

# Avances en genética de las epilepsias idiopáticas; el modelo de GEFS+

Nicolás Pineda

## RESUMEN

La epilepsia es un grupo de desórdenes neurológicos caracterizado por un incremento de la excitabilidad neuronal que causa convulsiones recurrentes autolimitadas en ausencia de factores precipitantes. La epilepsia idiopática es dependiente de la edad, usualmente tiene buena respuesta al tratamiento y puede presentar herencia mendeliana o compleja. De acuerdo al tipo de convulsión, la epilepsia idiopática se subdivide en epilepsia idiopática generalizada y en epilepsia idiopática parcial. Hay cuatro tipos principales de epilepsia idiopática generalizada: epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con ausencias de la niñez y de la juventud y epilepsia con gran mal del despertar.

Recientemente se han mapeado varios genes relacionados mediante estudios de ligamiento y asociación; de este modo se han identificado, más de 15 genes autosómicos y uno mitocondrial. Se espera que la identificación de genes responsables de formas mendelianas de tipos comunes ayudará a reconocer los genes de susceptibilidad para las formas comunes. A diferencia de la mayoría de los casos de epilepsia idiopática generalizada, la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus presenta herencia monogénica, autosómica dominante, con penetrancia incompleta. Las convulsiones generalizadas durante episodios de fiebre (convulsiones febriles) ocurren en 2-5 por ciento de los niños menores de seis años. De estos, cerca del cinco por ciento desarrollan convulsiones no febriles o epilepsia más tarde en la vida. A la fecha se han identificado cuatro genes causantes de epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus: SCN1B (GEFSP1), SCN1A (GEFSP2), GABRG2 (GEFSP3) y SCN2A (GEFSP4). Además de los cuatro genes descritos en epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus también se han identificado mutaciones en un gen asociado con convulsiones febriles. Este estudio fue iniciado en una gran familia de origen japonés con convulsiones febriles y luego 39 familias adicionales confirmaron ligamiento a la región cromosómica 5q14-q15 (FEB4).

**PALABRAS CLAVE:** epilepsia, genética, ataques febriles (*Acta Neurol Colomb 2006;22:127-133*).

## SUMMARY

Epilepsy is a group of neurological disorders characterized by an increase of the neuronal excitability that causes autolimited recurrent convulsions in absence of precipitating factors. The idiopathic epilepsy is related to age and usually it has good answer to the treatment and can present Mendelian or complex inheritance. According to the type of convulsion, the idiopathic epilepsy is subdivided in generalized idiopathic epilepsy and partial idiopathic epilepsy. There are four main types of generalized idiopathic epilepsy: juvenile myoclonics epilepsies, childhood and juvenile absence epilepsy and grand mal of waking up.

Recently several genes related by ligament and association studies are mapping; this way have been identified, more than 15 autosomal genes and one mitochondrial. One hopes that the identification of genes responsible for Mendelian forms of common types will help to recognize the genes of susceptibility. Unlike most of the cases of generalized idiopathic epilepsy, the generalized epilepsy with febrile seizures plus presents monogenic, autosomal dominant inheritance, with incomplete penetrance. Generalized seizures during fever episodes (febrile seizures) happen in 2-5 percent of children under six years. Of these, near five percent develop later in the life nonfebrile seizures or epilepsy. Four genes have been identified causes generalized epilepsy with febrile seizures plus: SCN1B (GEFSP1), SCN1A (GEFSP2), GABRG2 (GEFSP3) y SCN2A (GEFSP4). In addition to this four genes described in generalized epilepsy with febrile seizures plus also mutations in another gene associated with febrile seizures have been identified. This study was initiated in a great family of Japanese origin with febrile convulsions and soon 39 additional families confirmed ligament to the chromosomal region 5q14-q15 (FEB4).

**KEY WORDS:** epilepsy, genetic, seizures febrile (*Acta Neurol Colomb 2006;22:127-133*).

---

**Recibido: 13/01/06. Revisado: 18/01/06. Aceptado: 20/04/06.**

Nicolás Pineda-Trujillo MSc, PhD. Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia. Medellín.

Correspondencia: nikomol@yahoo.com

---

---

## ASPECTOS GENERALES SOBRE LAS EPILEPSIAS

La epilepsia es un grupo de desordenes neurológicos caracterizado por un incremento de la excitabilidad neuronal induciendo convulsiones recurrentes auto limitadas en ausencia de factores precipitantes (1, 2). Los ataques pueden permanecer confinados a una alteración elemental o compleja del comportamiento, o pueden progresar a convulsiones focales o generalizadas. El término epilepsia no debería usarse para describir sacudidas epilépticas únicas, sacudidas que ocurran durante el proceso de una enfermedad aguda o convulsiones ocasionales provocadas (i.e. convulsiones febriles) (3).

Las tasas de prevalencia en epilepsia varían entre 0.2 y 4.2 por ciento. En Colombia, particularmente en Medellín-Antioquia, se ha estimado que la prevalencia es 2.14 por ciento (4, 5).

Hay más de 40 formas clínicas, las cuales se clasifican de acuerdo a su etiología y a su presentación clínica. Las epilepsias se clasifican como parciales y generalizadas dependiendo de si las descargas epilépticas involucran, al comienzo, un hemisferio o ambos, respectivamente; también pueden ser sub-clasificadas como sintomáticas o idiopáticas. En las sintomáticas es posible establecer una causa (e.g anormalidades del cerebro o del metabolismo) (6).

El término epilepsia idiopática se reserva para aquellos casos afectados por convulsiones donde no se han detectado anormalidades estructurales del cerebro o de origen metabólico y se asume que tienen bases genéticas.

La epilepsia idiopática es dependiente de la edad, usualmente tiene buena respuesta al tratamiento y puede presentar herencia mendeliana o compleja. De acuerdo al tipo de convulsión, la epilepsia idiopática es subdividida en epilepsia idiopática generalizada (GIE) y epilepsia idiopática parcial (PIE) (7).

Los estudios en gemelos han encontrado una alta tasa de concordancia para el tipo de epilepsia. Así, 94 por ciento de los gemelos monocigóticos presentaron el mismo subtipo de epilepsia, mientras que entre los gemelos dicigóticos el 71 por ciento compartieron el mismo subtipo de epilepsia, lo cual indica un componente genético

fuerte. Aunque varios estudios han confirmado la importancia de los factores genéticos en la expresión de la epilepsia idiopática, su base genética es compleja y muy probablemente involucra heterogeneidad alélica y de *locus*, además de los factores ambientales (8, 9).

Hay cuatro tipos principales de EIG: epilepsia mioclónica juvenil (JME), epilepsia con ausencias de la niñez y de la juventud (CAE y JAE) y epilepsia con gran mal del despertar (EGMA). El más común es la JME.

## GENES IDENTIFICADOS EN EPILEPSIA

En años recientes se han mapeado varios genes relacionados con la epilepsia, mediante estudios de ligamiento y asociación; de este modo, se han identificado más de 15 genes autosómicos y uno mitocondrial (Tabla 1).

Más aún, varios estudios de ligamiento genético han proporcionado evidencia, algunas veces inconsistente, sobre la influencia de otros *loci* que confieren susceptibilidad para desarrollar epilepsia. Algunas veces el mismo *locus* se ha ligado a diferentes formas de epilepsia y, también, algunas veces la misma forma de epilepsia ha mostrado ligamiento a diferentes *loci* (Tabla 1).

A pesar de que la IGE se clasifica como un desorden genético, la mayoría de los casos carecen de una base genética clara. Parte de la dificultad para identificar los genes de susceptibilidad se origina en la penetrancia incompleta, expresividad variable y heterogeneidad genética, además de factores ambientales.

Se espera que la identificación de genes responsables de formas mendelianas de tipos comunes de IGE ayudara a identificar los genes de susceptibilidad para las formas comunes. Además, los métodos de barridos a gran escala del genoma aplicados en las grandes poblaciones de pacientes con tipos comunes de epilepsia ayudarán a identificar variaciones en otros genes que están asociados a la enfermedad involucrados.

## GENES EN GEFS+

A diferencia de la mayoría de los casos de IGE, la epilepsia generalizada con convulsiones febriles

**TABLA 1. GENES Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS.**

<b>Forma clínica</b>	<b>Localización cromosómica</b>	<b>Gen/Locus</b>	<b>Referencias</b>
<b>Parcial</b>			
Epilepsia Nocturna del lóbulo frontal Autosómica Dominante , ADNFLÉ	20q13.2 15q24 1p21	CHRNA4 ? CHRNA2	10 11 12
Epilepsia Parcial Autosómica Dominante con Características auditivas	10q	LGI1	13, 14
Epilepsia Rolándica	15q14	CHRNA7?	15
<b>Generalizada</b>			
Epilepsia Mioclónica Progresiva tipo 1	21q22.3	CSTB	16-18.
Epilepsia Mioclónica Progresiva con Fibras Rojas Rasgadas, MERRF	mtDNA	tRNA(lys)	19
Enfermedad de Batten	16p12.1-11.2	CLN3	20-22
Epilepsia Mioclónica Progresiva del tipo Lafora	6q23-25	EPM2A	23, 24
Epilepsia progresiva con Retardo Mental	8p	CLN8	25, 26
<b>Idiopática generalizada</b>			
Epilepsia Mioclónica Juvenil	6p21.2 15q14 5q34	?(HLA) (EMJ1) ? (EMJ2) GABRA1 (EMJ4)	27-30 31, 32 33
Epilepsia Mioclónica Juvenil con ausencias	1p	? (EMJ3)	34
IGE (JME, CAE, JAE, EGMA)	3q26 8q24 3p	CLCN2 ? ?	35 36 37
Epilepsia Mioclónica autosómica recesiva de la infancia	16p13	?	38
Convulsiones Neonatales Benignas	20q13.2 8q24	KCNQ2 (EBN1) KCNQ3 (EBN2)	39-41 42, 43
<b>Síndromes Especiales</b>			
Convulsiones Febriles, FS	8q13-21 19p13.3 2q23-q24 5q14-15 6q22-q24	? (FEB1) ? (FEB2) ?(FEB3) MASS1(FEB4) ?(FEB5)	44 45 46 47, 48 49
“Convulsiones Febriles Plus, GEFS+	19q13 2q24 2q24 5q32-35	SCN1B (GEFSP1) SCN1A (GEFSP2) SCN2A (GEFSP4) GABRG2 (GEFSP3)	50 51-53 54 55
<i>Genética Molecular de las epilepsias. (Modificada de 56).</i>			

---

plus (GEFS+) presenta herencia monogénica, autosómica dominante y con penetrancia incompleta (10). Las convulsiones generalizadas durante episodios de fiebre (convulsiones febriles, FS) ocurren en 2-5 por ciento de los niños menores de seis años (11). De estos, cerca del 5 por ciento desarrollan convulsiones no-febriles o epilepsia más tarde en la vida (FS+). GEFS+ se caracteriza por FS y FS+, o porque se presentan convulsiones tónico-clónicas no-febriles (12). Sin embargo, la observación de que algunos pacientes en familias con GEFS+ presentan crisis parciales en vez de generalizadas ha llevado a proponer que este desorden sea llamado “Epilepsia autosómica dominante con convulsiones febriles plus” (13).

Históricamente, FS y las epilepsias se han considerado como condiciones diferentes; sin embargo, GEFS+, un subgrupo de FS, conecta estas dos entidades mostrando que hay una conexión genética entre ellas. La descripción más detallada de un síndrome familiar de epilepsia es para GEFS+.

A la fecha se han identificado cuatro genes causantes de GEFS+ y uno causante de FS: SCN1B (GEFSP1)

Primero, la subunidad B1 del canal neuronal de sodio voltaje dependiente codificado por el gen SCN1B presentó mutaciones en una familia australiana, en la cual 26 de sus miembros tenían GEFS+. La aplicación utilizada para identificar este gen involucró análisis de ligamiento utilizando una penetrancia del 64 por ciento y una tasa de fenocopias del 3 por ciento (14, 15). Ellos encontraron que una región en el cromosoma 19q13.1 estaba cosegregando con el desorden. SCN1B se localiza en esta región, el cual tiene cinco exones codantes y se extiende 9.73 Kb. El análisis de la conformación de cadena sencilla (SSCA), seguido de secuenciamiento reveló una transversión de C a G en el nucleótido 387 (exon 3), llevando a la substitución Cys121Trp (16). Esta mutación cambia un residuo de cisteína conservado, alterando un puente disulfuro que normalmente mantiene un pliegue extracelular. Posteriormente, se informó una segunda familia con la misma mutación (17). Esta mutación no estuvo presente en ninguno de 96 individuos control.

## SCN1A (GEFSP2)

El segundo *locus* GEFS+ también fue identificado mediante análisis de ligamiento. Baulac y colaboradores (1999) estudiaron una familia extendida en la que concluyó el SCN1B e identificó ligamiento a una región de 20 cM en la región cromosómica 2q24-q33 (18). Moulard y colaboradores estudiaron posteriormente cinco familias adicionales con GEFS+ (y una con FS), siendo capaces de refinar la región ligada en el cromosoma 2 (19). Al año siguiente, Escayg y colaboradores (2000) (20) encontraron que la familia descrita por Baulac y colaboradores (1999) portaba una mutación en el gen SCN1A, la cual lleva a la substitución Arg1648His. Ellos también encontraron que una de las familias descritas por Moulard y colaboradores (1999) portaba una mutación en el codón 875, causando la substitución Thr a Met. Estos cambios nucleotídicos no se encontraron en más de 100 controles.

SCN1A tiene 26 exones y se extiende 84.4 Kb y codifica la sub-unidad alfa del canal de sodio, la cual comprende cuatro dominios (D1-D4), cada uno de los cuales se compone de seis segmentos transmembranales (S1-S6). En la actualidad se ha reportado un amplio rango de mutaciones puntuales en SCN1A, las cuales se han asociado con GEFS+ (20-27) y otros tipos de epilepsia incluyendo la epilepsia mioclónica severa del lactante (SMEI o síndrome de Dravet) (28-30). La mayoría de las mutaciones SMEI se han reportado en la lupa formadora de poro de la proteína y la mayoría de ellas son de paro de la traducción (“*Nonsense*”) (28), en contraste con aquellas asociadas con GEFS+ donde todas son mutaciones que causan cambios de aminoácidos (“*missense*”). Las mutaciones identificadas en esta lupa y asociadas con GEFS+ han mostrado consistentemente un síndrome epiléptico clínicamente más severo y de penetrancia completa. Además, la observación de un rango en la expresión de la severidad de estas mutaciones ha respaldado la hipótesis de que existen genes modificadores del fenotipo y factores ambientales que modulan la expresión de estas mutaciones (31).

Los estudios funcionales de algunas de las mutaciones reportadas han mostrado interrupción

---

de la inactivación del canal, lo que causa un flujo aumentado de Na<sup>+</sup> y lleva a hiperexcitabilidad, sugiriendo ganancia de la función (32). En contraste, las mutaciones identificadas en SCN1B han sido identificadas como mutaciones de pérdida de la función, las cuales también indirectamente disminuyen la tasa de inactivación del canal de sodio (16).

### **GABRG2 (GEFSP3)**

Más recientemente se logró identificar un cuarto gen asociado con GEFS+ y fue identificado en 5q34 (GEFSP3). Se sabía de antemano que un agrupamiento de genes de sub-unidades del receptor del ácido gama aminobutírico (GABA<sub>A</sub>) se localizaba en esta región, incluyendo las sub-unidades 1 (GABRA1),  $\alpha 6$  (GABRA6),  $\beta 2$  (GABRB2) y  $\gamma 2$  (GABRG2) (33, 34). Estos genes tienen nueve (GABRG2 y GABRA6) y once exones (GABRA1 y GABRB2). Luego de haber encontrado ligamiento a esta región en una familia francesa con GEFS+, el secuenciamiento de GABRG2 reveló una transversión de A a T en el exón 8, llevando a la sustitución K289M (35). Se identificaron como heterocigotos para esta mutación en esta familia a 13 afectados, dos portadores obligados y un individuo no-afectado. Esta mutación se localiza en un segmento altamente conservado localizado en la lupa extracelular entre los segmentos transmembranales M2 y M3, y no se encontró en 800 cromosomas control. Posteriormente se han identificado más mutaciones GABRG2 asociadas con GEFS+ (36-38).

Los receptores GABAA son proteínas heteropentaméricas, con un canal integral de cloro que media la inhibición sináptica rápida, y poseen sitios de unión específicos para GABA, benzodiazepinas, barbitúricos y esteroides (39). La familia génica del receptor GABAA incluye seis clases principales de sub-unidades que son  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\pi$ . La sub-unidad  $\alpha$  tiene seis subtipos; la sub-unidad  $\beta$  cuatro subtipos; y las restantes  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\pi$  solo tienen una forma (39). La combinación de sub-unidades encontrada con mayor frecuencia en el cerebro es  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  (40).

La identificación de familias GEFS+ ligadas al agrupamiento GABR con exclusión, mediante secuenciamiento directo, del gen GABRG2

como responsable de la enfermedad ha servido como base para proponer la hipótesis de que al menos uno de los otros tres genes del agrupamiento también puede causar GEFS+ (Datos no publicados).

### **SCN2A (GEFSP4)**

SCN2A se localiza en la misma región cromosómica que SCN1A, 2q24-q33. Junto con SCN3A y SCN9A constituyen un agrupamiento del canal neuronal de sodio (SCN) en esta región cromosómica (21). Sugawara y colegas estudiaron diecinueve familias japonesas con GEFS+. Buscaron mutaciones en los genes SCN1B, SCN1A y SCN2A en los casos índice de estas familias. Incluyeron SCN2A porque también se expresa a altos niveles en el sistema nervioso central con un perfil específico de tejido. Ellos encontraron dos mutaciones adicionales en SCN1A y, por primera vez, una mutación en SCN2A, la cual consistió de la transición c.1571 G>A, llevando a la sustitución R187W. Esta mutación no se encontró en ninguno de 112 controles y se conserva entre miembros de las sub-unidades alfa del canal de sodio voltaje dependientes y a través de la evolución (23).

Además de los cuatro genes descritos en GEFS+ también se han identificado mutaciones en un gen asociado con FS. Este estudio fue iniciado en una gran familia de origen japonés con FS y luego 39 familias adicionales confirmaron ligamiento a la región cromosómica 5q14-q15 (40) (FEB4). Basados en el reporte de una mutación espontánea en el gen murino mass1 (monogenic audiogenic seizure-susceptible) que causa convulsiones audiogénicas en la línea murina Frings (41), y sabiendo que el ortólogo humano mapea en 5q14, Nakayama y colaboradores buscaron mutaciones en MASS1 y encontraron la mutación S2652X causante de la enfermedad. Esta mutación no se encontró en ninguno de 200 cromosomas control y se predice que interrumpe el extremo C-terminal de la proteína. Un motivo pequeño repetitivo de MASS1 comparte homología con varios intercambiadores de sodio-calcio (42).

Más aún, otras cuatro regiones cromosómicas se han asociado con FS, pero no con convulsiones afebriles. En estas no se ha identificado aún un

gen responsable, y son: FEB1 en 8q13-q21 (14), FEB2 en 19p13.3 (42), FEB3 en 2q23-24 (43) y FEB5 en 6q22-q24 (44).

Las mutaciones en estos genes son responsables de menos del 10 por ciento de las familias con GEFS+, indicando que otros genes juegan, con mayor frecuencia, un papel en la etiología del desorden. Esto es respaldado por un número de familias reportadas donde se han excluido los genes GEFS+ y FS conocidos (23, 45).

A pesar de los hallazgos de mutaciones causantes de enfermedad en los cinco genes descritos, que segregan con el desorden a través de las familias, lo cual respalda la idea de un modo de herencia mendeliano en GEFS+ y FS, otros estudios en contraste, han respaldado un modelo poligénico (46), sugiriendo que los genes identificados hasta ahora en GEFS+ podrían corresponder a formas mendelianas del desorden complejo, similar a lo que pasa con IGE. Es interesante que los genes del modelo poligénico no han sido aún aislados. De este modo, identificando grupos familiares en los que segrega un fenotipo de los correspondientes a IGE, donde se pueda identificar un patrón de herencia, podría eventualmente identificarse genes que tienen participación en la susceptibilidad de las formas comunes de las epilepsias.

## REFERENCIAS

- 1. Scheuer ML, Pedley TA.** The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med* 1990;323: 1468-1474.
- 2. DeLorenzo RJ.** The challenging genetics of epilepsy. *Epilepsy Res* 1991;Suppl 4, 3-17.
- 3. Bate L, Gardiner M.** Molecular genetics of human epilepsies. *Expert Rev Mol Med* 1999, 1-22.
- 4. Shorvon SD.** The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996;37 Suppl 2, S1-S3.
- 5. Zuluaga, L.** Prevalencia de epilepsia en Medellín, Colombia. Boletín de la oficina Sanitaria Panamericana 1983;104: 331-344.
- 6. ILAE, I. L. A. E.** Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989;30: 389-399.
- 7. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA.** Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc* 1996;71: 570-575 .
- 8. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL.** Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998;43: 435-45.
- 9. Beck-Mannagetta G.** Genetics of the Epilepsies (Berlin, 1989).
- 10. 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.
- 11. Kugler SL, Johnson WG.** Genetics of the febrile seizure susceptibility trait. *Brain Dev* 1998;20: 265-74.
- 12. Scheffer IE, Berkovic SF.** Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 120 (Pt 3), 479-90 (1997).
- 13. Ito M.** Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the (Na<sup>+</sup>)-channel alpha 1 subunit gene, SCN1A. *Epilepsy Res* 2002;48: 15-23 .
- 14. Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC.** Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* 1996;33: 308-312.
- 15. Johnson WG.** Pedigree analysis in families with febrile seizures. *Am J Med Genet* 1996;61: 345-552.
- 16. Wallace RH.** Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998;19: 366-370.
- 17. Wallace RH.** Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology* 2002;58: 1426-1429 .
- 18. Baulac S.** A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet* 65, 1078-85 (1999).
- 19. Moulard B.** Identification of a new locus for generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+) on chromosome 2q24-q33. *Am J Hum Genet* 65, 1396-400 (1999).
- 20. Escayg A.** Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 24, 343-5 (2000).
- 21. Escayg A.** A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus--and prevalence of variants in patients with epilepsy. *Am J Hum Genet* 68, 866-73 (2001).
- 22. Wallace RH.** Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 68, 859-65 (2001).
- 23. Sugawara T.** A missense mutation of the Na<sup>+</sup> channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 6384-9 (2001).
- 24. Abou-Khalil B.** Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology* 2001;26; 2265-2272.
- 25. Annesi G.** Two novel SCN1A missense mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Epilepsia* 2003;44: 1257-1258.
- 26. Sugawara T.** Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology* 2001;57: 703-705.
- 27. Lossin C.** Epilepsy-associated dysfunction in the voltage-gated neuronal sodium channel SCN1A. *J Neurosci* 2003;23: 11289-1195.
- 28. Claes L.** De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68: 1327-1332.
- 29. Claes L.** De novo SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2003;21: 615-621.

- 
- 30. Sugawara T.** Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002;58: 1122-1124.
- 31. Pineda-Trujillo N.** A novel SCN1A mutation associated with severe GEFS+ in a large South American pedigree. *Seizure* 2005;14: 123-128.
- 32. Lossin C, Wang DW, Rhodes TH, Vanoye CG, George AL, Jr.** Molecular basis of an inherited epilepsy. *Neuron* 2002;34: 877-884.
- 33. Wilcox A S.** Human chromosomal localization of genes encoding the gamma 1 and gamma 2 subunits of the gamma-aminobutyric acid receptor indicates that members of this gene family are often clustered in the genome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89: 5857-5561.
- 34. Kostrzewa M.** Assignment of genes encoding GABAA receptor subunits alpha 1, alpha 6, beta 2, and gamma 2 to a YAC contig of 5q33. *Eur J Hum Genet* 1996;4: 199-204.
- 35. Baulac S.** First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001;28: 46-48.
- 36. Kananura C.** A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol* 2002;59: 1137-1141.
- 37. Harkin LA.** Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002;70: 530-536.
- 38. Wallace RH.** Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001;28: 49-52.
- 39. Mehta,AK, Ticku MK.** An update on GABAA receptors. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;29: 196-217.
- 40. Nakayama J.** Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet* 2000;9: 87-91.
- 41. Skradski SL.** A novel gene causing a mendelian audiogenic mouse epilepsy. *Neuron* 2001;31: 537-544.
- 42. Johnson EW.** Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet* 1998;7: 63-67.
- 43. Peiffer A.** A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol* 1999;46: 671-678.
- 44. Nabbout R.** A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain* 2002;125: 2668-2680.
- 45. Gerard F, Pereira S, Robaglia-Schlupp A, Genton P, Szepetowski P.** Clinical and genetic analysis of a new multigenerational pedigree with GEFS+ (Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus). *Epilepsia* 2002;43: 581-586.
- 46. Rich SS, Annegers,JF, Hauser WA, Anderson VE.** Complex segregation analysis of febrile convulsions. *Am J Hum Genet* 1987;41: 249-57.