

Det genetiske grundlag for epilepsi

Dansk Epilepsi Selskab

Lægelig direktør Christian Pilebæk Hansen,
 cand.scient. Rikke Møller, lektor Zeynep Tümer &
 professor Niels Tommerup

Epilepsi er en gruppe af sygdomme med gentagen forekomst af uprovokerede epileptiske anfald. Forskellige arvelige og erhvervede faktorer kan forårsage udvikling af epilepsi. Et dansk arbejde tyder på, at op mod 80% af tilbøjeligheden til epilepsi kan skyldes genetiske faktorer. Den første afklarede monogene epilepsi var den autosomt dominante natlige frontallapseelepsi, som skyldes mutation i et gen, der koder for et acetylkolinreceptorprotein. Den blev beskrevet i 1995, og siden er i alt 19 gener af betydning for de monogene epilepsiformer blevet beskrevet (**Tabel 1**). Alle har autosomal dominant arvegang, og i de fleste tilfælde er genproduktet en ionkanal. De anførte epilepsiformer kan tilsammen kun findes hos 2% af den samlede population af epilepsipatienter. Monogent arvede sygdomme, der medfører epilepsi med autosomal

recessiv arvegang, X-bunden arvegang og mitokondriel arvegang, er kendte. De kvantitativt dominerende epilepsier som juvenil myoklon epilepsi og børne-absenceepilepsi er antagelig i de fleste tilfælde polygent betingede, og trods associationsstudier er disse epilepsier endnu ikke genetisk karakteriserede. Herudover kan en række kromosomsygdomme og genetisk betingede metaboliske sygdomme medføre epilepsi.

Selvom de genetisk karakteriserede epilepsiformer er sjældne, har fundet af de involverede gener medført stor viden om de patofysiologiske mekanismer og vil måske blive af behandlingsmæssig betydning. Det genetiske grundlag for en række andre sygdomme med epilepsi som symptom er kendt, men kun ved yderligere forskning vil den resterende kvantitativt dominerende andel af epilepsipatienterne få belyst de genetiske forhold ved deres epilepsi.

Korrespondance: *Christian Pilebæk Hansen*, Epilepsihospitalet i Dianalund, DK-4293 Dianalund. E-mail: kfchhn@vestamt.dk

Interessekonflikter: Ingen angivet

Tabel 1. Nitten kendte gener, hvor mutationer kan medføre autosomal dominant nedarvet epilepsi.

Gen ^a	Kromosom ^b	Genprodukt/funktion ^c	Fænotype ^d
<i>CHRNA4</i>	20q13.33	Acetylcholin-receptor	Autosomal dominant natlig frontallapseelepsi 1
<i>CHRN2</i>	1p21.3	Acetylcholin-receptor	Autosomal dominant natlig frontallapseelepsi 3
<i>GABRA1</i>	5q34	GABA _A -receptor	Juvenil myoklon epilepsi Børneabsenceepilepsi
<i>GABRG2</i>	5q34	GABA _A -receptor	Generaliseret epilepsi med feberkræmper + Børneabsenceepilepsi
<i>GABRD</i>	1p36.3	GABA _A -receptor	Generaliseret epilepsi med feberkræmper +
<i>SCN2A</i>	2q24.3	Na ⁺ -kanal	Benigne familiære neonatale og infantile anfald Generaliseret epilepsi med feberkræmper +
<i>SCN1B</i>	19q13.11	Na ⁺ -kanal	Generaliseret epilepsi med feberkræmper + 1
<i>SCN1A</i>	2q24.3	Na ⁺ -kanal	Generaliseret epilepsi med feberkræmper + 2 Svær myoklon epilepsi i spædbarnsalderen
<i>CACNB4</i>	2q23.3	Ca ²⁺ -kanal	Idiopatisk generaliseret epilepsi Juvenil myoklon epilepsi
<i>CACNA1A</i>	19p13.13	Ca ²⁺ -kanal	Episodisk ataksi 2 Familiær hemiplegisk migræne Idiopatisk generaliseret epilepsi
<i>CACNA1H</i>	16p13.3	Ca ²⁺ -kanal	Børneabsenceepilepsi
<i>KCNQ2</i>	20q13.33	K ⁺ -kanal	Benigne familiære neonatale kræmper 1 Benigne familiære neonatale kræmper/myokymi
<i>KCNQ3</i>	8q24.22	K ⁺ -kanal	Benigne familiære neonatale kræmper 2
<i>KCNA1</i>	12p13.32	K ⁺ -kanal	Episodisk ataksi Partiel epilepsi
<i>CLCN2</i>	3q27.1	Cl ⁻ -kanal	Børneabsenceepilepsi Epilepsi med generaliserede tonisk-kloniske anfald ved opvågning Juvenil myoklon epilepsi
<i>LGI1</i>	10q23.33	Leucinrigt protein ^e	Autosomal dominant partiel epilepsi med auditive træk
<i>EFHC1</i>	6p12.2	Calciumoptagelse	Juvenil myoklon epilepsi
<i>BRD2</i>	6p21.32	Mitogenaktiveret kinase	Juvenil myoklon epilepsi
<i>ME2</i>	18q21.1	Mitokondrielt enzym	Idiopatisk generaliseret epilepsi

a) Gennavn ifølge Online Mendelian Inheritance in Man. b) Genets kromosomale placering ifølge Human Genome Browser, version May 2004. c) Genproduktet samt dets funktion. d) Fænotyper, der er associeret med mutationer i det pågældende gen. e) Ukendt funktion.