MUTAȚIA GENICĂ ȘI CORELAȚIA GENOTIP-FENOTIP LA PACIENȚII CU EPILEPSIE GENETICĂ

Daniela Catereniuc – medic-rezident an. II,
Catedra Neurologie nr.2, cercetător științific stagiar,
Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
069683098, catereniuc.daniela@gmail.com

Introducere. Genele în epilepsie furnizează perspective critice in controlul molecular al sincronizării creierului și revoluționează înțelegerea și tratamentul acestei boli. Acum că indivizii cu epilepsie inexplicabilă se află sub control sporit asupra genomului, tehnici bioinformatice puternice sunt aplicate pentru a filtra variomele acestora pentru cauzele monogene posibile ale crizelor.

Scopul lucrării. Realizarea unui reviu sistematic actualizat privind corelația dintre genele deja cunoscute în epilepsie și fenotipul indus.

Materiale și metode. Pentru acest studiu au fost analizate peste 40 de surse bibliografice, din ultimii 10 ani, printre care: articole - 29, recenzii - 9, cărți - 3.

Rezultate. Puține sindroame epielptice clasificate de Liga Internațională Impotriva Epilepsiei (ILAE) provin dintr-o genă solitară (De exemplu, 135 înregistrări pentru encefalopatia epileptică sunt listate în baza de date Online Mendelian Inheritance in Man). Fiecare dintre gene pentru un sindrom anumit, prezinta propria sa distribuție cerebrală regională care se suprapune parțial cu modele independente de expresie a dezvoltării în anumite tipuri de celule specific. Totodată mutații distincte creează diverse modificări posibile în izoformele și funcțiile proteinei, adăugând la fenotipul potențial al fiecărei gene. Concomitent, gene cu modele diferite de expresie anatomică în rețelele neuronale duc la un sindrom comun de epilepsie.

La fel de problematică este apariția mai multor fenotipuri clinice distincte care se dezvoltă aparent din mutația unei gene unice asociate epilepsiei. De exemplu, mutații în KCNQ2, o genă care a fost inițial legată de un sindrom familial benign de epilepsie neonatală, sunt identificate acum în encefalopatia epileptică catastrofică pe termen lung. Dovezi recente sugerează că forma clinică mai severă se poate datora unui mecanism dominant-negativ.

Mutația prin deleție a subunității β1 a canalelor de Natriu (SCN1B) au fost descrise inițial la indivizi cu epilepsie generalizată tratată ușor cu sindrom de convulsii febrile; cu toate acestea, mutația acestei subunități

regulatorii, împreună cu unele mutații-deleții și, în esență, toate mutațiile de novo a subunității SCN1A formatoare de pori, poate duce la o encefalopatie epileptică severă farmacorezistentă (sindromul Dravet).

Mutațiile în canalul de potasiu cu poartă de sodiu KCNT1 și transportatorul de glucoză GLUT1 se regăsesc într-un spectru deosebit de larg de fenotipuri.

Concluzii. Rolul pleiotropic dramatic al acestor gene, faptul că fenotipul este un produs al unei alele mutante specifice, modificările epigenetice și posttranscripționale, variațiile epistatice și de vârstă a fiecărui individ, sunt obiective continue ale studiilor de corelație genotip-fenotip pentru fiecare genă. Totuși, este nevoie de multă muncă pentru a clarifica rolurile genelor încă neconfirmate din punct de vedere funcțional și le poziționează în biologia generală a inhibiției sinaptice, fie exprimate în interneuroni, celulele excitatorii sau chiar astrocite.

Cuvinte-cheie: epilepsie, genom, gene, fenotip, alela mutantă