

ASPECTOS GENÉTICOS DAS EPILEPSIAS: UMA VISÃO ATUAL

ISCIA LOPES-CENDES, M.D., PH.D. (1); PATRÍCIA ALINE OLIVEIRA RIBEIRO, PH.D (2)

1. Professor of Medical Genetics. Head, department of Medical Genetics. School of Medical Sciences. University of Campinas - UNICAMP. Campinas, SP, Brazil.

2. Department of Medical Genetics. School of Medical Sciences. University of Campinas - UNICAMP. Campinas, SP, Brazil.

Email: icendes@unicamp.br

RESUMO

Fatores genéticos estão sabidamente envolvidos na etiologia de diferentes epilepsias, porém a identificação de genes causais tem ocorrido, em grande maioria, nas epilepsias monogênicas, que perfazem apenas 1-2% das síndromes epilépticas. O presente artigo lista alguns principais genes identificados até o momento para síndromes Mendelianas e não mendeliana. Também são relatados os principais genes descritos envolvidos na etiologia das malformações do desenvolvimento cortical e epilepsias mioclônicas progressivas.

Palavras chave: gene, herança mendeliana, herança multifatorial.

INTRODUCCIÓN

As epilepsias formam um grupo de síndromes neurológicas crônicas, decorrentes de alterações das funções cerebrais, associadas ou não a outras condições patológicas. As síndromes epilépticas são divididas em sintomáticas, criptogênicas e idiopáticas (1). Enquanto nas epilepsias sintomáticas, as crises epilépticas representam um sintoma de lesão estrutural do sistema nervoso, as criptogênicas apresentam uma presumível base orgânica, mas sem etiologia definida (1,2). Já as epilepsias idiopáticas são aquelas sem provável substrato lesional, provavelmente relacionadas à predisposição genética (1,2). Idiopático significa que a própria epilepsia é a doença e não um sintoma de alguma outra condição (1,2).

Nas décadas de 50 e 60, estudos epidemiológicos demonstraram as primeiras evidências científicas para uma predisposição genética em diferentes síndromes epilépticas (3,4). Estudos mais recentes com gêmeos

confirmaram o impacto substancial de fatores genéticos na etiologia das epilepsias (5).

Apesar do reconhecimento de que fatores genéticos estão envolvidos nas epilepsias, a identificação de genes que causam ou predisõem à doença tem sido dificultada pelo fato das epilepsias, particularmente, as idiopáticas, serem doenças complexas. As doenças complexas são definidas como condições nas quais a correspondência entre genótipo e fenótipo não é completa (6).

Os maiores problemas associados com estudos genéticos de doenças complexas são: penetrância incompleta (presença do alelo que predis põe à doença, mas sem manifestação clínica), heterogeneidade genética (mutações em diferentes genes resultando em um mesmo fenótipo), herança poligênica (para a manifestação da doença necessita-se da presença de mutações em múltiplos genes) ou multifatorial (fatores genéticos e ambientais influenciando a manifestação clínica da doença) e alta prevalência na população (6,7).

GENES E EPILEPSIAS

A primeira mutação descrita relacionada com uma epilepsia idiopática foi em uma subunidade de um receptor acetilcolínico (*CHRNA4*), em uma família com epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante em 19958. Nas epilepsias generalizadas, os primeiros genes com mutação descrita foram *KCNQ2* e *KCNQ3*, que codificam subunidades de canal iônico de potássio, voltagem dependente, em famílias com epilepsia neonatal familiar benigna (9,10).

Nas últimas duas décadas, um número crescente de mutações associadas a epilepsias tem sido identificado, principalmente em síndromes epilépticas monogênicas raras, no entanto, apenas 1 a 2% das epilep-

sias consideradas idiopáticas parecem ser monogênicas (11). Exemplos de síndromes monogênicas ou Mendelianas são epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante e as epilepsias mioclônicas progressivas, quando mutações em um único gene são suficientes para levar ao surgimento de crises epiléticas.

Os principais genes relacionados a epilepsias até o momento estão representados na tabela 1. A maioria deles codifica subunidades de canais iônicos, e grande parte dos outros genes identificados codifica proteínas que interagem com esses canais (11). Essa constatação é bastante plausível, uma vez que os canais iônicos fornecem a base para os processos de excitabilidade neuronal e, portanto, alterações nessas proteínas perturbariam o equilíbrio na comunicação entre os neurônios e poderiam resultar em descargas epiléticas. E ainda é reconhecida a existência de genes envolvidos em outras vias metabólicas associados à epileptogênese, sendo que esses podem apresentar funções importantes ainda pouco exploradas.

Existem outros potenciais genes descritos para epilepsia na literatura, como *BRD2* para epilepsia mioclônica juvenil (EMJ)(12) e *ME2* para diferentes epilepsias generalizadas idiopáticas (EGIs)(13), que não estão incluídos na tabela 1. Esses genes foram descobertos por estudo de ligação genética, seguido por análise de associação, mas estudos de mutações causais ainda necessitam confirmar esses resultados.

Apesar de há muito tempo ter se observado a presença de um componente genético nas EGIs, apenas poucos casos tiveram sua etiologia genética determinada (Tabela 1). As EGIs abrangem vários fenótipos de crises comuns, incluindo classicamente: epilepsia ausência da infância (EAI), epilepsia ausência juvenil, EMJ e epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas ao despertar (1). Nessas epilepsias, as características das síndromes se sobrepõem e, além disso, diferentes EGIs ocorrem na mesma família, dificultando achados genéticos. O complexo padrão de herança nas EGIs sugere uma interação de vários genes de susceptibilidade, de tal forma que polimorfismos em diferentes genes de susceptibilidade contribuem de forma aditiva para a desordem (13). Desta forma, apesar de muitos *loci* terem sido identificados, poucos genes foram descritos como causa das EGIs. Um desses genes é o *GABRA1*, que foi encontrado alterado em indivíduos afetados com EMJ em uma família franco-canadense (14). Entretanto, após mais de dez anos, apenas um outro grupo encontrou mutação nesse gene em um menino com EAI (15), reforçando a hipótese de que o fenótipo das EGIs compartilham uma base genética comum.

Diferente das EGIs as epilepsias infantil familiar benigna, neonatal familiar benigna e neonatal-infantil familiar benigna são síndromes que diferem fenotípica e geneticamente (Tabela 1), apesar da semelhança dos nomes. Em 2012 foram descritas mutações no gene *PRRT2* em 14 (82%) de 17 famílias estudadas com epilepsia infantil familiar benigna. Durante o ano de 2012, mais de 20 artigos sobre *PRRT2* em epilepsias infantis foram publicados, destacando a importância desse gene nas epilepsias infantis (17).

Um outro gene que tem grande importância nas genéticas das epilepsias é o gene *SCN1A* (OMIM #182389). Mutações nesse gene podem causar um espectro de distúrbios convulsivos, que vão desde início precoce de isoladas crises febris a epilepsia generalizada com crises febris plus (GEFs+), o que representa um fenótipo mais grave. Pacientes com isoladas convulsões febris, que geralmente têm início entre 6 meses e 4 anos, mostram remissão espontânea por volta dos 6 anos, enquanto os pacientes com GEFs+ irão continuar a ter vários tipos de crises febris e não febris até o final da vida. Alterações nesse gene também foram descritas em indivíduos com síndrome de Dravet, ou epilepsia mioclônica grave da infância, sendo esse o fenótipo mais grave associada a mutações no gene *SCN1A* (Tabela 1). Mutações em heterozigose foram encontradas em 70-80% dos casos de Dravet, dessas mutações, 95% são *de novo* (mutação não encontrada nos pais do indivíduo afetado), o que explica porque irmãos e pais de pessoas com Dravet não serem afetadas (18).

Genes também foram identificados em síndromes epiléticas sintomáticas mendelianas onde as crises são um sintoma de desordens mais amplamente distribuídas do sistema nervoso central, como as malformações do desenvolvimento cortical e epilepsias mioclônicas progressivas.

MALFORMAÇÕES CORTICAIS

As malformações corticais (MC) constituem uma das principais causas de deficiência mental e epilepsia. Cerca de 8% dos pacientes com epilepsia, que procuram tratamento em centros especializados, são portadores de alguma forma de MC, correspondendo à segunda etiologia mais frequente de epilepsia refratária, atrás apenas da epilepsia de lobo temporal associada à esclerose hipocampal (19). Avanços na compreensão dos mecanismos básicos da formação do córtex e das técnicas de ressonância magnética têm demonstrado que as MC também podem derivar de fatores genéticos, e não apenas de eventos pré-natais (20).

A Heterotopia Nodular Periventricular (HNP), malformação da fase de migração neuronal, é caracterizada pela presença de neurônios heterotópicos próximos à região ventricular e um córtex aparentemente normal. Foram identificados até o momento dois genes envolvidos na etiologia da HNP: o gene *FLNA* (Xq28), responsável por uma forma com herança dominante ligada ao cromossomo X e padrão clássico de heterotopia periventricular bilateral (21); e o gene *ARFGEF2* (20q13.13) associado a uma forma autossômica recessiva com microcefalia, epilepsia e atraso do desenvolvimento (22). Outro gene que está envolvido em vários tipos de malformações corticais é o *WDR62*, de função ainda não totalmente conhecida. Bilügvar *et al.*, em 2010, identificaram mutações patogênicas nesse gene em pacientes com malformações tão dispareas como a microlissencefalia, agiria, paquigiria, esquizecefalia e microcefalia (23).

Desta forma, a noção de que uma determinada malformação pertence a exclusivamente a uma fase do desenvolvimento cortical, assim como a ideia de que os genes envolvidos teriam funções limitadas a apenas uma das etapas da embriologia do córtex cerebral vem sendo contestada (24).

TABELA 1. PRINCIPAIS GENES RELACIONADOS A EPILEPSIAS ATÉ O MOMENTO

| EPILEPSIAS INICIADAS NO PRIMEIRO ANO DE VIDA | OMIM* | GENE | PROTEÍNA |
|---|--------------|-------------------|--|
| Epilepsia neonatal familiar benigna | 121200 | <i>KCNQ2</i> | Canal de potássio |
| | 121201 | <i>KCNQ3</i> | Canal de potássio |
| Epilepsia neonatal-infantil familiar benigna | 607745 | <i>SCN2A</i> | Canal de sódio |
| Epilepsia infantil familiar benigna | 605751 | <i>PRRT2</i> | Proteína transmembrana rica em prolina |
| Síndrome de Ohtahara | 612164 | <i>STXBP1</i> | Proteína ligante de sintaxina 1 |
| | 308350 | <i>ARX</i> | Proteína relacionada ao homeobox <i>Aristaless</i> |
| Encefalopatia epiléptica infantil precoce | 613477 | <i>SPTAN161</i> | Espectrina alfa não eritrocítica 1 |
| | 613720 | <i>KCNQ2</i> | Canal de potássio |
| | 613721 | <i>SCN2A</i> | Canal de sódio |
| | 613722 | <i>PLCB1</i> | Fosfolipase |
| | 614959 | <i>KCNT1</i> | Canal de potássio ativado por cálcio |
| Encefalopatia mioclônica precoce | 609304 | <i>SLC25A22</i> | Transportador mitocondrial de glutamato |
| Espasmos de início precoce | 300672 | <i>STK9/CDKL5</i> | Quinase dependente de ciclina |
| EPILEPSIAS COM CRISES FEBRIS PROEMINENTES | | | |
| Síndrome de Dravet | 607208 | <i>SCN1A</i> | Canal de sódio |
| Epilepsia generalizada com crises febris <i>plus</i> | 604403 | <i>SCN1A</i> | Canal de sódio |
| | 604233 | <i>SCN1B</i> | Canal de sódio |
| | 611277 | <i>GABRG2</i> | Receptor GABA _A |
| | 613060 | <i>GABRD**</i> | Receptor GABA _A |
| Epilepsia ausência infantil com crises febris | 607681 | <i>GABRG2</i> | Receptor GABA _A |
| Epilepsia e retardo mental restritos ao sexo feminino | 300088 | <i>PCDH19</i> | Protocaderina |
| EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS | | | |
| Epilepsia ausências de início precoce | 614847 | <i>SLC2A1</i> | GLUT1 (Transportador de glicose tipo 1) |
| Epilepsia ausência infantil | 612269 | <i>GABRB3**</i> | Receptor GABA _A |
| | 611942 | <i>CACNA1H**</i> | Canal de cálcio voltagem dependente |
| Epilepsia mioclônica juvenil | 611136 | <i>GABRA1</i> | Receptor GABA _A |
| | 254770 | <i>EFHC1</i> | Proteína com domínio EF-hand |
| | 607682 | <i>CACNB4**</i> | Canal de cálcio voltagem dependente |
| | 613060 | <i>GABRD**</i> | Receptor GABA _A |
| EPILEPSIAS FOCAIS | | | |
| Epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante | 610353 | <i>CHRNA2</i> | Receptor nicotínico |
| Epilepsia autossômica dominante com sintomas auditivos | 600513 | <i>CHRNA4</i> | Receptor nicotínico |
| | 600513 | <i>CHRN2</i> | Receptor nicotínico |
| | 600512 | <i>LG11</i> | Proteína rica em leucina |
| EPILEPSIAS ASSOCIADAS A OUTROS DISTÚRBIOS PAROXÍSTICOS | | | |
| Epilepsia generalizada com discinesia paroxística | 609446 | <i>KCNMA1</i> | Canal de potássio |
| Epilepsia com discinesia paroxística induzida por exercícios | 138140 | <i>SLC2A1</i> | GLUT1 (Transportador de glicose tipo 1) |
| Epilepsia ausência e ataxia episódica | 108500 | <i>CACNA1A</i> | Canal de cloreto |
| Epilepsia focal e ataxia episódica | 160120 | <i>KCNA1</i> | Canal de potássio |
| Migrânea hemiplégica familiar e epilepsia | 602481 | <i>ATP1A2</i> | ATPase sódio-potássio |

*OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man®): <http://omim.org/>

** variantes nesses genes candidatos foram identificadas em algumas famílias pequenas com herança complexa, porém os efeitos destas variantes no risco de se ter a doença ainda aguardam confirmação.

EPILEPSIAS MIOCLÔNICAS PROGRESSIVAS

Epilepsia mioclônica progressiva (EMP) refere-se a grupo de doenças neurodegenerativas com heterogeneidade clínica e genética, geralmente com sintomas debilitantes, embora com gravidade variada. São doenças raras, frequentemente familiares e caracterizadas por crises mioclônicas, crises tônico-clônicas generalizadas e declínio neurológico progressivo, particularmente demência e ataxia (25).

As etiologias mais frequentes são doença de Unverricht-Lundborg, doença de Lafora, lipofuscinoses ceroides neuronais (LCNs), encefalomiopatias mitocondriais e sialidose (25).

A maioria das EPMs tem herança genética autossômica recessiva e, portanto, a doença ocorre com mais frequência, mas não exclusivamente, em filhos de casais consanguíneos.

O gene responsável pela doença de Unverricht-Lundborg (OMIM #254800) é *CSTB* que codifica a proteína cistatina B, uma enzima que pertence à família dos inibidores da cisteína protease. Essa enzima tem a função de inibir a degradação da célula após a liberação de enzimas lisossomiais no citoplasma.

Na doença de Lafora (OMIM #254780) dois genes foram identificados: o gene *EPM2* e o gene *NHLRC1*. O primeiro gene identificado foi o *EPM2*, que codifica a proteína laforina, uma tirosina fosfatase; mutações nesse gene são encontradas em mais de 80% dos pacientes com a doença de Lafora. O gene *NHLRC1* codifica a proteína malina, uma subunidade da ubiquitina ligase 3. Alguns dados sugerem que a malina forma um complexo funcional com a laforina, promovendo a ubiquitinação de proteínas envolvidas no metabolismo do glicogênio, alterações nas vias envolvidas nesse processo resultariam na formação de corpos de Lafora (26).

As LCNs representam um grande grupo de doenças de depósito lisossomal, que ocorrem na infância, adolescência ou idade adulta, nas quais um lipopigmento autofluorescente é acumulado nos lisossomos. Atualmente, já estão descritos dez formas de LCNs, com diferentes incidências pelo mundo todo, assim como inúmeras variantes²⁵. Em razão da complexidade do diagnóstico molecular, o padrão-ouro para a confirmação diagnóstica das diferentes formas de LCN ainda são os achados histopatológicos a partir da biópsia de pele axilar ou conjuntiva ocular (25).

As encefalomiopatias mitocondriais formam um grupo heterogêneo de desordens neurodegenerativas, associadas a diferentes pontos de mutação no DNA mitocondrial (mtDNA). Um dos fenótipos mais frequentemente associados à EMP é a síndrome de MERRF (epilepsia mioclônica com fibras rotas vermelhas – OMIM #545000). Em 80% a 90% dos casos é causada pela mutação de ponto A8344G no mtDNA; no entanto, 14 mutações de ponto no mtDNA já se associaram à síndrome de MERRF²⁵. O padrão de herança é mitocondrial, portanto via materna. O grau de heteroplasmia (porcentagens de DNA mutante

e normal), nos diferentes tecidos, é que proporciona a variabilidade do fenótipo. Outra EMP que também possui padrão de herança mitocondrial é a síndrome MELAS (encefalopatia mitocondrial, acidose láctica e episódios *Stroke-like* – OMIM #540000), sendo a mutação mais frequente a mutação de ponto do tipo sentido trocado no nucleotídeo 3243 do mtDNA.

As sialidoses também fazem parte do grupo de doenças lisossomiais e estão associadas à deficiência primária da enzima sialidase (neuroaminidase) e, em algumas formas, à deficiência de betagalactosidase. Apenas a sialidose tipo 1 (OMIM #256550), que tem início na adolescência, se associa à EMP⁽²⁵⁾.

TESTES MOLECULARES

O teste genético consiste no uso de informações genéticas tanto para proporcionar diagnósticos mais claros em pessoas já acometidas ou com suspeita da doença (teste diagnóstico), quanto para prever o possível início da doença em pessoas com risco aumentado devido à história familiar positiva (teste preditivo)⁽⁷⁾. A identificação de um grande número de genes envolvidos na etiologia de doenças humanas resultou em um acentuado aumento do uso desses testes na prática clínica. Mais de 2.000 testes genéticos estão atualmente disponíveis para uso clínico (1), sendo a maioria destinada a distúrbios genéticos raros que seguem padrões de herança mendeliana. No entanto, o significado clínico dos testes genéticos pode ser desafiador, visto que nem sempre os resultados são de interpretação trivial e, em alguns casos, o significado da variação genética observada é incerto (27).

Embora diversos genes tenham sido identificados em diferentes síndromes epilepticas, relativamente poucos têm elevada utilidade clínica para o teste genético atualmente (7). Alguns exemplos de testes genéticos diagnósticos com importante implicação clínica são para suspeitas de epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante, epilepsia ausência infantil precoce, síndrome de Dravet, síndrome de Ohtahara, epilepsia com discinesia paroxística induzida por exercício. Nesses casos, o teste genético estabelece a etiologia da doença, evitando procedimentos adicionais para a confirmação do diagnóstico, e também tem implicações para o aconselhamento genético. E em alguns casos, como na síndrome de Dravet e na epilepsia com discinesia paroxística induzida por exercício, permite a otimização precoce da terapia anti-epiléptica.

Para as EMPs o diagnóstico molecular são indicados nas suspeitas de encefalomiopatias mitocondriais e na doença de Unverricht-Lundborg. Nas encefalomiopatias mitocondriais, a confirmação diagnóstica é feita classicamente por biópsia muscular, porém uma biópsia negativa para as fibras vermelhas rajadas não exclui totalmente o diagnóstico de MERRF ou MELAS (28). Desta forma, a análise molecular do mtDNA pode levar à confirmação diagnóstica de maneira precisa e pouco invasiva, assim como detectar a presença de portadores assintomáticos, nessas doenças mitocondriais (25).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação de genes que causam ou influenciam o risco para as epilepsias tem importantes implicações na pesquisa e na prática clínica. Num contexto de pesquisa, o estudo dos efeitos neurofisiológicos e no desenvolvimento neurológico de mutações em genes identificados podem elucidar os processos básicos subjacentes a susceptibilidade para crises. Essas informações podem trazer o desenvolvimento de novos tratamentos para mecanismos específicos, ou formas de prevenção da epileptogênese. Na prática clínica, a utilização da informação genética pode ser utilizada tanto para clarificar o diagnóstico em pessoas que já sabem que tem ou aquelas com suspeita de terem epilepsia (7). Além disso, uma das áreas mais promissoras da pesquisa em genética de epilepsias é farmacogenômica, que consiste na procura por variantes genéticas associadas à eficácia e à tolerância ao tratamento. Os testes genéticos para variantes associadas com a resposta ao tratamento teriam benefícios clínicos óbvios (7).

Novas tecnologias na área da genética molecular têm surgido permitindo, por exemplo, a genotipagem em larga escala de SNPs (polimorfismos de base única) e o sequenciamento paralelo em massa. A análise de variações de número de cópias gênicas, as chamadas CNVs (do inglês *copy number variation*) fazem parte desse progresso dos estudos moleculares. Fanciulli *et al* (2012) identificaram microdeleções no gene *LG11* pela análise de CNV em famílias com epilepsia do lobo temporal autossômica dominante com sintomas auditivos, que eram negativas

para mutações de ponto no sequenciamento direto dos exons desse gene (29).

O sequenciamento de nova geração permitiu a identificação de novos genes para epilepsias esporádicas caracterizadas por crises de difícil controle e alguma combinação de atraso no desenvolvimento, encefalopatia epiléptica, entre outras características³⁰. Através do sequenciamento completo do exoma (WES - *whole exome sequencing*) de 10 trios compostos de pais não afetados e uma criança com epilepsia esporádica, Veeramah e colaboradores (2013) encontraram mutações em genes conhecidos ou com plausível significado clínico para a excitabilidade neuronal. Quatro probandos tinham mutações em genes previamente descritos em pacientes com epilepsias graves, de início precoce (dois em *SCN1A*, um em *CDKL5* e outro em *EEF1A2*). Em três crianças, as variantes estavam em genes com papéis funcionais que são plausivelmente relevantes para epilepsia (*KCNH5*, *CLCN4* e *ARHGEF15*). Os autores sugerem que WES será de uso para o diagnóstico genético molecular das epilepsias esporádicas em crianças, especialmente quando as crises são de início precoce e de difícil controle (30).

A identificação de genes envolvidos na etiologia de diversas formas de epilepsia, não só expandirá o conhecimento acerca das vias moleculares envolvidas na epileptogênese, como poderá ter grande repercussão no diagnóstico, prognóstico e tratamento das crises.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99.
2. Yacubian EMT. Crises generalizadas dentro do context da proposta de classificação das crises e síndromes epiléticas. In: Arthur Cukiert. *Epilepsias Generalizadas*. São Paulo, 2006; 41-49.
3. Lennox WG. Heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *JAMA* 1951; 146:529-536.
4. Metrakos JD, Metrakos K. Genetics of convulsive disorders: II-Genetics and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy. *Neurology* 1961; 11:474-483.
5. Corey LA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO. Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: A twin study. *Epilepsy Res* 2011; 97:103-111.
6. Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994; 256:2037-2048.
7. Ottman R, Hirose S, Jain S et al. Genetic testing in the epilepsies-Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010; 51(4):655-670.
8. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet.* 1995; 11(2):201-203.
9. Charlier C, Singh NA, Ryan SG et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet.* 1998; 18(1):53-55.
10. Singh NA, Charlier C, Stauffer D et al. A novel potassium channel gene, *KCNQ2*, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet.* 1998; 18(1):25-29.
11. Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2008; 50:648-654.
12. Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, Zhang F, Durner M, Greenberg DA. *BRD2* (*RING3*) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2003; 73(2):261-270.
13. Greenberg DA, Cayanis E, Strug L et al. Malic enzyme 2 may underlie susceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2005; 76(1):139-146.
14. Cossette P, Liu L, Brisebois K et al. Mutation of *GABRA1* in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2002; 31(2):184-189.

15. Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol*. 2006; 59(6):983-987
16. Heron SE, Grinton BE, Kivity S, et al. PRRT2 mutations cause benign familial infantile epilepsy and infantile convulsions with choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90:152-160.
17. Helbig I, Lowenstein DH. Genetics of the epilepsies: where are we and where are we going? *Curr Opin Neurol*. 2013; 26(2):179-185.
18. Vadlamudi L, Dibbens LM, Lawrence KM et al. Timing of de novo mutagenesis--a twin study of sodium-channel mutations. *New Eng. J. Med*. 2010; 363:1335-1340.
19. Semah F, Picot MC, Adam MD et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51:1256-1262.
20. Francis F, Meyer G, Fallet-Bianco C et al. Human disorders of cortical development: from past to present. *Eur J Neurosci* 2006; 23(4):877-893.
21. Fox JW, Lamperti ED, Ekşioğlu YZ et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21(6):1315-1325.
22. Sheen VL, Ganesh VS, Topcu M et al. Mutations in ARFGEF2 implicate vesicle trafficking in neural progenitor proliferation and migration in the human cerebral cortex. *Nat Genet*. 2004; 36(1):69-76.
23. Bilgüvar K, Öztürk AK, Louvi A, et al. Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. *Nature* 2010; 467(7312):207-210.
24. Manzini MC, Walsh CA. What disorders of cortical development tell us about the cortex: one plus one doesn't always make two. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21(3):333-339.
25. Lopes-Cendes I, Cendes F, Montenegro MA. Epilepsias mioclônicas progressivas. Fascículo da 6a Escola Latino-Americana de Verão em Epilepsia (LASSE 2012) - ILAE. São Paulo, 2012.
26. Romá-Mateo C, Sanz P, Gentry MS. Deciphering the role of malin in the lafora progressive myoclonus epilepsy. *IUBMB Life* 2012; 64(10):801-808.
27. Beaudet AL. Which way for genetic-test regulation? Leave test interpretation to specialists. *Nature* 2010; 466:816-817.
28. DiMauro S, Bonilla E. Mitochondrial encephalomyopathies. In: Rosember RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL. *The molecular and genetics basis of neurological diseases*. 2. ed. Boston, 1997; 201-235.
29. Fanciulli M, Santulli L, Errichiello L et al. LGI1 microdeletion in autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Neurology* 2012; 78(17):1299-1303.
30. Veeramah KR, Johnstone L, Karafet TM, et al. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013 May 3. [Epub ahead of print]