

The genetics of epilepsies

A genética das epilepsias

Iscia Lopes-Cendes*

Resumo

Objetivo: Discutir alguns dos aspectos genéticos clínicos e moleculares de novas descobertas no campo da genética das epilepsias e relacioná-las com indicações importantes para a melhor compreensão dos mecanismos subjacentes a algumas síndromes epiléticas monogênicas.

Fontes dos dados: Muitos desenhos de estudo foram usados através dos anos, incluindo estudos familiares e pesquisas genético-epidemiológicas. Mais recentemente, estudos de genética molecular e estratégias de descoberta de genes foram usados para revelar os mecanismos moleculares e celulares envolvidas em diversas síndromes epiléticas mendelianas.

Síntese dos dados: A importância dos fatores genéticos em epilepsias é reconhecida desde os tempos de Hipócrates.

Conclusões: Nos tempos modernos, muitos estudos demonstraram a existência de um componente hereditário nas epilepsias generalizadas e focais. Nas últimas duas décadas, diversas famílias segregando diferentes tipos de epilepsia monogênica foram descritas, o que levou ao progresso na caracterização dos defeitos moleculares nestas famílias.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Supl):S33-39: Distúrbios monogênicos, canalopatias, convulsões.

Introdução

As epilepsias são alguns dos distúrbios neurológicos mais comuns. Sua prevalência atinge 1-1,5% da população geral e, portanto, a doença é considerada um sério problema de saúde pública. A revolução da genética molecular permitiu uma nova compreensão das epilepsias idiopáticas humanas. Recentemente, foi sugerido um papel importante para os canais iônicos voltagem-dependentes e ligação-dependentes na etiologia de muitas síndromes epiléticas¹. Até o momento, os genes que codificam as subunidades de canais de sódio e potássio, assim como as subunidades receptoras colinérgicas nicotínicas, foram identificados para epilepsias idiopáticas mendelianas². Os estudos *in vitro* e *in vivo* das mutações demonstram mudanças funcionais, o que permite uma nova compreensão dos mecanismos subjacentes à hiperexcitabilidade³. O progresso recente nessa área é tão intenso que os

Abstract

Objectives: To discuss some of the clinical and molecular genetic aspects of new discoveries in the field of the genetics of the epilepsies and relate these with relevant clues for a better understanding of the mechanisms underlying some of the monogenic epilepsy syndromes.

Sources: Many study designs have been performed over the years and these include family-based studies, genetic-epidemiology surveys. More recently, molecular genetics studies and gene discovery strategies have been used to unravel the molecular and cell mechanisms involved in several Mendelian epilepsy syndromes.

Summary of the findings: The importance of genetic factors in the epilepsies has been recognized since the time of Hippocrates.

Conclusions: In the modern era, many studies have demonstrated the existence of an inherited component in the generalized and focal epilepsies and in the last 2 decades a number of families segregating different types of monogenic epilepsy have been described, leading to progresses in the characterization of the molecular defects in these families.

J Pediatr (Rio J). 2008;84(4 Supl):S33-39: Monogenic disorders, channelopathies, seizures.

pesquisadores hoje estão tentando identificar os genes para as formas mais comuns de epilepsia que seguem hereditariedade complexa⁴. Nós acreditamos que, uma vez que esses genes forem descobertos, as interações mais complexas entre os genes e o ambiente serão melhor compreendidas, o que facilitará a avaliação dos mecanismos que produzem síndromes epiléticas específicas e a determinação da variabilidade clínica entre os diferentes pacientes.

Na década de 1950, os estudos pioneiros de Lennox⁵ e Metrakos⁶ foram os primeiros a propor evidências científicas para a predisposição genética a epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI). Estes estudos iniciais informaram que o risco de desenvolver epilepsia era de 1,5 a 5 vezes maior para os parentes de pacientes epiléticos do que aquele observado na população geral^{5,6}. Além disso, o risco para os parentes de pacientes com EGI era o dobro daquele observado para

* Associate professor, School of Medical Sciences, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: Lopes-Cendes I. The genetics of epilepsies. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(4 Supl):S33-39.

doi:10.2223/JPED.1800

Tabela 1 - Loci principais descritos para epilepsias generalizadas idiopáticas (excluindo regiões nos cromossomos 5q e 6p, apresentados na Tabela 2)

Loci/Síndrome	Estudo	Resultado	Gene	Referências bibliográficas
2q11.1				
AME	Ligação	+		21
2q23-24.3				
EMJ	Mutação	-	<i>KCNJ3</i>	22
EGI	Mutação	-	<i>SCN2A</i>	23
EGI	Associação	+	<i>KCNJ3</i>	24
2q36				
EGI	Ligação	+		25
EGI	Associação	+	<i>SLC4A3</i>	26
3p14-12				
EGI	Ligação	+		27
3q26				
EGI	Ligação	+		25
EGI	Associação	-	<i>mGluR7</i>	28
EGI	Mutação	+	<i>CLCN2</i>	29
6q24				
EAI e EAJ	Associação	+	<i>OPRM1</i>	25
EGI	Associação	+	<i>OPRM1</i>	30
8p11-12				
EGI sem EMJ	Ligação	+		31
EGI	Ligação	-		32
8q24				
EAI	Ligação	+		33
EGI	Ligação	-		34
AME	Ligação	+		35
EAI	Ligação	+		36
EGI	Mutação	-	<i>ARC</i>	37
EAI	Mutação	-	<i>T-STAR</i>	38
AME	Mutação	-	<i>KCNV1</i>	39
AME	Ligação	-		21
EAI	Mutação	-	<i>KCNK9</i>	40
14q23				
EGI	Ligação	+		25
15q11-14				
EMJ	Ligação	+		41
EGI	Ligação	-		42
EMJ	Associação	-	<i>GABRA5, GABRB3</i>	43
EGI	Mutação	-	<i>KCC3</i>	44
EMJ	Mutação	-	<i>CHRNA7</i>	45
15q				
EGI	Ligação	-		46
EMJ	Ligação	-		47
16p13				
FIME	Ligação	+		48
18q21.1				
EGI	Ligação	+		47
EGI	Ligação	-		49
21q22				
EMJ	Ligação	-		50
EAJ	Associação	+	<i>GRIK1</i>	42
EMJ	Mutação	-	<i>KCNJ6</i>	22
EAJ	Mutação	-	<i>GRIK1</i>	51

AME = epilepsia mioclônica adulta; FIME = epilepsia mioclônica familiar da infância; EAI = epilepsia ausência da infância; EGI = epilepsia generalizada idiopática; EAJ = epilepsia ausência juvenil; EMJ = epilepsia mioclônica juvenil.

Tabela 2 - Resumo dos resultados de estudos genéticos em epilepsias generalizadas idiopáticas conduzidos em regiões candidatas nos cromossomos 5q e 6p

Locis/síndrome	Estudo	Resultado	Gene	Referências bibliográficas
5q32-34				
EGI	Ligação	-		52
EMJ	Mutação	+	<i>GABRA1</i>	53
EAI com CF	Mutação	+	<i>GABRG2</i>	54
EMJ	Mutação	-	<i>GABRA1</i>	55
5q				56
EGI	Ligação	-		
6p21				
EMJ	Ligação	+		57
EMJ	Ligação	+		58
EMJ	Ligação	+		59
EMJ	Associação	+	<i>HLA</i>	60
EMJ	Ligação	-		61
EMJ	Associação	+	<i>HLA</i>	62
EMJ	Ligação	-		63
EMJ	Ligação	-		64
EMJ	Ligação/Associação	+/-	<i>HLA</i>	65
EMJ	Associação	-	<i>HLA</i>	66
EMJ	Ligação/Associação	+/+	<i>DQB1 e RING3</i>	67
EMJ	Ligação	-		68
EMJ	Associação	+	<i>BRD2</i>	69
EMJ	Associação	-	<i>GRM4</i>	70
6p12				
EMJ	Ligação	+		61
EMJ	Ligação	+		64
EMJ	Ligação	+		63
EMJ	Ligação	+		68
	Mutação	-	<i>CLIC5, KIAA0057, GCLC</i>	71
6p				
EMJ	Ligação	-		41

CF = convulsões febris; EAI = epilepsia ausência da infância; EGI = epilepsia generalizada idiopática; EMJ = epilepsia mioclônica juvenil.

pacientes com epilepsia focal^{7,8}. Estes resultados foram confirmados por estudos de gêmeos em que os índices de concordância para gêmeos monozigóticos (MZ) foram maiores do que para gêmeos dizigóticos (DZ)⁹. As epilepsias focais, por outro lado, até recentemente eram consideradas não-genéticas. Esta noção provavelmente seguia o reconhecimento que a epilepsia após lesões ambientais geralmente é parcial, e que uma proporção maior das epilepsias parciais, em oposição às generalizadas, têm origem ambiental. No entanto, a importância das contribuições genéticas às epilepsias focais hoje está estabelecida. As evidências para esta contribuição genética advêm de diferentes desenhos de estudo, como por exemplo: a) estudos de agregação familiar; b) estudos de gêmeos; c) descrições clínicas de famílias; e d) identificação de genes específicos¹⁰.

Os estudos de agregação familiar, que usam uma abordagem epidemiológica para acessar o maior grau de risco em parentes de indivíduos com epilepsia parcial em contraste com outros grupos (epilepsia generalizada ou controles normais), mostram consistentemente um risco maior de epilepsia entre os parentes de pacientes com epilepsias parciais^{11,12}. No entanto, esta contribuição é de uma magnitude menor do que aquela das epilepsias generalizadas^{12,13}. Os estudos iniciais também revelaram evidências de uma contribuição genética à epilepsia com crises parciais complexas (a maioria das quais provavelmente eram epilepsia do lobo temporal)¹². Dois estudos recentes esclarecem mais a agregação familiar das epilepsias parciais. Os coeficientes padronizados de morbidade geral (CPMG) para convulsões não-provocadas, uma medida do risco relativo de convulsões não-provocadas, foram determinados para uma população norte-americana grande¹³. Os

Tabela 3 - Síndromes epilépticas idiopáticas focais com loci identificados

Síndrome	Modo de herança	Loci/referências bibliográficas
Convulsões infantis familiares benignas	AD	19q ⁷² 16p12-q12 ²¹ 2q24 ²²
Convulsões infantis familiares benignas e coreoatetose	AD	16p12-q12 ⁵¹
Epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais	Complexo	15q14 ²³ , sem ligação com chr15 ²³
Epilepsia rolândica autossômica recessiva com distonia induzida por exercícios paroxísticos	AR	16p12-11.2 ²⁴
Epilepsia parcial com pontas pericentrais	AD	4p15 ²⁵
Epilepsia do lobo temporal familiar com convulsões febris com herança digênica	AD	1q e 18q ²⁸
Epilepsia parcial familiar com foci variáveis	AD	22q11-q12 ²⁶

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva.

Tabela 4 - Síndromes epilépticas idiopáticas focais com genes identificados

Síndrome	Modo de herança	Loci	Genes	Canais
Convulsões neonatais familiares benignas	AD	20q13	<i>KCNQ2KCNQ3</i>	Canal de potássio voltagem-dependente ²⁷
		8q24	<i>KCNQ3</i>	Canal de potássio voltagem-dependente ⁴⁶
Convulsões neonatais- infantis familiares benignas	AD		<i>SCN2A</i>	Canal de sódio voltagem-dependente ⁴³
Convulsões infantis e coreoatetose	AD	16p12-q12	<i>KST1</i> ³²	
Epilepsia do lobo temporal familiar com sintomas auditivos	AD	10q24	<i>LGI1</i> ¹⁸	
Epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante	AD	20q13	<i>CHRNA4</i>	Receptor nicotínico de acetilcolina subunidade $\alpha 4$ ⁴²
		1q	<i>CHRN2</i>	Receptor nicotínico de acetilcolina subunidade $\beta 2$ ³⁰

AD = autossômica dominante.

CPMG foram muito semelhantes para filhos de pacientes com epilepsia generalizada (CPMG = 3,3) e parcial (CPMG = 3,2). No entanto, o risco aumenta entre os filhos de pais com crises generalizadas (CPMG = 9,2), o que sugere que a maior contribuição genética para a epilepsia generalizada pode estar restrita a síndromes específicas⁸. Outro estudo examinou o risco, calculando o risco relativo (RR) de epilepsia em parentes de primeiro grau de 1.498 pacientes com epilepsia criptogênica⁸. O risco foi significativamente elevado em ambos os

grupos (epilepsia focal e generalizada) em relação aos controles. Entre pais e filhos, o RR era menor se a epilepsia dos probandos era focal (RR = 2,4 para epilepsia focal e RR = 4,7 para epilepsia generalizada). Por outro lado, entre os filhos, o risco era maior se a epilepsia dos probandos era focal (RR = 4,2 para epilepsia focal e RR = 1,6 para generalizada)¹⁰.

No entanto, a aglutinação de doenças dentro de famílias pode ser o resultado de exposição compartilhada a fatores ambientais ou padrões de comportamento compartilhados,

não à susceptibilidade genética¹⁴. Uma das melhores estratégias para confirmar que a agregação familiar é causada pela predisposição genética é o uso de estudos de gêmeos, que demonstram índices de concordância consistentemente mais altos para gêmeos MZ do que DZ, uma evidência forte das contribuições genéticas à epilepsia¹⁵⁻¹⁷. No entanto, poucos destes estudos examinam especificamente as epilepsias focais, ou comparam as epilepsias focais e generalizadas. Berkovic et al.⁸ estudaram os índices de concordância para síndromes epiléticas específicas em 253 pares de gêmeos em que um ou ambos os gêmeos sofria de epilepsia ou convulsões febris. Os índices de concordância eram significativamente maiores em pares MZ do que DZ, tanto para epilepsias generalizadas (MZ = 82% vs. DZ = 26%) quanto focais (MZ = 36% vs. DZ = 5%). É interessante que todas as evidências de efeitos genéticos nas epilepsias focais vêm de 30 pares com epilepsia criptogênica, cuja concordância em pares MZ e DZ foi de 55% e 0. Nos 10 pares com epilepsias parciais idiopáticas (a maioria sofria de epilepsia rolândica benigna), os índices de concordância não diferiam entre pares MZ e DZ. Além disso, nenhum dos 25 pares com epilepsia focal sintomática foi concordante, o que exclui a possibilidade de um determinante genético forte para estes tipos de epilepsia focal¹⁵.

Diversos estudos descreveram as manifestações clínicas da epilepsia em famílias individuais ou em conjuntos de famílias. Estes estudos são interessantes porque mostram toda a gama de sintomas possíveis que diferentes pacientes dentro de famílias individuais podem apresentar, o que dá uma idéia bastante precisa da variabilidade clínica das síndromes específicas. No entanto, provas da contribuição genética para a epileptogênese só são possíveis quando os genes responsáveis são localizados. Até o momento, a agregação familiar foi documentada em diversas síndromes epiléticas. Uma lista parcial destes tipos de epilepsia se encontra nas Tabelas 1 a 4. É importante observar que qualquer listagem deste tipo fica desatualizada rapidamente, pois novas síndromes, loci e genes são identificados a todo momento. Em diversos casos em que os genes foram identificados, estes são voltagem-dependentes ou receptores, exceto na epilepsia temporal familiar com sintomas auditivos, em que o gene LGI1 (*leucine-rich, glioma-inactivated 1*) foi implicado¹⁸. As propriedades funcionais exatas do gene LGI1 continuam desconhecidas¹⁸. Este gene foi clonado dos pontos de quebra de uma linha celular de glioblastoma, e sua expressão é reduzida ou ausente em muitos gliomas de alto grau. Esta evidência indica uma possível função relacionada à proliferação celular e supressão tumoral¹⁹. Além disso, este gene é caracterizado por uma região de repetição central rica em leucina, envolvida na regulação do crescimento, da adesão e da migração celular^{18,19}. A relação exata da mutação do gene LGI1 com a epilepsia ainda não está clara. Gu et al.¹⁷ demonstraram a presença da proteína *hLgi1* no cérebro humano, especialmente nos neurônios dos lobos frontal e temporal, mas nenhum mecanismo patogênico definido foi encontrado que pudesse correlacionar as mutações neste gene com a epileptogênese.

Como foi discutido acima, apenas uma pequena porção das síndromes epiléticas têm um gene causativo identificado, o que representa uma parte muito pequena de todas as epilepsias descritas⁷². No entanto, há boas chances de elucidar os mecanismos básicos da epileptogênese, especialmente a base genética para a expressão patológica em regiões cerebrais localizadas. É muito interessante observar que, apesar da pressuposição comum que há um efeito genético maior em epilepsias generalizadas, houve mais progresso na localização dos genes para epilepsias focais do que para epilepsias generalizadas.⁸

Em suma, os últimos anos viram progressos significativos na compreensão da genética das epilepsias. As pesquisas nesta área estão avançando rapidamente, e os genes que aumentam os riscos para novas síndromes certamente serão descobertos no futuro próximo. Estas informações serão críticas para o esclarecimento da patogênese e da definição das síndromes com contribuições genéticas importantes.

Referências

- Berkovic SF, Steinlein OK. [Genetics of partial epilepsies](#). Adv Neurol. 1999;79:375-81.
- Berkovic SF, Genton P, Hirsch E, Picard F, editors. [Genetics of focal epilepsies. Clinical aspects and molecular biology](#). London: John Libbey; 1999.
- Ryan SG. [Partial epilepsy: chinks in the armour](#). Nat Genet. 1995; 10:4-6.
- Ptacek LJ, Fu YH. [What's new in epilepsy genetics?](#) Mol Psychiatry. 2003;8:463-5.
- Lennox WG. Heredity of epilepsy as told by relatives and twins. J Am Med Assoc. 1951;146:529-36.
- Metrakos K, Metrakos JD. [Genetics of convulsive disorders. II. Genetic and electroencephalographic studies in centrencephalic epilepsy](#). Neurology. 1961;11:474-83.
- Andermann E. Genetic aspects of the epilepsies. In: Sakai T, Tsuboi T, editors. Genetic aspects of human behavior. Tokyo: Igaku-Shoin; 1985. p. 129-45.
- Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. [Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes](#). Ann Neurol. 1998; 43:435-45.
- Harper PS. Practical genetic counseling. 4th ed. Cambridge: Butterworth-Heinemann; 1993.
- Vogel F, Motulsky AG, editors. Human genetics: problems and approaches. 3rd ed. Berlin: Springer; 1997.
- Ottman R. [Genetics of the partial epilepsies: a review](#). Epilepsia 1989;30:107-11.
- Lennox WG, Lennox M. Epilepsy and related disorders. Boston: Little Brown; 1960.
- Tsuboi T, Endo S. [Incidence of seizures and EEG abnormalities among offspring of epileptic patients](#). Hum Genet. 1997; 36:173-89.
- Eisner V, Pauli LL, Livingston S. Hereditary aspects of epilepsy. Bull Johns Hopkins Hosp. 1959;105:245-71.

15. Ounted C, Lindsay J, Norman R. Biological factors in temporal lobe epilepsy. London: Heinemann; 1966.
16. Ottman R, Lee JH, Hauser WA, Risch N. [Are generalized and localization-related epilepsies genetically distinct?](#) *Ach Neurol.* 1998;55:339-44.
17. Lander ES, Schork NJ. [Genetic dissection of complex traits.](#) *Science.* 1994;265:2037-48.
18. Gu W, Wevers A, Schröder H, Grzeschik KH, Derst C, Brodtkorb E, et al. [The LGI1 gene involved in lateral temporal lobe epilepsy belongs to a new subfamily of leucine-rich repeat proteins.](#) *FEBS Lett.* 2002;519:71-6.
19. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, et al. [Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features.](#) *Nat Genet.* 2002;30:335-41.]
20. Inouye E. [Observations on forty twin index cases with chronic epilepsy and their co-twins.](#) *J Nerv Ment Dis.* 1960;130:401-16.
21. Ottman R, Lee JH, Risch N, Hauser WA, Susser M. [Clinical indicators of genetic susceptibility to epilepsy.](#) *Epilepsia.* 1996; 37:353-61.
22. de Falco FA, Striano P, de Falco A, Striano S, Santangelo R, Perretti A, et al. [Benign adult familial myoclonic epilepsy: genetic heterogeneity and allelism with ADCME.](#) *Neurology.* 2003; 60:1381-5.
23. Hallmann K, Durner M, Sander T, Steinlein OK. [Mutation analysis of the inwardly rectifying K\(+\) channels KCNJ6 \(GIRK2\) and KCNJ3 \(GIRK1\) in juvenile myoclonic epilepsy.](#) *Am J Med Genet.* 2000;96:8-11.
24. Haug K, Hallmann K, Rebstock J, Dullinger J, Muth S, Haverkamp F, et al. [The voltage-gated sodium channel gene SCN2A and idiopathic generalized epilepsy.](#) *Epilepsy Res.* 2001; 47:243-6.
25. Chioza B, Osei-Lah A, Wilkie H, Nashef L, McCormick D, Asherson P, et al. [Suggestive evidence for association of two potassium channel genes with different idiopathic generalised epilepsy syndromes.](#) *Epilepsy Res.* 2002;52:107-16.
26. Sander T, Berlin W, Gscheidel N, Wendel B, Janz D, Hoehe MR. [Genetic variation of the human \$\mu\$ -opioid receptor and susceptibility to idiopathic absence epilepsy.](#) *Epilepsy Res.* 2000; 39:57-61.
27. Sander T, Toliat MR, Heils A, Leschik G, Becker C, Rüschemdorf F, et al. [Association of the 867Asp variant of the human anion exchanger 3 gene with common subtypes of idiopathic generalized epilepsy.](#) *Epilepsy Res.* 2002;51:249-55.
28. Zara F, Labuda M, Garofalo PG, Durisotti C, Bianchi A, Castellotti B, et al. [Unusual EEG pattern linked to chromosome 3p in a family with idiopathic generalized epilepsy.](#) *Neurology.* 1998;51:493-8.
29. Goodwin H, Curran N, Chioza B, Blower J, Nashef L, Asherson P, et al. [No association found between polymorphisms in genes encoding mGluR7 and mGluR8 and idiopathic generalised epilepsy in a case control study.](#) *Epilepsy Res.* 2000;39:27-31.
30. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramirez A, Poser B, et al. [Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies.](#) *Nat Genet.* 2003;33:527-32.
31. Wilkie H, Osei-Lah A, Chioza B, Nashef L, McCormick D, Asherson P, et al. [Association of mu-opioid receptor subunit gene and idiopathic generalized epilepsy.](#) *Neurology.* 2002;59:724-8.
32. Durner M, Zhou G, Fu D, Abreu P, Shinnar S, Resor SR, et al. [Evidence of linkage of adolescent-onset idiopathic generalized epilepsies to chromosome 8- and genetic heterogeneity.](#) *Am J Hum Genet.* 1999;64:1411-9.
33. Sander T, Windemuth C, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio C, et al. [Exploration of a putative susceptibility locus for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 8p12.](#) *Epilepsia.* 2003; 44:32-9.
34. Fong GC, Shah PU, Gee MN, Serratosa JM, Castroviejo IP, Khan S, et al. [Childhood absence epilepsy with tonic-clonic seizures and electroencephalogram 3-4-Hz spike and multispike-slow wave complexes: linkage to chromosome 8q24.](#) *Am J Hum Genet.* 1998;63:1117-29.
35. Sander T, Kretz R, Schulz H, Sailer U, Bauer G, Scaramelli A, et al. [Replication analysis of a putative susceptibility locus \(EGI\) for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 8q24.](#) *Epilepsia.* 1998;39:715-20.
36. Mikami M, Yasuda T, Terao A, Nakamura M, Ueno S, Tanabe H, et al. [Localization of a gene for benign adult familial myoclonic epilepsy to chromosome 8q23.3-q24.1.](#) *Am J Hum Genet.* 1999; 65:745-51.
37. Sugimoto Y, Morita R, Amano K, Fong CY, Shah PU, Castroviejo IP, et al. [Childhood absence epilepsy in 8q24: refinement of candidate region and construction of physical map.](#) *Genomics.* 2000;68:264-72.
38. Haug K, Kremerskothen J, Hallmann K, Sander T, Dulliger J, Raub B, et al. [Mutation screening of the chromosome 8q24.3-human activity-regulated cytoskeleton-associated gene \(ARC\) in idiopathic generalized epilepsy.](#) *Mol Cell Probes.* 2000; 14:255-60.
39. Sugimoto Y, Morita R, Amano K, Shah PU, Pascual-Castroviejo I, Khan S, et al. [T-STAR gene: fine mapping in the candidate region for childhood absence epilepsy on 8q24 and mutational analysis in patients.](#) *Epilepsy Res.* 2001; 46:139-44.
40. Sano A, Mikami M, Nakamura M, Ueno S, Tanabe H, Kaneko S. [Positional candidate approach for the gene responsible for benign adult familial myoclonic epilepsy.](#) *Epilepsia.* 2002;43 Suppl 9:26-31.
41. Kananura C, Sander T, Rajan S, Preisig-Müller R, Grzeschik KH, Daut J, et al. [Tandem pore domain K\(+\)-channel TASK-3 \(KCNK9\) and idiopathic absence epilepsies.](#) *Am J Med Genet.* 2002; 114:227-9.
42. Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, Kjeldsen MJ, Pang KA, et al. [Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q.](#) *Hum Mol Genet.* 1997;6:1329-34.
43. Sander T, Hildmann T, Kretz R, Fürst R, Sailer U, Bauer G, et al. [Allelic association of juvenile absence epilepsy with a GluR5 kainate receptor gene \(GRIK1\) polymorphism.](#) *Am J Med Genet.* 1997;74:416-21.
44. Guipponi M, Thomas P, Girard-Reydet C, Feingold J, Baldy-Moulinier M, Malafosse A. [Lack of association between juvenile myoclonic epilepsy and GABRA5 and GABRB3 genes.](#) *Am J Med Genet.* 1997;74:150-3.
45. Steinlein OK, Neubauer BA, Sander T, Song L, Stodt J, Mount DB. [Mutation analysis of the potassium chloride cotransporter KCC3 \(SLC12A6\) in rolandic and idiopathic generalized epilepsy.](#) *Epilepsy Res.* 2001;44:191-5.
46. Taske NL, Williamson MP, Makoff A, Bate L, Curtis D, Kerr M, et al. [Evaluation of the positional candidate gene CHRNA7 at the juvenile myoclonic epilepsy locus \(EJM2\) on chromosome 15q13-14.](#) *Epilepsy Res.* 2002;49:157-72.

47. Sander T, Schulz H, Vieira-Saeker AM, Bianchi A, Sailer U, Bauer G, et al. [Evaluation of a putative major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q14](#). *Am J Med Genet*. 1999;88:182-7.
48. Durner M, Keddache MA, Tomasini L, Shinnar S, Resor SR, Cohen J, et al. [Genome scan of idiopathic generalized epilepsy: evidence for major susceptibility gene and modifying genes influencing the seizure type](#). *Ann Neurol*. 2001;49:328-35.
49. Zara F, Gennaro E, Stabile M, Carbone I, Malacarne M, Majello L, et al. [Mapping of a locus for a familial autosomal recessive idiopathic myoclonic epilepsy of infancy to chromosome 16p13](#). *Am J Hum Genet*. 2000;66:1552-7.
50. Sander T, Windemuth C, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Bianchi A, et al. [No evidence for a susceptibility locus for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 18q21.1](#). *Am J Med Genet* 2002;14:673-8.
51. Rees M, Curtis D, Parker K, Sundqvist A, Baralle D, Bepalova IN, et al. [Linkage analysis of idiopathic generalised epilepsy in families of probands with juvenile myoclonic epilepsy and marker loci in the region of EPM 1 on chromosome 21 q: Unverricht-Lundborg disease and JME are not allelic variants](#). *Neuropediatrics*. 1994;25:20-5.
52. Izzi C, Barbon A, Kretz R, Sander T, Barlati S. [Sequencing of the GRIK1 gene in patients with juvenile absence epilepsy does not reveal mutations affecting receptor structure](#). *Am J Med Genet*. 2002;114:354-9.
53. Sander T, Hildmann T, Janz D, Wienker TF, Bianchi A, Bauer G, et al. [Exclusion of linkage between idiopathic generalized epilepsies and the GABAA receptor alpha 1 and gamma 2 subunit gene cluster on chromosome 5](#). *Epilepsy Res*. 1996;23:235-44.
54. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. [Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy](#). *Nat Genet*. 2002;31:184-9.
55. Marini C, Harkin LA, Wallace RH, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. [Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA\(A\) receptor mutation](#). *Brain*. 2003;126:230-40.
56. Kapoor A, Vijai J, Ravishankar HM, Satishchandra P, Radhakrishnan K, Anand A. [Absence of GABRA1 Ala322Asp mutation in juvenile myoclonic epilepsy families from India](#). *J Genet*. 2003;82:17-21.
57. Windemuth C, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Bianchi A, Zara F, et al. [No evidence for a susceptibility locus for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 5 in families with typical absence seizures](#). *Epilepsy Res*. 2002;51:23-9.
58. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Wideltz H, Sparkes RS, Treiman L, Maldonado HM, et al. [Juvenile myoclonic epilepsy \(JME\) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6](#). *Am J Med Genet*. 1988;31:185-92.
59. Durner M, Sander T, Greenberg DA, Johnson K, Beck-Mannagetta G, Janz D. [Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic epilepsy patients](#). *Neurology*. 1991;41:1651-5.
60. Weissbecker KA, Durner M, Janz D, Scaramelli A, Sparkes RS, Spence MA. [Confirmation of linkage between juvenile myoclonic epilepsy locus and the HLA region of chromosome 6](#). *Am J Med Genet*. 1991;38:32-6.
61. Obeid T, el Rab MO, Daif AK, Panayiotopoulos CP, Halim K, Bahakim H, et al. [Is HLA-DRW13 \(W6\) associated with juvenile myoclonic epilepsy in Arab patients?](#) *Epilepsia*. 1994;35:319-21.
62. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Alonso ME, Medina MT, Gee MN, et al. [Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21.2-p11: linkage to convulsions and electroencephalography trait](#). *Am J Hum Genet*. 1995;57:368-81.
63. Greenberg DA, Durner M, Shinnar S, Resor S, Rosenbaum D, Klotz I, et al. [Association of HLA class II alleles in patients with juvenile myoclonic epilepsy compared with patients with other forms of adolescent-onset generalized epilepsy](#). *Neurology*. 1996;47:750-5.
64. Serratosa JM, Delgado-Escueta AV, Medina MT, Zhang Q, Iranmanesh R, Sparkes RS. [Clinical and genetic analysis of a large pedigree with juvenile myoclonic epilepsy](#). *Ann Neurol*. 1996;39:187-95.
65. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Gee MN, Serratosa JM, Zhang QW, Alonso ME, et al. [Juvenile myoclonic epilepsy in chromosome 6p12-11: locus heterogeneity and recombinations](#). *Am J Med Genet*. 1996;63:438-46.
66. Sander T, Bockenkamp B, Hildmann T, Blasczyk R, Kretz R, Wienker TF, et al. [Refined mapping of the epilepsy susceptibility locus EJM1 on chromosome 6](#). *Neurology*. 1997;49:842-7.
67. Le Hellard S, Neidhart E, Thomas P, Feingold J, Malafosse A, Tafti M. [Lack of association between juvenile myoclonic epilepsy and HLA-DR13](#). *Epilepsia*. 1999;40:117-9.
68. Greenberg DA, Durner M, Keddache M, Shinnar S, Resor SR, Moshe SL, et al. [Reproducibility and complications in gene searches: linkage on chromosome 6, heterogeneity, association, and maternal inheritance in juvenile myoclonic epilepsy](#). *Am J Hum Genet*. 2000;66:508-16.
69. Bai D, Alonso ME, Medina MT, Bailey JN, Morita R, Cordova S, et al. [Juvenile myoclonic epilepsy: linkage to chromosome 6p12 in Mexican families](#). *Am J Med Genet*. 2002;113:268-74.
70. 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;73:261-70.
71. Izzi C, Barbon A, Kretz R, Sander T, Barlati S. [Sequencing of the GRIK1 gene in patients with juvenile absence epilepsy does not reveal mutations affecting receptor structure](#). *Am J Med Genet*. 2002;114:354-9.
72. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Alonso MA, Morita R, Medina MT, Ganesh S, et al. [Juvenile myoclonic epilepsy: mutations and variants in a gene that encodes a protein with EF-hand](#). In: Annual Meeting of the American Academy of Neurology; 21 Mar-Apr 2003; Honolulu. *Neurology*. 2003;60.

Correspondência:

Íscia Lopes-Cendes
 Department of Medical Genetics, Unicamp
 Cidade Universitária Zeferino Vaz
 Distrito de Barão Geraldo
 CEP 13084-971 - Campinas, SP
 Tel.: (19) 3521.8907
 Tel.: (19) 3521.8909
 E-mail: icendes@unicamp.br