



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

Base genética de la Epilepsia Idiopática: una revisión  
bibliográfica sistemática

Idiopathic Epilepsy genetics: a systematic review

Autor

Francisco Javier Falcó Martí

Directores

Inmaculada Martín Burriel

Adelaida Hernaiz Martorell

Facultad de Ciencias

2022



**ESTUDIANTE**

**Apellidos:** FALCÓ MARTÍ

**Nombre:** FRANCISCO JAVIER

**TITULACIÓN:** GRADO EN BIOTECNOLOGÍA

**TÍTULO DEL TRABAJO: (en castellano y en inglés)**

Base genética de la Epilepsia Idiopática: una revisión bibliográfica sistemática

Idiopathic Epilepsy genetics: a systematic review

**Dpto. Responsable de la propuesta:** Anatomía, Embriología y Genética Animal

- Los abajo firmantes, dan su visto bueno y autorizan el depósito de la memoria correspondiente al Trabajo Fin de Grado arriba indicado, realizado bajo nuestra tutela y que se ajusta a los criterios que marcan la normativa y la Guía Docente correspondiente.

- Y autorizan su publicación en el repositorio institucional de la UZ. SI  NO

Zaragoza, 09 de septiembre de 2022

MARTIN BURRIEL  
INMACULADA -  
DNI 25446478Z

Firmado digitalmente por  
MARTIN BURRIEL  
INMACULADA - DNI 25446478Z  
Fecha: 2022.09.09 15:17:39  
+02'00'

HERNAIZ MARTORELL  
ADELAIDA - DNI  
45188055R

Firmado digitalmente por  
HERNAIZ MARTORELL  
ADELAIDA - DNI 45188055R  
Fecha: 2022.09.09 11:41:26  
+02'00'

Fdo.: Inmaculada Martín Burriel  
Director

Fdo.: Adelaida Hernaiz Martorell  
Director



## ABREVIATURAS

ADLTE	<i>Autosomal dominant lateral temporal epilepsy</i> o epilepsia temporal lateral autosómica dominante
AED	<i>Antiepileptic Drug</i> o fármaco antiepiléptico
ARS	<i>Acute Repetitive Seizures</i> o convulsiones repetitivas agudas (convulsiones en clúster o racimos)
BCECTS	<i>Benign childhood epilepsy with centrotemporal/rolandic spikes</i> o epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales/rolándicas
BECTS	<i>Benign epilepsy with centrotemporal/rolandic spikes</i> o epilepsia benigna con puntas centrotemporales/rolándicas
BFNC	<i>Benign familial neonatal convulsions</i> o convulsiones neonatales familiares benignas
BFNE	<i>Benign familial neonatal epilepsy</i> o epilepsia neonatal familiar benigna
CAE	<i>Childhood absence epilepsy</i> o epilepsia de ausencia infantil
CSWS	<i>Continuous spike-wave during sleep syndrome</i> o síndrome de puntas-ondas continuas durante el sueño
DALYs	<i>Disability-adjusted life years</i> o años de vida ajustados por discapacidad
DEE	<i>Developmental and epileptic encephalopathy</i> o encefalopatía epiléptica y del desarrollo
DRE	<i>Drug-resistant epilepsy</i> o epilepsia resistente a fármacos
EEG	Electroencefalograma
EGMA	<i>Epilepsy with grand mal on awakening</i> o epilepsia con gran mal al despertar
EGTCS	<i>Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone</i> o epilepsia con convulsiones tónico-clónicas generalizadas solamente
FE	<i>Focal epilepsy</i> o epilepsia focal
FS	<i>Febrile seizures</i> o convulsiones febriles
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i> o ácido $\gamma$ -aminobutírico
GEFS+	<i>Generalized epilepsy with febrile seizures plus</i> o epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus
GGEs	<i>Genetic generalized epilepsies</i> o epilepsias genéticas generalizadas
GTCA	<i>Epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone</i> o epilepsia con crisis tónico-clónicas solamente
HS	<i>Hippocampal sclerosis</i> o esclerosis del hipocampo
IFE	<i>Idiopathic focal epilepsy</i> o epilepsia idiopática focal
IGE	<i>Idiopathic generalized epilepsy</i> o epilepsia idiopática generalizada
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i> o Liga Internacional Contra la Epilepsia
IPE	<i>Idiopathic photosensitive epilepsy</i> o epilepsia idiopática fotosensible
JAE	<i>Juvenile absence epilepsy</i> o epilepsia de ausencias juveniles
JME	<i>Juvenile myoclonic epilepsy</i> o epilepsia mioclónica juvenil
MAE	<i>Myoclonic atonic epilepsy</i> o epilepsia atónica mioclónica
MTLE	<i>Mesial temporal lobe epilepsy</i> o epilepsia del lóbulo temporal mesial
NL	<i>Non-lesional</i> o sin lesión
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i> o Herencia Mendeliana en el Hombre Online
PECO	<i>Population, Exposure, Comparison and Outcome</i> o Población, Exposición, Comparación y Resultado
PEPS	<i>Partial epilepsy with pericentral spikes</i> o epilepsia parcial con puntas pericentrales
PPR	<i>Photoparoxysmal response</i> o respuesta fotoparoxística
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> o Polimorfismo de Nucleótido Único
SUDEP	<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> o muerte súbita inesperada en epilepsia
TLE	<i>Temporal lobe epilepsy</i> o epilepsia del lóbulo temporal



## ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1. Epilepsia: definición y aspectos generales de la enfermedad.....	2
1.1.1. <i>Epidemiología</i> .....	2
1.1.2. <i>Fisiopatología</i> .....	3
1.1.3. <i>Diagnóstico</i> .....	3
1.2. Etiología y clasificación de los síndromes epilépticos .....	3
1.3. Epilepsia idiopática .....	4
1.4. Componente genético de la epilepsia .....	4
1.5. Resistencia al tratamiento con fármacos antiepilépticos .....	5
1.6. El perro como modelo de epilepsia idiopática .....	6
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....	7
3. MÉTODOS.....	8
3.1. Criterios de selección .....	8
3.2. Fuentes de información .....	9
3.3. Estrategia de búsqueda .....	9
3.4. Proceso de selección.....	10
3.5. Proceso de recopilación de datos.....	10
3.6. Elementos de datos en los resultados .....	10
3.7. Métodos de integración de los resultados.....	11
4. RESULTADOS .....	11
4.1. Selección de estudios.....	11
4.1.1. <i>Flujo de estudios analizados</i> .....	11
4.1.2. <i>Estudios excluidos</i> .....	12
4.2. Características de los estudios .....	12
4.3. Resultados de los estudios individuales .....	16
4.4. Integración de los resultados .....	16
4.4.1. <i>Susceptibilidad a padecer epilepsia</i> .....	16

4.4.2. Predisposición a desarrollar resistencia al tratamiento con AEDs.....	17
5. DISCUSIÓN.....	17
6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS .....	20
7. REFERENCIAS .....	21
ANEXO I. Estudios incluidos en la revisión.....	26
ANEXO II. Genes extraídos de los estudios de asociación a epilepsia o DRE.....	28
ANEXO III. Enfermedades vinculadas por la OMIM a algunos genes identificados.....	30
ANEXO IV. Frecuencia de aparición de cada gen en el total de estudios revisados .....	31
ANEXO V. Agrupación funcional de algunos genes identificados .....	33



## RESUMEN/ABSTRACT

### Resumen

La epilepsia es una enfermedad del cerebro que afecta a más de 70 millones de personas en el mundo. Se caracteriza por una predisposición prolongada a padecer convulsiones, que son ataques recurrentes episódicos durante los cuales se producen alteraciones del comportamiento estereotipadas, constituyendo la manifestación clínica más característica de la enfermedad. La presente revisión sistemática se centra en la epilepsia idiopática, que incluye cualquier forma de epilepsia de causa genética o desconocida, con la finalidad de recopilar las evidencias actuales acerca de la existencia de predisposición genética a desarrollar epilepsia o fenotipos resistentes de la misma, así como tratar de hallar una relación causal entre distintas formas de epilepsia y alteraciones genéticas concretas. El análisis de los 69 estudios seleccionados atendiendo a los criterios establecidos ha permitido obtener un listado de genes, entre los que se encuentran *KCNQ2*, *KCNQ3*, *SYN2*, *GRM4*, *BRD2*, *APOE* o *ABCB1*, los cuales han sido identificados como asociados a una mayor susceptibilidad a padecer epilepsia o a fenotipos resistentes de la enfermedad. La integración de los resultados obtenidos ha permitido concluir que la epilepsia idiopática es una enfermedad en la que el trasfondo genético del paciente probablemente juegue un papel definitivo, así como apoyar la hipótesis de la contribución poligénica a esta patología, la cual se ve sustentada por la gran variedad de genes identificados y su distinta implicación en los procesos neuronales que, de verse alterados, podrían contribuir al desequilibrio de excitación-inhibición que se da en las redes epileptogénicas. Finalmente, se propone el perro (*Canis lupus familiaris*) como un posible modelo traslacional de la enfermedad, aunque su uso generalizado con fines clínicos quedaría sujeto a su viabilidad económica y de manejo de los animales.

**Palabras clave:** epilepsia, epilepsia idiopática, fármacos antiepilépticos, genética, epilepsia canina.

### Abstract

Epilepsy is a brain disease that affects more than 70 million people in the world. It is characterized by a prolonged predisposition to suffer from seizures, which are recurrent episodic attacks during which stereotyped behaviour changes occur, constituting the most characteristic clinical manifestation of the disease. This systematic review focuses on idiopathic epilepsy, which includes any form of epilepsy of genetic or unknown cause, with the aim of compiling the existing evidence about the existence of a genetic predisposition to develop epilepsy or its resistant phenotypes, as well as try to find a causal relationship between different forms of epilepsy and specific genetic alterations. The analysis of the 69 studies selected for being in accordance with the established criteria has made it possible to obtain a list of genes, including, among others, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *SYN2*, *GRM4*, *BRD2*, *APOE* or *ABCB1*, which have been identified as associated with a greater susceptibility to suffer from epilepsy or resistant phenotypes of the disease. The integration of the obtained results has allowed us to conclude that idiopathic epilepsy is a disease in which the patient's genetic background probably plays a definitive role, as well as supporting the hypothesis of a polygenic contribution to the disease, which is maintained by the great variety of genes identified and their different involvement in neuronal processes that, if altered, could contribute to the excitation-inhibition imbalance that occurs in epileptogenic networks. Finally, the dog (*Canis lupus familiaris*) is proposed as a possible translational model of the disease, although its widespread use for clinical purposes would be subject to its economic and animal handling viability.

**Keywords:** epilepsy, idiopathic epilepsy, antiepileptic drugs, genetics, canine epilepsy.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Epilepsia: definición y aspectos generales de la enfermedad

La epilepsia es una enfermedad del cerebro caracterizada por una predisposición prolongada de los pacientes a padecer ataques recurrentes de carácter episódico conocidos como convulsiones (4,5) y las consecuencias somáticas neurobiológicas, cognitivas, psicológicas, psiquiátricas y sociales que estas implican (5,6). En ocasiones se hace referencia a ella como un trastorno, pero la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) establece que es más conveniente considerarla una enfermedad (7). Las convulsiones son la manifestación clínica más característica de la epilepsia y consisten en eventos paroxísticos recurrentes durante los cuales se producen alteraciones del comportamiento estereotipadas, reflejo de los mecanismos neuronales subyacentes de la enfermedad (6,8). Cualquier cerebro puede ser propenso a generarlas, pero en la epilepsia el umbral se ve reducido por la presencia de alteraciones cerebrales, dando lugar a una mayor propensión a padecerlas de forma espontánea (9). No obstante, la aparición de un evento de este tipo no tiene por qué implicar el diagnóstico de epilepsia (4).

Desde 2014, según estableció la ILAE (7), la epilepsia se define desde un punto de vista clínico práctico que abarca sus distintas presentaciones clínicas, algunas excluidas en la definición conceptual utilizada anteriormente. Esta nueva definición, que ha facilitado el diagnóstico de la enfermedad, considera que un paciente padece epilepsia cuando se da cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) con más de 24 horas de separación.
2. Una crisis epiléptica no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas.
3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Generalmente, la epilepsia supone una gran carga para el paciente y afecta significativamente a su calidad de vida (6), siendo considerada la segunda enfermedad neurológica más gravosa en años de vida limitados por discapacidad (DALYs) (4) y cobrando gran importancia la elección de un tratamiento antiepiléptico adecuado, que evita las convulsiones en un 70 % de los pacientes (8). En cuanto a su pronóstico, varía desde la remisión espontánea hasta la perduración de las crisis recurrentes a pesar del tratamiento (6) y, para considerarla resuelta, el paciente debe haber superado la edad crítica cuando el síndrome epiléptico es dependiente de la edad, o bien no haber padecido crisis en los últimos 10 años ni haber recibido tratamiento antiepiléptico durante al menos los 5 últimos años (7). Además, los pacientes con epilepsia presentan un mayor riesgo de muerte que la población general, asociado mayoritariamente a comorbilidades de la enfermedad y a muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) (6), de causa desconocida y generalmente producida durante el sueño (10).

### 1.1.1. Epidemiología

La epilepsia afecta a más de 70 millones de personas en el mundo y tiene una prevalencia de 4-12 casos y una incidencia de 61,4 casos por cada 100.000 habitantes, situándola entre las enfermedades cerebrales más comunes (4,6,10). La incidencia es superior en países de renta media/baja, con 80-100 casos, o incluso más, por cada 100.000 habitantes (10), lo cual podría explicarse por una mayor exposición a factores de riesgo ambientales, limitaciones en el diagnóstico y estudio de los casos, y obstáculos en el reconocimiento y aceptación de la enfermedad (8,10). Por otro lado, la incidencia de la epilepsia presenta una distribución bimodal, con picos en los grupos de edad correspondientes a jóvenes, generalmente de muy corta edad, y ancianos (10,11). De hecho, es el tercer trastorno neurológico más común en personas de más de 65 años y se han encontrado indicios que podrían relacionarla con otras enfermedades cerebrales de aparición en la vejez, como la enfermedad de Alzheimer (11).

### ***1.1.2. Fisiopatología***

Un cerebro no epiléptico se convierte en uno capaz de dar lugar a crisis espontáneas y recurrentes por el proceso de epileptogénesis, el cual se produce por desequilibrios dentro de una red neuronal provocado por el incremento excesivo de excitación o inhibición, o la pérdida de inhibición, aumentando la probabilidad de que dicha red neuronal funcione de manera excesiva, hipersincrónica y oscilatoria (10). Las crisis epilépticas o convulsiones son la manifestación clínica de estos desequilibrios de excitación-inhibición, dando lugar a epilepsias generalizadas o focales si las redes epileptogénicas están distribuidas por los dos hemisferios del cerebro o por uno, respectivamente (5,10).

### ***1.1.3. Diagnóstico***

Generalmente, el diagnóstico de la epilepsia puede llevarse a cabo por historial u observación de convulsiones o alteraciones transitorias de la conciencia y/o del comportamiento. Sin embargo, su diagnóstico preciso es más complejo dada la variedad de presentaciones posibles de la enfermedad, basándose generalmente en la edad de aparición, el tipo de convulsiones, técnicas de imagen y electroencefalograma (EEG), aunque un resultado anormal de este último no define la condición de epiléptico por sí mismo (6,10). La mayor precisión diagnóstica se logra cuando se consigue identificar un síndrome epiléptico (10), mientras que, cuando el diagnóstico es incierto, se habla de “epilepsia probable/posible” (7). Cabe destacar que en países de renta baja las restricciones socioeconómicas y culturales suponen un obstáculo para el diagnóstico y la determinación de la causa de la epilepsia (8).

## **1.2. Etiología y clasificación de los síndromes epilépticos**

Los agentes etiológicos que pueden desencadenar epilepsia son múltiples, pero la causa es todavía desconocida en aproximadamente la mitad de los casos a nivel global (6,8). Según estableció la ILAE en 2017 (12), actualmente la etiología de la enfermedad puede dividirse en seis grupos que no son mutuamente excluyentes, ya que un mismo síndrome epiléptico puede incluirse en varios de ellos:

- Estructural, cuando se detecta una anomalía visible por técnicas de neuroimagen.
- Genética, cuando hay una presunta o conocida mutación genética con efecto en el desarrollo de la enfermedad.
- Infecciosa, cuando las crisis epilépticas son un síntoma central co- o postinfeccioso.
- Metabólica, cuando las crisis epilépticas son un síntoma central de un trastorno metabólico.
- Inmune, cuando hay evidencia de inflamación en el sistema nervioso central por una reacción autoinmune, siendo las convulsiones un síntoma central del trastorno autoinmune.
- Desconocida, cuando la causa de la epilepsia no se puede determinar y no es posible hacer un diagnóstico específico más allá de la semiología básica de la enfermedad.

Globalmente, se distingue entre Epilepsias Idiopáticas Generalizadas (IGEs) y Epilepsias Focales Autolimitadas, ya que los términos “autolimitada” o “sensible al tratamiento” se prefieren en sustitución de “benigna”, frecuentemente utilizado pero que no refleja adecuadamente la carga real que supone la enfermedad (9). Una clasificación más concreta debe hacerse, según estableció la ILAE en 2017 (12), una vez realizado el diagnóstico definitivo de convulsiones epilépticas y en tres niveles:

1. Tipo de convulsión, que puede ser de comienzo focal, generalizado o desconocido.
2. Tipo de epilepsia, pudiendo ser, dependiendo de fundamentos clínicos apoyados en resultados de EEG, generalizada, focal, combinada generalizada y focal, o desconocida.
3. Síndrome epiléptico, que es el nivel más específico, ya que se refiere a una combinación determinada de tipo de convulsiones, EEG y observaciones de imagen que tienden a darse juntas, aunque no tiene una correlación directa con un diagnóstico etiológico específico.

Por otro lado, el término “idiopática”, que se define como “etiología no conocida ni sospechada distinta a una posible predisposición hereditaria” (13), atiende a una forma de clasificación anterior junto con “sintomática” y “criptogénica” y, aunque actualmente se prefiere usar Epilepsias Genéticas Generalizadas (GGEs), IGE se mantiene para referirse al grupo formado por Epilepsia de Ausencia Infantil, Epilepsia de Ausencia Juvenil, Epilepsia Mioclónica Juvenil y Epilepsia con Convulsiones Tónico-Clónicas Generalizadas Solamente, conocidas como CAE, JAE, JME y EGTCS, respectivamente (12,14). Otra categoría utilizada actualmente es la de encefalopatías del desarrollo y epilépticas (DEE), concepto que engloba epilepsias de todas las edades en las que la actividad epiléptica en sí misma contribuye a la aparición de deficiencias cognitivas y del desarrollo más allá de lo que se esperaría de la encefalopatía subyacente únicamente (12).

### **1.3. Epilepsia idiopática**

La epilepsia idiopática engloba toda aquella forma de epilepsia con una causa genética o sin una etiología conocida o sospechada en la evaluación diagnóstica de carácter estructural, metabólico, infeccioso o inmune, por lo que incluye aquellos casos de epilepsia en los que se desconoce la causa o se detecta o presume una predisposición hereditaria al desarrollo de la enfermedad (6,8,13). En 2016 había en torno a 24 millones de personas con epilepsia idiopática activa en el mundo y se produjeron 126.055 muertes relacionadas y 13,5 millones de DALYs, con una tasa de mortalidad global estandarizada por edad por epilepsia idiopática de 1,74/100.000 y suponiendo el 1,3 % de las muertes causadas por enfermedades neurológicas (8).

No obstante, recientemente se ha producido una disminución de las tasas de mortalidad y DALYs de la epilepsia idiopática, lo cual podría atribuirse a un mejor acceso de los pacientes al tratamiento, que conllevaría menor riesgo de padecer formas severas de la enfermedad y de muerte. Sin embargo, estas tasas son notablemente más elevadas entre países de renta media/baja debido al menor acceso de los pacientes a los servicios de salud, los recursos financieros insuficientes y la estigmatización social de la enfermedad. (6,8)

Se utiliza el término “idiopática” en el presente estudio porque, además de que muchos estudios todavía mantienen esta terminología, se pretende hacer referencia a todas aquellas formas de epilepsia cuya causa es genética o desconocida, por lo que tampoco sería descartable que hubiese una predisposición genética subyacente. De hecho, la teoría del carácter poligénico de las formas de epilepsia de origen genético es cada vez más predominante, de manera que sería la acumulación de mutaciones puntuales o polimorfismos de nucleótido único (SNPs), probablemente inocuas de presentarse individualmente, la que haría que ciertos individuos sean más propensos a desarrollar epilepsia (15).

### **1.4. Componente genético de la epilepsia**

El gran número de casos de epilepsia de etiología desconocida lleva a pensar que la genética pueda desempeñar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (4). No obstante, la dificultad de la detección de genes causales en epilepsia radica en la probable contribución poligénica a la enfermedad, con múltiples genes mutados, como genes codificantes de proteínas que forman canales iónicos, los cuales de forma individual contribuyen débilmente al desarrollo de la patología, dificultando en muchos casos la determinación de la causa, incluso recurriendo a pruebas genéticas (9,16).

Además, esta condición de enfermedad poligénica está probablemente relacionada con la gran cantidad de tipos y subtipos de epilepsia detectados, con variedad de fenotipos de distinta gravedad (4). Por ejemplo, en las epilepsias focales autolimitadas de la infancia se atribuye un papel importante en la etiología de la enfermedad a factores genéticos, lo cual se ve apoyado por el hecho de que, con

frecuencia, se detectan individuos emparentados que padecen la enfermedad y antecedentes familiares (17). Pero este no es el único ejemplo, ya que a muchos otros síndromes epilépticos se les ha asignado una etiología genética, como ocurre con el síndrome de West o el síndrome de puntas-ondas continuas durante el sueño (CSWS) (12).

Finalmente, hay que destacar la influencia del fondo genético en el desarrollo de epilepsia en distintos grupos poblacionales, lo cual explicaría, como consecuencia de la mayor presencia de un determinado alelo en cierto grupo étnico, el incremento en la incidencia que puede observarse en algunas comunidades. (18)

### **1.5. Resistencia al tratamiento con fármacos antiepilépticos**

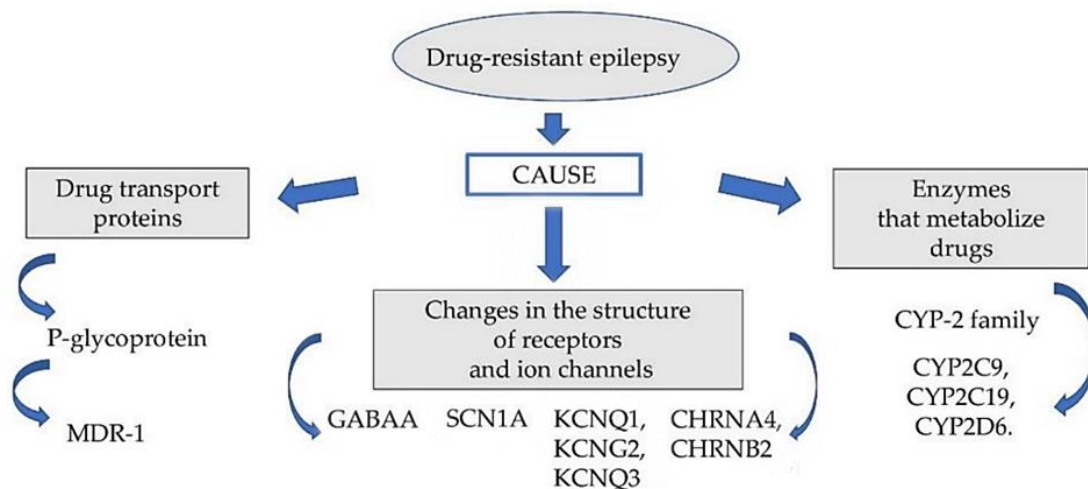
El tratamiento de la epilepsia consiste generalmente en la administración de fármacos antiepilépticos (AEDs), también llamados anticonvulsivos (19,20), pero, a pesar de su efectividad evitando las convulsiones en una parte de los casos de epilepsia, un 30-40 % de los pacientes no responde al tratamiento (20). En estos casos, ni siquiera la administración de múltiples AEDs en monoterapia o combinados dan resultados satisfactorios, disminuyendo progresivamente la probabilidad de lograr la remisión de las crisis convulsivas con cada nuevo intento de tratamiento, y dando lugar finalmente al diagnóstico de epilepsia resistente a fármacos (DRE) (21,22). Esta condición disminuye la calidad de vida de los pacientes y aumenta el riesgo de mortalidad (20), ya que solo una minoría con alteraciones estructurales pueden someterse alternativamente a una intervención quirúrgica (23).

Según establece la ILAE en su correspondiente informe de 2010 (24), la epilepsia resistente a fármacos o farmacorresistente se define como la condición del paciente con epilepsia en la que, tras someterse a dos esquemas de tratamiento distintos con AEDs tolerados, bien sea en monoterapia o en combinación, los cuales deberán haber sido adecuadamente seleccionados y utilizados, no se logra una remisión de las crisis epilépticas mantenida en el tiempo. A pesar de que se estima que aproximadamente un tercio de las personas que padecen epilepsia presentan dicho fenotipo resistente a AEDs, este dato puede variar entre estudios si no se utiliza la misma definición de DRE que establece la ILAE (20).

La resistencia al tratamiento con AEDs puede seguir cuatro patrones básicos: resistencia desde el comienzo de la enfermedad; resistencia retardada, que aparece tras repetirse recurrentemente las convulsiones; resistencia fluctuante, con alternancia de fases de respuesta y resistencia al tratamiento; y epilepsia inicialmente resistente, pero que con el tiempo responde al tratamiento (21). Además, se ha asociado la predisposición a DRE a un inicio temprano de la epilepsia, alteraciones estructurales en el cerebro y una alta frecuencia de convulsiones por aparición de estatus epiléptico o convulsiones en clúster o racimo (ARS) antes de iniciarse el tratamiento con AEDs (20,25,26).

La respuesta al tratamiento farmacológico con AEDs resulta de la combinación de múltiples mecanismos (27) que, además de no ser específicos de cada tipo de AED, pueden variar entre pacientes o incluso ocurrir a la vez en un único individuo (21), siendo desconocido el porqué de la variedad de respuestas observadas en pacientes con el mismo tipo de epilepsia/convulsiones (25). Entre las principales hipótesis propuestas se encuentran la modificación de dianas de AEDs o la sobreexpresión de ciertos transportadores a nivel cerebral o periférico (21), siendo por tanto la variabilidad genética de cada individuo la que condicionaría la respuesta a los fármacos al provocar cambios en la expresión de ciertas proteínas (25,28). Además, esta hipótesis de la presencia de variantes genéticas como mecanismo subyacente a la DRE considerada por Löscher et al. (21) se ve apoyada por la variabilidad interindividual del genoma humano, con un gran número de SNPs con frecuencias alélicas bajas, lo cual podría explicar la variedad de respuestas al tratamiento observadas entre los pacientes con epilepsia. Algunas de las proteínas asociadas a estos mecanismos podrían ser enzimas microsomales, la glicoproteína P (gen

*ABCB1* o *MDR1*), la proteína asociada a multirresistencia, receptores del neurotransmisor ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) o canales iónicos (25) (Figura 1). También se ha propuesto que sean la alteración estructural de las redes neuronales, modificaciones epigenómicas o la gravedad intrínseca de la epilepsia otros posibles condicionantes en la respuesta al tratamiento (21).



**Figura 1: Factores causales de la epilepsia resistente a fármacos.** Se indican proteínas de transporte de fármacos, receptores o canales iónicos y enzimas metabolizadoras de fármacos, cuya alteración puede vincularse a la aparición de resistencia al tratamiento con fármacos antiepilépticos. (25)

### 1.6. El perro como modelo de epilepsia idiopática

La epilepsia idiopática es la enfermedad neurológica más común en el perro (*Canis lupus familiaris*) y, aunque su prevalencia se estima entre 0,6 y 0,75 % en la población general, esta tasa puede variar notablemente dada la mayor predisposición de ciertas razas a desarrollar epilepsia idiopática (26,29,30). Por ejemplo, la prevalencia de la epilepsia idiopática se estima que está en torno al 8,9 % en la raza Petit Basset Griffon Vendeen o 9,4 % en Pastor belga, reforzando la hipótesis de la existencia de predisposición genética a desarrollar la enfermedad (31,32). No obstante, esto contrasta con la dificultad de la identificación de genes asociados a ella, siendo dos de los pocos ejemplos *LGI2* y *ADAM23* (29).

Las similitudes y paralelismos observados en cuanto a manifestaciones clínicas, mecanismos fisiopatológicos, comienzo y progreso de la enfermedad y respuesta terapéutica entre el ser humano y el perro en la epilepsia han llevado a considerarlo una posible especie modelo de la epilepsia humana (1,3). Se ha observado que en ambas especies uno de los factores más determinantes para que no se produzca remisión de la enfermedad es la aparición de convulsiones en racimo o clúster (más de una convulsión en 24 horas), más incluso que la frecuencia de las convulsiones o el número total de convulsiones antes de iniciarse el tratamiento (3).

La selección de razas específicas para la identificación de genes vinculados a enfermedades puede ser una buena opción teniendo en cuenta la reducida variación genética de los perros dentro de una raza, la menor divergencia de su genoma o la similitud en cuanto a número de genes comparado con el ser humano (1). Además, utilizar perros de raza pura con epilepsia genética como modelo traslacional permite llevar a cabo un seguimiento a lo largo de varias generaciones, obteniéndose muchos descendientes de unos mismos progenitores, o controlar los procesos de apareamiento para conocer los genotipos de los progenitores de cada uno de los descendientes (33). Además, los perros con epilepsia podrían servir como modelo para el desarrollo de fármacos antiepilépticos dado que también se observan fenotipos resistentes en esta especie y que el estatus epiléptico canino ocurre de forma natural, igual que ocurre en el ser humano, lo cual permitiría estudiar la eficacia y tolerabilidad de nuevos fármacos considerando las diferencias interindividuales (1).

A pesar de las ventajas descritas, utilizar el perro como modelo traslacional de la epilepsia tiene limitaciones, entre las que se encuentran los problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos por la rápida eliminación de muchos AEDs o la dependencia que se suele tener del propietario para la monitorización del animal (1,26). Por ello, el perro quizá podría plantearse como modelo para evaluar compuestos prometedores preseleccionados (21). Otro factor a tener en cuenta es la alta prevalencia de síndromes epilépticos específicos en algunas razas de perro concretas, lo cual sugiere una importante contribución del trasfondo genético y puede condicionar las conclusiones extraídas (1).

En conclusión, la epilepsia canina podría ser de utilidad como modelo traslacional dadas sus similitudes con la epilepsia humana y la distinta prevalencia observada al comparar razas puras con diferentes síndromes epilépticos (1,2). También el hecho de que el ser humano y el perro doméstico compartan entornos de vida y estén expuestos a factores ambientales similares puede ser una ventaja (3). Sin embargo, es preciso optimizar el diagnóstico y la clasificación de los síndromes epilépticos en perros (1) y se deben considerar las limitaciones por las diferencias farmacocinéticas descritas, siendo además recomendable evaluar los factores económicos y los requerimientos de cuidado de los animales para determinar la viabilidad del uso generalizado del perro como modelo de la epilepsia idiopática.

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

La epilepsia idiopática afecta a un importante número de personas en el mundo y, en la mayoría de los casos, el desconocimiento de su causa supone una barrera a la hora de hacerle frente. Los estudios llevados a cabo en los últimos años apoyan la teoría de la existencia de una base genética que predispone a la aparición de la enfermedad, pero la identificación de genes causales sigue siendo un reto y cada vez cobra más fuerza la hipótesis de una causa poligénica subyacente.

Asimismo, se presume también una posible influencia de base genética en la resistencia al tratamiento antiepiléptico, por lo que la identificación de genes causales que, de estar mutados, condicionen la respuesta a los fármacos comúnmente utilizados, permitiría descartar anticipadamente aquellas formas de tratamiento que fuesen previsiblemente ineficaces, así como abrir una vía de estudio para tratar de revertir la resistencia o plantear la búsqueda de nuevas formas de tratamiento evitando la ruta responsable de tal fenotipo. A pesar de la evidencia existente sobre la influencia de la genética en la variabilidad de respuesta al tratamiento, todavía no ha sido posible obtener resultados concluyentes que permitan el uso generalizado de terapias dirigidas en base a la información genética extraída del paciente (28). Esto supondría una aproximación a la medicina de precisión, la cual apuesta por un enfoque de tratamiento en el cual se considere la variabilidad genética interindividual y el estilo de vida de la persona para determinar el tratamiento óptimo a administrarle (21).

Por otro lado, la identificación de genes vinculados a la aparición de la enfermedad, presumiblemente de carácter poligénico, permitiría un reenfoque de los tratamientos aplicados, pudiéndose valorar opciones más novedosas, como la terapia génica en aquellos casos en los que sea asumible el número de genes afectados, que están ofreciendo buenos resultados frente a otras enfermedades de índole genética.

En esta línea, los principales objetivos de la presente revisión sistemática son:

- Evaluar y sintetizar las evidencias científicas de la existencia de predisposición genética a desarrollar epilepsia, así como a presentar un fenotipo resistente al tratamiento con fármacos antiepilépticos, condición observada en aproximadamente un tercio de los pacientes.
- Determinar, en base a la bibliografía consultada, la existencia de una relación causal entre distintas formas de epilepsia y alteraciones genéticas que permitan esclarecer la etiología subyacente en gran parte de los casos de epilepsia.

### 3. MÉTODOS

Para la elaboración de esta revisión sistemática se han seguido las pautas indicadas en las guías *The PRISMA 2020 statement* (34) y *PRISMA 2020 explanation and elaboration* (35).

#### 3.1. Criterios de selección

La selección de estudios se ha dirigido a la identificación de aquellos trabajos cuyo objetivo es la búsqueda de variaciones genéticas que puedan estar vinculadas al desarrollo de epilepsia idiopática, o bien a fenotipos de la enfermedad que cursan con resistencia al tratamiento con AEDs. La elección del término “idiopática” como término central del estudio radica en la variedad de casos de epilepsia que abarca el concepto, descrito en el apartado 1.3 de la presente revisión, ya que incluye tanto aquellos casos de epilepsia con una etiología genética definida, como aquellos casos de etiología desconocida, cuya base genética puede ser revelada por estudios de asociación genética. Por tanto, la elección de este término permite centrar la revisión en aquellos estudios que tienen un enfoque acorde al objetivo del presente trabajo. En esta línea, se han utilizado los siguientes criterios para determinar la elegibilidad de los estudios inicialmente recuperados:

- I. Fecha de publicación: incluidos los publicados en el año 2000 o posteriores, dado que se considera este periodo de tiempo el de máximo desarrollo de las técnicas de secuenciación, análisis de muestras de alto rendimiento y las tecnologías ómicas, con particular énfasis en la genómica y el desarrollo de tecnologías como los arrays de identificación de SNPs.
- II. Idioma: por motivos de desconocimiento del idioma, quedan excluidos todos los estudios publicados en idiomas distintos a inglés, francés, alemán, italiano, portugués y español.
- III. Tipo de estudio: excluidas revisiones bibliográficas/sistemáticas, metaanálisis, documentos de conferencias, notas, capítulos de libro, cartas, editoriales, encuestas, libros y documentos.
- IV. Especie: incluidos inicialmente estudios sobre *Homo sapiens* y *Canis lupus familiaris*, estos últimos utilizados finalmente en la introducción y la discusión por su reducido número.
- V. Definición de caso: incluidos aquellos estudios centrados en casos de epilepsia idiopática, según se define en el apartado 1.3 de la presente revisión.
- VI. Origen de los datos analizados: incluidos estudios con datos propios tras el tratamiento de las muestras procedentes de los pacientes participantes en el análisis; excluidos los estudios que analizan datos que han sido obtenidos de bases de datos, consorcios u otros, sin previo tratamiento de las muestras por parte de los autores de la publicación.
- VII. Tamaño de muestra analizada: en los estudios de tipo caso-control, quedan excluidos aquellos cuya población de casos con epilepsia idiopática, según se define en esta revisión, tenga un tamaño inferior a  $n = 250$ . Quedan excluidos de este criterio aquellos estudios que, a pesar de contar en la población de casos con un número de pacientes con epilepsia idiopática inferior a  $n = 250$ , el total de casos de epilepsia, independientemente de su etiología, sea superior a este valor de corte y sea la condición de epilepsia idiopática predominante sobre el resto de condiciones y etiologías.
- VIII. Estado de la publicación: los estudios incluidos están publicados; excluidos los retractados.
- IX. Resultados: incluidos todos los artículos que cumplan con los criterios previamente descritos, independientemente de los resultados obtenidos, sean satisfactorios o no, al tratar de establecer una relación genes-epilepsia, ya que se consideran de igual utilidad para compararlos con otros estudios que sí hayan arrojado los resultados esperados.

Cabe destacar que el criterio de selección por tamaño de la población de casos atiende a la necesidad que subrayan distintos estudios (18,21,26,28,33) de partir de tamaños muestrales más grandes que permitan obtener nuevas evidencias o replicar los resultados obtenidos por otros estudios anteriores.



### 3.2. Fuentes de información

Para la obtención de los estudios analizados en esta revisión se han realizado búsquedas, con fecha de última consulta a 23 de marzo de 2022, en los siguientes recursos en línea:

- PubMed® (36): motor de búsqueda de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos que ofrece contenidos principalmente alojados en la base de datos MEDLINE®.
- Scopus® (37): base de datos bibliográfica propiedad de la editorial académica Elsevier.

### 3.3. Estrategia de búsqueda

Se han realizado múltiples búsquedas en cada una de las dos bases de datos bibliográficas indicadas en el apartado anterior, utilizando las opciones de búsqueda avanzada para acotar los estudios obtenidos de acuerdo con los criterios de selección establecidos (*Tabla 1*).

En todos los casos la búsqueda se restringe al periodo de tiempo comprendido entre los años 2000 y 2022, ambos incluidos, y se excluyen todos los estudios redactados en idiomas distintos a inglés, francés, alemán, italiano, portugués y español, según se indica en el apartado 3.1. *Criterios de selección* de la revisión.

**Tabla 1: Términos de búsqueda utilizados y número de resultados obtenidos.**

Nº búsqueda	PubMed®		Scopus®	
	Búsqueda	R	Búsqueda	R
1	"Idiopathic Generalized Epilepsy" OR "Generalized Tonic-Clonic Seizures Alone" OR "Focal Epilepsy of unknown etiology" OR "Temporal lobe epilepsy" OR "idiopathic epilepsy" AND "Genetic association" NOT "Review"[Publication Type] NOT "Systematic Review"[Publication Type] NOT "Books and Documents"[Publication Type]	53	TITLE-ABS-KEY ("Idiopathic Generalized Epilepsy" OR "Generalized Tonic-Clonic Seizures Alone" OR "Focal Epilepsy of unknown etiology" OR "Temporal lobe epilepsy" OR "idiopathic epilepsy" AND "Genetic association") AND (EXCLUDE (PUBYEAR , 1999) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1994) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1993) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1990)) AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "cp") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "no") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "ch") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "le") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "ed") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "sh")) AND (EXCLUDE (LANGUAGE , "Turkish"))	264
2	"Epilepsy" AND "GWAS" NOT "Review"[Publication Type] NOT "Systematic Review"[Publication Type] NOT "Books and Documents"[Publication Type]	54	TITLE-ABS-KEY ("Epilepsy" AND "GWAS") AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "ch") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "sh")) AND (EXCLUDE (LANGUAGE , "Japanese"))	52
3	"Epilepsy"[Title/Abstract] AND "Genetic association"[Title/Abstract] NOT "Review"[Publication Type] NOT "Systematic Review"[Publication Type] NOT "Books and Documents"[Publication Type]	64	ABS ("Epilepsy" AND "Genetic association") AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "ch") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "sh")) AND (EXCLUDE (PUBYEAR , 1999) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1994) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1983) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1979) OR EXCLUDE (PUBYEAR , 1975))	64
4	-	-	TITLE-ABS-KEY ("Idiopathic epilepsy" AND "Genetic association") AND (EXCLUDE (DOCTYPE , "re") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "cp") OR EXCLUDE (DOCTYPE , "ch")) AND (EXCLUDE (PUBYEAR , 1999))	38

Nota. R = resultados.

### **3.4. Proceso de selección**

El proceso de evaluación de registros y selección de los estudios ha sido llevado a cabo en su totalidad por un único revisor, incluidas las etapas de selección por título/resumen y por análisis detallado de estudios recuperados. Por otro lado, no ha sido necesaria la traducción de ningún estudio para determinar su elegibilidad.

### **3.5. Proceso de recopilación de datos**

La recopilación de datos ha sido llevada a cabo por un único revisor. Para la obtención de datos relevantes se ha recurrido a la clasificación de los registros en función del tipo de estudio de asociación llevado a cabo (caso-control o familiar), la condición objeto de análisis (predisposición a epilepsia o resistencia al tratamiento con AEDs), el tipo de análisis al que se han sometido las muestras que permitan obtener los datos para hacer el estudio de asociación y el tipo de epilepsia padecida por los pacientes que constituyen la población sometida a estudio.

### **3.6. Elementos de datos en los resultados**

Los resultados ofrecidos por los estudios seleccionados en la revisión han sido categorizados como se muestra a continuación:

- I. Evidencia de asociación de variantes en genes anotados e identificados con:
  - a. Susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática.
  - b. Respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos.
- II. Evidencia de asociación de microdeleciones o microduplicaciones cromosómicas con:
  - a. Susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática.
  - b. Respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos.
- III. Evidencia de asociación de variaciones en locus determinados sin identificación de genes concretos con susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática.
- IV. Posible asociación de variantes genéticas con la susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática o la respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos.
- V. Ausencia de asociación de variantes genéticas con la susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática o la respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos.

Las categorías en las que se incluyen estudios que evidencian una asociación significativa entre alteraciones genéticas y una mayor susceptibilidad del paciente a padecer epilepsia idiopática o a presentar un fenotipo resistente al tratamiento son de especial relevancia al identificar genes que, de confirmarse su asociación, podrían ser estudiados en mayor profundidad para poder considerarlos en la búsqueda de nuevas vías de tratamiento y prevención de la enfermedad. Por otro lado, los resultados categorizados como posible asociación presentan diferencias entre los grupos de casos y controles, pero sin llegar a rebasar el umbral estadístico, pudiéndose considerar para futuros estudios con parámetros distintos, como mayores tamaños muestrales o poblaciones con mayor variedad étnica, entre otros.

Los resultados categorizados como ausencia de asociación no deben ser despreciados, ya que podrían permitir descartar el papel de determinados genes o regiones genómicas en la fisiopatología de la epilepsia, así como cuestionar la replicabilidad de los resultados positivos ofrecidos por otros estudios.

Finalmente, cabe destacar que los distintos resultados de un mismo estudio pueden ir incluidos en categorías diferentes, por ejemplo, en caso de ofrecer resultados evidentes de asociación a epilepsia, pero no concluyentes en cuanto a asociación a fenotipos resistentes al tratamiento.

### 3.7. Métodos de integración de los resultados

Con la finalidad de extraer conclusiones a partir de los resultados que han proporcionado los distintos estudios seleccionados para la revisión, se ha hecho uso de herramientas en línea que permiten la clasificación funcional y la predicción de interacciones tanto físicas como funcionales sobre el conjunto de genes reunidos para los cuales se consideraba la existencia de asociación con la epilepsia.

Para la agrupación funcional de los genes se ha utilizado la base de datos y recursos bioinformáticos DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>) y, concretamente, la herramienta *Gene Functional Classification Tool* configurada con un rigor de clasificación medio.

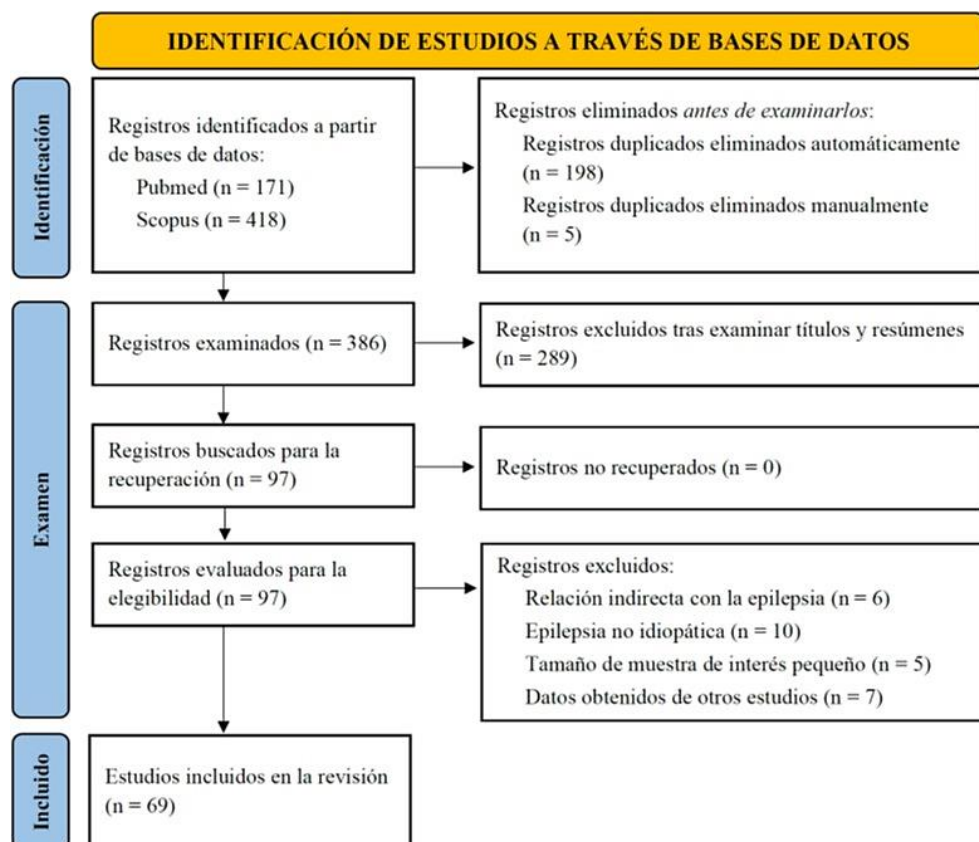
La búsqueda de interacciones entre las proteínas codificadas por los genes encontrados se ha realizado usando la base de datos STRING (<https://string-db.org/>), la cual ha permitido construir redes de asociación funcional y estructural de las proteínas codificadas por los genes identificados. Se han activado para su visualización las interacciones conocidas y predichas, mientras que se han desactivado las inferidas por procesos de *textmining* y estudios de co-expresión por no considerarse aplicables.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Selección de estudios

#### 4.1.1. Flujo de estudios analizados

Los 69 estudios incluidos en la revisión han sido obtenidos a partir de un número inicial de 589 registros extraídos de las bases de datos Pubmed y Scopus según el procedimiento que ilustra el diagrama de flujo mostrado en la *Figura 2*.



**Figura 2: Diagrama de flujo del procedimiento de selección de artículos a incluir en la revisión.** Para el proceso de *Identificación* se han utilizado herramientas de selección automatizada, mientras que el proceso de *Examen* ha sido llevado a cabo manualmente en su totalidad.

Cabe destacar que ha sido posible recuperar todos los registros potencialmente elegibles, ninguno de los estudios incluidos se encuentra todavía en curso y el proceso de *Examen* ha sido realizado íntegramente de forma manual.

#### 4.1.2. Estudios excluidos

En la fase de *Examen*, de los 97 estudios evaluados para determinar su elegibilidad, 28 han sido excluidos por causas diversas, según se describe en la *Figura 2*. No obstante, merecen mención especial un grupo de 15 estudios que *a priori* pudieron parecer elegibles, pero finalmente han sido excluidos por distintos motivos, como se explica a continuación.

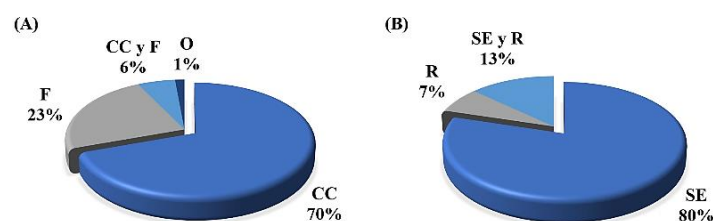
En el caso de Balan et al. 2013 (38), Balan et al. 2014 (39), Cavalleri et al. 2005 (40) y Kasperavičiūtė et al. 2013 (41), el motivo de su exclusión ha sido el predominio de pacientes con epilepsia no idiopática entre la población en estudio, especialmente por casos de epilepsia asociados a esclerosis hipocampal, que, según se establece en el apartado 1.3. *Epilepsia idiopática*, no es acorde a la definición utilizada de epilepsia idiopática. También se incluye en este grupo de exclusión el estudio de Zhang et al. 2010 (42) por utilizar una población de estudio con epilepsia sintomática o criptogénica.

Grover et al. 2012 (43), Volzone et al. 2007 (44), Kwan et al. 2009 (45), Shahwan et al. 2007 (46), Osberg et al. 2008 (47) han sido excluidos porque, a pesar de que en algunos casos las poblaciones de partida del estudio sí que superaban el umbral de tamaño de población establecido, el número de pacientes utilizado posteriormente para determinar las asociaciones de nuestro interés era inferior a él.

Finalmente, se han excluido los estudios de Stevelink et al. 2021 (48), Wolking et al. 2020 (49), Wolking et al. 2021 (50), Moreau et al. 2020 (51) y Koko et al. 2021 (52) por utilizar datos obtenidos de otros estudios o de bases de datos colaborativas y basar sus análisis de asociación en métodos estadísticos, sin previo proceso de genotipado de las muestras procedentes de la población de estudio.

#### 4.2. Características de los estudios

El listado de estudios incluidos en esta revisión puede consultarse en el *Anexo I*, donde además se indica el tipo de estudio de asociación y la condición de los pacientes estudiada en cada uno de ellos. En lo que respecta al tipo de estudio de asociación genética empleado en cada caso, se incluyen 48 estudios de tipo caso-control; 16 estudios familiares, incluyendo tanto aquellos que analizan árboles genealógicos o pedigríes que incluyen varias generaciones, como los que estudian la transmisión genética en tríos formados por un sujeto afectado y sus dos progenitores; 4 estudios en los que se incluyen los dos tipos; y 1 estudio que sigue otra metodología distinta a las mencionadas. De todos ellos, 55 estudian la influencia de la base genética en la susceptibilidad a padecer epilepsia, 5 se centran en la resistencia al tratamiento con fármacos antiepilépticos y 9 estudian ambas condiciones. Por tanto, como se observa en la *Figura 3*, hay un importante predominio de estudios de asociación genética de tipo caso-control considerados, siendo además predominante la comparación de sujetos que padecen epilepsia frente a controles no epilépticos.



**Figura 3: Proporción de estudios de cada tipo incluidos en la revisión sistemática. (A) Tipo de estudio, siendo CC = caso-control; F = familiar; O = otro. (B) Condición estudiada, siendo SE = susceptibilidad a padecer epilepsia; R = resistencia al tratamiento con fármacos antiepilépticos.**

Dado que el tema central de esta revisión es una enfermedad y se analizan estudios comparativos de asociación genética, se recogen en una tabla PECO (*Tabla 2*), cuyas siglas en inglés equivalen a “Población, Exposición, Comparación y Resultado” en español, los detalles de cada uno de los estudios para cada uno de estos cuatro campos.

**Tabla 2: Características de los estudios según estructura PECO.**

Artículo	P	E	C	O
<b>Al-Eitan et al., 2020</b> (53)	296	IGE e IFE	299	<i>SLC1A1, GPLD1, FAM131B, GABRA1, CACNG5</i>
<b>Al-Eitan et al., 2019</b> (54)	296	IGE e IFE	299	<i>GRM4</i>
<b>Al-Eitan et al., 2018</b> (55)	296	IGE e IFE	299	<i>KCNA2</i>
<b>Al-Eitan et al., 2019</b> (56)	296	IGE e IFE	299	<i>MTHFR, ABCC2</i>
<b>Baykan et al., 2004</b> (57)	2 parientes	JME e IPE	10 parientes	9q32-33
<b>Brinciotti et al., 2019</b> (58)	2 hermanos	BECTS y JME	Progenitores	Microduplicación Xp22.31
<b>Buono et al., 2004</b> (59)	407	153 MTLE, 84 CAE, 111 JME, 59 IGE	284	<i>KCNJ10</i>
<b>Buono et al., 2021</b> (60)	2.220	IGE e IFE	14.448	<i>PADI4</i>
<b>Cavalleri et al., 2007</b> (61)	531	JME	1.390	<i>BRD2*</i>
<b>Cavalleri et al., 2007</b> (62)	2.717	JME (238), IGE (425), MTLE-HS (356), FE (1394)	1.118	<i>KCNAB1*, GABRR2*, KCNMB4*, SYN2*, ALDH5A1*</i>
<b>Chahine et al., 2013</b> (63)	11 parientes	TLE	9 parientes + 1 esposa	3q25-q26
<b>Chaves et al., 2020</b> (64)	337	GGE	342	<i>APOE*</i>
<b>Chioza et al., 2009</b> (65)	140 + 296 tríos	CAE y JME	282	<i>TRAK1</i>
<b>Diani et al., 2008</b> (66)	9 familias (nº afectados > 2)	ADLTE	-	-
<b>Everett et al., 2007</b> (67)	217 tríos y 65 familias	CAE	-	<i>CACNG3</i>
<b>Fu et al., 2010</b> (68)	735	TLE (560)	558	-
<b>Goldberg-Stern et al., 2009</b> (69)	27 (pedigrí)	BFNE	-	<i>KCNQ2</i>
<b>Gu et al., 2002</b> (70)	12 parientes	TLE	158	<i>LGII</i>
<b>Guipponi et al., 2014</b> (71)	1 par de mellizos	TLE	2 hermanos + progenitores	<i>GAL</i>
<b>Haerian et al., 2012</b> (72)	277	DRE tratada con VPA	306 sensibles	-
<b>Heavin et al., 2019</b> (73)	495	DRE tratada con lacosamida	73 epilepsia sensible	-
<b>Helbig et al., 2009</b> (74)	1.223	IGE	3.699	Microdelección 15q13.3

<b>Hempelmann et al., 2007 (75)</b>	780	IGE	559	-
<b>Heron et al., 2021 (76)</b>	281	GEFS+ y FS	-	<i>SLC32A1</i>
<b>Hung et al., 2007 (77)</b>	327	Epilepsia (114 DRE)	287	<i>ABCB1</i>
<b>Jähn et al., 2014 (78)</b>	570	IGE (201), EEG anormal (122), IFE (20), otras epilepsias (201), FS (126)	-	15q11.2, 15q13.3, 16p13.11
<b>Kahle et al., 2014 (79)</b>	380	IGE	475	<i>KCC2</i>
<b>Kasperavičiūtė et al., 2010 (80)</b>	3.445	FE	6.935	-
<b>Kim et al., 2011 (81)</b>	835	DRE	207	<i>GAT3</i>
<b>Kinirons et al., 2006 (82)</b>	1.351	IGE, MTLT-HS, otras epilepsias	661	-
<b>Lakhan et al., 2010 (83)</b>	372	IGE e IFE	199	<i>SYN2</i>
<b>Lal et al., 2015 (84)</b>	807	FE (434 IFE)	1502	<i>RBFOX1</i>
<b>Layouni et al., 2010 (85)</b>	4 hermanos	JME	Progenitores emparentados y 4 hermanos	2q*
<b>Lenzen et al., 2005 (86)</b>	563	IGE (218 JME, 88 JAE, 170 CAE, 87 EGMA)	660	<i>KCNJ10</i>
<b>Lenzen et al., 2005 (87)</b>	666	IGE	660	-
<b>Lenzen et al., 2005 (88)</b>	562	IGE	664	-
<b>Leschziner et al., 2011 (89)</b>	15	PEPS	470	<i>Q8IYL2</i>
<b>Li et al., 2012 (90)</b>	334	TLE (218 IFE)	487	<i>5-HTT*</i>
<b>Li et al., 2014 (91)</b>	512	MTLE	412	-
<b>Li et al. 2016 (92)</b>	308	NL-MTLE	302	<i>APOE*</i>
<b>Lorenz et al., 2007 (93)</b>	592	IGE	462	<i>KCNMB3</i>
<b>Lü et al. 2004 (94)</b>	90 tríos	CAE	100	<i>GABRA5, GABRB3</i>
<b>Lv et al., 2011 (95)</b>	560	TLE	401	<i>CALHM1</i>
<b>Lv et al., 2011 (96)</b>	560	TLE	401	<i>ASIC1a</i>
<b>Makoff et al., 2010 (97)</b>	232 + 95 tríos	IGE	313	<i>SCN2A</i>
<b>Maleki et al., 2010 (98)</b>	332	Epilepsia (200) y DRE (132)	200	<i>ABCB1</i>
<b>Manivannan et al., 2022 (99)</b>	211 + 39 tríos	DEE (89 MAE, 122 Dravet)	-	<i>FZRI</i>
<b>Manna et al., 2016 (100)</b>	307	MTLE (221 IFE)	306	-
<b>Manna et al., 2013 (101)</b>	345	TLE	370	-
<b>Manna et al., 2013 (102)</b>	332	MTLE (246 IFE)	335	-

<b>Manna et al., 2013</b> (103)	357	MTLE (90 DRE, 256 epilepsia)	543	-
<b>Muhle Hiltrud et al., 2010</b> (104)	564	IGE (JME, CAE, JAE, EGTCS)	733	<i>GRM4</i>
<b>Nabbout et al., 2007</b> (105)	13 parientes	FS y CAE	14 parientes	3p*, 18p*
<b>Neubauer et al., 2008</b> (106)	459 + 62 familias	IGE y BCECTS	462	<i>KCNQ2, KCNQ3</i>
<b>Pal et al., 2003</b> (107)	20 tríos	JME	64 + 53 tríos	<i>BRD2</i>
<b>Parihar et al., 2014</b> (108)	249 + 56 tríos	JME	186	<i>GRM4</i>
<b>Prasad et al., 2014</b> (109)	310	IGE	310	<i>GABRA6, SYNII</i>
<b>Salzmann et al., 2012</b> (110)	340 + 1 familia	FS, FE	334	<i>CPA6</i>
<b>Scheffer et. al 2007</b> (111)	402	FS, GEFS+, IGE, FE, otras epilepsias	96	<i>SCN1B</i>
<b>Shen et al., 2016</b> (112)	499	TLE	1181	<i>BDNF*</i>
<b>Shi et al., 2020</b> (113)	1.800	BECTS	7090	<i>KALRN, CHRNA5, CHRNA3, CHRN4</i>
<b>Steffens et al., 2012</b> (114)	3.020	CAE, JAE, JME, EGTCS	3954	<i>CHRM3, VRK2, ZEB2, PNPO</i>
<b>Suzuki et al., 2021</b> (115)	1.825	GGE (442), epilepsia sintomática (666) y sin clasificar (717)	7975	<i>CUX2, RPH3A</i>
<b>Tao et al., 2016</b> (116)	496	TLE	528	<i>ADAM10</i>
<b>Tao et al., 2021</b> (117)	496	TLE	528	<i>DTNBP1</i>
<b>Vijai et al., 2003</b> (118)	129 tríos	JME	-	<i>KCNQ3</i>
<b>Von Spiczak et al., 2010</b> (119)	273	PPR e IGE	599	<i>TRPC4</i>
<b>Wang et al., 2021</b> (120)	450	IGE e IFE	550	<i>STX1B</i>
<b>Yalçin et al., 2007</b> (121)	Pedigrí (15, 3 afectados)	BFNC	137	<i>KCNQ2</i>

Nota1. Tabla PECO, siendo P = Población, E = Exposición, C = Comparación, O = Resultado.

Nota2. En la columna P, un único número indica número de pacientes individuales, “tríos” hace referencia a padre-madre-descendiente positivos para la exposición, “familia” hace referencia a familia nuclear, “pedigrí” hace referencia a árbol genealógico con el número de individuos indicado, el resto de poblaciones están convenientemente indicadas.

Nota3. En la columna E se utilizan abreviaturas, cuyo significado se indica en el apartado titulado “Abreviaturas” ubicado antes del índice de la presente revisión

Nota4. En la columna C, un único número indica número de individuos control, lo cual implica que son negativos para la exposición indicada. El símbolo (-) indica que no ha sido posible identificar un grupo control definido.

Nota5. En la columna O se indican los genes/locus para los cuales se ha detectado de asociación con una mayor susceptibilidad a la exposición o a padecer DRE. El símbolo (\*) indica que no se ha detectado asociación significativa, pero sí variación entre la población y el control. El símbolo (-) indica que no se ha encontrado asociación.

### 4.3. Resultados de los estudios individuales

A partir de los resultados extraídos de cada uno de los estudios analizados se ha elaborado un listado con todos los genes mencionados por su potencial asociación con la susceptibilidad a padecer epilepsia y/o desarrollar un fenotipo resistente a AEDs de la enfermedad (*Anexo II*).

En primer lugar, se indican algunas equivalencias en los símbolos de los genes, considerando que de aquí en adelante se utilizará la segunda opción de cada uno de ellos, por ser la más aceptada y utilizada al hacer referencia a dichos genes humanos: *Q8IYL2* = *TRMT44*, *KCC2* = *SLC12A5*, *GAT3* = *SLC6A11*, *5-HTT* = *SLC6A4*, *ASIC1a* = *ASIC1* (isoforma 1a) y *SYNII* = *SYN2*.

Para el análisis de los resultados obtenidos por los estudios incluidos, se considera conveniente atender a los elementos de datos indicados en el apartado 3.6. Se enumeran a continuación los genes categorizados en los distintos elementos de datos:

- I. Evidencia de asociación de variantes en genes anotados e identificados con:
  - a. Susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática: *ABCC2*, *ADAM10*, *ASIC1*, *CACNG3*, *CALHM1*, *CHRM3*, *CHRNA3*, *CHRNA5*, *CHRN4*, *CPA6*, *CUX2*, *DTNBP1*, *FAM131B*, *FZR1*, *GABRA5*, *GABRA6*, *GABRB3*, *GAL*, *GPLD1*, *GRM4*, *KALRN*, *KCNA2*, *KCNJ10*, *KCNMB3*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *LGII*, *MTHFR*, *PADI4*, *PNPO*, *RBFOX1*, *RPH3A*, *SCN1B*, *SCN2A*, *SLC12A5*, *SLC1A1*, *SLC32A1*, *STX1B*, *SYN2*, *TRAK1*, *TRMT44*, *TRPC4*, *VRK2*, *ZEB2*.
  - b. Respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos: *ABCB1*, *ABCC2*, *ADAM10*, *CACNG5*, *FAM131B*, *GABRA1*, *KCNJ10*, *MTHFR*, *SLC6A11*, *STX1B*.
- II. Evidencia de asociación de microdeleciones o microduplicaciones cromosómicas con:
  - a. Susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática: microduplicación Xp22.31, microdelección 15q13.3.
- III. Evidencia de asociación de variaciones en locus determinados sin identificación de genes concretos con susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática: locus 9q32-33, 15q11.2, 15q13.3, 16p13.11.
- IV. Posible asociación de variantes genéticas con la susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática o la respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos: *BRD2*, *KCNAB1*, *GABRR2*, *KCNMB4*, *ALDH5A1*, *SLC6A4*, *APOE*, *BDNF*, región cromosómica 3p, región cromosómica 18p, región cromosómica 2q.
- V. Ausencia de asociación de variantes genéticas en genes, locus o miRNAs con la susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática o la respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos: *AGABRG2*, *ME2*, *KCNMB4*, *TLR4*, *CACNB4*, *KCNJ3*, *SCN1A*, *ADAM22*, *KVI*, *GABRD*, *GABRG2*, *GABRB3* (exon 1a), miR-124, miR-146a.

### 4.4. Integración de los resultados

Para la integración de los resultados individuales se ha recurrido a las herramientas en línea ofrecidas por DAVID y STRING, según se indica en el apartado 3.6. Se ha considerado conveniente integrar los resultados en función del tipo de condición estudiada (susceptibilidad a padecer epilepsia o predisposición a desarrollar resistencia al tratamiento con AEDs) al considerarse más significativas las posibles conclusiones extraídas.

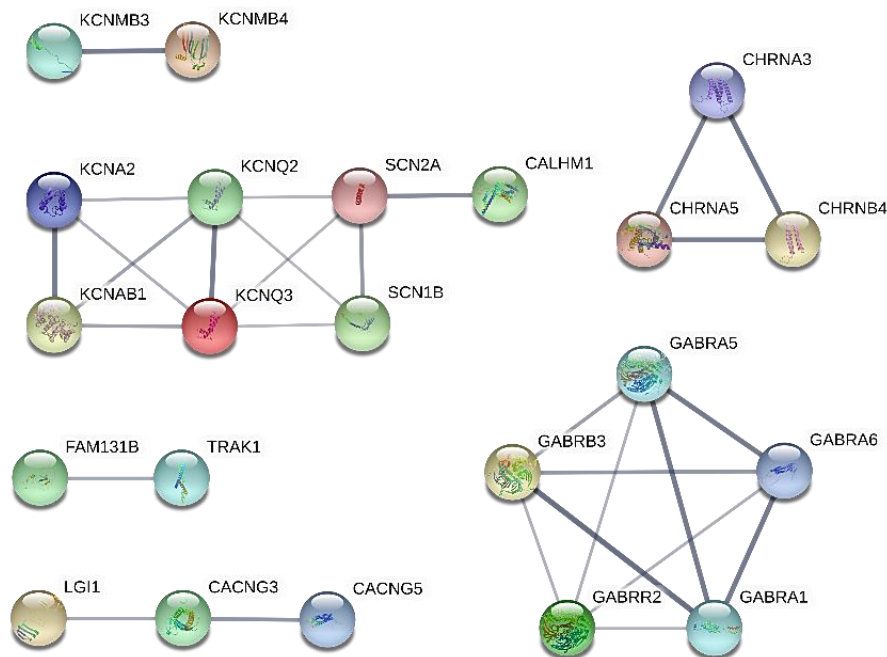
#### 4.4.1. Susceptibilidad a padecer epilepsia

Se ha contabilizado el número de veces que se ha identificado cada gen como asociado a una mayor susceptibilidad a desarrollar epilepsia, con un valor de 3 para los genes *SYN2*, *KCNQ2*, *GRM4*,



y de 2 en el caso de los genes *KCNQ3*, *BRD2*, *APOE* y *ABCB1* (*Anexo IV*). Además, utilizando la herramienta DAVID, se han identificado dos grupos de genes que comparten características funcionales y rutas celulares (*Anexo V*).

Respecto a las interacciones estructurales y funcionales, tanto observadas como predichas por la base de datos STRING en base a los criterios descritos en el apartado 3.6, se han generado las redes de interacción de proteínas codificadas por los genes de interés, como se muestra en la *Figura 4*. Nótese que la subunidad proteica codificada por el gen *GABRA1*, que, como era de esperar, interacciona con el resto de subunidades del transportador, no se ha vinculado a una mayor susceptibilidad a desarrollar epilepsia, sino a mayor predisposición a desarrollar DRE, lo cual podría sugerir una interrelación entre las dos condiciones.



**Figura 4: Redes de interacción de las proteínas codificadas por los genes asociados a una mayor susceptibilidad a epilepsia.** El gen *GABRA1* es una excepción, ya que en base a los estudios revisados únicamente se ha podido asociar a una mayor predisposición a desarrollar DRE, pero se incluye en esta red por la posible importancia de la interacción. Mayor grosor de la línea indica mayor robustez de la evidencia de interacción.

#### 4.4.2. Predisposición a desarrollar resistencia al tratamiento con AEDs

Paralelamente, se ha contabilizado el número de veces que se ha identificado cada gen como asociado a una mayor susceptibilidad a padecer DRE, siendo el gen *ABCB1* el único cuyo recuento es superior a la unidad (*Anexo IV*). En este caso, únicamente el gen *GABRA1* ha sido agrupado en uno de los clústeres generados por la base de datos DAVID a partir del total de genes identificados (*Anexo V*).

## 5. DISCUSIÓN

La epilepsia es una enfermedad que engloba un elevado número de síndromes con gran variabilidad fenotípica, pero esta revisión se centra en la conocida como epilepsia idiopática, la cual incluye multitud de síndromes epilépticos distintos que comparten el hecho de ser de etiología genética o desconocida, lo que implica un mayor desafío a la hora de hacerles frente. La dificultad para determinar la causa en un importante número de casos de epilepsia apoya los indicios acerca de la relevancia de la base genética de los pacientes en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, los estudios publicados hasta la fecha han encontrado un gran número de genes alterados diferentes en pacientes con epilepsia, lo cual dificulta el establecimiento de una relación causal entre genes concretos y la enfermedad, así

como la elección de dianas para el tratamiento de esta, a la vez que refuerza la hipótesis del carácter poligénico de la epilepsia.

Según se muestra en el *Anexo IV*, la variedad de genes vinculados a epilepsia que se han identificado en estudios poblacionales y familiares es muy amplia, si bien es cierto que algunos de ellos son predominantes, mientras que otros únicamente se identifican en estudios individuales. Esto sugiere la hipótesis de que no todos tengan la misma contribución a la enfermedad en caso de estar alterados y que la contribución individual débil de distintos genes vinculados a la enfermedad sea responsable de la gran variedad de tipos de epilepsia conocidos. No obstante, hay que tener en cuenta que estos resultados cuantitativos, a pesar de que pueden ser orientativos, podrían no ser significativos al considerarse en la presente revisión un total de 69 estudios, un número todavía limitado en el cual pueden estar sobrerrepresentados aleatoriamente ciertos genes.

Se han recopilado una serie de genes predominantes por su recurrente aparición en los distintos estudios de asociación analizados. En cuanto a su vinculación a una mayor susceptibilidad a padecer epilepsia, destacan por encima del resto los genes *KCNQ2* y *KCNQ3* por codificar distintas subunidades de canales de potasio dependiente de voltaje (*Anexo II*), junto a *KCNA2* y *KCNJ10*, aunque estos últimos identificados cada uno en una ocasión. Además, estos cuatro genes han sido agrupados funcionalmente por la herramienta de integración de datos DAVID, lo cual puede ser un indicio de la implicación de canales iónicos en la formación de redes epileptogénicas. Esta hipótesis se ve reforzada por la identificación de otros genes codificantes de distintas subunidades de canales iónicos, como es el caso de las diferentes isoformas del receptor de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, un canal de cloruro dependiente de dicho ligando. De nuevo, la herramienta DAVID ha integrado estos genes en un mismo grupo funcional (*Anexo V*) junto con genes codificantes de diferentes subunidades del receptor nicotínico colinérgico, otro tipo de canal iónico implicado en la transmisión del impulso sináptico (*Anexo V*). También son destacables las interacciones predichas por STRING (*Figura 4*), las cuales prueban la interacción tanto física como funcional que se da entre las proteínas codificadas por algunos de los genes identificados, lo que podría estar relacionado con su implicación en rutas neuronales relacionadas y probablemente alteradas en las redes epileptogénicas.

También se han identificado como asociados a una mayor susceptibilidad a padecer epilepsia los genes *SYN2*, *GRM4*, *BRD2* y *APOE*. El gen *SYN2* codifica la proteína sinapsina II, una fosfoproteína neuronal asociada a la superficie citoplasmática de las vesículas sinápticas (122), y, según indica la *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)* (*Anexo III*), sus mutaciones se asocian a una mayor susceptibilidad a padecer esquizofrenia, para la cual se han encontrado ciertos vínculos con la epilepsia (123). Por otro lado, el gen *GRM4*, también mencionado en tres ocasiones, codifica el receptor metabotrópico de glutamato 4, siendo el L-glutamato un importante neurotransmisor en el sistema nervioso central y la neurotransmisión glutamatérgica fundamental para una correcta funcionalidad cerebral (124). También hay que destacar el gen *BRD2*, que codifica la proteína contenedora de bromodominio 2, un regulador transcripcional cuya alteración se ha vinculado a casos de JME (125). Finalmente, el gen *APOE*, codificante de la apolipoproteína E y fundamental en el metabolismo lipídico (126), ha sido vinculado por la OMIM con la enfermedad de Alzheimer, entre otras (*Anexo III*). Esto se ve apoyado por el planteamiento de Sen et al. (11), quienes consideran la posibilidad de que la enfermedad de Alzheimer y la epilepsia compartan ciertos mecanismos fisiopatológicos, y plantean como posible la existencia de ciertos vínculos y paralelismos entre distintas enfermedades de aparición en la vejez y la epilepsia de aparición tardía.

Entre todos los genes identificados, destaca el predominio de genes codificantes de proteínas cuya función está vinculada a la correcta funcionalidad cerebral y a procesos fisiológicos asociados a la sinapsis. Además de los ya mencionados, en el *Anexo II* aparecen multitud de genes codificantes de

subunidades de canales iónicos, receptores o transportadores de solutos cuyo correcto funcionamiento es clave para una óptima actividad neuronal. Mutaciones en cualquiera de estos genes podrían alterar los equilibrios de excitación-inhibición en el cerebro dada su implicación directa o indirecta en tales procesos, dando lugar a las conocidas como convulsiones o crisis epilépticas, principal manifestación clínica de la enfermedad en estudio.

También se trata en la presente revisión la problemática que supone la resistencia al tratamiento con AEDs en una parte no despreciable de los pacientes con epilepsia. En este caso, únicamente el gen *ABCB1* ha sido identificado como asociado a fenotipos resistentes en más de una ocasión entre los estudios considerados en esta revisión (*Anexo IV*). Este gen codifica de la conocida como glicoproteína P, la cual está implicada en fenómenos de transporte y eflujo de xenotoxinas, habiéndose encontrado sobreexpresado en tejidos epileptógenos (28) y mutado en casos de resistencia al tratamiento con AEDs (127–129). Además, el gen *ABCB1* ha sido también identificado como potencialmente asociado a fenotipos resistentes a AEDs en estudios llevados a cabo con perros, lo cual refuerza la hipótesis de que el transportador de eflujo que codifica, situado en la barrera hematoencefálica, pueda inhibir la entrada de AEDs en caso de estar sobreexpresado (18). Otro de los genes que han sido asociados a epilepsia canina es *ADAM23*, el cual, según Koskinen et al. 2017 (29), puede catalogarse como gen de riesgo para la epilepsia idiopática canina con baja penetrancia. Este gen es miembro de la familia de genes ADAM, en la cual se incluye también el gen *ADAM10*, para el cual se ha encontrado asociación a epilepsia en un estudio analizado en la presente revisión. Estas equivalencias observadas entre la epilepsia humana y la canina sugieren al perro como un potencial modelo traslacional de la epilepsia, el cual podría ser útil tanto para el estudio y ampliación del conocimiento sobre la enfermedad, como para su inclusión en ensayos preclínicos con AEDs, una vez se haya confirmado la viabilidad de su utilización tanto a nivel económico como práctico.

Otros ejemplos de genes cuyos polimorfismos se han asociado a fenotipos resistentes al tratamiento con AEDs son *ABCC2*, *SCN1*, *SCN2*, *SCN3*, *CYP2* o *CYP3* (27), de los cuales *ABCC2* también ha sido identificado en uno de los estudios analizados en esta revisión. No obstante, cabe destacar que, en este caso, mutaciones en dicho gen se vinculan con una mayor susceptibilidad a padecer epilepsia y no directamente a fenómenos de resistencia, lo cual puede ser indicativo de la gran complejidad de la enfermedad y la distinta contribución que pueden tener distintos genes en la amplia variedad de fenotipos de la enfermedad.

Los resultados obtenidos en este estudio refuerzan la cada vez más aceptada hipótesis de que un trasfondo poligénico complejo subyace a muchos de los síndromes epilépticos conocidos. El hecho de que sean múltiples los genes implicados en procesos epileptogénicos podría explicar la variedad de síndromes epilépticos existente, así como las diferencias observadas tanto en la presentación de la enfermedad como en la respuesta al tratamiento entre pacientes con el mismo tipo de epilepsia diagnosticado.

La identificación de genes causales de la resistencia al tratamiento con AEDs podría suponer un primer paso hacia la conocida como medicina de precisión o personalizada, que requiere la identificación de la alteración genética causante y de la alteración funcional que supone para poder evaluar el efecto previsto de los tratamientos (28). La implantación de las técnicas genómicas en los últimos 20 años, así como la utilización de modelos traslacionales de epilepsia, pueden abrir el camino hacia la implantación de la medicina de precisión en la práctica clínica (27), la cual según establecen Balestrini y Sisodiya (28), debe basarse, entre otras cosas, en grandes cohortes de pacientes con una caracterización funcional de mutaciones genéticas estandarizada. Además, la detección temprana de los casos de DRE facilitaría el manejo de la enfermedad desde sus primeras etapas (19). Ejemplos de ello son la epilepsia por deficiencia del transportador de glucosa tipo I (GLUT-1) por mutaciones en el gen

*SLC2A1*, que suele cursar con fenotipo resistente a AEDs y cuya detección temprana permitiría suministrar una dieta cetogénica de efecto paliativo, o la epilepsia dependiente de vitamina B6 por mutaciones en el gen *ALDH7A1*, que puede ser tratada con suplementos vitamínicos (28). Por tanto, la farmacogenética y el uso extendido de técnicas genómicas en el ámbito clínico pueden jugar un papel crucial a la hora de hacer frente al problema de la resistencia a fármacos en la epilepsia.

No obstante, es evidente la necesidad de llevar a cabo más estudios con tamaños de muestra mayores, ya que esta es una de las limitaciones en muchos de ellos al tratar de identificar genes cuya alteración tiene una contribución definitiva en la epileptogénesis. Aunque es cierto que son muchos los genes que se han encontrado asociados a fenotipos epilépticos, cabe plantearse la hipótesis de que sean algunos de ellos, con una mayor centralidad de nodo en la red de proteínas neuronales, los que jueguen un papel fundamental en el desarrollo de las distintas formas de epilepsia, mientras que otros de los genes identificados podrían estar implicados en la modulación del fenotipo observado. También es importante destacar, como consideran Gagliardo et al. (18), la contribución que puede tener el fondo genético de cada grupo poblacional concreto, ya que el predominio de ciertos alelos menos frecuentes en otras poblaciones podría estar vinculado al desarrollo de formas de epilepsia predominantes en determinadas comunidades.

## **6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS**

### **Conclusiones**

La elaboración de la presente revisión ha permitido concluir que la epilepsia idiopática es una enfermedad cerebral con una probable base genética compleja y poligénica, la cual es responsable de la variedad de presentaciones de la enfermedad, así como de las distintas respuestas al tratamiento observadas entre pacientes diagnosticados con el mismo o con distintos síndromes epilépticos. También hay que destacar la distinta aportación a la enfermedad que podrían tener las alteraciones en genes diferentes, pudiendo participar algunos de ellos como moduladores del fenotipo definitivo de la enfermedad en cada paciente concreto. Asimismo, se considera imprescindible ampliar el conocimiento existente sobre la epilepsia idiopática por medio de estudios con tamaños muestrales mayores que consideren la variabilidad interindividual e interpoblacional para extraer conclusiones de los resultados obtenidos, y se propone el perro como potencial modelo de la enfermedad, siempre y cuando sea viable y se cuente con la capacidad económica y de cuidado de los animales requerida.

### **Conclusions**

The devising of this review has allowed us to conclude that idiopathic epilepsy is a brain disease with a probable complex and polygenic genetic basis, which is responsible for the variety of presentations of the disease, as well as the different responses to treatment observed among patients diagnosed with the same or different epileptic syndromes. It is also important to highlight the different contribution to the disease that alterations in different genes could have, some of them maybe participating as modulators of the definitive phenotype of the disease in each specific patient. Likewise, it is considered essential to widen the existing knowledge in idiopathic epilepsy through studies with larger sample sizes that consider interindividual variability and variability between populations when drawing conclusions from the results obtained, and the dog is proposed as a potential model of the disease, as long as it is viable and there is the required financial and animal care capacity.

## 7. REFERENCIAS

1. Potschka H, Fischer A, Von Rüden EL, Hülsmeier V, Baumgärtner W. Canine epilepsy as a translational model? *Epilepsia*. 2013 Apr;54(4):571–9.
2. Hayward JJ, Castelhanos MG, Oliveira KC, Corey E, Balkman C, Baxter TL, et al. Complex disease and phenotype mapping in the domestic dog. *Nat Commun*. 2016;7.
3. Packer RMA, Shihab NK, Torres BBJ, Volk HA. Clinical risk factors associated with anti-epileptic drug responsiveness in canine epilepsy. *PLoS One*. 2014 Aug 25;9(8).
4. Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. The Genetics of Epilepsy. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2020 Sep 1;21:205–30.
5. Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3–4):216–23.
6. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020 Mar 1;54(2):185–91.
7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr 1;55(4):475–82.
8. Beghi E, Giussani G, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, Abraha HN, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Apr 1;18(4):357–75.
9. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, et al. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2021 Feb 1;23(1):1–16.
10. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689–701.
11. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet*. 2020 Feb;395(10225):735–48.
12. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr 1;58(4):512–21.
13. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 Jun 1;63(6):1333–48.
14. Gesche J, Christensen J, Hjalgrim H, Rubboli G, Beier CP. Epidemiology and outcome of idiopathic generalized epilepsy in adults. *Eur J Neurol*. 2020 Apr 1;27(4):676–84.
15. Shlobin NA, Singh G, Newton CR, Sander JW. Classifying epilepsy pragmatically: Past, present, and future. *J Neurol Sci*. 2021;427:117515.
16. Striano P, Vari MS, Mazzocchetti C, Verrotti A, Zara F. Management of genetic epilepsies: From empirical treatment to precision medicine. *Pharmacol Res*. 2016 May 1;107:426–9.
17. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022 May 3;63(6):1398–442.
18. Gagliardo T, Gandini G, Gallucci A, Menchetti M, Bianchi E, Turba ME, et al. ABCB1 c.-6-180T > G polymorphism and clinical risk factors in a multi-breed cohort of dogs with refractory idiopathic epilepsy. *Vet J*. 2019;253.
19. Conrad EC, Chugh N, Ganguly TM, Gugger JJ, Tizazu EF, Shinohara RT, et al. Using Generalized Polyspike Train to Predict Drug-Resistant Idiopathic Generalized Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2020;Publish Ah.
20. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018 Dec 1;59(12):2179–93.
21. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: Clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev*. 2020 Jul 1;72(3):606–38.
22. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*. 2018 Mar 1;75(3):279–86.
23. Mula M, Cock HR. More than seizures: Improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol*. 2015 Jan 1;22(1):24–30.
24. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–77.
25. Smolarz B, Makowska M, Romanowicz H. Pharmacogenetics of drug-resistant epilepsy (Review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 1;22(21).
26. Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy - A systematic review. *BMC Vet Res*. 2014;10(1).
27. Cárdenas-Rodríguez N, Carmona-Aparicio L, Pérez-Lozano DL, Ortega-Cuellar D, Gómez-Manzo S, Ignacio-Mejía I. Genetic variations associated with pharmacoresistant epilepsy (Review). *Mol Med Rep*. 2020;21(4):1685–701.

28. Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy. *Neurosci Lett*. 2018 Feb 22;667:27–39.
29. Koskinen LLE, Seppälä EH, Weissl J, Jokinen TS, Viitmaa R, Hänninen RL, et al. ADAM23 is a common risk gene for canine idiopathic epilepsy. *BMC Genet*. 2017 Jan;18(1):8.
30. Hülsmeier VI, Fischer A, Mandigers PJJ, DeRisio L, Berendt M, Rusbridge C, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res*. 2015 Aug 28;11(1).
31. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti SFM, De Risio L, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res*. 2015 Aug 28;11(1):1–11.
32. Gulløv CH, Toft N, Baadsager MMN, Berendt M. Epilepsy in the Petit Basset Griffon Vendéen: Prevalence, Semiology, and Clinical Phenotype. *J Vet Intern Med*. 2011 Nov 1;25(6):1372–8.
33. Deschain T, Fabricius J, Berendt M, Fredholm M, Karlskov-Mortensen P. The first genome-wide association study concerning idiopathic epilepsy in Petit Basset Griffon Vendéen. *Anim Genet*. 2021 Oct 1;52(5):762–6.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
35. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372.
36. PubMed [Internet]. National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information. [cited 2022 Jul 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
37. Scopus [Internet]. Elsevier B.V. [cited 2022 Jul 24]. Available from: <https://www.scopus.com/>
38. Balan S, Sathyan S, Radha SK, Joseph V, Radhakrishnan K, Banerjee M. GABRG2, rs211037 is associated with epilepsy susceptibility, but not with antiepileptic drug resistance and febrile seizures. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(11):605–10.
39. Balan S, Bharathan SP, Vellichirama NN, Sathyan S, Joseph V, Radhakrishnan K, et al. Genetic association analysis of ATP binding cassette protein family reveals a novel association of ABCB1 genetic variants with epilepsy risk, but not with drug-resistance. *PLoS One*. 2014 Feb 21;9(2):89253.
40. Cavalleri GL, Lynch JM, Depondt C, Burley MW, Wood NW, Sisodiya SM, et al. Failure to replicate previously reported genetic associations with sporadic temporal lobe epilepsy: Where to from here? *Brain*. 2005;128(8):1832–40.
41. Kasperavičiute D, Catarino CB, Matarin M, Leu C, Novy J, Tostevin A, et al. Epilepsy, hippocampal sclerosis and febrile seizures linked by common genetic variation around SCN1A. *Brain*. 2013;136(10):3140–50.
42. Zhang C, Wong V, Ng PW, Lui CHT, Sin NC, Wong KS, et al. Failure to detect association between polymorphisms of the sodium channel gene SCN1A and febrile seizures in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Sep 1;51(9):1878–81.
43. Grover S, Gourie-Devi M, Bala K, Sharma S, Kukreti R. Genetic association analysis of transporters identifies ABCC2 loci for seizure control in women with epilepsy on first-line antiepileptic drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 Jun;22(6):447–65.
44. Volzone A, Rizzo R, Gagliano A, Palmarino M, Lucarelli P, Arpino C, et al. Lack of evidence for association between D2S124 and D2S111 polymorphisms of the SCN2A gene and idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures. *J Child Neurol*. 2007;22(7):907–10.
45. Kwan P, Wong V, Ng PW, Lui CHT, Sin NC, Poon WS, et al. Gene-wide tagging study of association between ABCB1 polymorphisms and multidrug resistance in epilepsy in Han Chinese. *Pharmacogenomics*. 2009;10(5):723–32.
46. Shahwan A, Murphy K, Doherty C, Cavalleri GL, Muckian C, Dicker P, et al. The controversial association of ABCB1 polymorphisms in refractory epilepsy: An analysis of multiple SNPs in an Irish population. *Epilepsy Res*. 2007 Feb 1;73(2):192–8.
47. Osberg S, Melien O, Taubøll E, Gjerstad L. G protein  $\beta 3$  subunit C825T polymorphism modifies the presentation of temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2008 May;117(SUPPL. 188):62–6.
48. Stevelink R, Luyck JJ, Lin BD, Leu C, Lal D, Smith AW, et al. Shared genetic basis between genetic generalized epilepsy and background electroencephalographic oscillations. *Epilepsia*. 2021 Jul 1;62(7):1518–27.
49. Wolking S, Schulz H, Nies AT, McCormack M, Schaeffeler E, Auce P, et al. Pharmacoresponse in genetic generalized epilepsy: a genome-wide association study. *Pharmacogenomics*. 2020 Apr;21(5):325–35.
50. Wolking S, Campbell C, Stapleton C, McCormack M, Delanty N, Depondt C, et al. Role of Common Genetic Variants for Drug-Resistance to Specific Anti-Seizure Medications. *Front Pharmacol*. 2021 Jun 9;12:688386.
51. Moreau C, Rébillard RM, Wolking S, Michaud J, Tremblay F, Girard A, et al. Polygenic risk scores of several subtypes of epilepsies in a founder population. *Neurol Genet*. 2020;6(3).
52. Koko M, Krause R, Sander T, Bobbili DR, Nothnagel M, May P, et al. Distinct gene-set burden patterns underlie common generalized and focal epilepsies. *EBioMedicine*. 2021 Oct 1;72.
53. Al-Eitan LN, Al-Dalala IM, Elshammari AK, Khreisat WH, Nimiri AF, Alnaamneh AH, et al. Genetic association of epilepsy and anti-epileptic drugs treatment in Jordanian patients. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2020;13:503–10.

54. AL-Eitan LN, Al-Dalalah IM, Aljamal HA. Effects of GRM4, SCN2A and SCN3B polymorphisms on antiepileptic drugs responsiveness and epilepsy susceptibility. *Saudi Pharm J.* 2019;27(5):731–7.
55. Al-Eitan LN, Al-Dalalah IM, Elshammari AK, Khreisat WH, Almasri AY. The impact of potassium channel gene polymorphisms on antiepileptic drug responsiveness in arab patients with epilepsy. *J Pers Med.* 2018;8(4).
56. Al-Eitan LN, Al-Dalalah IM, Mustafa MM, Alghamdi MA, Elshammari AK, Khreisat WH, et al. Effects of mthfr and abcc2 gene polymorphisms on antiepileptic drug responsiveness in jordanian epileptic patients. *Pharmgenomics Pers Med.* 2019;12:87–95.
57. Baykan B, Madia F, Bebek N, Gianotti S, Güney AI, Cine N, et al. Autosomal Recessive Idiopathic Epilepsy in an Inbred Family from Turkey: Identification of a Putative Locus on Chromosome 9q32-33. *Epilepsia.* 2004;45(5):479–87.
58. Brinciotti M, Fioriello F, Mittica A, Bernardini L, Goldoni M, Matricardi M. Epilepsy phenotype in patients with Xp22.31 microduplication. *Epilepsy Behav Case Reports.* 2019;11:31–4.
59. Buono RJ, Lohoff FW, Sander T, Sperling MR, O'Connor MJ, Dlugos DJ, et al. Association between variation in the human KCNJ10 potassium ion channel gene and seizure susceptibility. *Epilepsy Res.* 2004 Feb;58(2–3):175–83.
60. Buono RJ, Bradfield JP, Wei Z, Sperling MR, Dlugos DJ, Privitera MD, et al. Genetic variation in PADI6-PADI4 on 1p36.13 is associated with common forms of human generalized epilepsy. *Genes (Basel).* 2021 Sep;12(9).
61. Cavalleri GL, Walley NM, Soranzo N, Mulley J, Doherty CP, Kapoor A, et al. A multicenter study of BRD2 as a risk factor for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48(4):706–12.
62. Cavalleri GL, Weale ME, Shianna K V., Singh R, Lynch JM, Grinton B, et al. Multicentre search for genetic susceptibility loci in sporadic epilepsy syndrome and seizure types: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2007;6(11):970–80.
63. Chahine L, Abou-Khalil B, Siren A, Andermann F, Hedera P, Ge Q, et al. A new locus for familial temporal lobe epilepsy on chromosome 3q. *Epilepsy Res.* 2013 Oct;106(3):338–44.
64. Chaves J, Martins-Ferreira R, Carvalho C, Bettencourt A, Brás S, Chorão R, et al. Apolipoprotein E isoforms and susceptibility to genetic generalized epilepsies. *Int J Neurosci.* 2020;130(9):892–7.
65. Chioza BA, Aicardi J, Aschauer H, Brouwer O, Callenbach P, Covanis A, et al. Genome wide high density SNP-based linkage analysis of childhood absence epilepsy identifies a susceptibility locus on chromosome 3p23-p14. *Epilepsy Res.* 2009;87(2–3):247–55.
66. Diani E, Di Bonaventura C, Mecarelli O, Gambardella A, Elia M, Bovo G, et al. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: Absence of mutations in ADAM22 and Kv1 channel genes encoding LGI1-associated proteins. *Epilepsy Res.* 2008;80(1):1–8.
67. Everett K V., Chioza B, Aicardi J, Aschauer H, Brouwer O, Callenbach P, et al. Linkage and association analysis of CACNG3 in childhood absence epilepsy. *Eur J Hum Genet.* 2007;15(4):463–72.
68. Fu Y hui, Lv R juan, Jin L ri, Lu Q, Shao X qiu, He J sheng, et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms with temporal lobe epilepsy in a Chinese Han population. *Epilepsy Res.* 2010;91(2–3):253–9.
69. Goldberg-Stern H, Kaufmann R, Kivity S, Afawi Z, Heron SE. Novel Mutation in KCNQ2 Causing Benign Familial Neonatal Seizures. *Pediatr Neurol.* 2009;41(5):367–70.
70. Gu W, Brodtkorb E, Steinlein OK. LGI1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. *Ann Neurol.* 2002;52(3):364–7.
71. Guipponi M, Chentouf A, Webling KEB, Freimann K, Crespel A, Nobile C, et al. Galanin pathogenic mutations in temporal lobe epilepsy. *Hum Mol Genet.* 2014 Jun;24(11):3082–91.
72. Haerian BS, Baum L, Tan HJ, Kwan P, Raymond AA, Saruwatari J, et al. SCN1A IVS5N+5 polymorphism and response to sodium valproate: A multicenter study. *Pharmacogenomics.* 2012;13(13):1477–85.
73. Heavin SB, McCormack M, Wolking S, Slattery L, Walley N, Avbersek A, et al. Genomic and clinical predictors of lacosamide response in refractory epilepsies. *Epilepsia Open.* 2019;4(4):563–71.
74. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, et al. 15Q13.3 Microdeletions Increase Risk of Idiopathic Generalized Epilepsy. *Nat Genet.* 2009;41(2):160–2.
75. Hempelmann A, Cobilanschi J, Heils A, Muhle H, Stephani U, Weber Y, et al. Lack of evidence of an allelic association of a functional GABRB3 exon 1a promoter polymorphism with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007;74(1):28–32.
76. Heron SE, Regan BM, Harris R V., Gardner AE, Coleman MJ, Bennett MF, et al. Association of SLC32A1 Missense Variants With Genetic Epilepsy With Febrile Seizures Plus. *Neurology.* 2021 May;96(18):e2251–60.
77. Hung CC, Tai JJ, Kao PJ, Lin MS, Liou HH. Association of polymorphisms in NR1I2 and ABCB1 genes with epilepsy treatment responses. *Pharmacogenomics.* 2007;8(9):1151–8.
78. Jähn JA, von Spiczak S, Muhle H, Obermeier T, Franke A, Mefford HC, et al. Iterative phenotyping of 15q11.2, 15q13.3 and 16p13.1 microdeletion carriers in pediatric epilepsies. *Epilepsy Res.* 2014;108(1):109–16.
79. Kahle KT, Merner ND, Friedel P, Silayeva L, Liang B, Khanna A, et al. Genetically encoded impairment of neuronal KCC 2 cotransporter function in human idiopathic generalized epilepsy. *EMBO Rep.* 2014;15(7):766–74.

80. Kasperavičiūtė D, Catarino CB, Heinzen EL, Depondt C, Cavalleri GL, Caboclo LO, et al. Common genetic variation and susceptibility to partial epilepsies: A genome-wide association study. *Brain*. 2010 Jul;133(7):2136–47.
81. Kim DU, Kim MK, Cho YW, Kim YS, Kim WJ, Lee MG, et al. Association of a synonymous GAT3 polymorphism with antiepileptic drug pharmacoresistance. *J Hum Genet*. 2011;56(9):640–6.
82. Kinirons P, Cavalleri GL, Shahwan A, Wood NW, Goldstein DB, Sisodiya SM, et al. Examining the role of common genetic variation in the  $\gamma 2$  subunit of the GABAA receptor in epilepsy using tagging SNPs. *Epilepsy Res*. 2006;70(2–3):229–38.
83. Lakhan R, Kalita J, Misra UK, Kumari R, Mittal B. Association of intronic polymorphism rs3773364 A>G in synapsin-2 gene with idiopathic epilepsy. *Synapse*. 2010;64(5):403–8.
84. Lal D, Pernhorst K, Klein KM, Reif P, Tozzi R, Toliat MR, et al. Extending the phenotypic spectrum of RBFOX1 deletions: Sporadic focal epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(9):e129–33.
85. Layouni S, Salzmann A, Guipponi M, Mouthon D, Chouchane L, Dogui M, et al. Genetic linkage study of an autosomal recessive form of juvenile myoclonic epilepsy in a consanguineous Tunisian family. *Epilepsy Res*. 2010;90(1–2):33–8.
86. Lenzen KP, Heils A, Lorenz S, Hempelmann A, Höfels S, Lohoff FW, et al. Supportive evidence for an allelic association of the human KCNJ10 potassium channel gene with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005;63(2–3):113–8.
87. Lenzen KP, Heils A, Lorenz S, Hempelmann A, Sander T. Association analysis of the Arg220His variation of the human gene encoding the GABA  $\delta$  subunit with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005;65(1–2):53–7.
88. Lenzen KP, Heils A, Lorenz S, Hempelmann A, Sander T. Association analysis of malic enzyme 2 gene polymorphisms with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(10):1637–41.
89. Leschziner GD, Coffey AJ, Andrew T, Gregorio SP, Dias-Neto E, Calafato M, et al. Q81YL2 is a candidate gene for the familial epilepsy syndrome of Partial Epilepsy with Pericentral Spikes (PEPS). *Epilepsy Res*. 2011;96(1–2):109–15.
90. Li J, Lin H, Zhu X, Li L, Wang X, Sun W, et al. Association study of functional polymorphisms in serotonin transporter gene with temporal lobe epilepsy in Han Chinese population. *Eur J Neurol*. 2012;19(2):351–3.
91. Li X, Wang Y, Gu J, Meng Q, Gao Y, Zhao H, et al. No association between polymorphisms in the calcium homeostasis modulator 1 gene and mesial temporal lobe epilepsy risk in a Chinese population. *Seizure*. 2014;23(3):231–3.
92. Li Z, Ding C, Gong X, Wang X, Cui T. Apolipoprotein E  $\epsilon 4$  allele was associated with nonlesional mesial temporal lobe epilepsy in Han Chinese population. *Med (United States)*. 2016;95(9).
93. Lorenz S, Heils A, Kasper JM, Sander T. Allelic association of a truncation mutation of the KCNMB3 gene with idiopathic generalized epilepsy. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2007;144(1):10–3.
94. Lü JJ, Zhang YH, Pan H, Chen YC, Liu XY, Jiang YW, et al. Case-control study and transmission/disequilibrium tests of the genes encoding GABRA5 and GABRA3 in a Chinese population affected by childhood absence epilepsy. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(10):1497–501.
95. Lv RJ, He JS, Fu YH, Shao XQ, Wu LW, Lu Q, et al. A polymorphism in CALHM1 is associated with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20(4):681–5.
96. Lv RJ, He JS, Fu YH, Zhang YQ, Shao XQ, Wu LW, et al. ASIC1a polymorphism is associated with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011;96(1–2):74–80.
97. Makoff A, Lai T, Barratt C, Valentin A, Moran N, Asherson P, et al. High-density SNP screen of sodium channel genes by haplotype tagging and DNA pooling for association with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):694–8.
98. Maleki M, Sayyah M, Kamgarpour F, Karimipoor M, Arab A, Rajabi A, et al. Association between ABCB1-T1236C polymorphism and drug-resistant epilepsy in Iranian female patients. *Iran Biomed J*. 2010;14(3):89–96.
99. Manivannan SN, Roovers J, Smal N, Myers CT, Turkdogan D, Roelens F, et al. De novo FZR1 loss-of-function variants cause developmental and epileptic encephalopathies. *Brain*. 2022 Nov;145(5):1684–97.
100. Manna I, Labate A, Borzi G, Mumoli L, Cavalli SM, Sturniolo M, et al. An SNP site in pri-miR-124, a brain expressed miRNA gene, no contribution to mesial temporal lobe epilepsy in an Italian sample. *Neurol Sci*. 2016;37(8):1335–9.
101. Manna I, Labate A, Mumoli L, Ferlazzo E, Aguglia U, Quattrone A, et al. No evidence for a role of the coding variant of the Toll-like receptor 4 gene in temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2013;22(9):791–3.
102. Manna I, Labate A, Mumoli L, Ferlazzo E, Aguglia U, Quattrone A, et al. Failure to confirm association of a polymorphism in KCNMB4 gene with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013;106(1–2):284–7.
103. Manna I, Labate A, Mumoli L, Pantusa M, Ferlazzo E, Aguglia U, et al. Relationship between genetic variant in pre-microRNA-146a and genetic predisposition to temporal lobe epilepsy: A case-control study. *Gene*. 2013;516(1):181–3.
104. Muhle Hiltrud H, von Spiczak S, Gaus V, Kara S, Helbig I, Hampe J, et al. Role of GRM4 in idiopathic generalized epilepsies analysed by genetic association and sequence analysis. *Epilepsy Res*. 2010 May;89(2–3):319–26.
105. Nabbout R, Baulac S, Desguerre I, Bahi-Buisson N, Chiron C, Ruberg M, et al. New locus for febrile seizures with absence epilepsy on 3p and a possible modifier gene on 18p. *Neurology*. 2007;68(17):1374–81.



106. Neubauer BA, Waldegger S, Heinzinger J, Hahn A, Kurlemann G, Fiedler B, et al. KCNQ2 and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes. *Neurology*. 2008;71(3):177–83.
107. Pal DK, Evgrafov O V., 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(2):261–70.
108. Parihar R, Mishra R, Singh SK, Jayalakshmi S, Mehndiratta MM, Ganesh S. Association of the GRM4 gene variants with juvenile myoclonic epilepsy in an Indian population. *J Genet*. 2014;93(1):193–7.
109. Prasad DKV, Shaheen U, Satyanarayana U, Prabha TS, Jyothy A, Munshi A. Association of GABRA6 1519 T>C (rs3219151) and Synapsin II (rs37733634) gene polymorphisms with the development of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2014;108(8):1267–73.
110. Salzmann A, Guipponi M, Lyons PJ, Fricker LD, Sapio M, Lambercy C, et al. Carboxypeptidase A6 gene (CPA6) mutations in a recessive familial form of febrile seizures and temporal lobe epilepsy and in sporadic temporal lobe epilepsy. *Hum Mutat*. 2012;33(1):124–35.
111. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, Dibbens LM, Turner SJ, Zielinski MA, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS+ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain*. 2007;130(1):100–9.
112. Shen N, Zhu X, Lin H, Li J, Li L, Niu F, et al. Role of BDNF Val66Met functional polymorphism in temporal lobe epilepsy. *Int J Neurosci*. 2016;126(5):436–41.
113. Shi XY, Wang G, Li T, Li Z, Leo P, Liu Z, et al. Identification of susceptibility variants to benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS) in Chinese Han population. *EBioMedicine*. 2020 Jul;57:102840.
114. Steffens M, Leu C, Ruppert AK, Zara F, Striano P, Robbiano A, et al. Genome-wide association analysis of genetic generalized epilepsies implicates susceptibility loci at 1q43, 2p16.1, 2q22.3 and 17q21.32. *Hum Mol Genet*. 2012 Dec;21(24):5359–72.
115. Suzuki T, Koike Y, Ashikawa K, Otomo N, Takahashi A, Aoi T, et al. Genome-wide association study of epilepsy in a Japanese population identified an associated region at chromosome 12q24. *Epilepsia*. 2021 Jun;62(6):1391–400.
116. Tao H, Zhao J, Zhou X, Ma Z, Chen Y, Sun F, et al. Promoter variants of the ADAM10 gene and their roles in temporal lobe epilepsy. *Front Neurol*. 2016;7(JUN).
117. Tao H, Zhou X, Chen J, Zhou H, Huang L, Cai Y, et al. Genetic Effects of the Schizophrenia-Related Gene DTNBP1 in Temporal Lobe Epilepsy. *Front Genet*. 2021;12.
118. Vijai J, Kapoor A, Ravishankar HM, Cherian PJ, Girija AS, Rajendran B, et al. Genetic association analysis of KCNQ3 and juvenile myoclonic epilepsy in a South Indian population. *Hum Genet*. 2003 Oct;113(5):461–3.
119. Von Spiczak S, Muhle H, Helbig I, De Kovel CGF, Hampe J, Gaus V, et al. Association study of TRPC4 as a Candidate gene for generalized epilepsy with photosensitivity. *NeuroMolecular Med*. 2010;12(3):292–9.
120. Wang S, Zhou L, He C, Wang D, Cai X, Yu Y, et al. The Association Between STX1B Polymorphisms and Treatment Response in Patients With Epilepsy. *Front Pharmacol*. 2021;12.
121. Yalçın Ö, Çağlayan SH, Saltık S, Çokar Ö, Ağan K, Dervent A, et al. A novel missense mutation (N258S) in the KCNQ2 gene in a Turkish family afflicted with benign familial neonatal convulsions (BFNC). *Turk J Pediatr*. 2007;49(4):385–9.
122. GeneCards: The Human Gene Database. SYN2 Gene | Synapsin II [Internet]. [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SYN2&keywords=synii#summaries>
123. Gui H, Li M, Sham PC, Baum L, Kwan P, Cherny SS. Genetic overlap between epilepsy and schizophrenia: Evidence from cross phenotype analysis in Hong Kong Chinese population. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(1):86–92.
124. GeneCards: The Human Gene Database. GRM4 Gene | GRM4 Protein [Internet]. [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GRM4&keywords=grm4>
125. GeneCards: The Human Gene Database. BRD2 Gene | BRD2 Protein [Internet]. [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BRD2&keywords=brd2>
126. GeneCards: The Human Gene Database. APOE Gene | APOE Protein [Internet]. [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APOE&keywords=apoe>
127. Li SX, Liu YY, Wang QB. ABCB1 Gene C3435T Polymorphism and Drug Resistance in Epilepsy: Evidence Based on 8604 Subjects. *Med Sci Monit*. 2015;21:861.
128. Salih KS, Hamdan FB, Al-Mayah QS, Al-Mahdawi AM. Association of ABCB1 gene polymorphism (C1236T and C3435T) with refractory epilepsy in Iraqi patients. *Mol Biol Rep*. 2020;47(6):4245–54.
129. Maqbool H, Saleem T, Sheikh N, Asmatullah, Mukhtar M, Javed I, et al. Polymorphism in drug transporter gene ABCB1 is associated with drug resistance in Pakistani epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2021;178:106814.

## ANEXO I. Estudios incluidos en la revisión

**Tabla 3: Listado y características de los estudios incluidos en la revisión.**

<b>Artículo</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Condición estudiada</b>
<b>Al-Eitan et al., 2020 (53)</b>	CC	SE, R
<b>Al-Eitan et al., 2019 (54)</b>	CC	SE, R
<b>Al-Eitan et al., 2018 (55)</b>	CC	SE, R
<b>Al-Eitan et al., 2019 (56)</b>	CC	SE, R
<b>Baykan et al., 2004 (57)</b>	F	SE
<b>Brinciotti et al., 2019 (58)</b>	F	SE
<b>Buono et al., 2004 (59)</b>	CC	SE, R
<b>Buono et al., 2021 (60)</b>	CC	SE
<b>Cavalleri et al., 2007 (61)</b>	CC	SE
<b>Cavalleri et al., 2007 (62)</b>	CC	SE
<b>Chahine et al., 2013 (63)</b>	F	SE
<b>Chaves et al., 2020 (64)</b>	CC	SE
<b>Chioza et al., 2009 (65)</b>	F	SE
<b>Diani et al., 2008 (66)</b>	F	SE
<b>Everett et al., 2007 (67)</b>	F	SE
<b>Fu et al., 2010 (68)</b>	CC	SE
<b>Goldberg-Stern et al., 2009 (69)</b>	F	SE
<b>Gu et al., 2002 (70)</b>	F	SE
<b>Guipponi et al., 2014 (71)</b>	F	SE
<b>Haerian et al., 2012 (72)</b>	CC	R
<b>Heavin et al., 2019 (73)</b>	CC	R
<b>Helbig et al., 2009 (74)</b>	CC	SE
<b>Hempelmann et al., 2007 (75)</b>	CC	SE
<b>Heron et al., 2021 (76)</b>	O	SE
<b>Hung et al., 2007 (77)</b>	CC	R
<b>Jähn et al., 2014 (78)</b>	CC	SE
<b>Kahle et al., 2014 (79)</b>	CC	SE
<b>Kasperavičiūte et al., 2010 (80)</b>	CC	SE
<b>Kim et al., 2011 (81)</b>	CC	R
<b>Kinirons et al., 2006 (82)</b>	CC	SE
<b>Lakhan et al., 2010 (83)</b>	CC	SE, R
<b>Lal et al., 2015 (84)</b>	CC	SE
<b>Layouni et al., 2010 (85)</b>	F	SE
<b>Lenzen et al., 2005 (86)</b>	CC	SE
<b>Lenzen et al., 2005 (87)</b>	CC	SE
<b>Lenzen et al., 2005 (88)</b>	CC	SE
<b>Leschziner et al., 2011 (89)</b>	F	SE
<b>Li et al., 2012 (90)</b>	CC	SE

<b>Li et al., 2014</b> (91)	CC	SE
<b>Li et al. 2016</b> (92)	CC	SE
<b>Lorenz et al., 2007</b> (93)	CC	SE
<b>Lü et al. 2004</b> (94)	F	SE
<b>Lv et al., 2011</b> (95)	CC	SE
<b>Lv et al., 2011</b> (96)	CC	SE
<b>Makoff et al., 2010</b> (97)	CC	SE
<b>Maleki et al., 2010</b> (98)	CC	R
<b>Manivannan et al., 2022</b> (99)	CC, F	SE
<b>Manna et al., 2016</b> (100)	CC	SE
<b>Manna et al., 2013</b> (101)	CC	SE
<b>Manna et al., 2013</b> (102)	CC	SE
<b>Manna et al., 2013</b> (103)	CC	SE, R
<b>Muhle Hiltrud et al., 2010</b> (104)	CC	SE
<b>Nabbout et al., 2007</b> (105)	F	SE
<b>Neubauer et al., 2008</b> (106)	CC, F	SE
<b>Pal et al., 2003</b> (107)	F	SE
<b>Parihar et al., 2014</b> (108)	CC, F	SE
<b>Prasad et al., 2014</b> (109)	CC	SE
<b>Salzmann et al., 2012</b> (110)	CC, F	SE
<b>Scheffer et. al 2007</b> (111)	CC	SE
<b>Shen et al., 2016</b> (112)	CC	SE
<b>Shi et al., 2020</b> (113)	CC	SE
<b>Steffens et al., 2012</b> (114)	CC	SE
<b>Suzuki et al., 2021</b> (115)	CC	SE
<b>Tao et al., 2016</b> (116)	CC	SE, R
<b>Tao et al., 2021</b> (117)	CC	SE
<b>Vijai et al., 2003</b> (118)	F	SE
<b>Von Spiczak et al., 2010</b> (119)	CC	SE
<b>Wang et al., 2021</b> (120)	CC	SE, R
<b>Yalçın et al., 2007</b> (121)	F	SE

*Nota.* Se muestra en esta tabla la lista de estudios incluidos en la revisión ordenados alfabéticamente. CC = caso-control; F = familiar; O = otro SE = susceptibilidad a padecer epilepsia; R = resistencia al tratamiento con fármacos antiepilépticos.

## ANEXO II. Genes extraídos de los estudios de asociación a epilepsia o DRE

**Tabla 4: Lista de genes asociados a susceptibilidad a epilepsia o resistencia al tratamiento con AEDs.**

<b>Gen</b>	<b>Proteína codificada</b>
<i>ABCB1</i>	<i>ATP binding cassette subfamily B member 1</i>
<i>ABCC2</i>	<i>ATP binding cassette subfamily C member 2</i>
<i>ADAM10</i>	<i>ADAM metallopeptidase domain 10</i>
<i>ALDH5A1</i>	<i>aldehyde dehydrogenase 5 family member A1</i>
<i>APOE</i>	<i>apolipoprotein E</i>
<i>ASIC1</i>	<i>acid sensing ion channel subunit 1</i>
<i>BDNF</i>	<i>brain derived neurotrophic factor</i>
<i>BRD2</i>	<i>bromodomain containing 2</i>
<i>CACNG3</i>	<i>calcium voltage-gated channel auxiliary subunit gamma 3</i>
<i>CACNG5</i>	<i>calcium voltage-gated channel auxiliary subunit gamma 5</i>
<i>CALHM1</i>	<i>calcium homeostasis modulator 1</i>
<i>CHRM3</i>	<i>cholinergic receptor muscarinic 3</i>
<i>CHRNA3</i>	<i>cholinergic receptor nicotinic alpha 3 subunit</i>
<i>CHRNA5</i>	<i>cholinergic receptor nicotinic alpha 5 subunit</i>
<i>CHRNB4</i>	<i>cholinergic receptor nicotinic beta 4 subunit</i>
<i>CPA6</i>	<i>carboxypeptidase A6</i>
<i>CUX2</i>	<i>cut like homeobox 2</i>
<i>DTNBPI</i>	<i>dystrobrevin binding protein 1</i>
<i>FAM131B</i>	<i>family with sequence similarity 131 member B</i>
<i>FZRI</i>	<i>fizzy and cell division cycle 20 related 1</i>
<i>GABRA1</i>	<i>gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit alpha1</i>
<i>GABRA5</i>	<i>gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit alpha5</i>
<i>GABRA6</i>	<i>gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit alpha6</i>
<i>GABRB3</i>	<i>gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit beta3</i>
<i>GABRR2</i>	<i>gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit rho2</i>
<i>GAL</i>	<i>galanin and GMAP prepropeptide</i>
<i>GPLD1</i>	<i>glycosylphosphatidylinositol specific phospholipase D1</i>
<i>GRM4</i>	<i>glutamate metabotropic receptor 4</i>
<i>KALRN</i>	<i>kalirin RhoGEF kinase</i>
<i>KCNA2</i>	<i>potassium voltage-gated channel subfamily A member 2</i>
<i>KCNAB1</i>	<i>potassium voltage-gated channel subfamily A regulatory beta subunit 1</i>
<i>KCNJ10</i>	<i>potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 10</i>
<i>KCNMB3</i>	<i>potassium calcium-activated channel subfamily M regulatory beta subunit 3</i>
<i>KCNMB4</i>	<i>potassium calcium-activated channel subfamily M regulatory beta subunit 4</i>
<i>KCNQ2</i>	<i>potassium voltage-gated channel subfamily Q member 2</i>
<i>KCNQ3</i>	<i>potassium voltage-gated channel subfamily Q member 3</i>
<i>LGII</i>	<i>leucine rich glioma inactivated 1</i>
<i>MTHFR</i>	<i>methylenetetrahydrofolate reductase</i>
<i>PADI4</i>	<i>peptidyl arginine deiminase 4</i>
<i>PNPO</i>	<i>pyridoxamine 5'-phosphate oxidase</i>
<i>RBFOX1</i>	<i>RNA binding fox-1 homolog 1</i>
<i>RPH3A</i>	<i>rabphilin 3A</i>
<i>SCN1B</i>	<i>sodium voltage-gated channel beta subunit 1</i>
<i>SCN2A</i>	<i>sodium voltage-gated channel alpha subunit 2</i>
<i>SLC12A5</i>	<i>solute carrier family 12 member 5</i>
<i>SLC1A1</i>	<i>solute carrier family 1 member 1</i>

<b>SLC32A1</b>	<i>solute carrier family 32 member 1</i>
<b>SLC6A11</b>	<i>solute carrier family 6 member 11</i>
<b>SLC6A4</b>	<i>solute carrier family 6 member 4</i>
<b>STX1B</b>	<i>syntaxin 1B</i>
<b>SYN2</b>	<i>synapsin II</i>
<b>TLR4</b>	<i>toll like receptor 4</i>
<b>TRAK1</b>	<i>trafficking kinesin protein 1</i>
<b>TRMT44</b>	<i>tRNA methyltransferase 44 homolog</i>
<b>TRPC4</b>	<i>transient receptor potential cation channel subfamily C member 4</i>
<b>VRK2</b>	<i>VRK serine/threonine kinase 2</i>
<b>ZEB2</b>	<i>zinc finger E-box binding homeobox 2</i>

*Nota.* Nombre de la proteína codificada por cada gen obtenido de la base de datos DAVID.

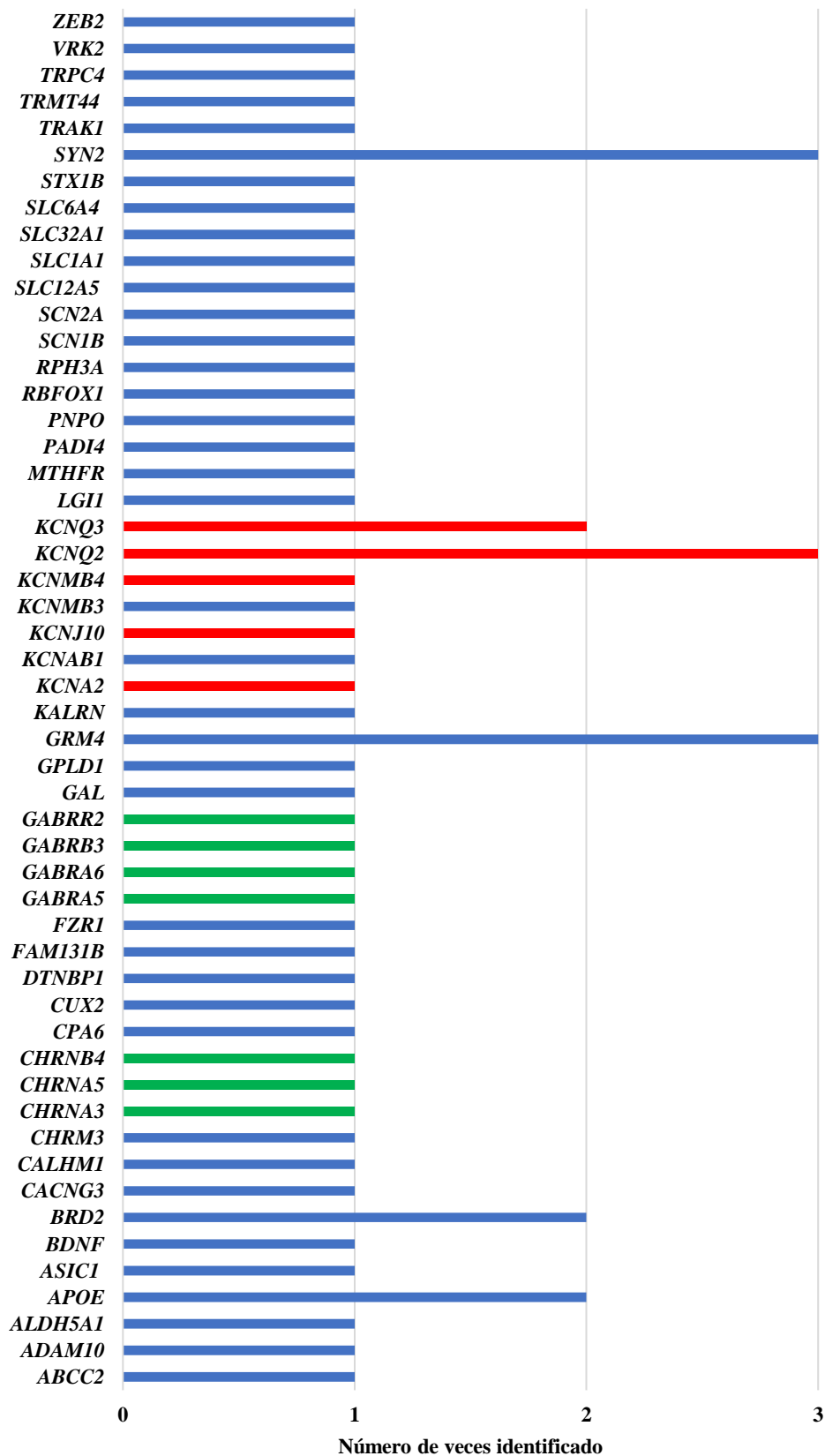
### ANEXO III. Enfermedades vinculadas por la OMIM a algunos genes identificados

**Tabla 5: Lista de genes con sus enfermedades asociadas según la OMIM.**

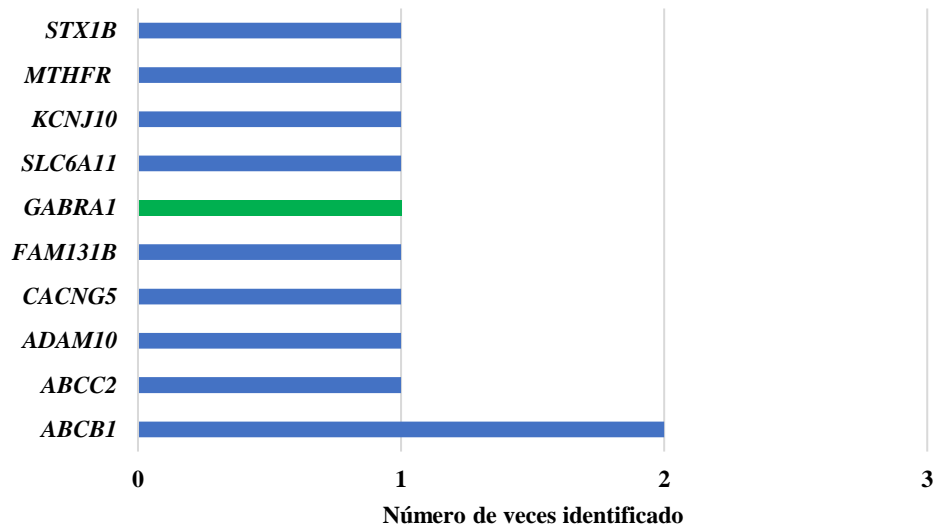
<b>Gen</b>	<b>Enfermedades asociadas</b>
<b>ABCB1</b>	120080~Colchicine resistance, 612244~Inflammatory bowel disease 13
<b>ABCC2</b>	237500~Dubin-Johnson syndrome
<b>ADAM10</b>	615537~Reticulate acropigmentation of Kitamura, 615590~Susceptibility to Alzheimer disease 18
<b>ALDH5A1</b>	271980~Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency
<b>APOE</b>	104310~Alzheimer disease 2, 269600~Sea-blue histiocyte disease, 603075~Age-related macular degeneration, 607822~Protection against Alzheimer disease due to APOE3-Christchurch, 611771~Lipoprotein glomerulopathy, 617347~ Severe susceptibility to coronary artery disease, 617347~Hyperlipoproteinemia type III
<b>CHRM3</b>	100100~Prune belly syndrome
<b>CHRNA3</b>	191800~Autonomic bladder dysfunction with impaired pupillary reflex and secondary CAKUT, 612052~Lung cancer susceptibility 2
<b>CHRNA5</b>	612052~Lung cancer susceptibility 2, 612052~Susceptibility to nicotine dependence
<b>CPA6</b>	614417~Familial temporal lobe epilepsy 5, 614418~Familial febrile seizures 11
<b>CUX2</b>	618141~Developmental and epileptic encephalopathy 67
<b>DTNBPI</b>	614076~Hermansky-Pudlak syndrome 7
<b>GABRA1</b>	611136~Susceptibility to childhood absence epilepsy 4, 611136~Susceptibility to juvenile myoclonic epilepsy 5, 615744~Developmental and epileptic encephalopathy 19
<b>GABRA5</b>	618559~Developmental and epileptic encephalopathy 79
<b>GABRB3</b>	612269~Susceptibility to childhood absence epilepsy 5, 617113~Developmental and epileptic encephalopathy 43
<b>GAL</b>	616461~Familial temporal lobe epilepsy 8
<b>KCNA2</b>	616366~Developmental and epileptic encephalopathy 32
<b>KCNJ10</b>	600791~Digenic enlarged vestibular aqueduct, 612780~SESAME syndrome
<b>KCNQ2</b>	121200~Myokymia, 121200~Benign neonatal Seizures 1, 613720~Developmental and epileptic encephalopathy 7
<b>KCNQ3</b>	121201~Benign neonatal seizures 2
<b>LGII</b>	600512~Familial temporal lobe epilepsy 1
<b>MTHFR</b>	181500~Susceptibility to schizophrenia, 188050~Susceptibility to Thromboembolism, 236250~Homocystinuria due to MTHFR deficiency, 601634~Susceptibility to neural tube defects
<b>PNPO</b>	610090~Pyridoxamine 5'-phosphate oxidase deficiency
<b>SCN1B</b>	604233~Generalized epilepsy with febrile seizures plus type 1, 612838~Brugada syndrome 5, 612838~Nonspecific Cardiac conduction defect, 615377~Familial atrial fibrillation 13, 617350~Developmental and epileptic encephalopathy 52
<b>SCN2A</b>	607745~Benign familial infantile seizures 3, 613721~Developmental and epileptic encephalopathy 11, 618924~Episodic ataxia type 9
<b>SLC12A5</b>	616645~Developmental and epileptic encephalopathy 34, 616685~Susceptibility to idiopathic generalized epilepsy 14
<b>SLC1A1</b>	222730~Dicarboxylic aminoaciduria, 615232~Schizophrenia susceptibility 18
<b>SLC6A4</b>	164230~Obsessive-compulsive disorder, 607834~Anxiety-related personality traits
<b>STX1B</b>	616172~Generalized epilepsy with febrile seizures plus type 9
<b>SYN2</b>	181500~Susceptibility to Schizophrenia
<b>TRAK1</b>	618201~Developmental and epileptic encephalopathy 68
<b>ZEB2</b>	235730~Mowat-Wilson syndrome

*Nota.* Se indican algunas de las enfermedades que han sido vinculadas a alteraciones en cada uno de los genes según la OMIM (<https://www.omim.org/>).

**ANEXO IV. Frecuencia de aparición de cada gen en el total de estudios revisados**



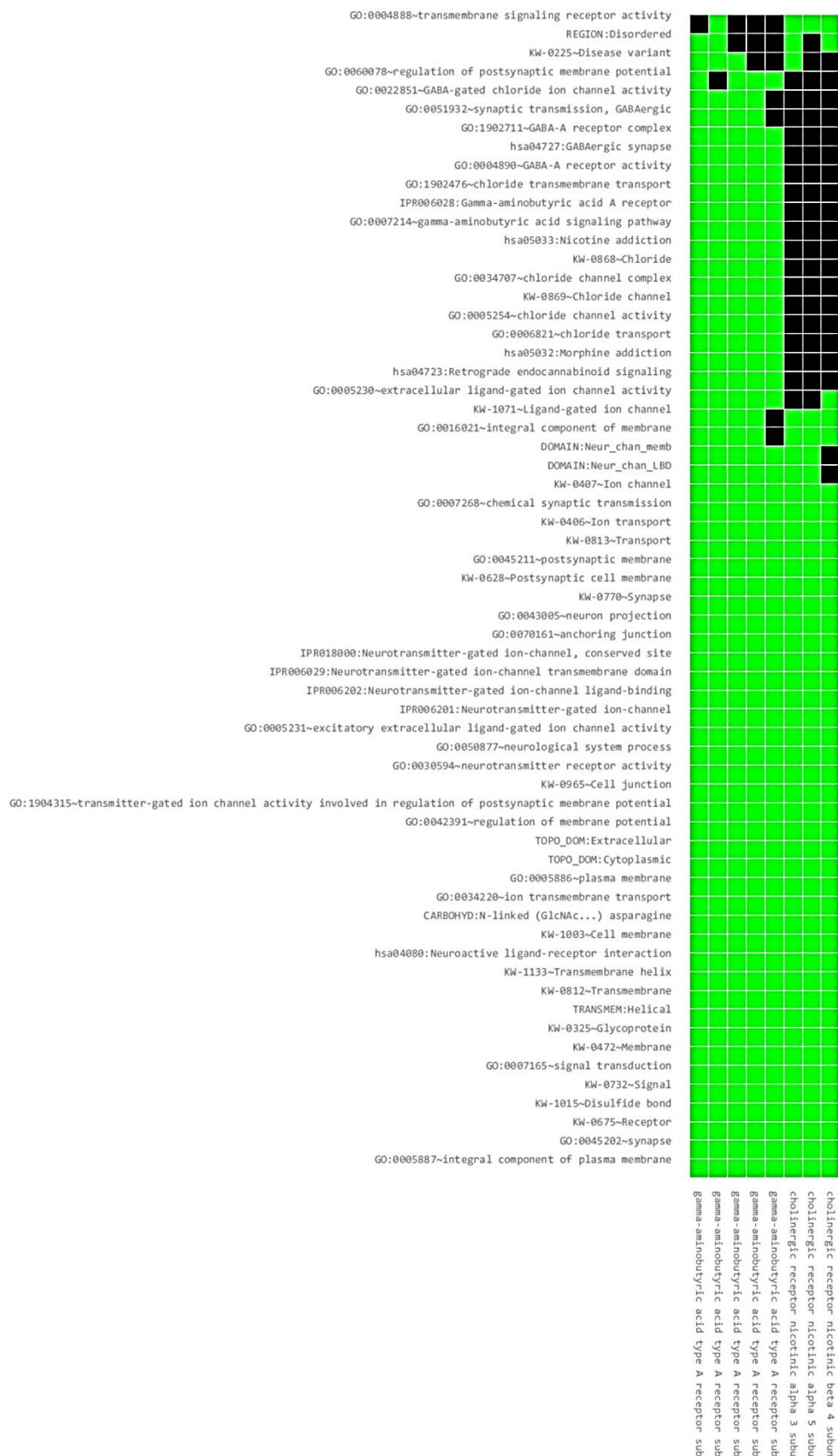
**Figura 5:** Gráfica indicativa del número de veces que ha sido identificado cada gen en el conjunto de estudios revisados sobre susceptibilidad a padecer epilepsia. En color verde se indican los genes agrupados en un primer clúster y en rojo los agrupados en un segundo clúster por la herramienta de agrupación funcional DAVID.



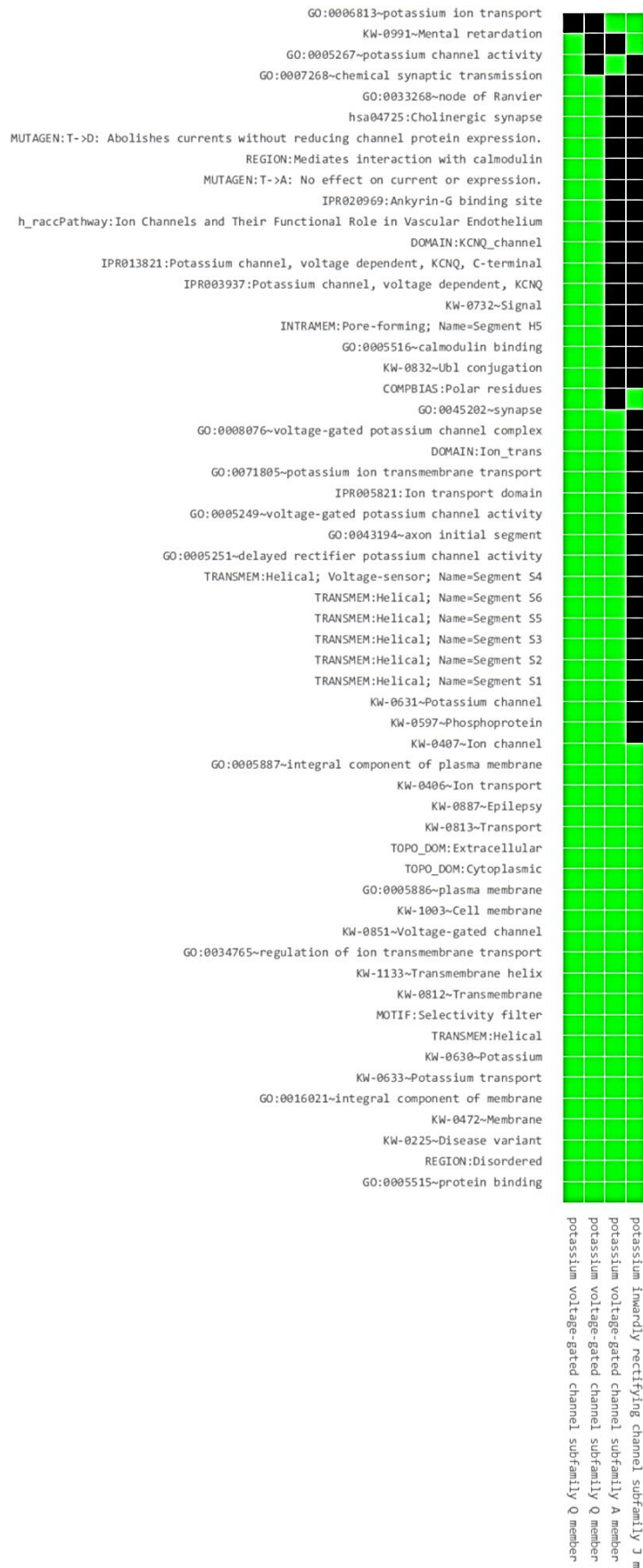
**Figura 6:** Gráfica indicativa del número de veces que ha sido identificado cada gen en el conjunto de estudios revisados sobre predisposición a desarrollar resistencia frente al tratamiento con AEDs. En color verde se indica el gen *GABRA1*, agrupado en un clúster por la herramienta de agrupación funcional DAVID.



## ANEXO V. Agrupación funcional de algunos genes identificados



**Figura 7: Proteínas codificadas por los genes agrupados funcionalmente en el primer clúster (verde en Anexo IV).** En verde las descripciones positivas para ese gen, en negro las negativas. En el eje X, de izquierda a derecha, los genes *GABRA5*, *GABRB3*, *GABRA1*, *GABRA6*, *GABRR2*, *CHRNA3*, *CHRNA5* y *CHRNB4*.



**Figura 8: Proteínas codificadas por los genes agrupados funcionalmente en el segundo clúster (rojo en Anexo IV).** En verde las descripciones positivas para ese gen, en negro las negativas. En el eje X, de izquierda a derecha, los genes *KCNQ2*, *KCNQ3*, *KCNA2* y *KCNJ10*.