

Fisiopatología de la epilepsia: genética y ambiente

Gretel Laura Rodríguez Orive^{1*}

Sergio Antonio Cruz Hechavarría¹

Iliana Machado Reyes¹

¹Universidad de Las Tunas Dr. "Zoilo Marinello Vidaurreta". Las Tunas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: gretellaura1013@gmail.com

RESUMEN

La epilepsia constituye un grupo de síndromes neurológicos crónicos derivados de las alteraciones de las funciones cerebrales que cursan con crisis paroxísticas recurrentes desencadenadas por descargas eléctricas anormales.

Objetivo: revisar los conocimientos más actuales, relacionados con las bases genéticas de la fisiopatología de la epilepsia.

Material y método: se utilizaron los métodos análisis-síntesis, inducción-deducción e histórico-lógico y se emplearon bibliografías disponibles en la Biblioteca Virtual de Salud.

Resultados: Mecanismos que se relacionan con las descargas eléctricas: disminución de los mecanismos inhibidores gabaérgicos, aumento de los mecanismos excitadores mediados por ácido aspártico, y glutámico, y alteración de la conducción transmembrana de los iones sodio y calcio. Se identificaron genes implicados en los canales iónicos neuronales del sodio, potasio, cloro, calcio (SCN1A, SCN1B, SCN2A, KCNQ2, KCNQ3, CLCN2, CACNA1H), con los receptores para los neurotransmisores acetilcolina y GABA: los CHRNA4 y CHRN2. Mecanismos epigenéticos: metilación del ADN y los micro ARN de la epileptogénesis. Fármacos según neurotransmisor: glutamato (excitatorio): topiramato y talampanel, felbamato, ketamina. GABA(inhibitorio) de acción directa: benzodiazepinas diazepam, clobazam y barbitúricos (fenobarbital, loreclezol, felbamato, carisbamato.) Fármacos con acción indirecta sobre el GABA: ácido valproico, tiagabina, vigabatrina(aumento del tono gabaérgico mediante la inactivación "suicida" e irreversible de la enzima que metaboliza el GABA, . Otros fármacos: gabapentina, losigamona.

Conclusión: La heterogeneidad y naturaleza de los mecanismos genéticos de la epileptogénesis influye en la variabilidad clínica y frecuencia de la enfermedad.

Palabras clave: epilepsia, genética, fisiología.

FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

Los mecanismos que generan una descarga eléctrica son: disminución de los mecanismos gabaérgicos, aumento de los mecanismos excitadores mediados por ácido aspártico y glutámico y una alteración de la conducción transmembrana de los iones sodio y calcio. Los neurotransmisores que participan en la generación de las convulsiones pueden ser excitatorios o inhibitorios, los primeros abren canales de sodio y calcio como el glutamato y la acetilcolina, y los inhibidores abren los canales de potasio y de cloruro como el GABA.

Los mecanismos de generación de crisis a nivel celular se relacionan con el aumento de la excitación:(iónicos: entrada de Ca y Na; neurotransmisores: glutamato y aspartato), la disminución de la inhibición (iónicos: entrada de Cl y salida de K, neurotransmisores: GABA) y la modulación de la expresión de los genes (receptores de proteínas).⁽¹⁾

Neurotransmisores implicados en la epilepsia, genes y manejo terapéutico

Los principales precursores del Glutamato son la glutamina y la glucosa y su función consiste en la unión a receptores ionotrópicos (acción sobre canales iónicos) y metabotrópicos (acoplados a proteínas G). Los receptores ionotrópicos son: AMPA, Kainato, NMDA.^(2,3)

Canal de sodio del receptor glutamatérgico

Los receptores AMPA están asociados a canales no dependientes de voltaje responsable de corrientes despolarizantes (resultado de la entrada de sodio a la neurona).

Los diferentes subtipos de receptores AMPA resultan de la combinación de subunidades peptídicas GluR1-4 que se combinan y forman el poro del canal, la selectividad del canal está determinada por aminoácidos, cuando hay un cambio entre ellos se pierde esta selectividad y aumenta la excitabilidad neuronal. La expresión de los aminoácidos y la mayor o menor proporción de subunidades es regulada genéticamente por el gen GRIA2 y el GRIA3 correspondiente a la subunidad GluR3 se han localizado mutaciones que se relacionan con el síndrome oculo-cerebro-renal de Lowe y la encefalitis de Rasmussen (debido a la presencia de anticuerpos en la subunidad GluR3).

Es importante el estudio de este canal para el desarrollo de fármacos antiepilépticos como el Topiramato, su acción depende de varios mecanismos: antagonista del receptor AMPA disminuyendo la neurotransmisión excitatoria, y aumenta la actividad del GABA a través de su receptor.^(3,4)

Canal de sodio del receptor glutamatérgico kainato(KA)

El canal de sodio del receptor KA tiene similitud al de AMPA. Se han descrito cinco subunidades de alta afinidad GluR5, GluR6, GluR,KA1 y KA2.El GluR5 y GluR6 son las más relevantes para el SNC, porque genéticamente está regulados para dejar pasar o no el calcio, influyendo así en la excitabilidad de la neurona. En estudios realizados a ratas de laboratorio se ha comprobado que el Topiramato es antagonista de este receptor.⁽⁴⁾

Canal de calcio del receptor glutamatérgico NMDA

Este canal es activado por el glutamato y dependiente de voltaje, relacionado con el canal Ca/Na. Tiene sitio de glicina, poliamina, fenilciclidina y presenta lugares para la unión de glutamato y cinc. Está constituido por una subunidad NR1 y varias NR2, formadas por segmentos que a su vez forman el poro del canal. Este canal solo se activa cuando ocurre una despolarización neuronal y por la acción combinada del glutamato y la glicina se abre poro del canal que está bloqueado por el magnesio en condiciones normales y se produce la entrada de iones calcio y sodio que producen excitabilidad neuronal. Tiene gran importancia el receptor NMDA en la epileptogénesis como en la sincronización y propagación de la descarga eléctrica es por ello que una de las estrategias anticonvulsivantes en humanos es antagonizar competitivamente el sitio de la glicina del canal; esto se ha conseguido con el Felbamato, aunque este produce varias reacciones adversas por lo que hay que monitorearlo. En otros estudios realizados se ha propuesto la Ketamina, antagonista no competitivo del receptor NMDA que bloquea el flujo de de Ca y Na al combinarse con el sitio de la fenilciclidina de este receptor.⁽⁵⁾

Receptores metabotrópicos

Los receptores metabotrópicos están acoplados a proteínas G, activando el mecanismo de segundos mensajeros. Están divididos en tres grupos. Actualmente no existe ningún agonista o antagonista de estos receptores en uso clínico para la disminución de los ataques epilépticos.^(4,5)

GABA: neurotransmisor inhibitorio

Es un neurotransmisor que se sintetiza a partir de la descarboxilación del glutamato bajo la acción de la glutamato descarboxilasa(GAD). Actúa sobre diferentes tipos de receptores: ionotrópicos (GABA_A) y los metabotrópicos (GABA_B y GABA_C).⁽⁴⁾

Receptor GABA_A

El receptor GABA_A es permeable al ion cloruro, provocando una hiperpolarización de la membrana neuronal que inhibe la conducción del impulso nervioso. En estudios realizados se ha visto alterada la expresión de las subunidades que conforman los receptores GABA (presentan cinco subunidades) en el hipocampo de estos animales así como en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, lo que demuestra que las crisis epilépticas pueden tener relación con mutaciones puntuales en las subunidades del receptor GABA_A.

El síndrome de Angelman es un ejemplo de lo referido anteriormente ya que esta enfermedad se relaciona con una microdelección del cromosoma 15q 11-13 que codifica una de las subunidades del receptor GABA_A y está asociado con epilepsia y severa disfunción mental.

Las benzodiazepinas(diazepam y clobazam),topiramato y retigabina poseen acción farmacológica sobre el receptor GABA_A, incrementando su actividad. Otros fármacos con acción sobre este receptor son los barbitúricos, fenobarbital, loreclezol, felbamato y fluorofelbamato, carisbamato y neuroesteroides (ganaxolona).^(2,4)

Receptor GABA_B

El receptor GABA_B es metabotrópico y localizado principalmente en la médula espinal. Los receptores presinápticos inducen la disminución de liberación de neurotransmisores debido a la activación de los segundos mensajeros que inhiben la entrada de calcio. Sin embargo, la unión de un agonista al receptor GABA_B postsináptico, aumenta la salida de potasio al medio extracelular, produciendo un potencial inhibitorio lento debido a la hiperpolarización de las neuronas.

El fármaco que actúa sobre este receptor es el baclofen (agonista), pero no está indicado como parte de tratamientos anticonvulsivantes ya que puede empeorar las convulsiones.^(2,5)

Genes

Se han identificado diversos genes que tienen relación con los síndromes de epilépticos:

- CHRNA4: primera mutación descrita relacionada con la epilepsia idiopática, se encontró en una familia con epilepsia frontal nocturna autosómica dominante.
- KCNQ2 y KCNQ3: primera mutaciones descritas en epilepsias generalizadas y se encontraron en familias con epilepsia familiar neonatal benigna. Estos genes codifican secuencias de las subunidades de canales de potasio voltaje dependientes.
- PRRT2: mutación relacionada con la epilepsia infantil familiar benigna.
- SCN1A (subunidad alfa-1 de los canales neuronales de sodio disparados por voltaje): su mutación produce un espectro de manifestaciones convulsivas que presentan un inicio precoz de crisis febriles aisladas y llegan a epilepsia generalizada con crisis febriles plus,

siendo este su fenotipo más grave.

- SCN1A (subunidad alfa-1 de los canales neuronales de sodio disparados por voltaje): la mutación de este gen se relaciona con la epilepsia mioclónica grave de la infancia o síndrome de Dravet.
- SCN1B (subunidad alfa-1 de los canales neuronales de sodio disparados por voltaje): los canales de sodio disparados por voltaje son una familia de proteínas, cada uno de ellos está constituido por subunidades codificadas por genes individuales responsables de de la fase inicial de despolarización, lo que más adelante produce un potencial de acción.
- SCN2A (subunidad alfa-2 de los canales neuronales de de sodio disparados por voltaje): la mutación de este gen se ha relacionado Epilepsia Generalizada con Convulsiones Febriles plus clásico (GEFS+)
- KCNQ2 y KCNQ3 (miembros dos y tres de la supeficie KQT de los canales de potasio dependientes de voltaje): en una familia con varios miembros de diferentes generaciones afectados por el fenotipo de las llamadas Convulsiones Neonatales Familiares Benignas se reportó el ligamiento del locus del gen KCNQ2. Además se encontraron mutaciones en el gen KCNQ3.
- CLCN2 (canales de calcio disparados por voltaje tipo 2): el examen de varios loci identificó un locus de susceptibilidad en el cromosoma 3q26, sitio en el cual se encuentra dicho gen, el cual resultó un candidato evidente. Se segregan en familias con síndromes epilépticos como tres: Ausencia Típica de la Niñez, Ausencias Juveniles, Epilepsia Mioclónica Juvenil y la Epilepsia Generalizada Tónico-Clónica con crisis al despertar.^(3,6,7,9)

Epigenética y epilepsia

El síndrome de Rett, está asociado a mutaciones en el gen MECP2 que codifica para la subfamilia MBP, MeCP2, proteína que se une a secuencias específicas de ADN metilado y suprimen su expresión. El síndrome de Angelman mencionado anteriormente, es trastorno neurodegenerativo que cursa con epilepsia, está dado por la impronta genómica de origen paterno (de forma fisiológica presentan los dinucleótidos CpG de zonas promotoras metilados). Otro ejemplo de epimutación debido a la regulación de este mecanismo (epigenética) es el gen de la proteína reelin produce alteración en el proceso de migración neuronal, la plasticidad sináptica y al mantenimiento de la estructura granular de las células granulares de hipocampo, la dispersión granular del núcleo dentado del hipocampo se presenta hasta en un 50% de los paciente con esclerosis del lóbulo temporal. En esta epilepsia también se ha estudiado como parte de su patogénesis la expresión de DNMT1 y DNMT3 encargadas de la metilación del ADN. Estudios realizados han demostrado la importancia de los micro-ARN debido a su potencialidad como

biomarcadores y a los datos que aportan acerca del mayor conocimiento del proceso de epileptogénesis.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Epilepsia con inicio en el 1er año de de vida	Gen	Proteína
Epilepsia neonatal familiar benigna	KCNQ2	Canal de potasio
	KCNQ3	Canal de potasio
Epilepsia neonatal- infantil familiar benigna	SCN2A	Canal de sodio
Epilepsia infantil familiar benigna	PRRT2	Proteína transmembrana rica en prolina
Epilepsias con crisis febriles predominantes		
Síndrome de Dravet	SCN1A	Canal de sodio
Epilepsia generalizada con crisis febril plus	SCN1A	Canal de sodio
	SCN1B	Canal de sodio
Epilepsia ausencia infantil con crisis febril	GABRG2	Receptor GABA
Epilepsia y retardo mental restringida al sexo femenino	PCDH19	Protocaderina
Epilepsias generalizadas idiopáticas		
Epilepsia ausencias de inicioprecoz	SLC2A1	GLUT1
Epilepsia ausencia infantil	GABRB3	Receptor GABAa
	CACNA1H	Canal de calcio voltaje dependiente
Epilepsias focales		
Epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante	CHRNA2	Receptor nicotínico

REFERENCIAS

1. Oliva, O. et al., Fiesta neuronal: estado epiléptico en pediatría, Anales Médicos, Vol.63, Núm.1-Mar.2018p.38-47, Disponible en: <http://www.medigraphic.com/analesmedicos>
2. Espeche, A., Epilepsia: Actualización en Epilepsia. Congreso Argentino de Pediatría Ambulatoria, noviembre, 2018.
3. Caldera, D., Epilepsia mioclónica juvenil, Revista de Neuropsiquiatría 81(4) 2018, Disponible en: <https://doi.org/10.20453/rnp.v8li4.3439>

4. García, P. et al., Neurotrasmisores implicados en la epilepsia y su tratamiento, junio,2016, Trabajo de Fin de Grado, Universidad Complutense, Facultad de Farmacia.
5. Castellanos, R. Enfoque del estatus epiléptico en adultos: consideraciones sobre la fisiopatología y tratamiento, Acta neuronal Colomb. 2017;33(3): 199-210, Disponible en: <https://doi.org/10.22379/24224022157>
6. Tejada, J. Variantes genéticas de susceptibilidad en epilepsia genética generalizada en familias colombianas, Acta Neurológica Colombiana, 18/7/18, Disponible en: <https://doi.org/10.2237/24224022209>
7. Lopes-Cendes, I., Aspectos Genéticos de la epilepsias: una visión actualizada, Revista Médica Clínica Condes-2013; 24(6) 909-914.
8. Salgueiro-Pereira, A. et al., A two-hit story:Seizures and genetic mutation interaction sets phenotype severity in SCN1A epilepsies. Neurobiol Dis. Mayo 2019; 125: 31-44. Doi:10.1016/j.ndb.2019.01.006. Epub 2019 17 Jan.
9. Komulainen-Ebrahim J, et al. Novel variants GABRG2-related disorders.Seizure.2019 Mar 19;69:99-104.
10. Wu T, et al. Mode of seizure inhibition by sodium channel blockers, an SV2A ligand, and an AMPA receptor antagonist in a rat amygdala kindling model.Epilepsy Res.2019.