



**MOLECULAR - GENETIC AND CLINICAL - NEUROPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF
FOCAL FORMS OF EPILEPSY**

Alimkhodzhaeva Farogat Rustamovna
Prof., Tashkent Medical Academy

Tuychibaeva Nodira Miratalievna
PhD, Tashkent Medical Academy

Ganiev Bobur Bakhtiyar ugli
Master, Tashkent Medical Academy

Gubaidulina Kamila Ravilevna,
Master, Tashkent Medical Academy

ABSTRACT

Focal epilepsy is one of the most common inherited forms of seizures. Focal familial epilepsies include tens of different diagnoses and have both extremely diverse symptoms and a wide range of etiological factors, in particular genetic ones. Hence, they require systematization of diagnostic and treatment methods.

Purpose: on the basis of foreign and local literary sources, to study molecular -genetic and clinical - neurophysiological aspects of focal forms of epilepsy.

Keywords: epilepsy, seizures, focal and generalized seizures, gene, mutation.

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ФОКАЛЬНЫХ ФОРМ ЭПИЛЕПСИИ**

Алимходжаева Фарогат Рустамовна, проф.,
Туйчибаева Нодира Мираталиевна, PhD,
Ганиев Бобур Бахтийр угли, магистр,
Губайдулина Камила Равилевна, магистр,
Ташкентская Медицинская Академия

АННОТАЦИЯ

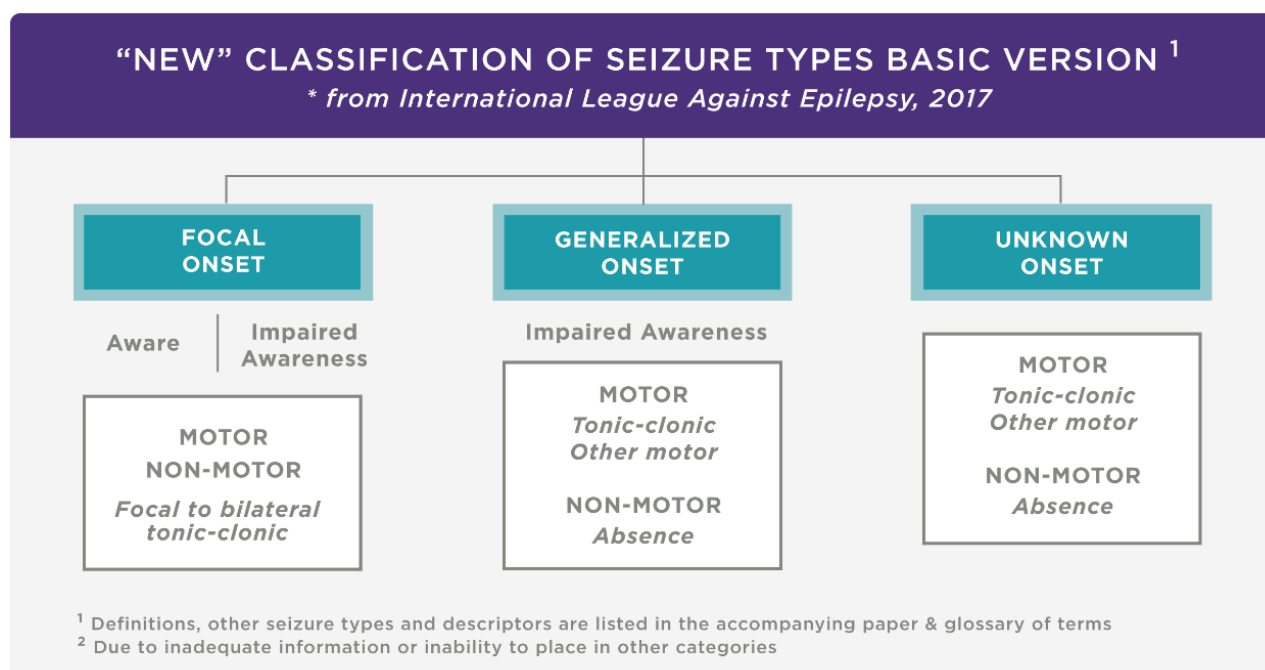
Фокальные эпилепсии представляют собой одну из наиболее распространенных наследуемых форм судорожных синдромов. Фокальные семейные эпилепсии включают в себя десятки различных диагнозов и имеют как крайне разнообразную симптоматику, так и широкий ряд этиологических факторов, в частности, генетических. Следовательно, они требуют систематизации методов диагностики и лечения.



Цель: изучить на основании зарубежных и отечественных литературных источников молекулярно-генетические и клиничко-нейрофизиологические аспекты фокальных форм эпилепсии.

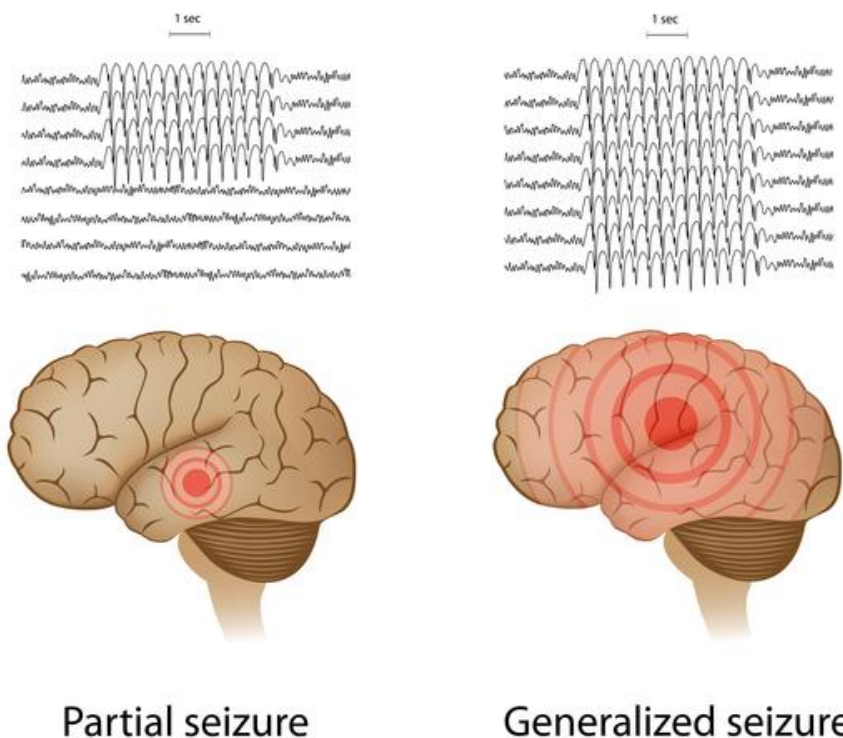
Ключевые слова: эпилепсия, судороги, фокальные и генерализованные приступы, ген, мутация.

Эпилепсия – это электрофизиологический диагноз, основанием для которого служат клиническая симптоматика и изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Согласно современной классификации Международной Лиги Против Эпилепсии (ILAE - International League Against Epilepsy), она делится на типы исходя из очага начала судорог – с фокальным началом, генерализованным началом и неизвестной локализацией [1].



Источник: www.epilepsy.com

При этом судороги могут сопровождаться моторной симптоматикой (конвульсией) или проходить без неё (абсансы). Генерализованные приступы эпилепсии всегда сопровождаются потерей сознания, а фокальные чаще проходят без потери сознания, но бывают и более тяжёлые формы с потерей сознания.



Источник: Alila Medical Media/Shutterstock.com

Хотя исторически клиницистами принято считать генерализованные эпилепсии более злокачественными и требующими лечения, а фокальные, как правило, доброкачественными и не всегда требующими медикаментозного лечения, современные учёные всё больше убеждаются в обратном – фокальные эпилепсии несут в себе не меньшую опасность. Причин этому несколько: во-первых, многие формы фокальных эпилепсий при отсутствии адекватного лечения отягчаются и переходят в генерализованные формы. Во-вторых, даже без генерализации они могут приводить к потере сознания и многим тяжёлым осложнениям, вплоть до различных органических поражений нервной системы, которые уже не подлежат восстановлению [2].

Согласно современной статистике, генерализованные эпилепсии составляют лишь одну треть всех случаев, тогда как фокальные – до двух третей. При этом общая распространённость эпилепсии среди земной популяции растёт с каждым годом. Учёные объясняют это, с одной стороны, улучшением качества медицины и методов диагностики наряду с повышением медицинской грамотности населения, а с другой – ростом влияния провоцирующих факторов, таких, как нарушение режима дня и бессонница, воздействие мерцающего излучения экранов различных гаджетов и т.д. [3]



Ещё один критерий, по которому классифицируют судороги – это наличие или отсутствие генетических факторов. При наличии генетических факторов, судороги считаются врождёнными, а при их отсутствии – приобретёнными. Приобретённые судороги возникают в основном у взрослых вследствие органического поражения головного мозга (инфекции, травмы, ОНМК, опухоли и т.д.). В целом считается, что до 40 % всех случаев эпилепсии имеют генетическую основу либо вторичны из-за перечисленных поражений ГМ, а в остальных 60 % случаев причина неизвестна (идиопатические случаи) [4]. Однако на сегодняшний день у всё больших идиопатических случаев при проведении молекулярно-генетических исследований находятся соответствующие генетические причины, и в связи с этим ILAE (International League Against Epilepsy) предложила отказаться от термина «идиопатическая эпилепсия» и заменить её на «генетическая эпилепсия» [5].

На сегодняшний день известно уже более 200 генов, мутации в которых приводят к развитию эпилепсии. Преимущественно это гены, регулирующие ионные каналы, такие, как например, SCN1A, CHRNA4, KCNQ2 и т.д. Реже это гены, регулирующие ферменты, взаимодействующие с ионными каналами (EPM2A, RELN), а также гены, регулирующие GABA-эргические пути и G-протеиновые рецепторы. Современные исследования показывают, что лишь в 1-2 % случаев к развитию эпилепсии приводят единичные мутации, тогда как в большинстве случаев имеются множественные нарушения в различных генах. Это даёт повод причислить эпилепсию к т.н. мультифакторным заболеваниям. [6].

Список наиболее актуальных генов по типу регуляции приведён ниже:

Белки клеточного цитоскелета: PCDH19, SPTAN1

Комплекс GATOR1: DEPDC5

Ферменты: ALG13, CDKL5, CHD2, DNM1, GNAO1, SIK1

Ионные каналы: CHRNA2, CHRNA4, CHRNA2, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A

Мембранные транспортёры: STX1B, STXBP1, SYNGAP1

Белки, связывающие нуклеиновые кислоты: EEF1A2, HNRNPU

Белки-транспортёры: SLC2A1, SLC6A1, SLC35A2

Неклассифицированные белки: LGI1, MEF2C, PRICKLE2, PRRT2

Разделение на классы по типу регуляции важно, поскольку для каждого из классов разработаны патогенетические и таргетные препараты, либо иные оптимальные методы немедикаментозного лечения. В связи с этим, проведение молекулярно-генетических исследований для выявления причинных генов становится всё актуальней [8] [9]:

SCN1A - избегать противосудорожных препаратов, блокирующих натриевые каналы, из-за риска обострения приступов; если необходима операция по лобэктомии, следует проконсультировать пациентов о потенциальном риске повторения послеоперационных припадков.

SLC2A1 - кетогенная диета как терапия первой линии



TSC1, TSC2 - рассмотреть возможность применения ингибиторов mTOR (например, эверолимус)
POLG - избегать вальпроевой кислоты из-за риска печеночной недостаточности
GRIN2A - подумать о мемантине?
DEPDC5, NPRL2, NPRL3 - рассматривать ингибиторы mTOR?

Как уже было сказано, фокальные формы эпилепсии составляют до 60 % всех случаев заболевания, и в свете новейших данных об эффективности тех или иных методов лечения, подбираемых в зависимости от мутировавшего гена, необходимо систематизировать все данные об этом типе эпилепсий [8].

Среди фокальных форм эпилепсии выделяют следующие синдромы:

- Доброкачественные семейные неонатальные судороги
- Доброкачественные семейные инфантильные судороги
- Доброкачественные семейные неонатально-инфантильные судороги
- Семейная аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия
- Семейная височная эпилепсия
 - Семейная мезиально-височная эпилепсия
 - Семейная латерально-височная эпилепсия
- Семейные эпилепсии заднего квадранта
- Семейная фокальная эпилепсия с различной локализацией
- Аутосомно-доминантная гипермоторная эпилепсия, связанная со сном
- Аутосомно-доминантная слуховая эпилепсия
- Аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией
- Парциальные эпилепсии с периферическими спайками

Чаще всего возникновение фокальных эпилепсий связывают с мутациями в генах, кодирующих белки комплекса GATOR1 (DEPDC5, NPRL2, NPRL3), вовлечённого в сигнальный путь mTOR, эпилептогенность нарушений в котором была доказана в многочисленных исследованиях [7].

Список семейных фокальных эпилептических синдромов с известными генетическими причинами:

Аутосомно-доминантная гипермоторная эпилепсия, связанная со сном CHRNA4, CHRNB2, CHRNA2, CHRNA3, DEPDC5, KCNT1, NPRL2, NPRL3

Аутосомно-доминантная слуховая эпилепсия LGI1, RELN

Аутосомно-доминантная роландическая эпилепсия с речевой диспраксией GRIN2A

Доброкачественные семейные неонатальные судороги KCNQ2, KCNQ3

Доброкачественные семейные неонатально-инфантильные судороги KCNQ2, SCN2A

Доброкачественные семейные инфантильные судороги KCNQ2, KCNQ3, PRRT2, SCN2A, SCN8A

Семейная фокальная эпилепсия с различной локализацией DEPDC5, NPRL2, NPRL3

Семейная мезиально-височная эпилепсия DEPDC5



Как видно из списка, одни и те же гены могут вызывать разные синдромы, что довольно затрудняет систематизацию и правильную классификацию указанных синдромов. Эта ситуация ещё больше усугубляется тем фактом, что эти же гены могут быть причиной и для генерализованных форм эпилепсии.[8]

В то же время, во многих случаях с классической симптоматикой указанных выше синдромов, не удаётся найти мутации в перечисленных генах, а исследования по экзомному и геномному секвенированию позволяют выявлять всё новые и новые причинные гены. Так, исследование по экзомному секвенированию 47 пациентов выявило новые варианты, никогда ранее не подозревавшиеся в возникновении мезиально-височных эпилепсий. Эти варианты включают точечные изменения в генах SEC24B, FMRP, ROBO4, NLGN3 и CEP170B. [10]

Поскольку фокальные эпилепсии составляют подавляющее большинство всех случаев и, как правило, носят семейный характер, то наличие генетических факторов является очевидным. Хотя на сегодняшний день уже известен ряд перечисленных выше генов, мутации в которых приводят к различным семейным фокальным эпилептическим синдромам, большинство случаев всё ещё считаются идиопатическими, что затрудняет составление рекомендаций и подбор адекватного лечения. Современные тенденции в медицине требуют всё большего уклона к персонализированному подходу, а появление всё новых таргетных препаратов лишь усиливает необходимость нахождения генетических основ заболевания для каждого отдельного случая. Поэтому поиск новых мутаций, являющихся причиной развития фокальных эпилепсий, всё ещё остаётся острой проблемой.

Список использованной литературы

1. <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification>
2. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/seizure-types>
3. Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S (2006). "Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors". Trends in Neurosciences. 29 (7): 391–7. doi:10.1016/j.tins.2006.05.009
4. Balestrini, Simona; Arzimanoglou, Alexis; Blümcke, Ingmar; Scheffer, Ingrid E.; Wiebe, Samuel; Zelano, Johan; Walker, Matthew C. (February 2021). "The aetiologies of epilepsy". Epileptic Disorders. 23 (1): 1–16. doi:10.1684/epd.2021.1255
5. <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/classification-and-definition-of-epilepsy-syndromes>
6. The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management (Chapter 11). Panayiotopoulos CP. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005.
7. Qaiser, F., Yuen, R.K.C. & Andrade, D.M. Genetics of Epileptic Networks: from Focal to Generalized Genetic Epilepsies. Curr Neurol Neurosci Rep 20, 46 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01059-x>
8. Perucca P. Genetics of Focal Epilepsies: What Do We Know and Where Are We Heading? Epilepsy Curr. 2018 Nov-Dec;18(6):356-362. doi: 10.5698/1535-7597.18.6.356. PMID: 30568546; PMCID: PMC6278742.



Academica Globe: Inderscience Research

ISSN: 2776-1010

Volume 3, Issue 9, Sep., 2022

9. www.rx-genes.com

10. Whole-exome sequencing to disentangle the complex genetics of hippocampal sclerosis–temporal lobe epilepsy. Pasquale Striano, Carlo Nobile, Neurol Genet Jun, 2018, 4 (3) e241; DOI: 10.1212/NXG.0000000000000241.