociedades para estigmatizar a los pacientes epilépticos, prohibiéndoles en algunos casos el matrimonio para evitar su descendencia. En los años 50 y 60 del siglo pasado varios estudios epidemiológicos mostraron las primeras evidencias científicas de una predisposición genética en varias formas de epilepsia. En estos trabajos se observó que el riesgo de desarrollar epilepsia era de 1,5 a 5 veces mayor en individuos con un antecedente familiar del trastorno que en la población general. Se observó también, que el riesgo para familiares de pacientes con epilepsia generalizada idiopática era aproximadamente dos veces mayor que el riesgo para individuos con historia de epilepsia parcial. Estudiando más de cerca el tipo de factor genético implicado en la susceptibilidad para la epilepsia, Lennox en 1951 e Inouye en 1960 compararon la concordancia clínica entre gemelos monocigóticos y dicigóticos sugiriendo que existía un factor genético importante (4, 5, 6). Además, demostraron que el modelo de herencia no es monogénico. En este sentido, Andermann propuso el modelo multifactorial para las epilepsias, en el cual factores genéticos y ambientales interactúan para determinar los riesgos de recurrencia familiar (7). Las enfermedades complejas o multifactoriales son definidas como condiciones en las cuales la correspondencia entre el genotipo y el fenotipo no es completa. Varios factores son responsables de la "complejidad", entre ellas la penetrancia incompleta, la presencia de fenocopias, la heterogeneidad genética, la herencia poligénica o multifactorial y la alta prevalencia en la población general (8).

El neuropsiquiatra y patólogo Wilhelm Sommer describió por primera vez lesiones en el asta de Amón como sustrato patológico de la epilepsia de 36 pacientes intervenidos quirúrgicamente. Sus hallazgos anticiparon en más de 100 años al actual diagnóstico por imágenes por resonancia magnética (IRM) de la Epilepsia del Lóbulo Temporal con Esclerosis del Hipocampo (9) (ELTEH). Debe mencionarse que en 1825, Bouchet y Cazaviel también habían realizado una aproximación a la descripción de esta entidad (10).

Desde las descripciones de Bouchet, Cazaviel y sobre todo de Sommers mucho es lo que se ha investigado y estudiado

sobre el hipocampo y su relación con la forma de epilepsia más prevalente en la población adulta, la Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT). Indefiniciones, enigmas y variadas especulaciones han rodeado a esta pequeña estructura de la región medial del lóbulo temporal. La organización bidimensional, relativamente simple, del hipocampo ha permitido que se desarrollaran detallados estudios anatomoclínicos, inmunohistoquímicos, microfisiológicos y de neuroimágenes, alcanzándose un nivel de comprensión inédito en otras estructuras cerebrales. A pesar de esta fascinante lucha por el conocimiento de más de un siglo de duración, la principal pregunta acerca de la etiología de este síndrome sigue sin poder responderse. Varios han sido implicados como **culpables**: el **sospechoso** número uno es el antecedente de convulsiones febriles en la infancia. Se ha especulado que la presencia de convulsiones febriles prolongadas en una etapa del desarrollo cerebral postnatal determinada puede dañar al hipocampo y producir epilepsia varios años después.

Estudios retrospectivos apoyan esta hipótesis con hallazgos contrapuestos en los diseños prospectivos. El **sospechoso** número dos es la presencia de una malformación del desarrollo subyacente como causa de la alteración del hipocampo y el desarrollo de la epilepsia. Cambios displásicos sutiles, no totalmente específicos, en la anatomía patológica de hipocampos resecados en el tratamiento quirúrgico de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria al tratamiento médico, han sido observados apoyando esta hipótesis. En cambio, la demostración por parte de algunos autores que la atrofia del hipocampo puede ser progresiva se opone a ésta hipótesis etiológica. El **sospechoso** número tres es el factor genético (11), sobre el que trata esta revisión.

## Epilepsias del Lóbulo Temporal Familiares

Hay dos tipos de Epilepsias del Lóbulo Temporal Familiar con diferencias en la semiología, las neuroimágenes y la genética. Es así como se reconocen los síndromes de la Epilepsia del Lóbulo Temporal Lateral Familiar y de la Epilepsia Mesial Temporal Familiar.

Sólo basándose en las características clínicas o de las neuroimágenes es imposible distinguir entre los casos familiares y los esporádicos (12). Dada la frecuente dificultad en la obtención de una correcta y completa historia familiar (13), es posible que casos esporádicos sean en realidad familiares. Sin embargo, debe considerarse que la sola presencia de un antecedente familiar positivo para un evento comicial no permite realizar el diagnóstico de una epilepsia temporal familiar. En consecuencia, una epilepsia del lóbulo temporal familiar se define como aquella en la cual hay dos miembros con ELT recurrente (diagnóstico basado en las características clínicas y electroencefalográficas) y en la cual no hay ningún familiar que presente crisis no temporales (14).

## Epilepsia Mesial Temporal Familiar

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1994 a partir de un estudio en gemelos (15, 16). Esta primera descripción definía un síndrome benigno, con crisis poco frecuentes y con buena respuesta al tratamiento farmacológico, y con neuroimágenes normales. Posteriormente es reconocida la heterogeneidad del síndrome con la identificación de casos familiares refractarios y que presentaban hallazgos compatibles con el diagnóstico de Esclerosis del Hipocampo en las neuroimágenes y en la anatomía patológica (14). Es así, entonces, como pueden definirse los síndromes de la epilepsia mesial temporal benigna familiar y de la epilepsia mesial temporal con esclerosis del hipocampo familiar.

### Epilepsia Mesial Temporal Benigna Familiar

Estos pacientes presentan un cuadro clínico no severo, en el cual las crisis suelen iniciarse entre la segunda y cuarta década de la vida y tienen una buena respuesta al tratamiento farmacológico. No suelen presentar antecedentes de convulsiones febriles en la infancia y sus crisis suelen tener como síntoma focal *deja vu* y *jamais vu*. Es infrecuente la presencia de crisis parciales complejas, así como la generalización secundaria. Dado, entonces, que la mayoría de las crisis son parciales simples y por lo tanto fáciles de pasar desapercibidas no es infrecuente que muchos casos familiares sean subdiagnosticados. En la descripción inicial de Berkovic y col. se encontraron alteraciones focales aisladas en los EEG en un 22% de los pacientes analizados. Se ha estimado una tasa de segregación de 0,3 indicativa de una penetrancia del 60% bajo un modelo de herencia autosómica dominante (16). Esta descripción inicial comprendía pequeñas familias por lo que la potencia estadística para identificar el o los genes patogénicos era limitada. En cambio, la identificación de 2 familias con varios miembros afectados en varias generaciones permitió la reciente identificación de los locus 3q25-q26 (17) y 4q13.2-q21.3 (18) como ligados a este síndrome. Trabajos futuros probablemente identificarán los genes mutados en estas familias.

### Epilepsia Mesial Temporal Familiar asociada con Esclerosis del Hipocampo

Los miembros afectados en estas familias presentan un cuadro clínico mucho más heterogéneo, donde se observan crisis con la semiología típica de las formas mesiales no familiares (19). Es decir, crisis parciales complejas con auras caracterizados por una sensación de un malestar epigástrico ascendente, fenómenos experienciales y por la frecuente observación de automatismos oromasticatorios y manuales seguidos de una confusión postictal prolongada.

El antecedente de convulsiones febriles en la infancia es algo menos frecuente (11% aproximadamente) (20) que en las formas no familiares (30% aproximadamente) (21). El síndrome es de mayor severidad, observándose casos refractarios en aproximadamente un 30% de los miembros afectados (20). Los hallazgos electroencefalográficos son comparables a los de las formas no familiares, observándose descargas epileptiformes focales sobre la región temporal anterior. Las imágenes por resonancia magnética muestran la presencia de los cambios típicos de la esclerosis del hipocampo en un 70% de los sujetos afectados (22). Debe destacarse que algunas de estas alteraciones también fueron descritas en miembros de estas familias que no presentaban crisis comiciales (12). Interesantemente estas alteraciones en las estructuras hipocámpales se asociaron con alteraciones en la memoria aún en la ausencia de crisis comiciales (23). Los hallazgos de la anatomía patológica en los sujetos que requirieron tratamiento quirúrgico de su epilepsia refractaria al tratamiento farmacológico fueron comparables a los reportados en las series quirúrgicas de las formas no familiares, así como los porcentajes de éxito quirúrgico (22). Luego de varios reportes negativos (24, 25) fue recientemente identificado el locus 18p11.3-11.2 como ligado a este síndrome en una extensa familia de Brasil integrada por 11 sujetos afectados (26).

### Epilepsia del Lóbulo Temporal Lateral Familiar

Es un síndrome benigno, caracterizado por la presencia de auras auditivas de variadas características aunque frecuentemente similares a sonidos de motores o maquinarias o por una afasia focal. También han sido descritos sujetos en los que la manifestación focal inicial toma la forma de ilusiones

visuales o distorsiones de la representación visuo-espacial (27, 28). La edad de comienzo es muy variable, aunque la mayoría de los reportes indican que estas se inician en la segunda o tercer década de la vida. Los EEGs pueden ser normales o mostrar alteraciones focalizadas sobre las regiones posteriores del lóbulo temporal, aunque remarcablemente las alteraciones son más frecuentes en el hemisferio izquierdo (29). No hay evidencias en las neuroimágenes de signos diagnósticos de la Esclerosis del Hipocampo, aunque sí ha sido reportada la presencia de una sutil malformación de la corteza lateral del lóbulo temporal (22). Diferentes mutaciones en el gen codificante de la epitimpina, LGI-1, han sido identificadas en aproximadamente la mitad de las familias reportadas en la literatura (30). El gen LGI-1 se expresa en dos isoformas en el cerebro, siendo la forma larga de 65 kDa secretada en el espacio extracelular y la corta de 60 kDa (31) retenida en un *pool* intracelular (32). Las formas mutadas de LGI-1 son defectuosas para ser secretadas, siendo retenidas en el complejo de Golgi (32, 33). En su secuencia contiene un elemento repetitivo rico en leucinas que ha sido involucrada en la regulación del crecimiento, la adhesión y la migración celular y un dominio denominado epitimpina (34) que también está presente en MASS1, la proteína mutada en el modelo de epilepsia audiogénica (35). Aunque inicialmente clonada a partir de una línea celular de glioblastomas no ha sido probado que tenga función de supresor tumoral (36). Recientemente ha sido identificada la proteína ADAM22 como su receptor. La unión de LGI-1 con ADAM22 modularía la transmisión glutamatérgica mediada por receptores AMPA (37). Futuros trabajos permitirán dilucidar si éste es el mecanismo patogénico involucrado en esta forma familiar de ELT.

### Convulsiones Febriles Familiares asociadas a Epilepsia del Lóbulo Temporal

Han sido descritas familias en las que segregan convulsiones febriles, observándose en algunos de los miembros además el desarrollo de una ELT. Baulac y col. investigaron una familia francesa en la que nueve miembros presentaron convulsiones febriles simples. Siete de ellos desarrollaron además luego crisis afebriles con características electroclínicas compatibles con un origen en el lóbulo temporal. El rastreo genómico permitió reconocer dos loci co-segregando con el síndrome, planteándose, en consecuencia, un modelo de herencia digénica ligado a los loci 18qter y 1q25-q31 (38). Sin embargo, no ha sido reportada aún ninguna mutación en alguno de los genes presentes en estos intervalos cromosómicos. Claes y col. describieron una extensa familia que abarcaba cinco generaciones donde de los 21 miembros afectados, 10 tenían un diagnóstico de epilepsia mesial temporal. Si bien ninguno de los miembros afectados tenía imágenes por resonancia magnética con los hallazgos característicos de la Esclerosis del Hipocampo, éstas eran anormales en 13 con hallazgos heterogéneos que iban desde la mal rotación del hipocampo en 5 sujetos hasta malformaciones del desarrollo como displasia cortical en 2 y paquigiria frontal en 5. El rastreo genómico identificó al locus 12q22-q23.3 ligado a este síndrome en esta familia particular (39). Aún no se describieron mutaciones en los genes localizados en esta región genómica.

Fernandez y col. describieron una extensa familia en la que varios miembros presentaron convulsiones febriles en la infancia sin experimentar luego convulsiones afebriles con la excepción de dos que desarrollaron posteriormente una ELTEH. Llamativamente varios de los miembros con crisis febriles presentaban cambios sutiles en la morfología de las

estructuras hipocampales, permitiendo a los autores sugerir la posibilidad de la presencia de una malformación del desarrollo hereditaria predisponente para el desarrollo de convulsiones febriles y/o ELT (40). Recientemente fueron reportadas 2 familias afectadas por el síndrome de la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus, en el que 5 sujetos presentaban ELT. En ellos fue identificada la mutación C121W en el gen codificante del canal de sodio tipo B (SCN1B). Cuatro de estos sujetos presentaban antecedentes de convulsiones febriles, mientras que dos de ellos tenían evidencias en las IRM de Esclerosis del Hipocampo (41). Debe considerarse, sin embargo, que la presencia de convulsiones originadas en el lóbulo temporal no es patognomónica de esta mutación particular o de una alteración en este gen, ya que miembros de otras familias afectadas por este síndrome y con mutaciones en los genes SCN1A (42) y GABRG2 (43) también presentaban crisis con origen en el lóbulo temporal. Es importante destacar que pese al nombre del síndrome y a la frecuente presencia de convulsiones generalizadas, crisis focales forman parte también de las manifestaciones clínicas de esta forma familiar de epilepsia. Por otro lado, algunos autores sugieren que esta forma familiar de epilepsia no es monogénica, sino que alteraciones en otros genes modificadores podrían influir en las heterogéneas manifestaciones fenotípicas de este síndrome familiar (44).

## Conclusiones

Los últimos 15 años han permitido confirmar que los factores genéticos son importantes para el desarrollo de la Epilepsia del Lóbulo Temporal. Sin embargo, a pesar de haber sido reportadas variaciones en varios genes como responsables del desarrollo de las diferentes epilepsias del lóbulo temporal, sólo aquellas encontradas en el gen LGI1 son indiscutiblemente etiopatogénicas. Seguramente, el desarrollo de nuevas tecnologías y la acumulación de conocimiento permitirán la identificación de varios más en los años venideros.

## Glosario

### A

**ÁCIDO NUCLEICO:** Polímero lineal de nucleótidos. Portan la información genética que determina la estructura primaria de las proteínas y los fenotipos especie-específicos.

**ADENINA:** Base purínica del ADN y del ARN.

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico. Contiene información genética codificada en la forma de secuencias específicas de los nucleótidos que lo constituyen.

**ALELO:** Forma alterna de un gen que ocupa el mismo locus en cromosomas homólogos.

**AMINOÁCIDO:** Compuesto que contiene un grupo amino (-NH<sub>2</sub>) y un grupo carboxilo (-COOH). Puede estar unido por enlaces peptídicos para formar las moléculas de las proteínas.

**AMINOÁCIDOS ESENCIALES:** No son sintetizados por el organismo, de modo que debe ser aportado por el alimento.

**AMNIOCENTESIS:** Procedimiento empleado en el diagnóstico prenatal para obtener el líquido amniótico. Este líquido se obtiene del saco amniótico mediante una jeringa después de la inserción de una aguja hueca en el amnios a través de las paredes abdominal y uterina.

**ANAFASE:** Etapa de la mitosis durante la cual las cromátidas hermanas se separan hacia los polos opuestos del huso mitótico.

**APOPTOSIS:** Muerte celular programada que incluye la fragmentación del ADN nuclear.

**ÁRBOL FILOGÉNICO:** Diagrama ramificado que ilustra las líneas de descendencia entre un grupo de especies emparentadas.

**ARN de transferencia (ARNt):** Pequeños ARNs que sirven para transportar aminoácidos específicos hacia una cadena polipéptido en crecimiento en el ribosoma durante el traducción.

**AUTOSOMA:** Cualquier cromosoma distinto a los cromosomas sexuales: 22 pares autosómicos en el cariotipo humano.

### B

**BACTERIAS:** Microorganismos procarióticos unicelulares.

**BACTERIOFAGO (FAGO):** Virus que infecta bacterias.

**BINDING SITE:** El lugar en el cual una proteína enlaza un ácido nucleico.

**BIT:** Es la cantidad de información requerida para distinguir dos opciones igualmente probables.

### C

**CÁPSIDE:** Cubierta externa de un virus.

**CARIOTIPO:** Conjunto complejo y ordenado de los cromosomas de una célula; por extensión, fotografía de los cromosomas distribuidos según clasificación estándar.

**CÉLULA:** Unidad estructural y funcional básica de la vida, que consta de materia viva rodeada por una membrana.

**CÉLULA SOMÁTICA:** Cualquier célula que no sea sexual ni haploide.

**CITOESQUELETO:** Red (de microtúbulos, filamentos intermediarios y microfilamentos) que sostiene la estructura celular y son usados para transporte dirigido de muchos componentes celulares.

**CITOGÉNÉTICA:** Rama de la genética que estudia los cromosomas.

**CITOPLASMA:** Protoplasma de una célula con exclusión del plasma celular.

**CLON:** Un conjunto de eventos que se originan de un solo evento. Por ejemplo, una colonia de bacterias viene de una sola célula. Línea celular derivada por mitosis de una sola célula diploide ancestral. En biología molecular, copia de secuencias de ADN creada mediante técnicas de recombinación de ADN.

**CÓDIGO GENÉTICO:** Tripletas de bases que especifican los 20 aminoácidos hallados en las proteínas.

**CODÓN:** Secuencia de tres bases del ARN o del ADN que codifican un aminoácido particular o una señal de terminación.

**CROMATINA:** Complejos de ADN y proteínas que forman los cromosomas.

**CROMOSOMA:** Pequeño cuerpo en forma de bastoncillo en que se divide la cromatina del núcleo celular en la mitosis, los cuales se dividen longitudinalmente dando origen a dos partes gemelas. Su número es constante para una especie determinada (en el hombre: 46).

### D

**DIPLOIDE:** Célula o un organismo que contiene dos juegos completos de cromosomas homólogos.

**DOMINANTE:** El rasgo es dominante si se expresa fenotípicamente cuando está en una sola copia, como por ejemplo en los heterocigotos.

**DOMINIO:** Región en una proteína o en otra macromolécula que tiene una función específica.

**DÚPLEX:** Complejo de dos cadenas complementarias de ácidos nucleicos.

### E

**EMBRIÓN:** Organismo antes de emerger del huevo, la semilla o el cuerpo de la madre.

**ENLACE COVALENTE:** Enlace químico en el que se comparten pares de electrones.

**ENZIMA:** Catalizador orgánico (usualmente una proteína) que acelera una reacción química específica reduciendo la energía de activación necesaria para esa reacción.

**ESPECIE:** Grupo de organismos con características estructurales y funcionales similares que en la naturaleza se reproducen sólo entre sí.

**EUCARIOTA:** Organismo formado por células con un núcleo verdadero.

### F

**FENOTIPO:** Características observables de una célula o un organismo que son el resultado de la expresión de un genotipo celular.

**FOSFORILACIÓN:** Introducción de un grupo fosfato en una molécula orgánica.

### G

**GAMETO:** Célula reproductiva (óvulo o espermatozoide) con el número cromosómico haploide.

**GEN:** Unidad de herencia. Un gen eucariótico también contiene regiones intrónicas y todas las regiones que controlan la expresión.

**GENOMA:** ADN que contiene la información genética total de un individuo, una población o una especie.

**GENOTIPO:** Composición genética de una célula o un organismo.

**GUANINA:** Base nitrogenada purínica componente de los ácidos nucleicos.

### H

**HAPLOIDE:** Célula o un organismo que contiene un juego completo de cromosomas.

**HIBRIDACIÓN:** Alude a la capacidad de las moléculas complementarias de ADN o ARN monocatenario para formar un dúplex.

**HISTONA:** Proteína simple que contiene muchos grupos básicos, soluble en agua e insoluble en amoníaco.

**HOMOLOGÍA:** Esta propiedad se presenta cuando la similitud es atribuible a la evolución y no al azar; es decir existen regiones en las secuencias que han sido conservadas en el tiempo.

### I

**IMPRONTA:** Cambio en la función genética que se produce en los inicios



de la embiogénesis en el oocito o el espermatozoide de modo que las copias maternas y paternas pueden ser diferentes.

**INGENIERÍA GENÉTICA:** Manipulación de genes, a menudo mediante tecnología de ADN recombinante.

## L

**LOCUS:** Posición de un gen en una cromosoma.

## M

**MAPEO GENÉTICO:** Elaboración de un mapa de los diferentes loci génicos sobre la base de la posición genética de unos con respecto a los otros.

**MEIOSIS:** División celular eucariótica durante la cual dos divisiones sucesionales generan células con un componente haploide de cromosomas.

**MITOCONDRIAS:** Organelos intracelulares esféricos o alargados que constituyen los sitios de fosforilación oxidativa en los eucariotes; tienen membrana interna y membrana externa.

**MITOSIS:** Mecanismo por el cual una célula sufre división nuclear para producir dos células hijas idénticas con complementos cromosómicos iguales.

**MOL:** Masa atómica de un elemento o masa molecular de un compuesto, expresadas en gramos; un mol de una sustancia tiene  $6.02 \times 10^{23}$  unidades (Número de Avogadro).

**MUTACIÓN:** Cambio transmisible en una secuencia de nucleótidos que frecuentemente conduce a una alteración o a la pérdida de la función normal codificada por esa secuencia de nucleótidos.

## N

**NUCLEÓTIDO:** Unidad que conforma los ácidos nucleicos, cada nucleótido se compone de una base nitrogenada (Purina o pirimidina), un azúcar pentosa (D-ribosa o 2-deoxy-ribosa) y un ácido fosfórico.

**NUCLEÓSIDO:** unión de una base a una pentosa.

## O

**ONCOGEN:** Gen mutado que normalmente interviene en el correcto control de la división celular, de modo que la perturbación de la función genética normal lleva a la inmortalización y transformación celulares.

**ORGANISMO:** Cualquier sistema vivo formado por una o más células.

## P

**PÉPTIDO:** Compuesto consistente en una cadena de aminoácidos. Un dipéptido consta de dos aminoácidos, y un polipéptido, de muchos.

**PH:** Logaritmo negativo de la concentración de iones de hidrógeno de una solución (expresada en mol por litro). El pH neutro es de 7, valores menores de esta cifra son ácidos, y los valores mayores son básicos.

**POÍMERO:** Molécula formada por subunidades repetitivas del mismo tipo general (monómeros), por ejemplo, proteína, ácido nucleico o polisacárido.

**POLIMORFISMO:** Presencia conjunta en una población de dos o más genotipos alternativos, cada uno con una frecuencia mayor que la que podría mantenerse sólo por mutación recurrente.

**POLIPÉPTIDO:** Cadena de aminoácidos unidos por enlaces péptidos entre el grupo amino de uno y el grupo carboxilo del contiguo.

**PIRIMIDINA:** Base orgánica con un anillo heterocíclico que aparece en los

ácidos nucleicos.

**PROCARIOTAS:** Células que carecen de núcleo y organelas limitadas por membrana.

**PROFASE:** La primera etapa de la división celular durante la cual los cromosomas se hacen visibles como estructuras aisladas y se van engrosando y acortando paulatinamente.

**PROTEOMA:** Total de proteínas expresadas por un conjunto de cromosomas.

**PROYECTO GENOMA HUMANO:** Un importante proyecto de investigación actual, de ámbito internacional, que pretende mapear y secuenciar el genoma humano completo.

**PURINA:** Base orgánica con dos anillos heterocíclicos que aparece en los ácidos nucleicos.

## R

**RECESIVO:** Rasgo o gen que se expresa sólo en homocigotos o hemicigotos.

**RECOMBINACION:** Intercambio recíproco de segmentos entre cromátides de cromosomas homólogos, una característica de la profase de la primera división celular meiótica. También es la formación de nuevas combinaciones de genes ligados por recombinación entre sus loci.

**RETROVIROS:** Virus con un genoma de ARN que se propaga por conversión de ARN en ADN con la enzima transcriptasa inversa.

**RIBOSOMAS:** Orgánulos citoplasmáticos compuesto de ARN ribosómico y proteína, en los que se produce la síntesis de polipéptidos a partir del ARN mensajero.

## S

**SIMILITUD:** La similitud entre dos o más secuencias indica el grado de coincidencia en la secuencia de nucleótidos; ya que esta no es más que un valor calculado de las estructuras primarias de la secuencias analizadas no puede ser tomado como un cuantificador de las posibles relaciones biológicas entre las secuencias, ya que las secuencias pueden provenir de organismos muy distintos y se parecen debido a la acumulación de mutaciones (convergentes) a través del tiempo.

## T

**TELOFASE:** Etapa final de la división celular cuando se forma de nuevo la membrana nuclear alrededor de los cromosomas replicados.

**TIMINA:** Base nitrogenada pirimidínica presente en el ADN.

**TRANSCRIPCIÓN:** Proceso por el cual un molde de ADN se copia en ARN por la acción de la enzima ARN polimerasa.

**TRANSCRIPTASA INVERSA:** Enzima utilizada para hacer una copia de ADN a partir de ARN.

**TRISOMIA:** Estado de poseer tres representantes de un cromosoma determinado, en lugar del par habitual.

## U

**URACILO:** Base pirimidínica que reemplaza la base timina del ADN en las moléculas de ARN.

*Tomado de MOJICA, Tobías. PhD. La ingeniería Genética. Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia: Santafé de Bogotá D.C., 2001.*

## Referencias Bibliográficas

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470-2.
2. Medina-Malo C. Historia de las epilepsias. In: Campos M, Kanner A, editors. *Epilepsias: diagnóstico y tratamiento*. 1 ed. Santiago: Editorial Mediterranea; 2004. p. 37-48.
3. Andermann E. Genetic aspects of the epilepsies. In: Sakai T, Tsuboi T, editors. *Genetic Aspects of Human Behaviour*. Tokyo: Igaku-shoin; 1985.
4. Lennox WG. Heredity of epilepsy, studies in families of patients and in twins. *Pediatr Am* 1953;10(6):251-2.
5. Metrakos K, Metrakos JD. Genetics of convulsive disorders. II. Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. *Neurology* 1961;11:474-83.
6. Inouye E. Observations on forty twin index cases with chronic epilepsy and their co-twins. *J Nerv Ment Dis* 1960;130:401-16.
7. Andermann E, Metrakos JD. Proceedings: A multifactorial analysis of focal and generalized cortico-reticular (centrencephalic) epilepsy. *Epilepsia* 1972;13(2):348-9.
8. Ottman R. Analysis of genetically complex epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 10:7-14.
9. Sommer W. Erkrankung des ammonshorn als aetiologisches moment der epilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1880;10:631-75.
10. Dupont S. MRI exploration of partial epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158(5 Pt 2):4S19-26.
11. Berkovic SF, Jackson GD. The hippocampal sclerosis whodunit: enter the genes. *Ann Neurol* 2000;47(5):557-8.
12. Kobayashi E, Li LM, Lopes-Cendes I, Cendes F. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2002;59(12):1891-4.
13. Ottman R, Hauser WA, Stallone L. Semistructured interview for seizure classification: agreement with physicians' diagnoses. *Epilepsia* 1990;31(1):110-5.
14. Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 1998;50(2):554-7.
15. Berkovic S, Howell A, Hopper J. Familial temporal lobe epilepsy: a new syndrome with adolescent/adult onset and a benign course. In: Wolf P, editor. *Epileptic seizures and syndromes*. London: John Libbey & Company Ltd; 1994. p. 257-63.
16. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996;40(2):227-35.
17. Pandolfo M, Chahine L, Abou-Khalil B, Hadera P, Siren A. A New Locus for Familial Temporal Lobe Epilepsy. *Neurology* 2006;66(S2):A138.
18. Hadera P, Blair MA, Andermann E, Andermann F, D'Agostino D, Taylor KA, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy maps to chromosome 4q13.2-q21.3. *Neurology* 2007;68(24):2107-12.
19. Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45(6):695-714.
20. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;56(2):166-72.
21. Briellmann RS, Torn-Broers Y, Jackson GD, Berkovic SF. Seizures in family members of

- patients with hippocampal sclerosis. *Neurology*;57(10):1800-4.
22. Kobayashi E, D'Agostino MD, Lopes-Cendes I, Andermann E, Dubeau F, Guerreiro CA, et al. Outcome of surgical treatment in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(8):1080-4.
23. Alessio A, Kobayashi E, Damasceno BP, Lopes-Cendes I, Cendes F. Evidence of memory impairment in asymptomatic individuals with hippocampal atrophy. *Epilepsy Behav* 2004;5(6):981-7.
24. Maurer-Morelli CV, Marchesini RB, Secolin R, Santos NF, Kobayashi E, Cendes F, et al. Linkage study of voltage-gated potassium channels in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65(1):20-3.
25. Maurer-Morelli CV, Secolin R, Marchesini RB, Santos NF, Kobayashi E, Cendes F, et al. THE SCN2A gene is not a likely candidate for familial mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;71(2-3):233-6.
26. Maurer-Morelli CV, Secolin R, Domingues RR, Marchesini RB, Santos NF, Kobayashi E, et al. Identification of the Locus for Familial Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Atrophy and Search for Candidate Genes. *Neurology* 2007;68:A338.
27. Michelucci R, Poza JJ, Sofia V, de Feo MR, Binelli S, Bisulli F, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epitempin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. *Epilepsia* 2003;44(10):1289-97.
28. Santos NF, Sousa SC, Kobayashi E, Torres FR, Sardinha JA, Cendes F, et al. Clinical and genetic heterogeneity in familial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002;43 Suppl 5:136.
29. Winawer MR, Martinelli Boneschi F, Barker-Cummings C, Lee JH, Liu J, Mekios C, et al. Four new families with autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: clinical description and linkage to chromosome 10q24. *Epilepsia* 2002;43(1):60-7.
30. Gambardella A, Aguglia U, Chifari R, Labate A, Manna I, Serra P, et al. ApoE epsilon4 allele and disease duration affect verbal learning in mild temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(1):110-7.
31. Furlan S, Roncaroli F, Forner F, Vitiello L, Calabria E, Piquer-Sirerol S, et al. The LGI1/epitempin gene encodes two protein isoforms differentially expressed in human brain. *J Neurochem* 2006;98(3):985-91.
32. Sirerol-Piquer MS, Ayerdi-Izquierdo A, Morante-Redolat JM, Herranz-Perez V, Favell K, Barker PA, et al. The epilepsy gene LGI1 encodes a secreted glycoprotein that binds to the cell surface. *Hum Mol Genet* 2006;15(23):3436-45.
33. Senechal KR, Thaller C, Noebels JL. ADPEAF mutations reduce levels of secreted LGI1, a putative tumor suppressor protein linked to epilepsy. *Hum Mol Genet* 2005;14(12):1613-20.
34. Staub E, Perez-Tur J, Siebert R, Nobile C, Moschonas NK, Deloukas P, et al. The novel EPTP repeat defines a superfamily of proteins implicated in epileptic disorders. *Trends Biochem Sci* 2002;27(9):441-4.
35. Skradski SL, Clark AM, Jiang H, White HS, Fu YH, Ptacek LJ. A novel gene causing a mendelian audiogenic mouse epilepsy. *Neuron* 2001;31(4):537-44.
36. Piepoli T, Jakupoglu C, Gu W, Lualdi E, Suarez-Merino B, Poliani PL, et al. Expression studies in gliomas and glial cells do not support a tumor suppressor role for LGI1. *Neuro Oncol* 2006;8(2):96-108.
37. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Bredt DS, Nicoli RA, Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science* 2006;313(5794):1792-5.
38. Baulac S, Picard F, Herman A, Feingold J, Genin E, Hirsch E, et al. Evidence for digenic inheritance in a family with both febrile convulsions and temporal lobe epilepsy implicating chromosomes 18qter and 1q25-q31. *Ann Neurol* 2001;49(6):786-92.
39. Claes L, Audenaert D, Deprez L, Van Paesschen W, Depondt C, Goossens D, et al. Novel locus on chromosome 12q22-q23.3 responsible for familial temporal lobe epilepsy associated with febrile seizures. *J Med Genet* 2004;41(9):710-4.
40. Fernandez G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Dohring W, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 1998;50(4):909-17.
41. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, Dibbens LM, Turner SJ, Zielinski MA, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain* 2007;130(Pt 1):100-9.
42. Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R, Ryther R, Bazzyk A, Bailey R, et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology* 2001;57(12):2265-72.
43. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001;28(1):49-52.
44. Lopez-Bendito G, Shigemoto R, Kulik A, Paulsen O, Fairen A, Lujan R. Expression and distribution of metabotropic GABA receptor subtypes GABABR1 and GABABR2 during rat neocortical development. *Eur J Neurosci* 2002;15(11):1766-78.
45. Balding DJ. A tutorial on statistical methods for population association studies. *Nat Rev Genet* 2006;7(10):781-91.
46. Colhoun HM, McKeigue PM, Davey Smith G. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet* 2003;361(9360):865-72.
47. Kanemoto K, Kawasaki J, Tarao Y, Kumaki T, Oshima T, Kaji R, et al. Association of partial epilepsy with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms. *Epilepsy Res* 2003;53(3):255-8.
48. Buono RJ, Lohoff FW, Sander T, Sperling MR, O'Connor MJ, Dlugos DJ, et al. Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility. *Epilepsy Res* 2004;58(2-3):175-83.
49. Cavalleri GL, Lynch JM, Depondt C, Burley MW, Wood NW, Sisodiya SM, et al. Failure to replicate previously reported genetic associations with sporadic temporal lobe epilepsy: where to from here? *Brain* 2005;128(Pt 8):1832-40.
50. Jin L, Jia Y, Zhang B, Xu Q, Fan Y, Wu L, et al. Association analysis of a polymorphism of interleukin 1 beta (IL-1 beta) gene with temporal lobe epilepsy in a Chinese population. *Epilepsia* 2003;44(10):1306-9.
51. Tilgen N, Rebstock J, Horvath S, Propping P, Elger CE, Heils A. Prodynorphin gene promoter polymorphism and temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003;53(2):280-1; author reply 1-2.
52. Ozkara C, Uzan M, Tanriverdi T, Baykara O, Ekinci B, Yeni N, et al. Lack of association between IL-1beta/alpha gene polymorphisms and temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Seizure* 2006;15(5):288-91.
53. Stogmann E, Zimprich A, Baumgartner C, Aull-Watschinger S, Holtt V, Zimprich F. A functional polymorphism in the prodynorphin gene promoter is associated with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002;51(2):260-3.
54. Kauffman M, Consalvo D, Moron DG, Kochen S. Asociación entre Alelos Transcripcionalmente Deficientes del gen de la Prodynorphina y el Desarrollo de Epilepsia del Lóbulo Temporal. *Revista Neurológica Argentina* 2007;32(en prensa).
55. Gambardella A, Manna I, Labate A, Chifari R, Serra P, La Russa A, et al. Prodynorphin gene promoter polymorphism and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(9):1255-6.
56. Gambardella A, Manna I, Labate A, Chifari R, La Russa A, Serra P, et al. GABA(B) receptor 1 polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003;60(4):560-3.
57. Ren L, Jin L, Zhang B, Jia Y, Wu L, Shen Y. Lack of GABABR1 gene variation (G1465A) in a Chinese population with temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2005;14(8):611-3.
58. Stogmann E, Zimprich A, Baumgartner C, Gleiss A, Zimprich F. Lack of association between a GABA receptor 1 gene polymorphism and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(2):437-9.
59. Ma S, Abou-Khalil B, Sutcliffe JS, Haines JL, Hedera P. The GABBR1 locus and the G1465A variant is not associated with temporal lobe epilepsy preceded by febrile seizures. *BMC Med Genet* 2005;6:13.
60. Tan NC, Heron SE, Scheffer IE, Berkovic SF, Mulley JC. Is variation in the GABA(B) receptor 1 gene associated with temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 2005;46(5):778-80.
61. Salzmann A, Moulard B, Crespel A, Baldy-Moulinier M, Buresi C, Malafosse A. GABA receptor 1 polymorphism (G1465A) and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(6):931-3.
62. Kauffman M, Consalvo D, Levy E, Mordoh J, Kochen S. El Polimorfismo G1465A Del Gen GABBR1 es un Marcador de Riesgo para el desarrollo de Epilepsia Mesial Temporal Con Esclerosis Del Hipocampo. *Rev Neurol Arg* 2006;31(1):25-31.
63. Briellmann RS, Torn-Broers Y, Busuttill BE, Major BJ, Kalnins RM, Olsen M, et al. APOE epsilon4 genotype is associated with an earlier onset of chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000;55(3):435-7.
64. Busch RM, Lineweaver TT, Naugle RI, Kim KH, Gong Y, Tilelli CQ, et al. ApoE-epsilon4 is associated with reduced memory in long-standing intractable temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2007;68(6):409-14.
65. Kumar A, Tripathi M, Pandey RM, Ramakrishnan L, Srinivas M, Luthra K. Apolipoprotein E in temporal lobe epilepsy: a case-control study. *Dis Markers* 2006;22(5-6):335-42.
66. Blumcke I, Brockhaus A, Scheiwe C, Rollbrocker B, Wolf HK, Elger CE, et al. The apolipoprotein E epsilon4 allele is not associated with early onset temporal lobe epilepsy. *Neuroreport* 1997;8(5):1235-7.
67. Walz R, Castro RM, Velasco TR, Alexandre V, Jr., Lopes MH, Leite JP, et al. Surgical outcome in mesial temporal sclerosis correlates with prion protein gene variant. *Neurology* 2003;61(9):1204-10.
68. Labate A, Manna I, Gambardella A, Le Piane E, La Russa A, Condino F, et al. Association between the M129V variant allele of PRNP gene and mild temporal lobe epilepsy in women. *Neurosci Lett* 2007;421(1):1-4.
69. Coimbra ER, Rezek K, Escorsi-Rosset S, Landemberger MC, Castro RM, Valadao MN, et al. Cognitive performance of patients with mesial temporal lobe epilepsy is not associated with human prion protein gene variant allele at codons 129 and 171. *Epilepsy Behav* 2006;8(3):635-42.
70. Lohoff FW, Ferraro TN, Dahl JP, Hildebrandt MA, Scattergood TM, O'Connor MJ, et al. Lack of association between variations in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2005;66(1-3):59-62.