

Revisión

Canalopatías: un nuevo concepto en la etiología de las epilepsias

J.L. HERRANZ

Profesor Titular de Pediatría. Universidad de Cantabria. Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario M. Valdecilla. Santander

RESUMEN

Hasta hace pocos años, las epilepsias se clasificaban en idiopáticas, criptogénicas y sintomáticas atendiendo, respectivamente, a su carácter presuntamente genético, al desconocimiento de su etiología o a su ligazón con una causa demostrada. En los últimos años se han demostrado entre las primeras que algunas mutaciones en las secuencias de los aminoácidos que conforman los canales iónicos constituyen el sustrato de diversos síndromes epilépticos. Estos descubrimientos subrayan el carácter genético de algunos síndromes epilépticos, al mismo tiempo que están siendo aprovechados para el desarrollo de fármacos cuyo efecto antiepiléptico deriva de las acciones que ejercen a nivel de los canales iónicos.

Palabras clave: Canalopatías; Canales iónicos; Epilepsia; Antiepilépticos.

ABSTRACT

Until a few years ago, epilepsies were classified in idiopathic, cryptogenic and symptomatic, in relationship, respectively, with their presumably genetic character, to the lack of knowledge of their etiology or to the link with a demonstrated cause. In recent years, it has been demonstrated among the former that some mutations in the amino

acid sequences that conform the ionic channels constitute the substrate of several epileptic syndromes. These discoveries stress the genetic characteristic of some epileptic syndromes and are simultaneously being used for the development of drugs whose anti-epileptic effect arises from the actions that they have in the ionic channels.

Key words. Channolopathies; Ionic channels; Epileps; Antiepileptics.

INTRODUCCIÓN

Después de orientarse la investigación en la epilepsia de manera preferente hacia los neurotransmisores, durante los últimos años se está conociendo cada vez más sobre la función de los canales iónicos, al haberse podido identificar mutaciones de los aminoácidos que constituyen las proteínas de los canales iónicos, mutaciones que constituyen el sustrato de diversas epilepsias. Estos hallazgos son de extraordinario interés, porque van a influir de una manera sustancial en el conocimiento y en la clasificación de las epilepsias, modificándose la diferenciación clásica entre epilepsias generalizadas y focales por la de epilepsias idiopáticas y adquiridas. Además, los conocimientos sobre canales iónicos van a abrir nuevas perspectivas para un tratamiento más específico de las epilepsias, así como para efectuar un consejo genético e incluso para llevar a cabo una terapia génica⁽¹⁾.

Correspondencia: Prof. J.L. Herranz. Neuropediatría. Hospital Universitario Valdecilla. Santander

Correo electrónico: pedhfj@humv.es

Recibido: Octubre 2001. *Aceptado:* Noviembre 2001

Los **canales iónicos** son una clase heterogénea de complejos proteicos, responsables de la generación y de la mediación de señales entre las membranas celulares excitables. Se denominan en función de la permeabilidad y selectividad para los iones (canales de Na⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, K⁺) y responden a cambios en el potencial de membrana, a ligandos extracelulares o a segundos mensajeros (Tabla I)^(2,3).

Los canales iónicos tienen un papel fundamental en la epilepsia. Las **canalopatías**, es decir, las mutaciones en la estructura y en la función de los canales iónicos, pueden ser causa o sustrato, tanto de las epilepsias idiopáticas como de las adquiridas, aunque actualmente sólo se han podido confirmar en 3 síndromes epilépticos: convulsiones neonatales familiares benignas, epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus, epilepsia frontal nocturna autosómica dominante⁽⁴⁾. La incidencia de estos síndrome epilépticos es muy escasa, aunque probablemente no se han identificado en muchos casos por desconocimiento de su existencia. Por otra parte, los canales iónicos tienen un papel relevante en la sincronización y en la propagación de las descargas que producen las crisis, independientemente de las causas que las provoquen⁽³⁾.

El término "canalopatía" fue utilizado, por vez primera, por Hoffman en 1995⁽⁵⁾, al estudiar enfermedades musculares con sintomatología paroxística, como la paramiotonía periódica y las mionías. Las canalopatías están implicadas en entidades clínicas muy variadas, como las miopatías hereditarias, las ataxias episódicas, la epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, el síndrome del QT largo y la migraña hemipléjica familiar, teniendo como denominador común el carácter paroxístico, episódico e impredecible de sus síntomas, que emergen de una situación basal intercrisis aparentemente normal^(2,3,6).

No sabe por qué una mutación en un canal iónico produce la sintomatología clínica, pero los estudios experimentales con ratones transgénicos en los que se ha mutado un único gen señalan que el fenotipo no puede reproducirse exactamente, lo que orienta a la intervención de otros genes. Por otra parte, distintas mutaciones de una de las proteínas de un canal o de diferentes canales pueden dar lugar al mismo fenotipo, lo que subraya la heterogeneidad de estos cuadros clínicos^(2,3,6,7). A continuación se refieren las principales mutaciones de los canales iónicos y las entidades clínicas condicionadas por las mismas, con especial énfasis en las canalopatías epilépticas.

TABLA I. TIPOS DE CANALES IÓNICOS

-
1. **Canales iónicos dependientes de voltaje**, que responden a cambios en el potencial de membrana:
 - Canal de Ca⁺⁺ dependiente de voltaje
 - Canal de Na⁺ dependiente de voltaje
 - Canal de K⁺ dependiente de voltaje
 2. **Canales iónicos relacionados con ligandos extracelulares**:
 - Con el receptor nicotínico colinérgico: canal de Na⁺
 - Con receptores gabaérgicos: canal de Cl⁻ del receptor GABA-A
 - Con receptores glutamérgicos: canal de Na⁺ del receptor AMPA, canal de Na⁺ del receptor KA, canal de Ca⁺⁺ del receptor NMDA
 3. **Canales iónicos ligados a segundos mensajeros**:
 - Canal de Ca⁺⁺ ligado a inositol.trifosfato
 - Canal de K⁺ del receptor GABA-B ligado a proteínas G
-

CANAL DE CALCIO DEPENDIENTE DE VOLTAJE

Su activación induce el aumento de Ca⁺⁺ intracelular y la disminución de Ca⁺⁺ extracelular. La entrada de Ca⁺⁺ en las neuronas presinápticas facilita la liberación de neurotransmisores, mientras que a nivel postsináptico produce la despolarización mantenida. Se han descrito al menos 5 tipos de canales de Ca⁺⁺: L, N, T, P y Q, que se diferencian por su conductancia, por la duración de la corriente y por la velocidad de inactivación. Están formados por subunidades α_1 , α_2 , β , γ y δ , teniendo la subunidad α_1 4 dominios que se cierran sobre sí mismos para formar el canal. Cada dominio tiene 6 segmentos transmembrana y el cuarto dominio es el que tiene el sensor de voltaje, constandingo de las isoformas A, B, C, D, E y S^(2,3).

La isoforma S de la subunidad α_1 se localiza en el gen CACLN1A3 del locus 1q31-32, que se expresa en los músculos, y sus mutaciones condicionan la **parálisis periódica hipokaliémica** –sustitución de arginina por histidina o por glicina– y la **hipertermia maligna** –sustitución de histidina por arginina–. La isoforma A de esta misma subunidad, localizada en el gen CACLN1A4 del locus 19p13.1, se expresa en córtex, cerebelo e hipotálamo, y sus mutaciones son responsables de la migraña hemipléjica familiar –sustitución

de arginina por glutamina-, de la ataxia episódica tipo 2 -rotura de la proteína- y de la ataxia espinocerebelosa tipo 6 -exceso de glutamina^(2,3).

CANAL DE SODIO DEPENDIENTE DEL VOLTAJE

Produce potenciales de acción en respuesta a la despolarización parcial de la membrana y es el lugar de acción de la mayor parte de los antiepilépticos que, al inhibir este canal, estabilizan la membrana⁽³⁾. Está formado por una subunidad α , una subunidad β_1 y una subunidad β_2 . La subunidad α tiene 4 dominios que conforman el poro de Na^+ . Cada dominio está formado por 6 segmentos transmembrana, de los cuales el cuarto segmento actúa como sensor de voltaje, y los segmentos 5 y 6 de los 4 dominios forman el poro del canal⁽²⁾.

La subunidad α_4 se localiza en el gen SCN4A del locus 17q23-q25, que se expresa en el músculo esquelético (Tabla II), y sus mutaciones son responsables de la **parálisis periódica hiperpotasémica**, de la **paramiotonía congénita** y de la **miotonía agravada por potasio**⁽³⁾.

En las subunidades α_1 -localizada en el gen SCN1A del locus 2q24- y β_1 -localizada en el gen SCN1B del locus 19q13.1- se han objetivado mutaciones que son el sustrato de la **epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus** (Tabla II), concretamente en el gen SCN1A se han descrito las sustituciones Asp188Val, Val1353Leu, Iso1656Met, señalándose recientemente mutaciones combinadas de SCN1A y de SCN1B en el 17% de las personas con esta entidad epiléptica⁽⁸⁻¹²⁾.

La epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus fue descrita por Scheffer y Berkovic en 1997⁽¹³⁾, al detectar una concentración singular de convulsiones febriles y de epilepsias generalizadas en 25 personas de 4 generaciones de una misma familia originaria del Reino Unido, considerando con convulsiones febriles plus (FS+) a los individuos con convulsiones febriles acaecidas fuera de la edad habitual de las mismas, es decir, antes de los 3 meses y después de los 6 años de edad, o que habían padecido también convulsiones afebriles tónico-clónicas generalizadas. Describieron varios fenotipos: FS+ y ausencias, FS+ y crisis mioclónicas, FS+ y crisis atónicas, en pacientes con ausencias, mioclonías y crisis atónicas, respectivamente, asociadas a FS+. La descripción de esta heterogénea entidad clínica fue completada por el mismo grupo en 1999⁽¹⁴⁾, al reunir a 63

TABLA II. GENES EN LOS CANALES DE SODIO DEPENDIENTES DEL VOLTAJE

Gen	Subunidad	Locus	Expresión
SCN1A*	Alfa-1	2q24	Cerebro y médula
SCN2A	Alfa-2	2q23-q24.3	Cerebro y médula
SCN3A	Alfa-3	2q24-q31	Cerebro y médula
SCN4A***	Alfa-4	17q23-q25	Músculo
SCN5A	Alfa-5	3p21	Corazón
SCN6A	Alfa-6	2q21-q23	Corazón y útero
SCN7A	Alfa-7		Glia
SCN8A	Alfa-8	12q13	Cerebro y médula
SCN1B**	Beta-1	19q13.1	Cerebro

* Mutaciones del gen condicionan la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus tipo 2 (GEFS2).

** Mutaciones del gen condicionan la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus tipo 1 (GEFS1).

*** Mutaciones del gen del canal de Na^+ del músculo condicionan la parálisis periódica hiperpotasémica, la paramiotonía congénita y la miotonía agravada por potasio.

individuos de 9 familias, con lo que pudieron deducir para este síndrome epiléptico una herencia autosómica dominante con aproximadamente 60% de penetrancia.

CANAL DE POTASIO DEPENDIENTE DE VOLTAJE

Participa en la repolarización y en la hiperpolarización de la membrana y sus alteraciones pueden inducir una hiperexcitabilidad que facilita las crisis epilépticas⁽³⁾. Se han descrito más de 20 canales de K^+ , que se agrupan en 4 superfamilias. La superfamilia S4 incluye los canales de K^+ dependientes de voltaje y los activados por Ca^{++} , y tiene una subunidad α con 6 dominios transmembrana⁽²⁾. El cuarto de esos dominios es el que actúa como sensor de voltaje. El poro de canal de K^+ se forma mediante la unión de 4 subunidades. Mutaciones en los genes KCNA1 (locus 12p13) conducen a la **ataxia episódica tipo 1, con o sin miokimia**⁽²⁾ (Tabla III).

La subunidad del canal de K^+ dependiente del voltaje tipo shaker se localiza en los genes KCNQ1 (locus 11p15.5), KCNQ2 (locus 20q13.3), KCNQ3 (locus 8q24) y KCNQ4 (locus 1p34). Las mutaciones en el gen KCNQ1 producen un canal de K^+ inoperante, que da lugar al **síndrome QT**

TABLA III. CANALOPATÍAS EN LOS CANALES DE POTASIO DEPENDIENTES DEL VOLTAJE

Gen	Locus	Expresión	Enfermedad
KCNA1	12p13	Cerebro	Ataxia episódica tipo 1 (con o sin miokimia)
KCNQ1	11p15.5	Corazón, páncreas, pulmón, oído	Síndrome QT largo tipo 1
KCNQ2	20q13.3	Cerebro	Convulsiones neonatales familiares benignas tipo 1 (BFNC1)
KCNQ3*	8q24	Cerebro	Convulsiones neonatales familiares benignas tipo 2 (BFNC2)
KCNQ4	1p34	Oído	Sordera progresiva

* Una mutación del gen *KCNQ3* podría ser el sustrato de epilepsias idiopáticas con ausencias y convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

largo tipo 1, que puede condicionar arritmias ventriculares, síncope y muerte súbita⁽²⁾. Las mutaciones en el gen *KCNQ4*, que se expresa en el oído, condicionan un síndrome de **sordera progresiva**⁽²⁾ (Tabla III).

Mutaciones en el gen *KCNQ2* producen las **convulsiones neonatales familiares benignas tipo 1** (BFNC1), habiéndose identificado la sustitución de cisteína por treonina –Cis686Tre– en una familia italiana con este síndrome epiléptico⁽¹⁵⁾. Mutaciones en el gen *KCNQ3* producen las **convulsiones neonatales familiares benignas tipo 2** (BFNC2), habiéndose identificado las sustituciones Gli263Val en una familia mejicana⁽¹⁶⁾ y Cis925Tre en una familia japonesa (17) (Tabla III). Una mutación del gen *KCNQ3* podría ser también el sustrato de **epilepsias generalizadas idiopáticas con ausencias y convulsiones tónico-clónicas generalizadas**⁽¹⁾ (Tabla III).

Las convulsiones neonatales familiares benignas fueron descritas clínicamente por Rett y Teubel en 1964⁽¹⁸⁾, pero hasta 1989 no se identificó la responsabilidad del cromosoma 20q⁽¹⁹⁾, objetivándose en 1991 el segundo gen de la enfermedad en el cromosoma 8⁽²⁰⁾ y describiéndose posteriormente otras familias sin ligazón a ninguno de los dos cromosomas, lo que subraya la heterogeneidad genética del síndrome, que tuvimos la oportunidad de identificar personalmente en 1979, en 13 miembros de 5 generaciones de una familia cántabra⁽²¹⁾.

La sintomatología comienza entre los días 2º y 4º de vida, en el 43% de casos durante el tercer día, aunque se han referido casos de comienzo intrauterino y pacientes con inicio al mes de vida, que eran con frecuencia recién nacidos pretérmino.

Las crisis son análogas a las objetivadas habitualmente durante el período neonatal: crisis tónicas, apneas, gritos, síntomas oculares –mirada fija, parpadeos, nistagmo, desviación ocular–, clonías, ocurriendo 3 a 6 veces al día, con una duración de segundos a máximo 1-2 minutos, sin sintomatología post-crítica⁽²²⁻²⁴⁾. Las crisis ocurren en vigilia y durante el sueño y suelen desaparecer durante las 6 primeras semanas en el 68% de casos, y en las primeras 15 semanas en el resto.

El EEG objetiva alteraciones críticas de tipo generalizado, en forma de aplanamiento bilateral simétrico o asimétrico, seguido de paroxismos generalizados⁽²⁵⁾, aunque también se han referido alteraciones focales con o sin generalización secundaria^(26,27), que sustentan la polémica de si este síndrome epiléptico debe clasificarse entre los generalizados o los focales.

La evolución de los pacientes es buena, siendo niños con normalidad en su desarrollo psicomotor. Sin embargo, el 16% padecen posteriormente otros tipos de epilepsia, en forma de crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis reflejas a diversos tipos de factores desencadenantes. La benignidad del cuadro clínico desaconseja el tratamiento farmacológico.

CANAL DE SODIO DEL RECEPTOR COLINÉRGICO NICOTÍNICO

La transmisión sináptica colinérgica se realiza mediante dos tipos de receptores, que se denominan en función de sus respectivos agonistas: receptor nicotínico y receptor mus-

carínico. Los receptores nicotínicos tienen un papel modulador y generan un potencial local que, cuando es de suficiente intensidad, desencadena la apertura de los canales de Na⁺ dependientes del voltaje. Tienen una parte extracelular que reconoce al ligando, una parte transmembrana que constituye el poro y una parte intracelular con el lugar de fosforilación que enlaza con la célula^(2,3).

Se han identificado 9 subunidades α , cuatro β , 1 γ , 1 δ , y 1 ϵ . El canal está formado por 5 subunidades (Fig. 1) por ejemplo 2 subunidades α + 1 β + 1 γ + 1 δ , pero pueden variar el tipo de subunidades y su ubicación, lo que permite muy variadas configuraciones. La acetilcolina se fija a la subunidad α . Cada subunidad tiene 4 segmentos M1, M2, M3 y M4. Los segmentos M2 de las 5 subunidades forman el poro del canal^(2,3) (Fig. 1).

Han sido descritos los genes de 5 subunidades α (α_2 , α_3 , α_4 , α_5 y α_7) y los de 3 subunidades β (β_2 , β_3 y β_4). La subunidad α_7 , a diferencia de las otras, facilita la permeabilidad al Ca⁺⁺, habiéndose sugerido que una mutación en el gen CHNRA7 de esta subunidad podría constituir el sustrato de la susceptibilidad genética de la **epilepsia mioclónica juvenil**⁽²⁸⁾.

Mutaciones del gen CHRNA4 en el locus 20q13.2-q13.3 que afectan a la subunidad α_4 condicionan algunas formas de la **epilepsia frontal nocturna autosómica dominante tipo 1**, habiéndose descrito sustituciones de serina por fenilalanina en el codón 248 -Ser248Phe- en una familia australiana⁽²⁹⁾, inserción de una leucina adicional -776ins3- en una familia noruega⁽³⁰⁾, sustitución Ser252Phe en una familia española⁽³¹⁾ y de Cys755Thr en una familia japonesa⁽³²⁾. En otros pacientes se han objetivado alteraciones del gen CHRNA3 en el locus 15q24⁽³³⁾, sin que se haya descrito todavía ninguna mutación puntual en el mismo, identificándose estos pacientes como portadores de la **epilepsia frontal nocturna autosómica dominante tipo 2**. Por último, mutaciones del gen CHRNB2 en el locus 1p21.1-q21, que afectan a la subunidad β_2 , son las responsables de la **epilepsia frontal nocturna autosómica dominante tipo 3**, de la que se ha descrito recientemente la sustitución de valina por metionina en el codón 287^(34,35).

Desde el punto de vista clínico la epilepsia frontal nocturna autosómica dominante fue descrita por Scheffer y cols en 1995⁽³⁶⁾. Las crisis comienzan por término medio a los 11,7 años de edad (rango entre 2 meses y 52 años de edad), en el 53% de casos antes de los 10 años, en personas absolutamente norma-

les a nivel neurológico e intelectual, y con estudios neurorradiológicos normales. Las crisis ocurren casi exclusivamente durante el sueño, en el 58% poco después de conciliarlo, en el 48% a media noche, en el 30% también durante la siesta. La frecuencia media de crisis es de 7 cada noche, aunque el 9% padecen más de 20 y el 2% más de 50 por noche. Pueden existir intervalos libres de días o de semanas sin crisis. La duración media de las mismas es de 74 segundos (rango de 5 segundos a 5 minutos), en el 47% de casos menos de 1 minuto.

En el 70% de casos existe un aura de tipo somatosensorial (temblor generalizado, cefálico o de extremidades), sensorial (auditivo, visual, vértigo), psíquico (miedo, malestar, congoja, sensación de ya visto) o autonómico (respiración dificultosa). Las crisis propiamente dichas comienzan en el 76% de casos con un grito, gruñido o gemido, permaneciendo después con los ojos abiertos y fijos, con automatismos orales o manuales, mostrando una actividad motora imparables, rigidez, clonias, intentos de levantarse o sentarse en la cama y, en el 30% de casos, enuresis. La conciencia está conservada en el 80% de casos, aunque sin capacidad para contestar ni controlarse, pero pudiendo referir posteriormente lo que vivieron durante las crisis. Es excepcional la cefalea o la confusión postcríticas, así como los factores desencadenantes, entre los que se han descrito el estrés y el cansancio⁽³⁶⁻⁴¹⁾.

La gran variedad de mutaciones justifica la variabilidad interfamiliar e intrafamiliar de las manifestaciones clínicas. De hecho, aun ocurriendo las mutaciones en el mismo gen CHRNA4, en la familia australiana con sustitución Ser 248Phe⁽³⁵⁾ suele existir aura, las crisis son elementales y se prolongan con frecuencia hasta la edad adulta, mientras que en la familia noruega con inserción de leucina 776ins3⁽³⁰⁾ no existe aura previa a las crisis, que son de tipo complejo y pueden manifestarse exclusivamente durante la infancia. Por otra parte, algunos miembros de la familia japonesa con Cys755Thr⁽³²⁾ tienen retraso mental, no referido en los pacientes con esta epilepsia.

El EEG durante la vigilia sólo objetiva alteraciones paroxísticas intercríticas en el 12% de casos, que aumentan hasta el 50% en registros de sueño. Durante las crisis se detecta actividad lenta rítmica en áreas frontales en el 47% de casos, aplanamiento difuso en el 10% y alteraciones paroxísticas frontales solamente en el 32% de casos, lo cual dificulta la identificación neurofisiológica del síndrome epiléptico, tanto más porque en el 26% de casos reiterados registros EEG de sueño intercrí-

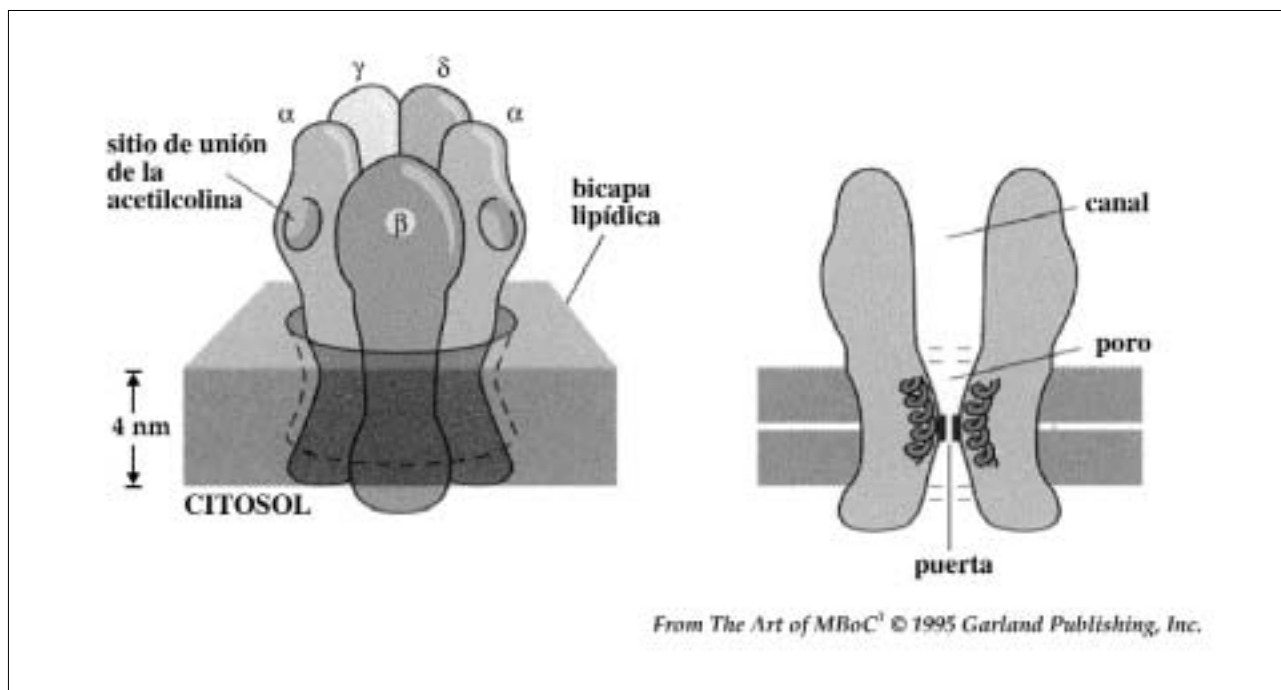


Figura 1. Canal de sodio del receptor colinérgico nicotínico, formado por cinco subunidades, cuyos segmentos M2 conforman el poro del canal

tics y críticos son absolutamente normales⁽³⁹⁾. Esto motiva muy frecuentes errores diagnósticos en estos pacientes, identificados previamente como despertarse en el 47%, terrores nocturnos en el 29%, trastornos psiquiátricos en el 16%, enuresis nocturna en el 8% y distonía paroxística nocturna en el 5% de casos⁽³⁹⁾. Ocasionalmente, estudios con SPECT o PET durante las crisis, e incluso en períodos intercríticos, pueden poner de manifiesto cambios focales en la perfusión a nivel frontal⁽³⁸⁾.

El control de las crisis se suele conseguir en el 75% de los pacientes, concretamente administrando carbamazepina (CBZ), habiéndose referido mejorías clínicas parciales con lamotrigina y clonazepam, y empeoramiento de las crisis con valproato y zonisamida. La eficacia de la CBZ está justificada por diversos estudios experimentales^(42,43), en los que dosis de CBZ equivalentes a las dosis terapéuticas empleadas en humanos potencian la síntesis y la eliminación de acetilcolina en hipocampo y estriado de la rata, mientras que dosis tóxicas de CBZ producen el efecto contrario. Este efecto bifásico dosis-dependiente de la CBZ sobre la acetilcolina explica la selectividad del fármaco en pacientes con epilepsia frontal nocturna autosómica dominante,

que tienen una alteración del receptor colinérgico nicotínico como sustrato. En consecuencia, podría considerarse el tratamiento con CBZ en pacientes con epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal como el primer ejemplo de tratamiento farmacológico etiológico a nivel molecular en las epilepsias, que debe servir de ejemplo y de guía para tratar de relacionar los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos con sus efectos específicos, huyendo de tratamientos empíricos y sintomáticos, para llegar a tratamientos individualizados específicos "a la carta".

RECEPTORES GABAÉRGICOS

1. Canal de cloro del receptor GABA-A

Está formado, como el receptor nicotínico, por 5 subunidades con 4 segmentos transmembrana. La unión de los segmentos M2 de las 5 subunidades forman el poro del canal de Cl⁻, que tiene una gran relevancia en la fisiopatología de las epilepsias y en el desarrollo de antiepilépticos^(2,3). En este canal iónico **dependiente de voltaje** se han identificado

numerosas subunidades en muy diversos locus. Una mutación del gen GABRB3 localizada en el locus 15q11-q13 parece estar parcialmente involucrada en el **síndrome de Angelman**, síndrome con retraso mental y epilepsia. Este locus contiene los 3 locus genes que controlan la formación de las subunidades α_5/β_3 y γ_3 del receptor GABA-A, habiéndose sugerido que el síndrome de Angelman se relaciona con mutaciones en el gen GABRB3 que corresponde a la subunidad β_3 del receptor GABA-A⁽⁴⁴⁾. De hecho, la mutación de este gen en ratones transgénicos produce un cuadro similar al del síndrome de Angelman e incluye crisis epilépticas⁽⁴⁵⁾.

2. Canal de potasio del receptor GABA-B

El receptor GABA-B está acoplado a **segundos mensajeros**, concretamente a proteínas G, estando formado por 2 subunidades GABA-B-R1 y GABA-B-R2, con localización presináptica y postsináptica. El receptor presináptico produce el cierre de los canales de Ca^{++} de alto umbral (L, N, P) y reduce la liberación de GABA en la terminación gabaérgica y de glutamato en la terminación glutamaérgica del hipocampo. Los receptores GABA-B postsinápticos abren canales de K^+ que permiten su salida e hiperpolarizan lentamente la neurona^(2,3).

Se ha sugerido que una mutación de los genes GABA-B-R1a y b, localizados en el locus 6p21, podría ser el sustrato de familias de Los Ángeles y Berlín con **epilepsia mioclónica juvenil y ausencias**⁽⁴⁶⁾. En el ratón tottering, que tiene una mutación en el gen CACNA correspondiente a la subunidad α de un canal de Ca^{++} dependiente de voltaje, se ha descrito un incremento de receptores GABA-B que podría explicar las puntas-onda de este modelo de ausencias⁽⁴⁷⁾. De hecho, los fármacos gabaérgicos pueden empeorar las ausencias, mientras que el CGP 35348, que es un antagonista del receptor GABA-B, suprime las puntas-onda en modelos de ausencias⁽⁴⁸⁾. Estaríamos en una situación similar a la referida en relación con la CBZ en pacientes con epilepsia frontal nocturna autosómica dominante.

RECEPTORES GLUTAMÉRGICOS

Existen varios tipos de receptores glutamaérgicos^(2,3):

1. **Receptores metabotrópicos**, que son activados por segundos mensajeros.

2. **Receptores ionotrópicos**, dependientes del voltaje:

- **Receptores NMDA**: activados por N-metil-D-aspartato y por glutamato, permeables a Na^+ y K^+ , que son bloqueados por Mg^+
- **Receptores no-MDA**:
 - a) Receptores AMPA: activados por amino-hidroxil-5-metil-isoxazol-propionil y por glutamato, permeables a Na^+ y K^+ , y un poco permeables a Ca^{++}
 - b) Receptores KA: activados por kainato, domoato y glutamato, permeables a Na^+ , K^+ y un poco a Ca^{++} .

El canal de Ca^{++} del receptor NMDA está formado por 5 subunidades, cada una de ellas con 4 segmentos, formando el poro del canal los segundos segmentos de las 4 subunidades. Se han descrito 5 subunidades, una corta de 900 residuos (NR-1) en el gen GRIN1 del locus 9q34.4, y 4 largas de 1.300 residuos (NR2A en el gen GRIN2A del locus 16p13, NR2B en el gen GRIN2B del locus 12p12, y NR2C/2D en el gen GRIN2C del locus 17q25). El canal de Ca^{++} del receptor NMDA no se activa en la transmisión sináptica normal, por estar bloqueado por iones Mg^+ . El glutámico solo activa el canal de Ca^{++} cuando la neurona se ha despolarizado parcialmente desplazando los iones Mg^+ . El papel de este canal iónico en la búsqueda de fármacos antiepilépticos contrasta con el nulo papel en la genética de las epilepsias, hasta ahora, por lo que cabe pensar si una anomalía en este receptor es tan importante como para ser incompatible con la vida^(2,3).

El canal de Na^+ del receptor AMPA está formado por 5 subunidades peptídicas: GluR-1, GluR-3 y GluR-4 que permiten la entrada de Na^+ y de Ca^{++} , y la subunidad GluR-2 que sólo deja pasar Na^+ , lo que hace que el canal sea selectivo solamente para el Na^+ y no deje pasar el Ca^{++} ^(2,3). El gen GRIA3, que corresponde a la subunidad GluR3, se localiza en el locus Xq25-26 y sus mutaciones se han relacionado con el síndrome óculo-cerebro-renal de Lowe. La encefalitis de **Rasmussen** es una encefalopatía progresiva que se acompaña de epilepsia parcial continua y se ha atribuido a la presencia de anticuerpos contra esta subunidad GluR3⁽⁴⁹⁾.

El canal de Na^+ del receptor KA es semejante al AMPA, diferenciándose especialmente por su distribución cerebral. Se han descrito 5 subunidades –GluR5, GluR6, GluR7, KA1 y KA2– siendo las más importantes las dos primeras, gené-

TABLA IV. EPILEPSIAS CONFIRMADAS COMO CANALOPATÍAS

Epilepsia	Locus	Gen	Canal	Receptor
Convulsiones neonatales familiares benignas	20q13.3 8q24	KCNQ2 KCNQ3	K ⁺ K ⁺	Dependiente de voltaje Dependiente de voltaje
Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus	19q13.1 2q24	SCN1B SCN1A	Na ⁺ Na ⁺	Dependiente de voltaje Dependiente de voltaje
Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante	20q13.2 15q24 1p21.1-q21	CHRNA4 CHRNA3 CHRNA2	Na ⁺ Na ⁺ Na ⁺	Nicotínico Nicotínico Nicotínico

* Una mutación del gen *KCNQ3* podría ser el sustrato de epilepsias idiopáticas con ausencias y convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

TABLA V. EPILEPSIAS Y SÍNDROMES CON EPILEPSIA MUY PROBABLEMENTE CONDICIONADAS POR CANALOPATÍAS

Epilepsia	Locus	Gen	Canal	Receptor
Epilepsia generalizada idiopática	6p21 8q24	GABA-B R1a/b KCNQ3	K ⁺ K ⁺	GABA-B Dependiente de voltaje
Epilepsia mioclónica juvenil	15q14	CHRNA7	Na ⁺	Nicotínico
Epilepsia ausencias juvenil	21q21.1	GRIK1	Na ⁺	KA glutamérgico
Síndrome de Angelman	15q11	GABRN3	Cl ⁻	GABA-A
Síndrome de Rasmussen	Xq25-26	GRIA3	Na ⁺	AMPA glutamérgico

TABLA VI. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS EN RELACIÓN CON LOS CANALES IÓNICOS

Mecanismo de acción	Antiepilepticos
Inhibición de canales de Na ⁺ dependientes de voltaje	PB, PHT, CBZ, VPA, BZD, LTG, GBP, FBM, TPM, OXC, ZNS
Activación de canales de K ⁺ dependientes de voltaje	CBZ, VPA, OXC, TPM, LEV
Inhibición de canales de Ca ⁺⁺ L/N/P	PB, PHT, BZD, TPM
Inhibición de canales de Ca ⁺⁺ T talámicos	VPA, ESM
Inhibición glutamérgica del canal de Ca ⁺⁺ NMDA	FBM
Inhibición glutamérgica del canal de Na ⁺ AMPA	PB, TPM
Inhibición glutamérgica del canal de Na ⁺ KA	TPM
Facilitación gabérgica del canal de Cl ⁻ GABA-A	PB, BZD

BZD: benzodiazepinas; CBZ: carbamacepina; ESM: etosuximida; FBM: felbamato; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; VPA: valproato; ZNS: zonisamida.

ticamente controladas para dejar pasar o no Ca⁺⁺, influyendo así en la excitabilidad neuronal^(2, 3). El gen GRIK1 corresponde a la subunidad GluR5 del receptor KA y se localiza en el locus 21q21.1, cuyas mutaciones se sugieren respon-

sables en la **esclerosis lateral amiotrófica** y en la **epilepsia ausencias juvenil**⁽⁵⁰⁾.

Actualmente, por tanto, hay 2 síndromes epilépticos confirmados como canalopatías: 1) convulsiones neonatales fami-

liares benignas por mutaciones en el canal de K⁺ dependiente de voltaje; 2) epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus, por mutaciones en los canales de Na⁺ dependientes de voltaje; y 3) epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, por mutaciones en el canal de Na⁺ del receptor nicotínico colinérgico (Tabla IV). Además, se ha sugerido que otros tres síndromes epilépticos –epilepsia generalizada idiopática, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia ausencias juvenil– y dos síndrome neurológicos con epilepsia –síndrome de Angelman, síndrome de Rasmussen (Tabla V)– pueden estar condicionados posiblemente por una canalopatía. Relación que con toda seguridad será incrementada en los próximos años con la incorporación de otras entidades clínicas.

Estos descubrimientos podrían posibilitar, en un futuro no necesariamente lejano, que la selección de los fármacos antiepilépticos se pueda y se deba realizar de manera científica y racional, tomando como base el conocimiento de los factores que condicionan cada síndrome epiléptico y de los mecanismos de acción de los antiepilépticos. De hecho, en la tabla VI se describe una recopilación de los mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos en relación con los canales iónicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ. New waves of research in the epilepsies: crossing into the third millenium. En: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ (Eds). Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Advances in neurology. Vol. 79. 3ª edición. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 1999. p. 3-58.
- Ashcroft FM. Ion channels and disease. San Diego: Academic Press; 2000. p. 481.
- Armijo JA, De las Cuevas I, Adín J. Canales iónicos y epilepsia. *Rev Neurol* 2000; **30** (supl. 1): S25-S41.
- Campos-Castelló J, Canelón de López M, García-Fernández M. Aspectos clínicos de las canalopatías epilépticas. *Rev Neurol* 2000; **30** (supl. 1): S41-S45.
- Hoffman EP. Voltage-gated ion channelopathies: inherited disorders caused by abnormal sodium, chloride and calcium regulation in skelet muscle. *Ann Rev Med* 1995; **46**: 431-441.
- Ryan SG. Ion channels and the genetic contribution to epilepsy. *J Child Neurol* 1999; **14**: 58-66.
- Hirose S, Okada M, Kaneko S, Mitsudome A. Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels?: A working hypothesis. *Epilepsy Res* 2000; **41**: 191-204.
- Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, Rosenberg-Bourgin M, Prud'homme JF, Baulac M, Brice A, LeGuern E. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 1999; **65**: 1078-1085.
- Moulard B, Guipponi M, Chaigne D, Mouthon D, Buresi C, Malafosse A. Identification of a new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) on chromosome 2q24-q23. *Am J Hum Genet* 1999; **65**: 1396-1400.
- Lopes-Cendes I, Scheffer IE, Berkovic SF, Rousseau M, Andermann E, Rouleau GA. A new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2. *A J Hum Genet* 2000; **66**: 698-701.
- Escayg A, Heils A, MacDonald BT, Haug K, Sander T, Meisler MH. A novel scn1a mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 866-873.
- Wallace RH, Sceffer IE, Barnett S, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 859-865.
- Scheffer IE, Berjovik SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; **120**: 479-490.
- Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999; **45**: 75-81.
- Giudice F, Coppola G, Scuccimarra G, Cirillo G, Bellini G, Pascotto A. Benign familial neonatal convulsions (BFNC) resulting from mutation of the KCNQ2 voltage sensor. *Eur J Hum Genet* 2000; **8**: 994-997.
- Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, Leppert M. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Natur Genet* 1998; **18**: 53-55.
- Hirose S, Zenri F, Akiyoshi H, Fukuma G et al. A novel mutation of KCNQ3 (c.925T-C) in a japanese family with benign familial neonatal convulsions. *Ann Neurol* 2000; **47**: 822-826.
- Rett A, Teubel R. Neugeborenenkrämpfe in Rahmen einer epileptisch belasteten Familie. *Wien Klin Wschr* 1964; **76**: 609-613.
- Leppert M, Anderson VE, Qattlebaun T, Stauffer D, O'Connell P, Nakamura Y, Lalouel JM, White R. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989; **337**: 647-648.
- Lewis TB, Leach RJ, Ward K, O'Connell P, Ryan SG. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 1993; **53**: 670-675.
- Herranz JL, Arce JL. Convulsiones neonatales familiares benignas. *An Esp Pediatr* 1979; **12**: 457-462.
- Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1993; **43**: 1355-1360.

23. Hirsch E, Velez A, Sella F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, Marescaux C. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol* 1993; **34**: 835-841.
24. Berkovic SF, Kennerson ML, Howerr RA, Scheffer IE, Hwang PA, Nicholson GA. Phenotypic expression of benign familial neonatal convulsions linked to chromosome 20. *Arch Neurol* 1994; **51**: 1125-1128.
25. Andrews PI, Stafstrom CE. Ictal EEG findings in an infant with benign familial neonatal convulsions. *J Epilepsy* 1993; **6**: 174-179.
26. Aso K, Watanabe K. Benign familial neonatal convulsions. Generalized epilepsy? *Pediatr Neurol* 1992; **8**: 226-228.
27. Bye AME. Neonate with benign familial neonatal convulsions: recorded generalized and focal seizures. *Pediatr Neurol* 1994; **10**: 164-165.
28. Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, y cols. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15p. *Hum Mol Genet* 1997; **6**: 1329-1334.
29. Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR, Mulley JC. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q12.2. *Nat Genet* 1995; **10**: 117-118.
30. Weiland S, Witzemann V, Villarroel A, Propping P, Steinlein OK. An amino acid exchange in the second transmembrane segment of a neuronal nicotinic receptor causes partial epilepsy altering its desensitization kinetics. *FEBS Lett* 1996; **398**: 91-96.
31. Saenz A, Galán J, Caloustian C, Lorenzo F, Márquez C, Rodríguez N, Jiménez MD, Poza JJ, Cobo AM, Grid D, Prod'homme JF, López de Muniain A. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a spanish family with a Ser252Phe mutation in the CHRNA4 gene. *Arch Neurol* 1999; **56**: 1004-1009.
32. Hirose S, Iwata H, Akiyoshi H, Kobayashi K, Ito M, Wada K, Kaneko S, Mitsudome A. A novel mutation of CHRNA4 responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* 1999; **53**: 1749-1753.
33. Phillips HA, Scheffer IE, Crossland KM, Bhatia KP et al. Autosomal dominant nocturnal frontal-lobe epilepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet* 1998; **63**: 1108-1116.
34. Gambardella A, Annesi G, De Fusco M, Patrignani A, Aguglia U, Annesi F, Pasqua AA, Spadafora R, Oliveri RL, Valentino P, Zappia M, Ballabio A, Casari G, Quattrone A. A new locus for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy maps to chromosome 1. *Neurology* 2000; **55**: 1467-1471.
35. Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, Zuberi SM, Goudie D, Heron SE, Scheffer IE, Sutherland GR, Berkovick SF, Bertrand D, Mulley JC. CHRN2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 225-231.
36. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; **118**: 61-73.
37. Oldani A, Zucconi M, Ferini-Strambi L, Bizzozero D, Smirne S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: electroclinical picture. *Epilepsia* 1996; **37**: 964-976.
38. Hayman M, Scheffer IE, Chinvarun Y, Berlangieri SU, Berkovic SF. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: demonstration of focal frontal onset and intrafamilial variation. *Neurology* 1997; **49**: 969-975.
39. Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati MT, Dalprà L, Malcovati M, Tenchini ML, Smirne S, Ferini-Strambi L. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-poly-somnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain* 1998; **121**: 205-223.
40. Nakken KO, Magnusson A, Steinlein OK. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: an electroclinical study of a norwegian family with ten affected members. *Epilepsia* 1999; **40**: 88-92.
41. Ito M, Kobayashi K, Fujii T, Okuno T, Hirose S, Iwata H, Mitsudome A, Kaneko S. Electroclinical picture of autosomal dominant nocturnal frontal epilepsy in a japanese family. *Epilepsia* 2000; **41**: 52-58.
42. Okada M, Hirano T, Mizurio K et al. Effects of carbamazepine on hippocampal serotonergic system. *Epilepsy Res* 1998; **31**: 187-198.
43. Mizuno K, Okada M, Murakami T, Kamata A, Zhu G, Kawata Y, Wada K, Kaneko S. Effects of carbamazepine on acetylcholine release and metabolism. *Epilepsy Res* 2000; **40**: 187-195.
44. Wagstaff J, Knoll JHM, Fleming J, y cols. Localization of the gene encoding the GABA(A) receptor beta-3 subunit to the Angelman/Prader-Willi region of human chromosome 15. *Am J Hum Genet* 1991; **49**: 330-337.
45. Olsen RW, DeLorey TM, Gordey M, Kang MH. GABA receptor function and epilepsy. En: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ (Eds). Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Advances in neurology. Vol. 79, 3ª edición. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 1999. p. 499-510.
46. Delgado-Escueta AV, Medina MT, Serratosa JM y cols. Mapping and positional cloning of common idiopathic generalized epilepsies: juvenile myoclonus epilepsy and childhood absence epilepsy. En: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ (Eds.). Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Advances in neurology. Vol. 79, 3ª edición. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 1999. p. 351-374.
47. Noebels JL. Single-gen models of epilepsy. En: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, Porter RJ (Eds). Jasper's basic mechanisms of the epilepsies. Advances in neurology. Vol. 79, 3ª edición. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 1999. p. 227-238.

48. Meldrum BS. Current strategies for designing and identifying new antiepileptic drugs. En: Engel J, Pedley TA (Eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 1-9.
49. Rogers SW, Andrews I, Gharing LC, y cols. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; **265**: 648-651.
50. Sander T, Hildman T, Kretz R, Furst R, Sailer U y cols. Allelic association of juvenile absence epilepsy with a gluR5 kainate receptor gene (GRIK1) polymorphism. *Am J Med Genet* 1997; **74**: 416-422.

Addendum

Al remitir este manuscrito se puede añadir una nueva canalopatía, responsable de la epilepsia mioclónica severa de la infancia (epilepsia mioclónica polimorfa), producida por mutaciones en el canal de sodio. (Claes et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 1327-1332).