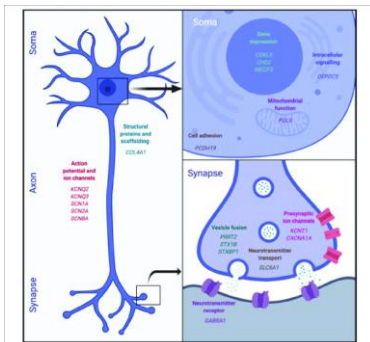




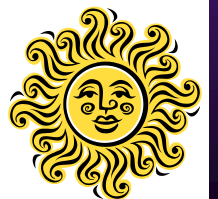
Implicaciones Genéticas en el Binomio Epilepsia - Neurodesarrollo

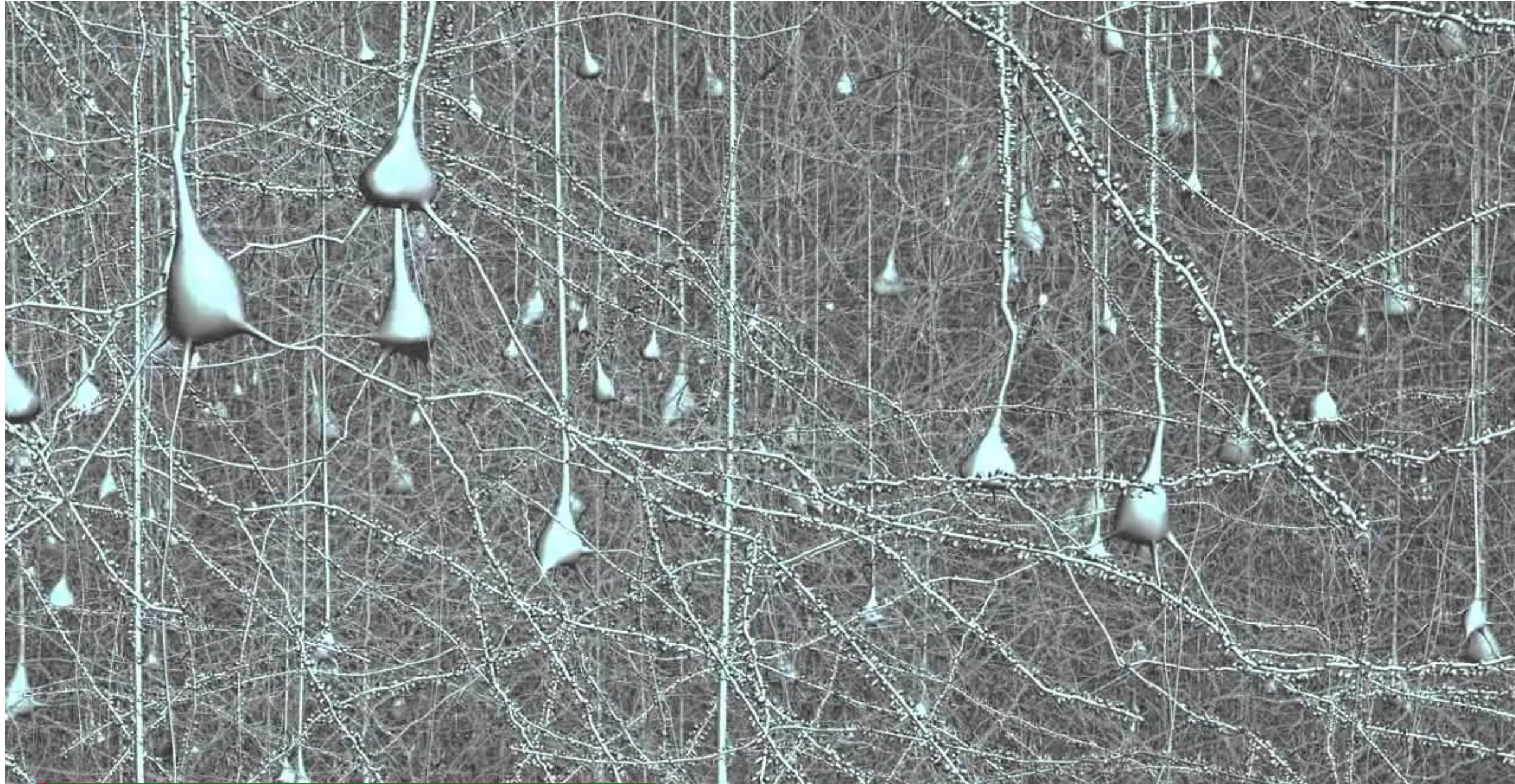


Dr. Juan-José García Peñas
Unidad de Epilepsia. Sección de Neurología Pediátrica
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.
Unidad de Epilepsia y Neurodesarrollo
Hospital Universitario San Rafael. Madrid.
jgarciaelarape.1961@gmail.com



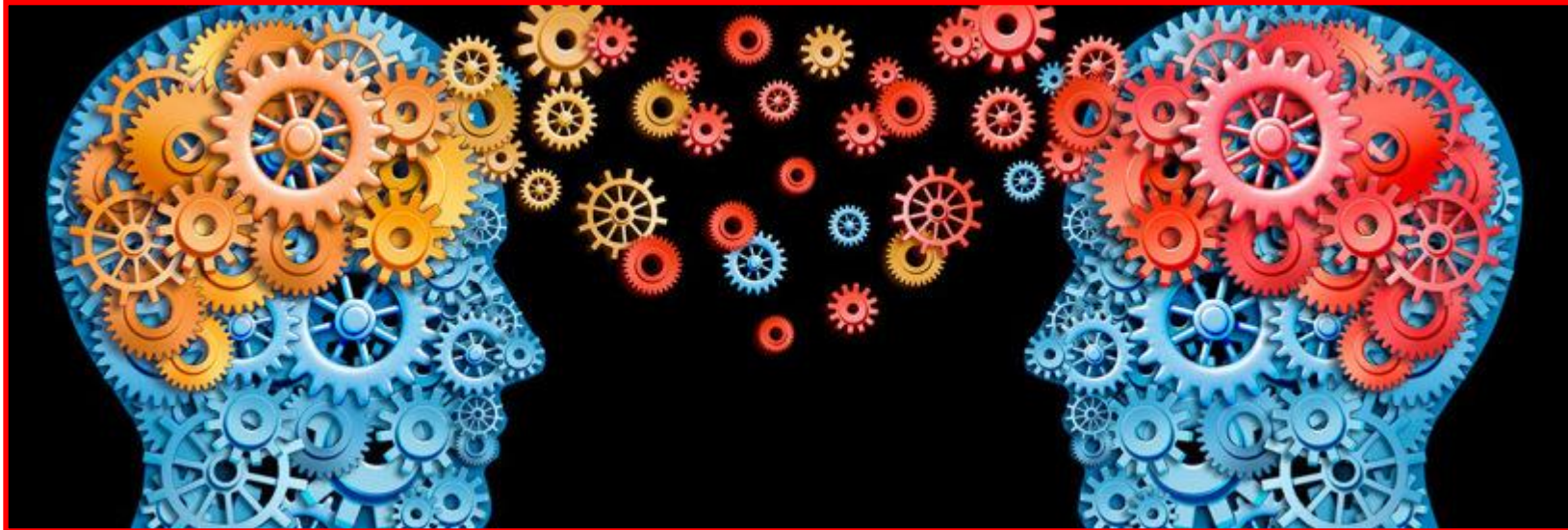
MESA REDONDA IV: ASPECTOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS DE LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO
Abordaje multidisciplinar de los Trastornos del Neurodesarrollo en la Infancia (XVIII)
Madrid, Viernes, 15 de Noviembre de 2024





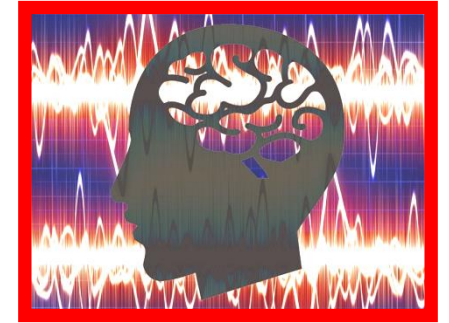
Cortesía Dr. De Felipe: Instituto Cajal

Conceptos Generales

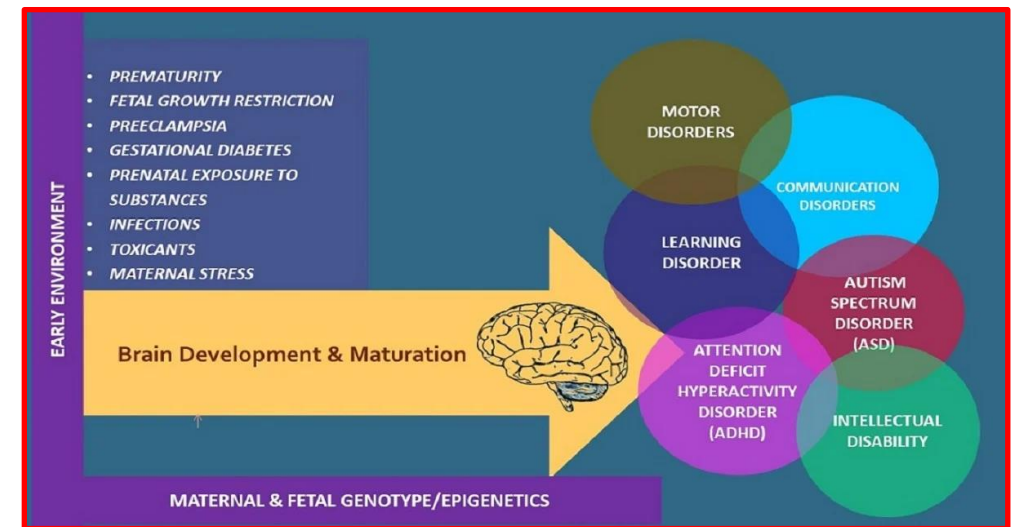


**Del Neurodesarrollo a la Epilepsia
De la Epilepsia al Neurodesarrollo**

Binomio Neurodesarrollo y Epilepsia

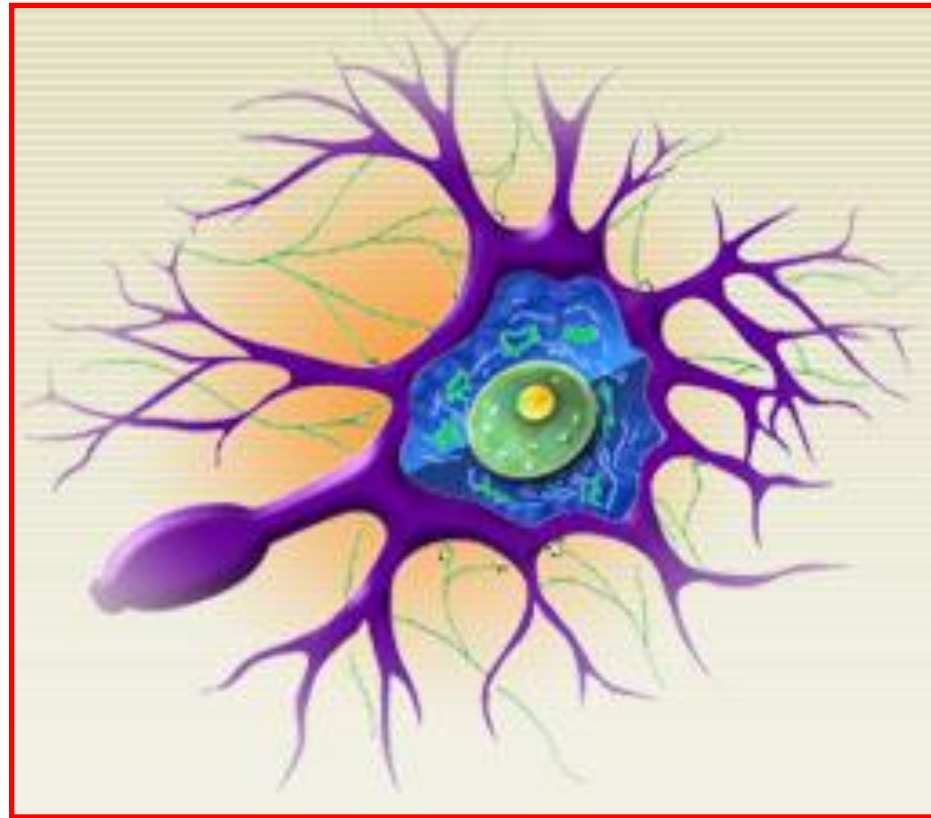


- 1. Influencia de la Epilepsia Infantil sobre el Neurodesarrollo, Cognición y Conducta** (crisis, síndromes, EED, etiologías, FAC).
- 2. Influencia de las alteraciones del Neurodesarrollo en el potencial desarrollo de Epilepsia.**
 - Niños con DI / RM.
 - Niños con PCI.
 - Niños con TDAH.
 - Niños con TEA.



Mecanismos de Daño Neurológico

Epilepsia → Neurodesarrollo



Mecanismos de Daño Neuronal



- **Cambios celulares ligados a la edad.**
 - Cambio de la excitabilidad neuronal de forma evolutiva.
 - Desarrollo de interneuronas inhibitorias.
- **Establecimiento de redes neuronales anómalas.**
 - Difusión de descargas inicialmente localizadas.
- **Maduración anómala de las vías largas cerebrales.**
 - Desarrollo de desequilibrio excitación-inhibición (GLU-GABA).
- **Crisis regulando ND** → Influencia de las crisis agudas repetitivas, los SE recurrentes y las frecuentes descargas epileptiformes persistentes sobre el desarrollo del SNC.

Mecanismos de Daño Neuronal



- **Cambios celulares ligados a la epilepsia**

- Cambio de la expresión de proteínas
- Desarrollo de nuevas sinapsis

- **Estados de excitación**

- Desequilibrio

- **Maduración**

- Desarrollo

- **Crisis recurrentes**

SE recurrentes
sobre el desarrollo

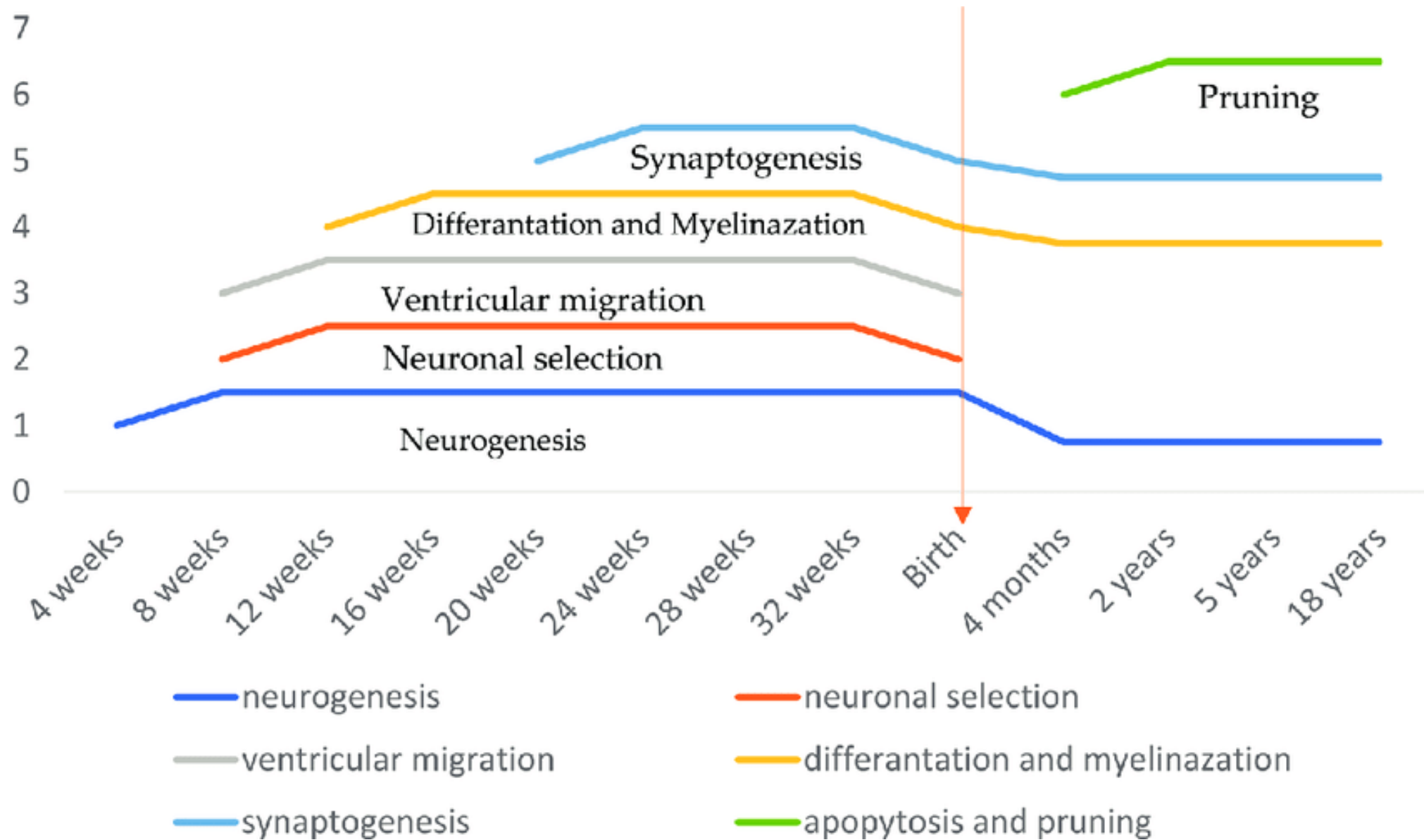
Etiologías

Genéticas
Neurometabólicas
Estructurales



(GABA).

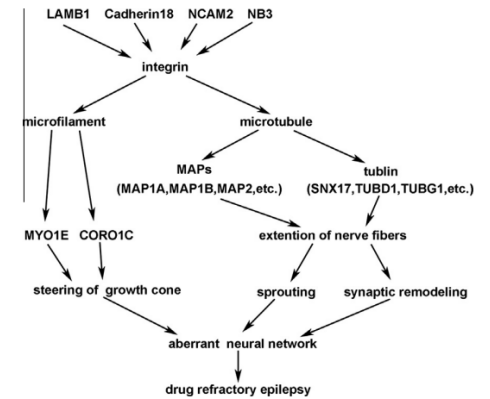
En las crisis agudas repetitivas, los
descargas epileptiformes persistentes



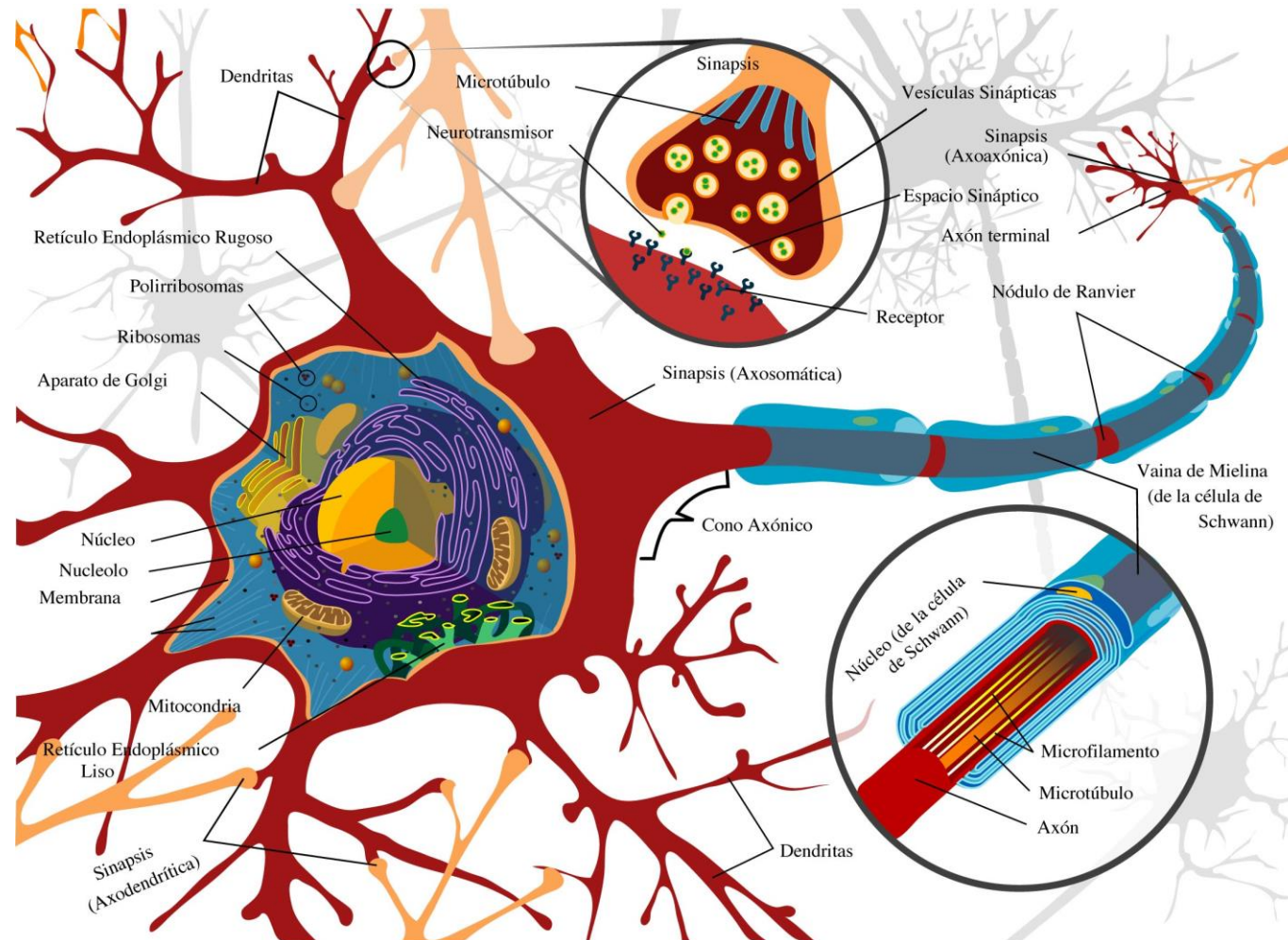
Daño → Redes → Plasticidad

❖ Desarrollo de redes neuronales anómalas.

- Alteración de la neurogénesis. Migración y Organización.
- Factores tróficos neuronales.
- Cono de crecimiento axonal. Guías axonales.
- Sinaptogénesis. “Andamiaje sináptico”.
- Reorganización de sinapsis. Plasticidad sináptica.
- Despliegue y movilidad de espinas dendríticas.
- Apoptosis neuronal.
- Alteración de la conectividad neurona-glía.



Del Neurodesarrollo a la Epilepsia



Neurodesarrollo y Epilepsia



- **Alta tasa de Epilepsia en los Trastornos del Neurodesarrollo.**
- Mecanismos etiopatogénicos comunes.
- Desequilibrio Excitación-Inhibición.
- Edades críticas del Neurodesarrollo.
- La importancia del factor Etiología.
- El papel discutido del EEG.
 - Encefalopatía genética versus Encefalopatía epiléptica.
 - El nuevo concepto de Encefalopatía Epiléptica y del Desarrollo (EED).
- Tratamiento: más allá de los fármacos anti-crisis (FAC).



Neurodesarrollo y Epilepsia



NDD	Discapacidad Intelectual	PCI	TDAH	TEA
Epilepsia	5-30%	20-70%	6-30%	5-40%
Rasgos evolutivos	CP, CTCG, espasmos, mioclonías, ausencias. Evolución ligada a la etiología y al tipo de síndrome epiléptico.	Más en PCI-TE: 70% Más frecuentes CP. Frecuentes espasmos epilépticos y curso EE (POCS).	Focales. Similar a curso de EBI-R. +/- POCS.	Crisis polimorfas +/- Regresión autista. (EEG?). Alta tasa de anomalías EEG. Peor si debut precoz de crisis.

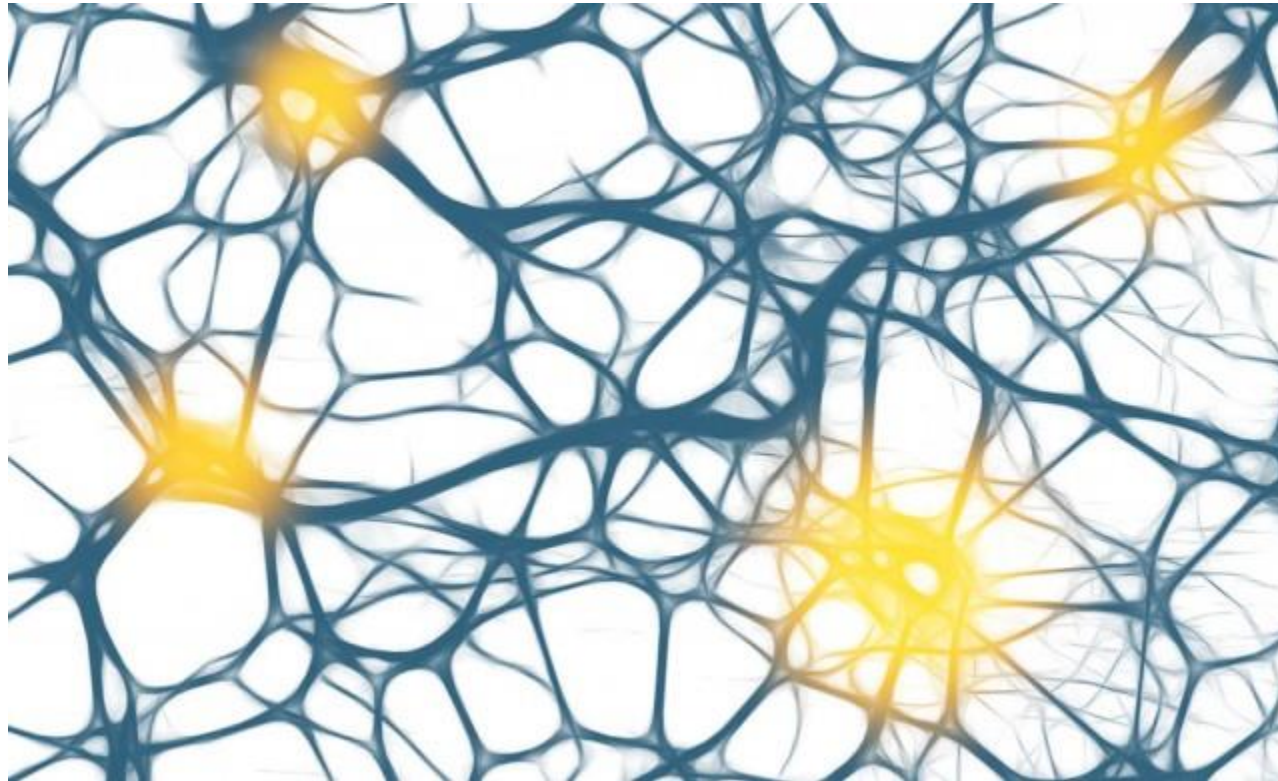
Strømme-2000; Blomquist-1981; Wellesley-1991; Murphy-1995

Graham-2016, Gulati-2017

Davis-2010, Parisi-2010

Chakraborty-2022, Kwon-2022 Assuah-2023

De la Epilepsia al Neurodesarrollo



Epilepsia y Comorbilidad: Neurodesarrollo

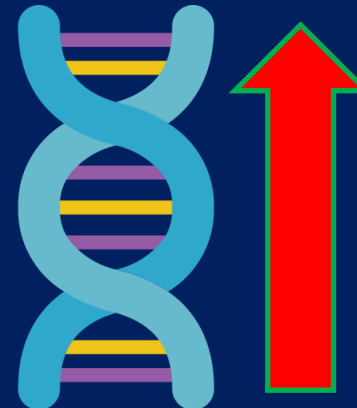
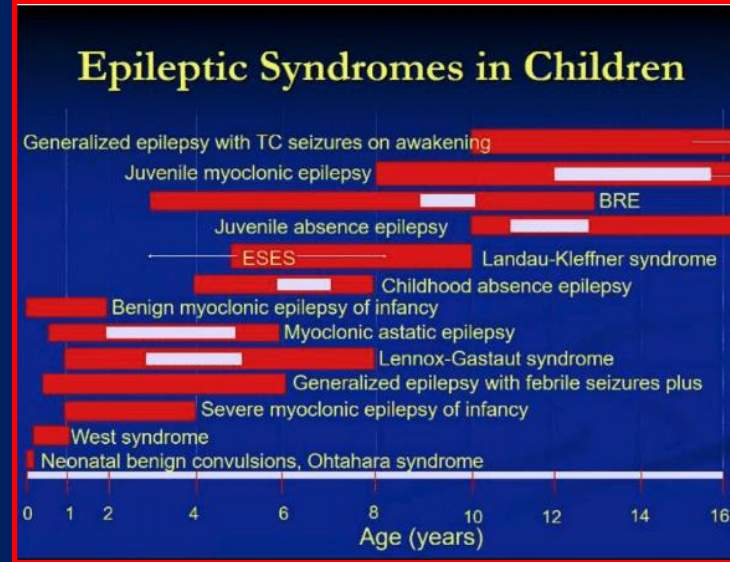
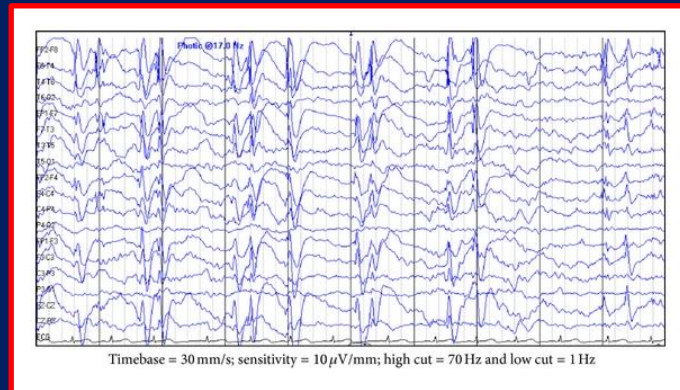
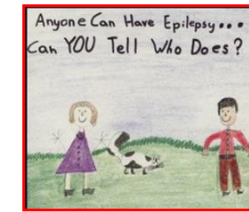


- **Comorbilidades Neurológicas Epilepsia:**

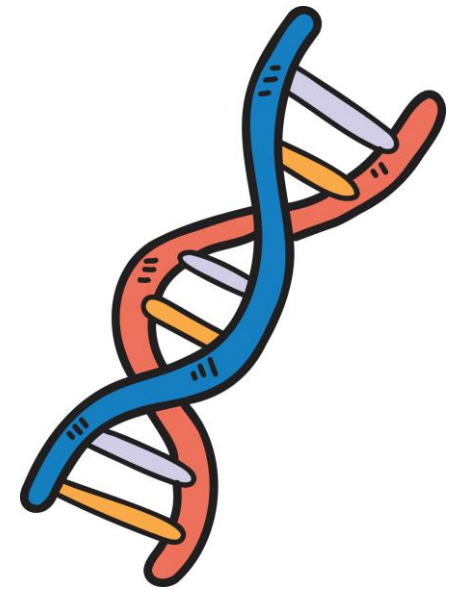
- Discapacidad Intelectual: 17-25%
- Trastornos del Aprendizaje: 25-50%
- Parálisis Cerebral Infantil: 14-15%.
- Trastornos del Espectro Autista: 7-10%
- TDAH: 12-25%
- Trastornos de Conducta: 20-40%
- Déficits Neurosensoriales: 5-10%
- Trastornos del Sueño: 25-35%

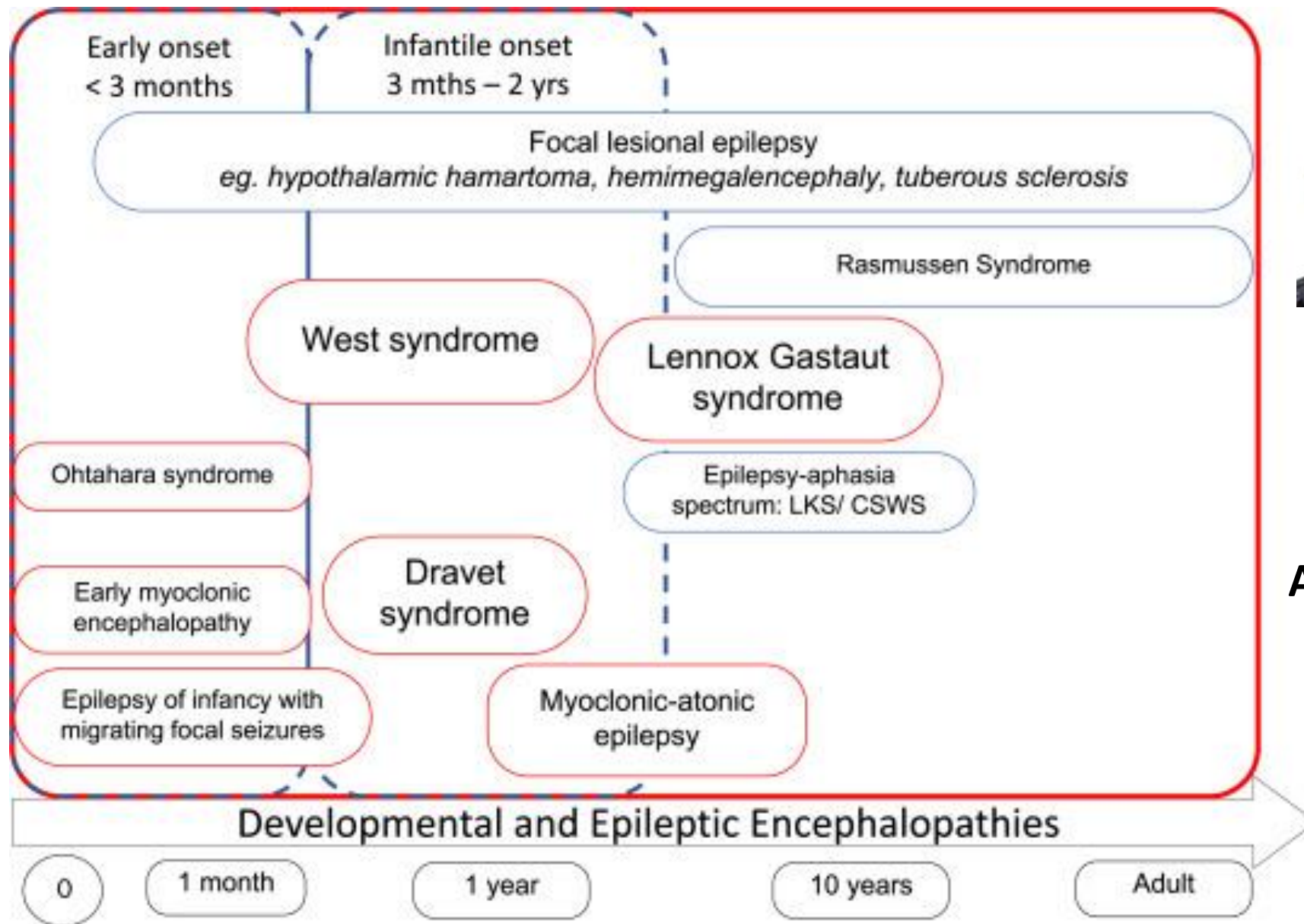


Condiciones Comórbidas en pacientes con Epilepsia



Changing Concepts and Treatments





Age-dependant

Scheffer IE, Liao J. Paediatr Neurol 2020; 24: 11-14.

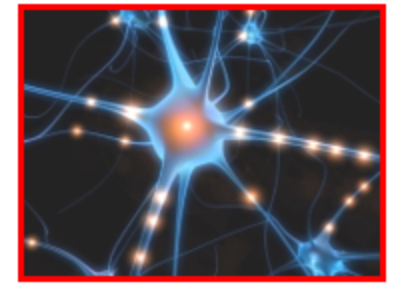
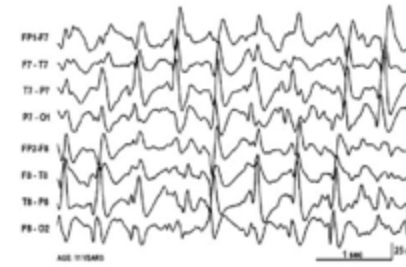
CSWS: Continuous spike and wave during slow wave sleep. LKS: Landau-Kleffner syndrome

Etiology of Epilepsy-1



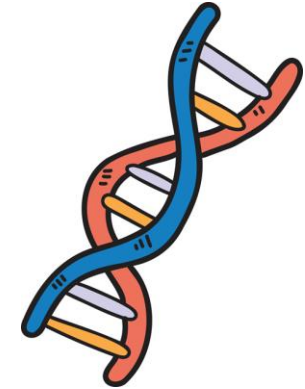
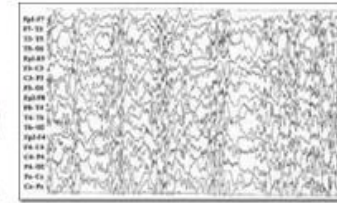
- Approximately **35-50% of epilepsy cases in children aged less than 3 years old have a genetic etiology** (gene deletions, gene duplications and gene mutations).
- **Epileptic encephalopathy** → refers to a condition when the epileptic activity itself contributes to severe cognitive and behavioral impairment, above what is expected from the underlying pathology, and the developmental consequences may improve with the amelioration of the epileptiform activity.
- **Developmental and epileptic encephalopathy** → occurs when the underlying genetic etiology and frequent epileptic activity are both associated with regression or slowing of development.
- **Genetic encephalopathy (with or without epilepsy)** → refers to a condition when the genetic etiology itself develops at the same time developmental delay or regression, epilepsy and/or other neurologic symptoms and signs like movement disorders, ataxia, etc.

Encefalopatías Epilépticas



- La **actividad epiléptica** contribuye por sí misma al desarrollo de un deterioro progresivo de las funciones corticales cerebrales.
- La actividad paroxística epiléptica mantenida, principalmente en las **edades críticas del Neurodesarrollo**, altera el desarrollo madurativo cerebral, y conduce a una afectación grave evolutiva en las funciones neurocognitivas y conductuales.
- **Encefalopatías epilépticas precoces, Síndrome de West, Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndromes con POCS.**

CONTROVERSY IN EPILEPSY



**Epileptic activity is a surrogate for an underlying etiology
and stopping the activity has a limited impact on
developmental outcome**

*Christian M. Korff, †Andreas Brunklaus, and †‡Sameer M. Zuberi

Epilepsia, 56(10):1477–1481, 2015
doi: 10.1111/epi.13105

There is **insufficient evidence** in most cases of epilepsy to determine the relative **importance of the epileptic activity** on the cognitive, neuropsychiatric, and behavioral problems compared to other consequences of the underlying etiology.

Where evidence exists, it points to etiology being the major determinant of developmental outcome.

We suggest that in many circumstances the term **epilepsy with encephalopathy** rather than epileptic encephalopathy may be more appropriate.

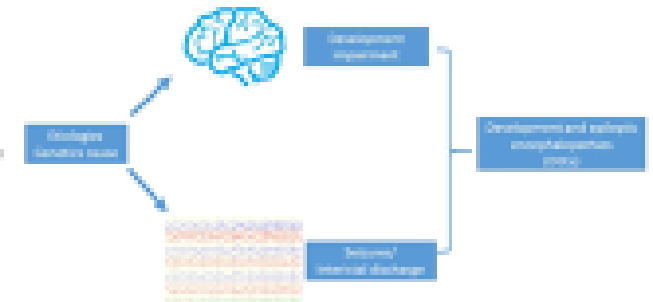
Etiology of Epilepsy-1



- **Developmental and epileptic encephalopathies (DEEs)** are a group of heterogeneous disorders characterized by drug-resistant epilepsy and electrographic abnormalities that impede brain networks development and lead to severe cognitive, behavioral, and/or motor impairments.
- There is both developmental encephalopathy, caused directly by the *underlying etiology*, and epileptic encephalopathy where *epileptic activity itself* causes or further exacerbates the neurocognitive dysfunction or decline.
- **DEEs may be classified** by syndrome (age of onset, seizure type, distinctive Electroencephalogram (EEG) patterns) or etiology.

Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo

- Más allá del concepto clásico de Encefalopatías Epilépticas.



- ❖ Todo un cambio de paradigma.

- ❖ Encefalopatía epiléptica (Crisis + EEG) + Trastorno del Neurodesarrollo (etiología).

- ❖ Un gen condiciona a un mismo tiempo Epilepsia y trastorno del Neurodesarrollo.

- ❖ Edades críticas del Neurodesarrollo → principalmente menores de 2 años de edad.

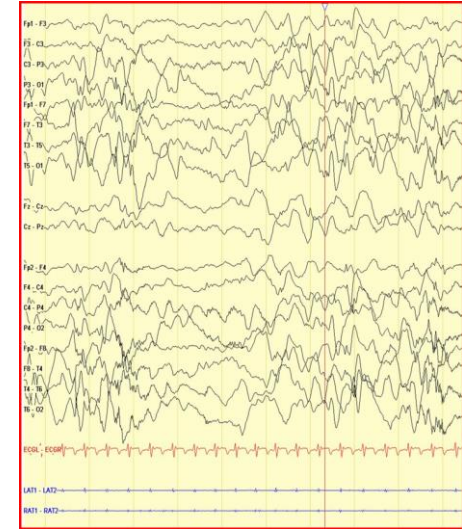
Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo (EEDs)

- Más allá del concepto clásico de Encefalopatías Epilépticas.¹

- ❖ Epilepsia y Trastorno del Neurodesarrollo.
- ❖ Un gen condiciona a un mismo tiempo epilepsia y trastorno del neurodesarrollo.
- ❖ Edades críticas del neurodesarrollo → principalmente menores de 2 años de edad.

- Neurodesarrollo influenciado por:²

- ❖ Edad de presentación de la epilepsia (principalmente menores de 1 año de edad) → redes, plasticidad.
- ❖ Tipo de crisis: crisis tónicas axiales / espasmos tónicos, espasmos epilépticos...
- ❖ “Carga de crisis” → “crisis generan más crisis”, el papel de las crisis subclínicas → redes.
- ❖ Tipo de síndrome epiléptico: EEDs con debut entre periodo neonatal y los 2 años de edad → redes.
- ❖ Descargas epileptiformes del EEG / patrón de encefalopatía epiléptica → crisis + EEG.
- ❖ Etiología de la epilepsia: estructural, genética, metabólica → redes anómalas.
- ❖ Estatus epilépticos recurrentes (convulsivos y no convulsivos) → redes, plasticidad.
- ❖ Desarrollo evolutivo precoz de refractariedad → “sin marcha atrás”.
- ❖ Tratamiento con fármacos anticrisis (FAC): determinados FAC, politerapias (multifactorial).



Etiology of Epilepsy-2



➤ *Two important concepts must be emphasized for a better understanding of the genotype-phenotype correlation in epilepsy genetics:*

❖ **Epilepsy genes usually show phenotypic pleiotropy** in which a particular mutated gene may manifest different phenotypic characteristics (STXBP1, CDKL5, KCNQ2, etc.).

- Gain of function.
- Loss of function.



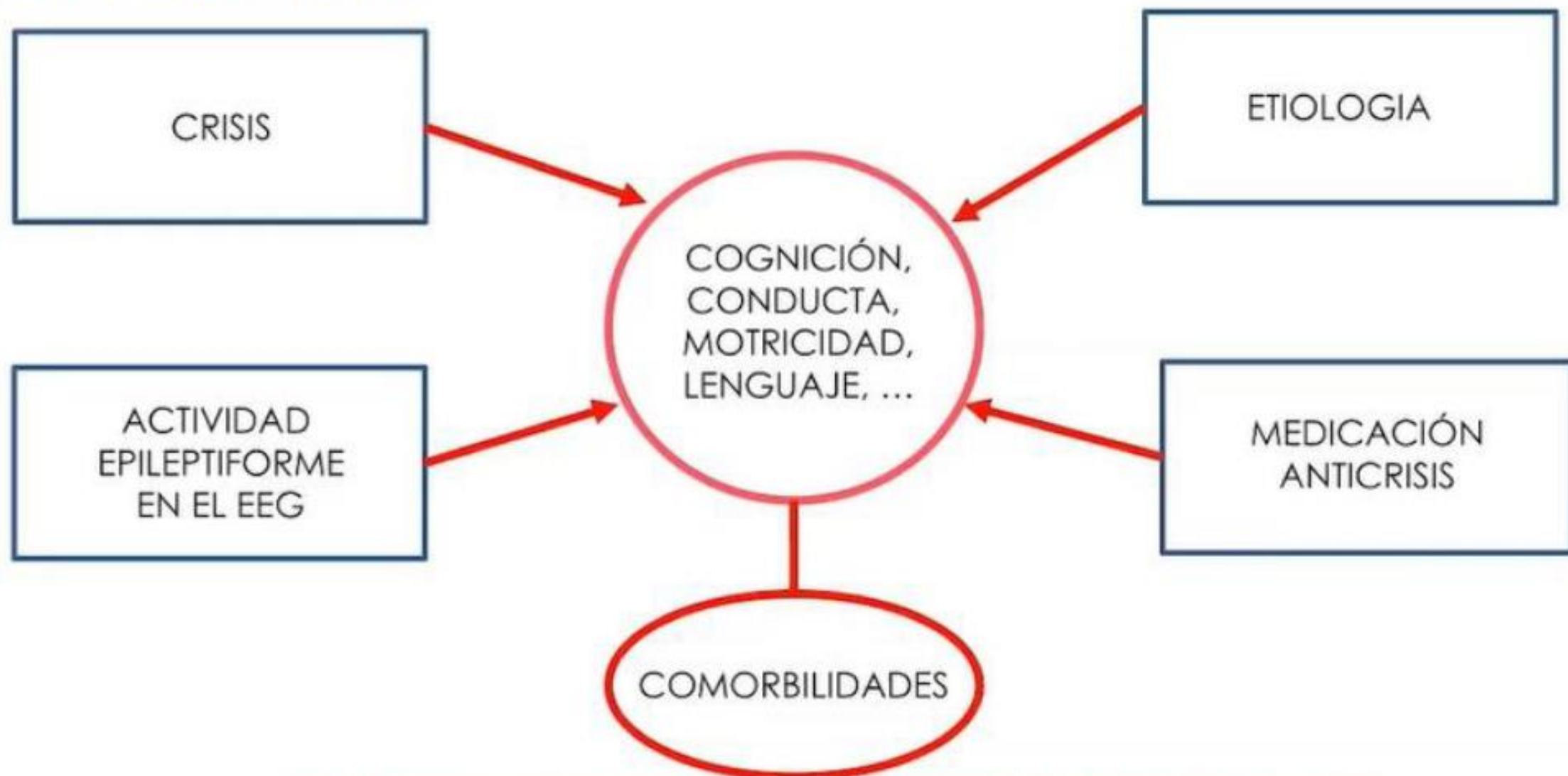
versus



EDEE
WS
LGS

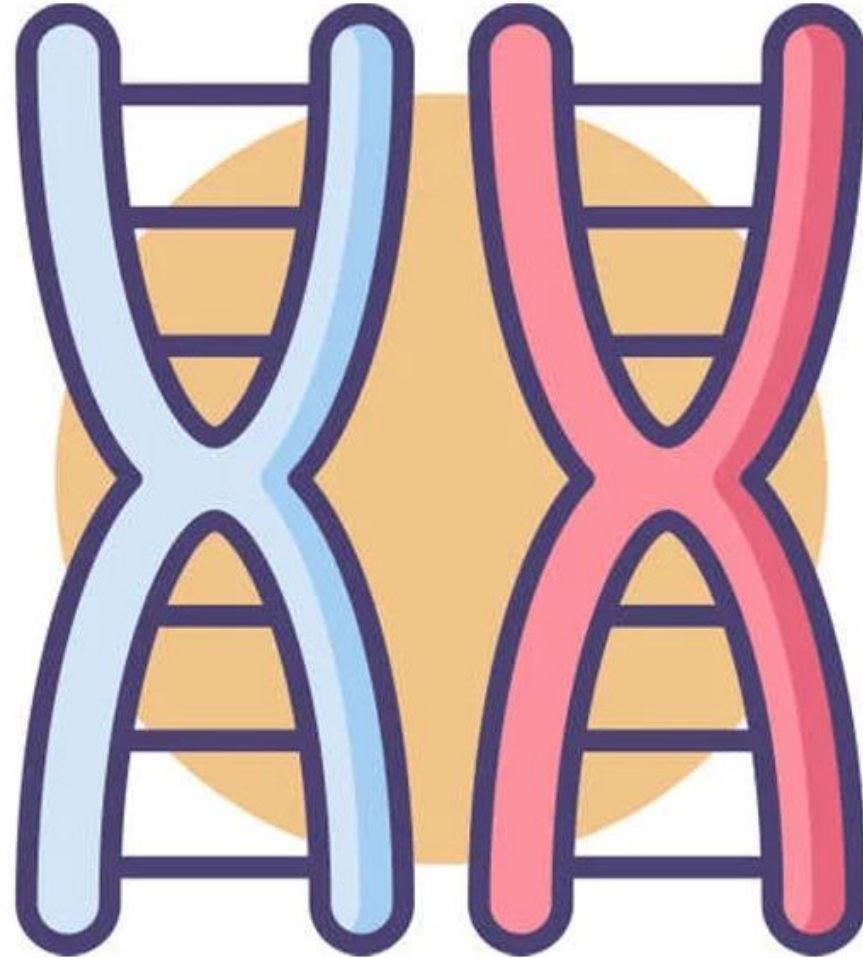
❖ **Genetic heterogeneity is also commonly observed in electroclinical syndromes**, when different genes can produce one epilepsy phenotype (Infantile spasms syndrome, EDEE syndrome).

El complejo clínico de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo



Hay componentes remediables o mejorables → neurodesarrollo

Genética-Epilepsia-Neurodesarrollo



Patocronía de la Noxa Etiología Epilepsias Lactante



• Prenatal.

25-40%



Genes

• Perinatal.

10-20%

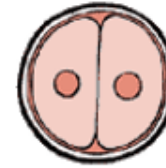


• Postnatal.

3-12%



Patocronía de la Noxa



- **Prenatal**

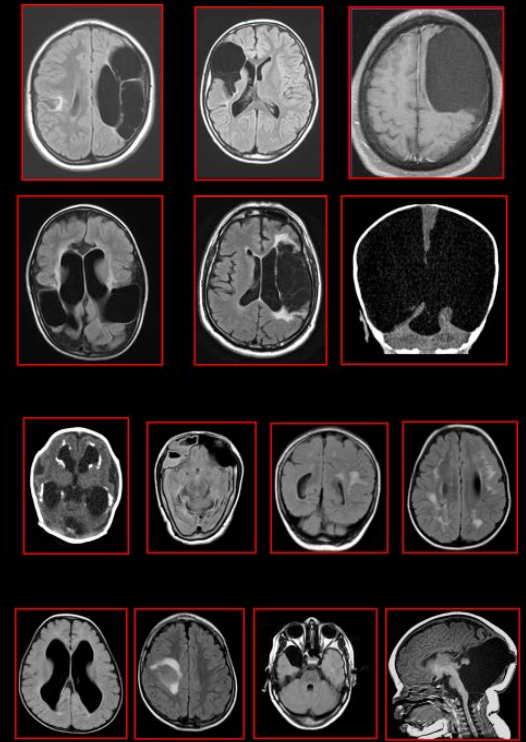
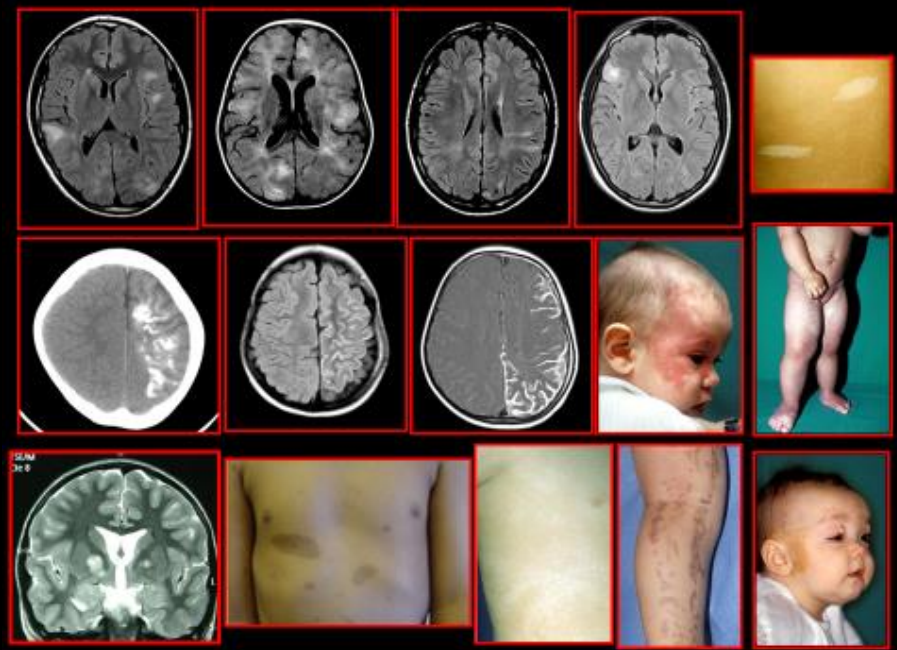
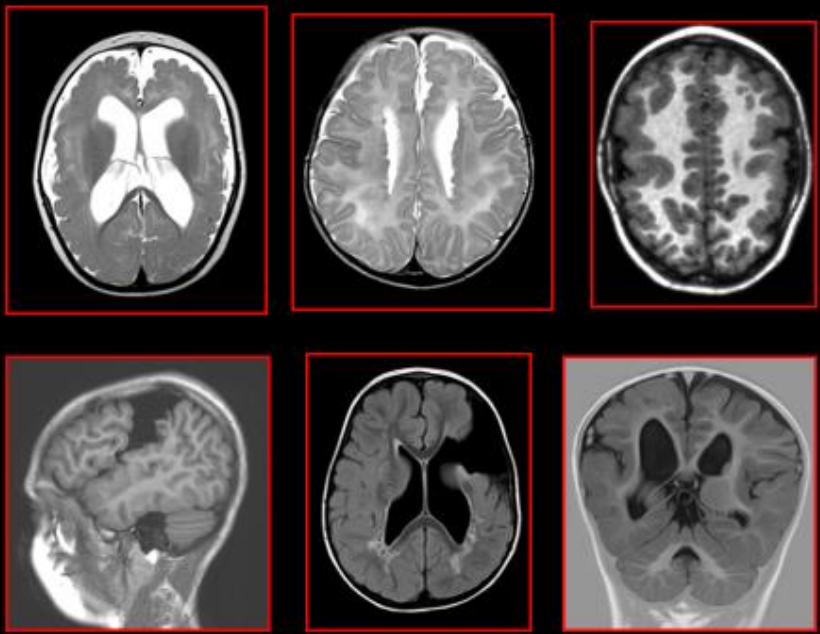
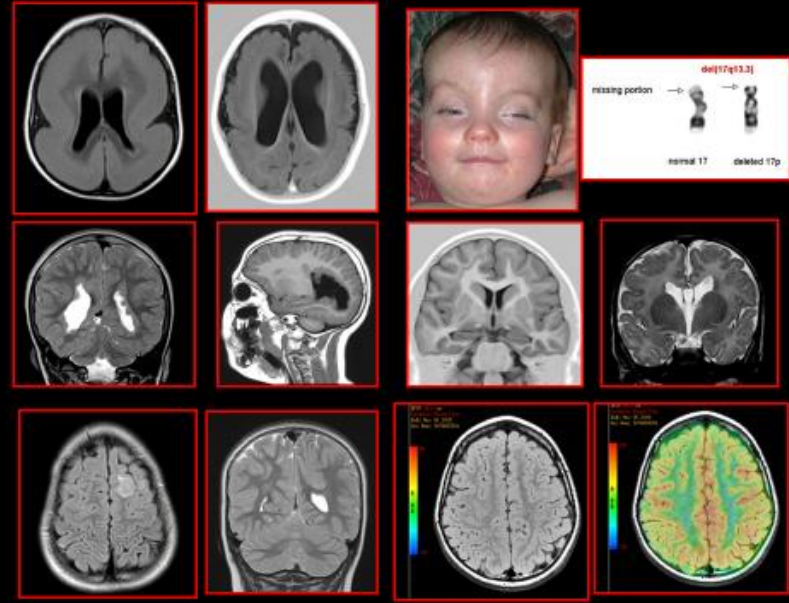
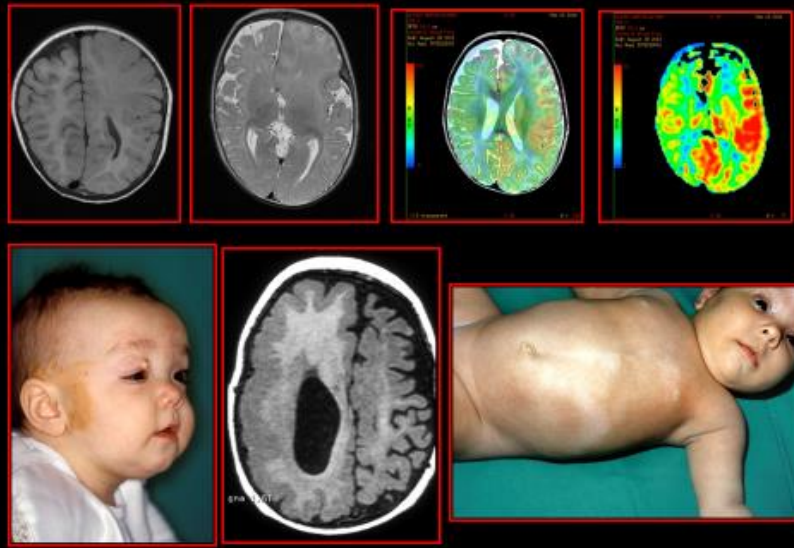
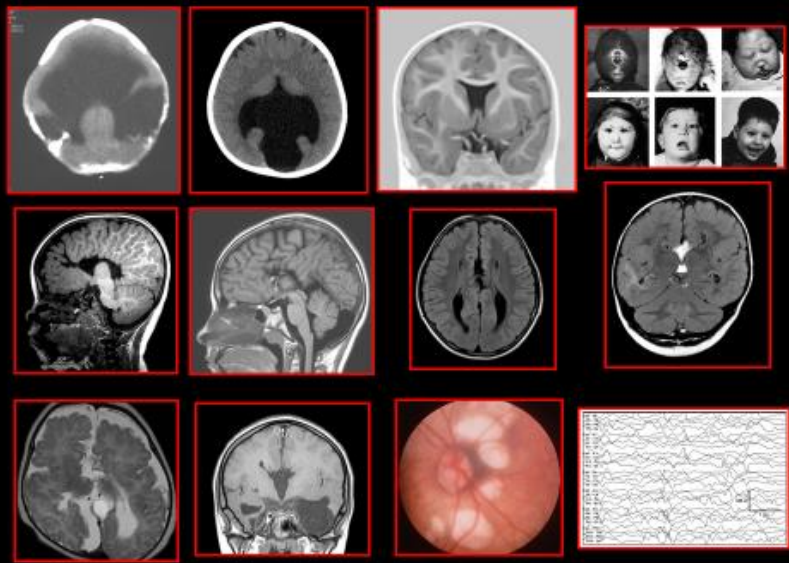


- Perinatal.

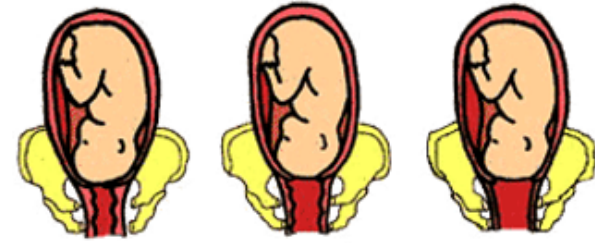
- Postnatal.

25-40%

Malformaciones Congénitas del SNC
Síndromes Neurocutáneos
Cromosomopatías
Síndromes Polimalformativos
Enfermedades Monogénicas
Procesos Encefaloclásticos
Infarto / Hemorragia Prenatal
Infecciones Congénitas del SNC
Alcohol y Tóxicos Gestacionales
Patología Gestacional Materna
Quistes Aracnoideos
Tumores Congénitos SNC
Hidrocefalias Congénitas



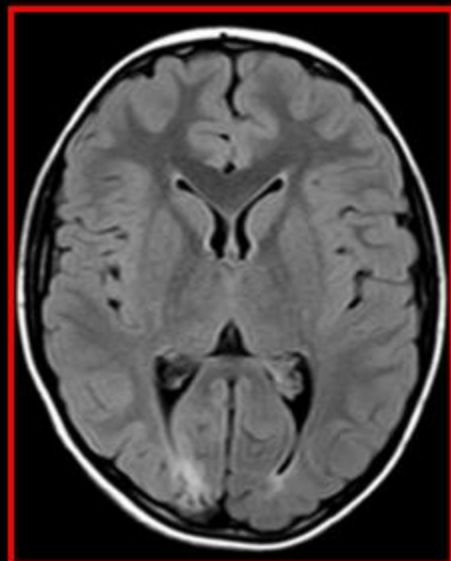
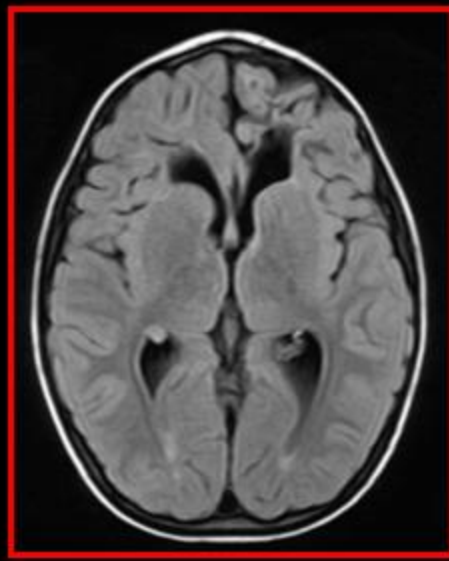
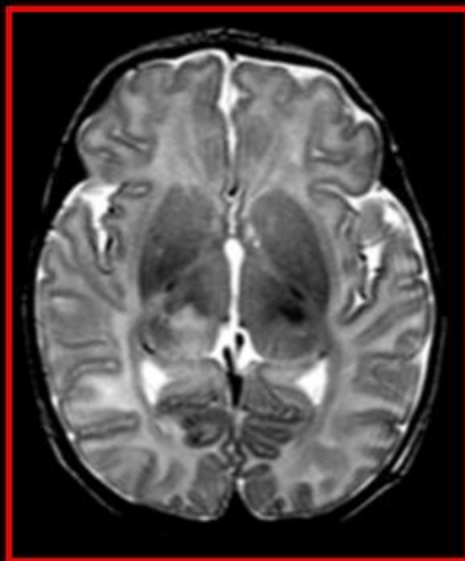
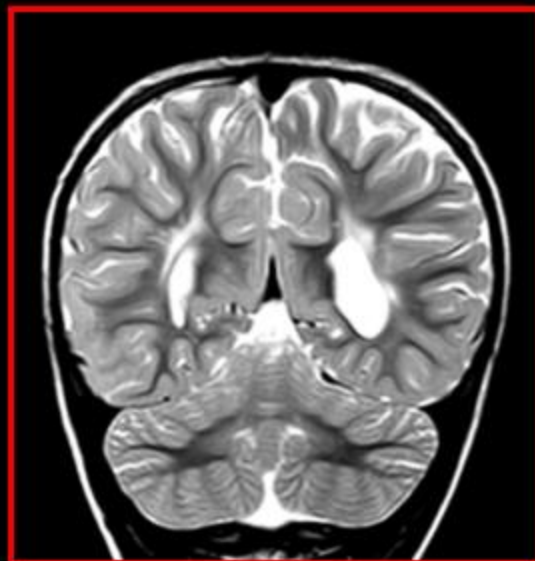
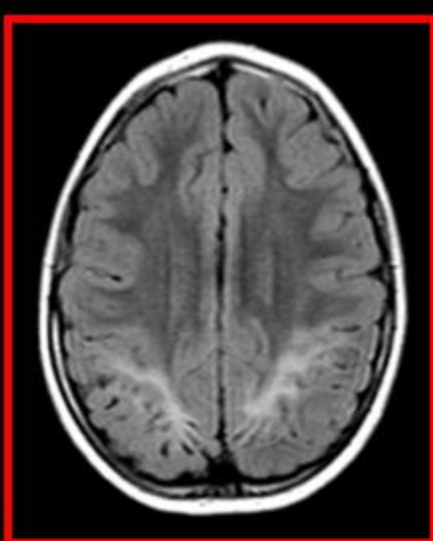
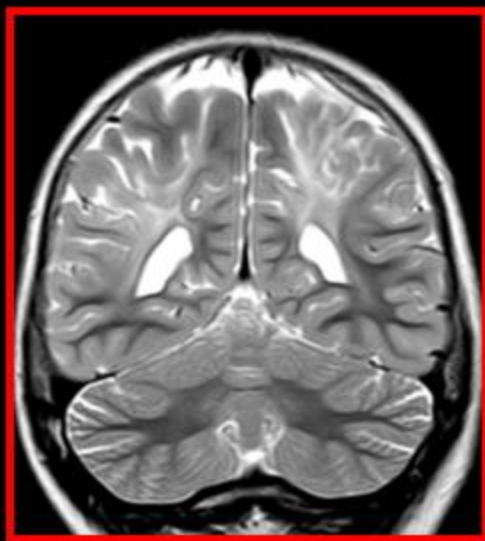
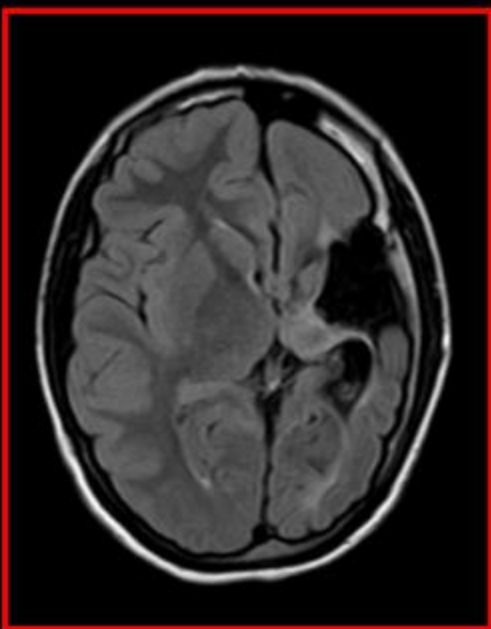
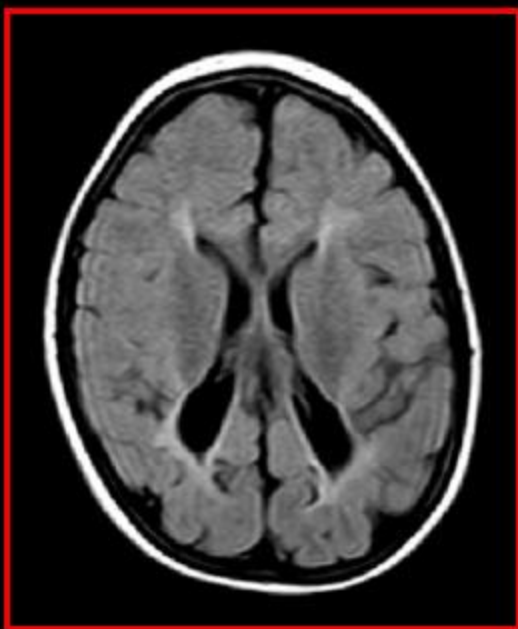
Patocronía de la Noxa



- Prenatal.
 - **Perinatal**
 - **Neonatal**
-
- Postnatal.

Encefalopatía Hipóxico-Isquémica
Trauma Obstétrico
Hemorragia IC No traumática
Infarto Cerebral neonatal
Patología del Prematuro
Encefalopatía Bilirrubínica
Hipoglucemia Neonatal
Alteraciones Hidroelectrolíticas
Infecciones Adquiridas SNC-RN

10-20%



Patocronía de la Noxa

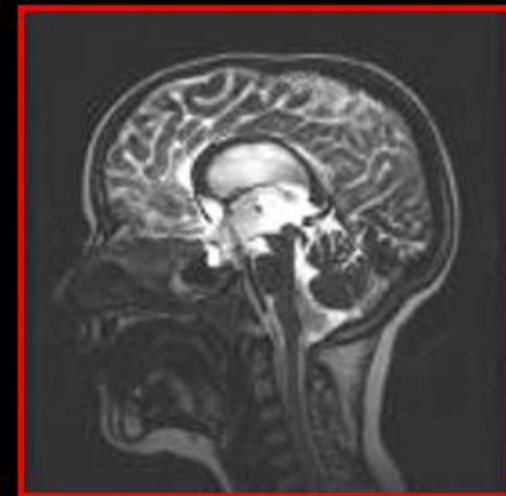
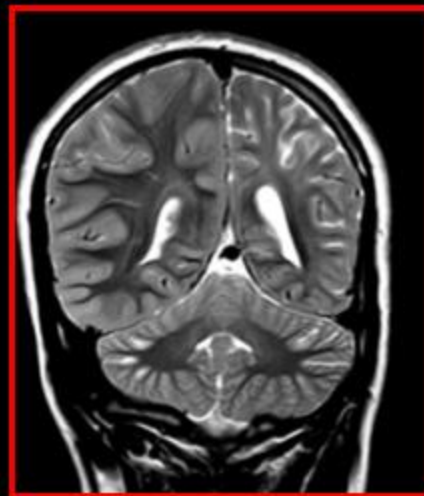
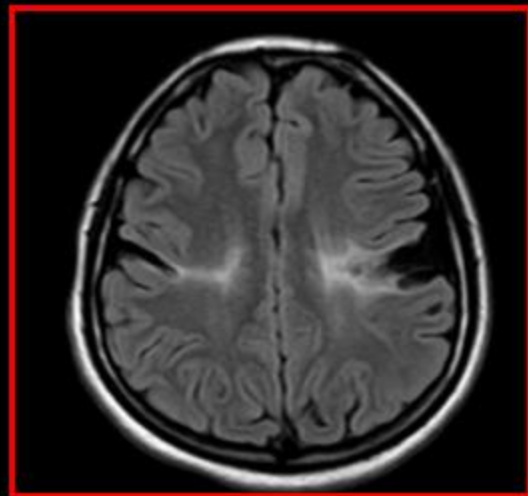
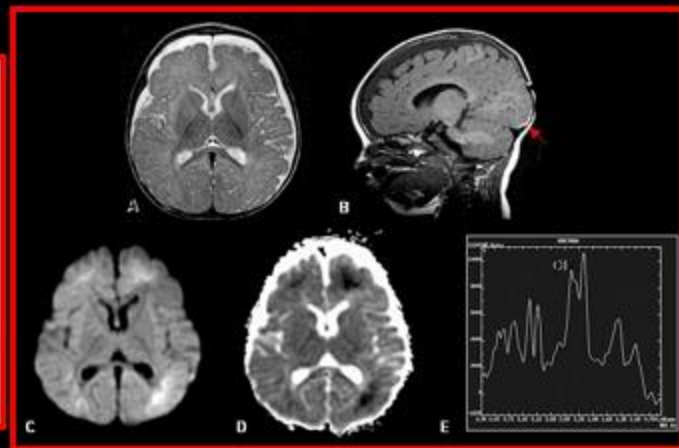
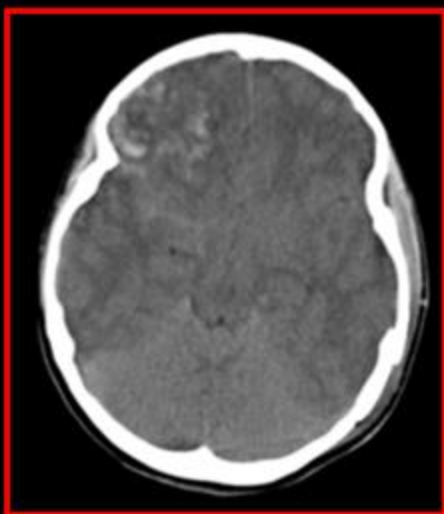
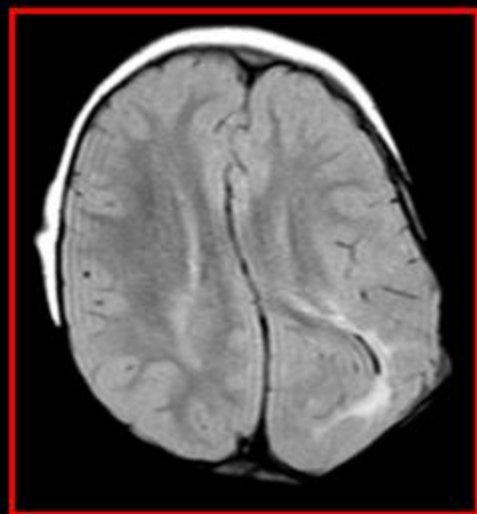


- Prenatal.
- Perinatal.
- **Postnatal**



3-12%

Patología Endocrino-Metabólica
Metabолоpatías Congénitas
Enfermedades Heredodegenerativas
Infecciones del SNC
Patología Autoinmune
Patología Desmielinizante
Patología Cerebrovascular
Patología Traumática
Tumores Adquiridos del SNC



Patocronía de la Noxa



- Prenatal.
- Perinatal.
- **Postnatal**

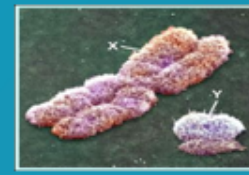


5,0-12,5%

Metabolopatías Congénitas

- Metabolismo Intermediario.
- Producción de Energía.
- Función Mitocondrial.
- Moléculas Complejas.
- Vitaminas y Cofactores.

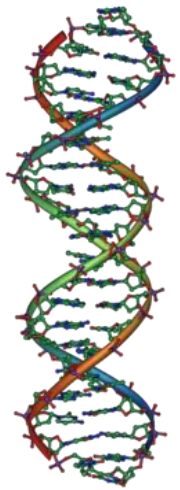
Escenarios Genéticos en Epilepsia:



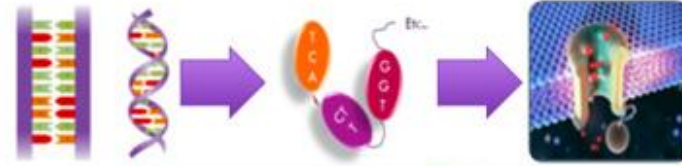
- **Variaciones genómicas estructurales que se asocian con epilepsia** (deleciones y duplicaciones cromosómicas, cromosomas en anillo, translocaciones).
- **Genes y loci cromosómicos en asociación con diversas epilepsias, síndromes epilépticos y encefalopatías epilépticas** (principalmente, en el grupo de las encefalopatías epilépticas precoces).
- **Genes y loci cromosómicos descubiertos en el contexto de trastornos del neurodesarrollo que están asociados con epilepsia** (Discapacidad Intelectual, Trastornos del Espectro Autista, síndrome de Rett...).
- **Genes asociados con malformaciones cerebrales que generan epilepsia** (malformaciones del desarrollo cortical, displasias corticales focales...).
- **Genes asociados con síndromes neurocutáneos que presentan frecuentemente epilepsia:** por ejemplo, TSC (genes TSC1 y TSC2).
- **Genes asociados con EMC y EHD-SNC que presentan epilepsia** (piridoxindependencia, deficiencia del transportador de la glucosa tipo 1, ceroidlipofuscinosis neuronales, enfermedad de Lafora, etc.).

Etiologías Genéticas en Epilepsia Infantil:

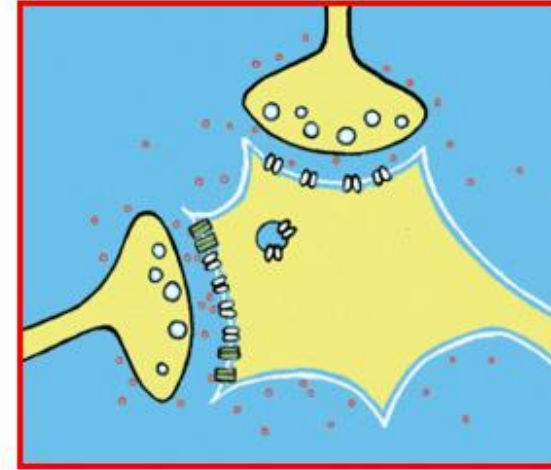
- **Cromosomopatías: 5-15%**
- **Malformaciones Congénitas del SNC: 5-15%**
- **Síndromes Neurocutáneos: 5-7%**
- **Genes específicos de epilepsia: 10-35%**
- **ECM y EHD del SNC: 3-5%**



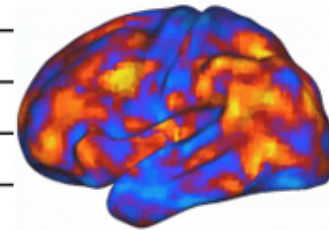
Funciones Celulares




- **Homeobox:** ARX.
- **Migración neuronal:** ARX, TBC1D24.
- **Sinaptogénesis:** STXBP1, PCDH19, MAGI2.
- **Espinas dendríticas:** CDKL5.
- **Estructura axonal:** SPTAN1.
- **Interneuronas:** ARX, SCN1A, GABRG2.
- **Canales iónicos:** SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, KCNQ2.
- **Receptores GABA:** GABRG2.
- **Neurotransmisores:** STXBP1, PNPO.
- **Transcripción señal celular:** CDKL5, MeCP2, FOXG1, PLC β 1.
- **Reparación del DNA:** PNKP.
- **Apoptosis:** SPTAN1.
- **Transporte mitocondrial:** SLC25A22, SLC2A1.
- **Regulación DNA-mt:** POLG1.



Genes	Tipo de Epilepsia
ARX	Síndrome de Ohtahara. Síndrome de West típico. Espasmos Epilépticos. Epilepsia Mioclónica. Encefalopatía epiléptica disquinética.
CDKL5	Espectro Rett con o sin epilepsia. Encefalopatía epiléptica infantil precoz tipo II. Espasmos epilépticos infantiles. Epilepsia migratoria maligna del lactante. Espectro autista con o sin epilepsia. Fenotipo Angelman-like.
SLC25A22	Encefalopatía mioclónica precoz. Síndrome de Ohtahara. Epilepsia migratoria maligna del lactante.
STXBP1	Síndrome de Ohtahara. Encefalopatía mioclónica precoz. Otras encefalopatías epilépticas precoces no filiadas. Síndrome de West de inicio precoz. Epilepsia migratoria maligna del lactante. RM no sindrómico asociado o no a epilepsia. Síndrome de Dravet.
SPTAN1	Síndrome de West de inicio precoz. Espasmos epilépticos → Epilepsia refractaria.
PLCβ1	Encefalopatía epiléptica infantil precoz. Espasmos epilépticos. Epilepsia focal migratoria maligna del lactante.
MAGI2	Espasmos epilépticos infantiles. Encefalopatía epiléptica precoz. Síndrome de West.
PNKP	Síndrome de Ohtahara. Síndrome de West. Encefalopatía Epiléptica Precoz con Crisis Polimorfas.
PNPO	Crisis neonatales precoces refractarias. Encefalopatía Epiléptica Precoz con Crisis Polimorfas.
SCN1A	Espectro Dravet. EG criptogénica. EP criptogénica. CF-plus. Epilepsia migratoria maligna.
SCN1B	Espectro Dravet. EG criptogénica. EP criptogénica. CF-plus.
SCN2A	Espectro Dravet. EP criptogénica. CF-plus focal.
SCN3A	Encefalopatía Epiléptica Precoz con Crisis Polimorfas. EP criptogénica.
SCN8A	Encefalopatía Epiléptica Precoz con Crisis Polimorfas.
SCN9A	Espectro Dravet. CF-plus.
PCDH19	Espectro Dravet. Epilepsia con RM limitada a mujeres. Epilepsia migratoria maligna. Autismo-epilepsia.
GABRG2	Espectro Dravet. CF-plus. Autismo-epilepsia.
KCNQ2	Encefalopatía epiléptica precoz. Crisis neonatales precoces refractarias.
POLG1	Alpers-Huttenlocher syndrome. Encefalopatía epiléptica precoz / Espasmos. Epilepsia migratoria maligna del lactante.
TBC1D24	Epilepsia mioclónica. Epilepsia focal. Epilepsia migratoria maligna del lactante. Encefalopatía epiléptica precoz.
UBE3A	Fenotipo Angelman clásico. Autismo-Epilepsia. Regresión autista con epilepsia. Fenotipo combinado Angelman-Rett.
PRRT2	Epilepsia refractaria del lactante.
SLC25A12	Epilepsia refractaria precoz. Espasmos / MC / Focales. Autismo-epilepsia.
GLUT1	Fenotipo clásico. Epilepsia ausencia de inicio precoz. Epilepsia mioclónica. Espasmos epilépticos refractarios.



Fenotipo Clínico	Genes Implicados	
Predominio Varones	ARX.	
Predominio Mujeres	CDKL5. MeCP2. PCDH19.	
Retraso Psicomotor Grave / Complejo Encefalopatía Epiléptica	ARX. CDKL5. MeCP2. FOXP1. SLC25A22. STXBP1. SPTAN1. PLCβ1. MAGI2. PNKP. PNPO. SCN1A. SCN2A. SCN8A. PCDH19. TBC1D24. KCNQ2. SLC2A1. POLG1. QARS. AGC1. KCND2. PIGO. GRIN2B. CHD2. ARHGEF9.	
Autismo / Rasgos Autistas	ARX. CDKL5. MeCP2. FOXP1. SCN1A. PCDH19. UBE3A. AGC1. KCND2. ARHGEF9.	
Fenotipo Rett / Rett-like	CDKL5. MeCP2. FOXP1. UBE3A.	
Fenotipo Angelman	UBE3A. CDKL5.	
Microcefalia	CDKL5. MeCP2. FOXP1. SLC25A22. SPTAN1. PLCβ1. PNKP. PNPO. KCNQ2. SLC2A1. POLG1. QARS. AGC1.	
Fenotipo mioclónico	ARX. CDKL5. SLC25A22. TBC1D24. SLC2A1. POLG1. CHD2.	
Movimientos Anormales / Ataxia	ARX. MeCP2. FOXP1. STXBP1. PNPO. SCN1A. TBC1D24. KCNQ2. SLC2A1. POLG1. PRRT2.	
Espasticidad	ARX. SPTAN1. PLCβ1. KCNQ2.	
Hipotonía Central Grave	CDKL5. MeCP2. FOXP1. SLC25A22. STXBP1. AGC1.	
Dismorfias	ARX. CDKL5. FOXP1. PNKP. PIGO. ARHGEF9.	
Anomalías Genitales	ARX.	
Sordera Neurosensorial	TBC1D24.	
Riesgo Muerte Súbita / Apneas	SCN1A. MeCP2. KCNQ2.	
Malformaciones SNC	ARX. SLC25A22. TBC1D24. ARHGEF9.	
Atrofia cortico-subcortical	CDKL5. STXBP1. SPTAN1. PLCβ1. KCNQ2. SLC2A1. POLG1. QARS. AGC1.	
Atrofia Cerebelo	SLC25A22. SPTAN1. PNKP. TBC1D24. POLG1. QARS.	
Alteración Sustancia Blanca	CDKL5. STXBP1. SPTAN1. KCNQ2. SLC2A1. AGC1.	





Síndromes Implicados



Síndrome epiléptico	Genes implicados
Encefalopatías epilépticas precoces.	STXBP1. ARX. CDKL5. SPTAN1. SLC25A22. PLCβ1. MAGI2. PNKP. KCNQ2. SLC2A1. POLG1. SCN2A. SCN3A. SCN8A. AGC1. PNPO. CHD2. HCN1. PIGO. GRIN2A. TBC1D24. SLC25A12. ARHGEF9. KCNT1. GNAO1. PARS2. HNRNPU. KCNA2. KCND2. WWOX. FGF12. LIPT1. ATP6V1A. CYFIP2. PPP3CA. CNPY3. WDR45. PTPN23.
Espasmos epilépticos infantiles y síndrome de West.	STXBP1. ARX. CDKL5. FOXP1. SPTAN1. SLC25A22. PLCβ1. MAGI2. PNKP. KCNQ2. SLC2A1. DEPDC5. POLG1. AGC1. PNPO. SCN1A. SCN2A. SCN8A. KCND2. CHD2. HCN1. PIGO. GRIN2A. GRIN2B.
Epilepsia focal migratoria maligna del lactante.	SLC25A22. TBC1D24. STXBP1. CDKL5. PLCβ1. PCDH19. POLG1. SCN1A. SCN2A. SLC2A1. KCNT1.
Espectro Dravet.	SCN1A. PCDH19. SCN1B. SCN2A. STXBP1. GABRG2. GABRB3. GABRA1. SCN9A.
Epilepsia mioclónica precoz grave.	ARX. CDKL5. SLC25A22. TBC1D24. SLC2A1. POLG1. CHD2. STXBP1.
Espectro Rett con o sin epilepsia.	CDKL5. MECP2. FOXP1. UBE3A. STXBP1.
Complejo Autismo-Epilepsia.	ARX. CDKL5. MECP2. FOXP1. SCN1A. PCDH19. UBE3A. AGC1. KCND2. ARHGEF9. STXBP1.
Fenotipo Angelman.	UBE3A. CDKL5. TCF4.
Encefalopatía epiléptica disquinética.	ARX. MECP2. FOXP1. STXBP1. PNPO. SCN1A. TBC1D24. KCNQ2. SLC2A1. POLG1. PRRT2.

Tratando las EED

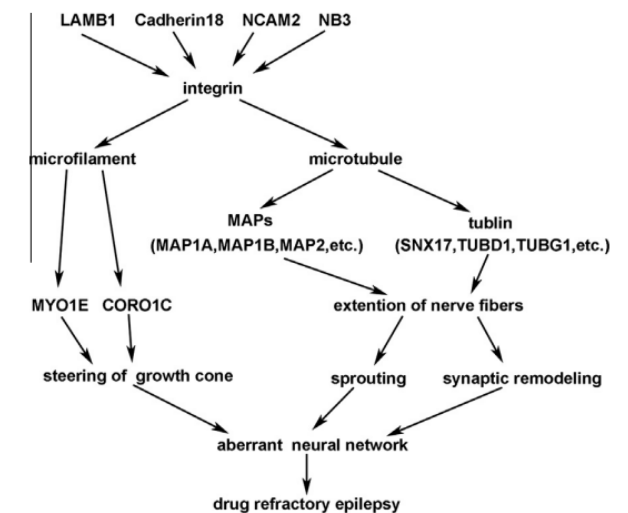
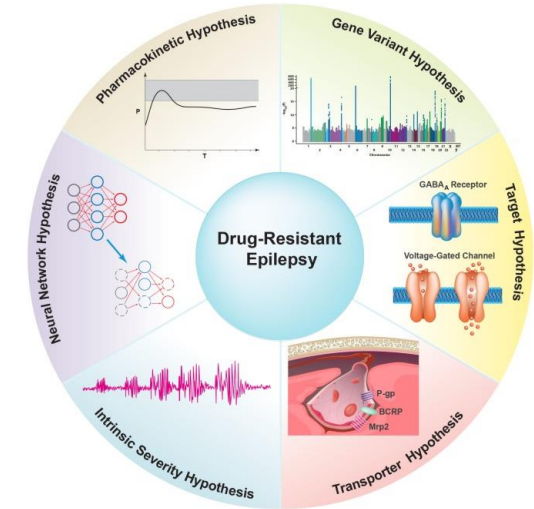
La importancia de la Etiología

EPILEPSY CAUSES BY AGE AT ONSET			
Newborn	Child	Adult	Senior
			
<ul style="list-style-type: none">• Lack of oxygen (hypoxia)• Low glucose, calcium or magnesium• Infection• Genetic predisposition• Maternal drug use• Metabolic dysfunction	<ul style="list-style-type: none">• Fever• Infection• Brain tumour• Brain trauma• Genetic predisposition• Congenital disease• Brain disease	<ul style="list-style-type: none">• Brain tumour• Brain trauma• Brain disease• Genetic predisposition• Stroke• Drug and alcohol abuse/withdrawal	<ul style="list-style-type: none">• Stroke• Dementia• Alzheimer's• Brain tumour• Brain trauma• Metabolic imbalance• Certain prescription drug use• Infection

Epilepsias Refractarias Infantiles

- Más allá del concepto clásico de Epilepsia Refractaria.^{1,2}

- ❖ No solo se trata de que fallen 2 fármacos anticrisis.
- ❖ La refractariedad no es un concepto estático sino evolutivo.
- ❖ Es fundamental conocer la evolución natural del síndrome epiléptico.
- ❖ Es fundamental anticiparse al desarrollo de refractariedad absoluta.
- ❖ No se trata de probar múltiples politerapias potencialmente agresivas.
- ❖ Refractariedad intrínseca de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo.
- ❖ Modificaciones evolutivas de receptores, canales y transportadores.
- ❖ **Desarrollo de redes neuronales anómalas.**
 - Cono de crecimiento axonal. Guías axonales.
 - Reorganización de sinapsis. Sinaptogénesis.
 - Alteración de la neurogénesis.
 - Factores tróficos neuronales.
 - Apoptosis neuronal.
 - Alteración de la conectividad neurona-glía.



Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo (EEDs): un concepto terapéutico¹⁻³

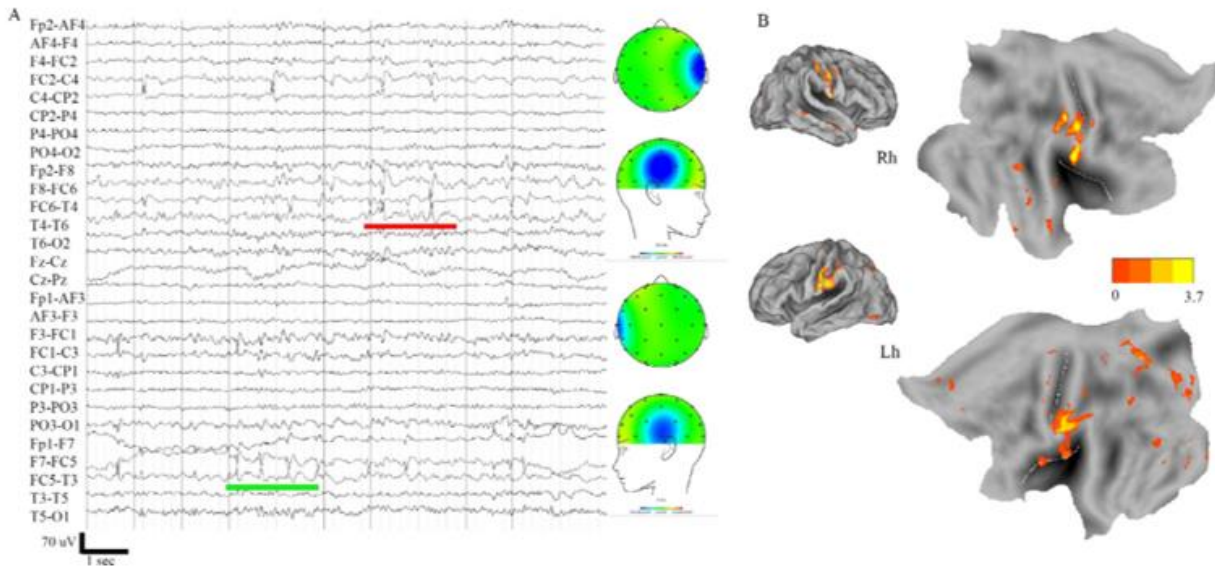
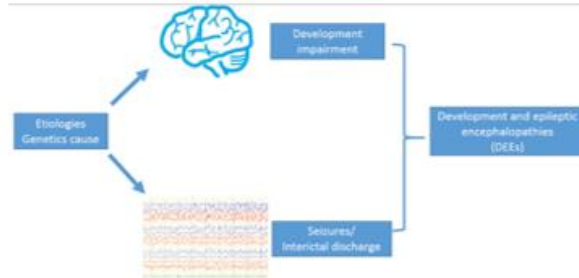
- De forma inherente al desarrollo del concepto diagnóstico de EEDs ha surgido la idea de que con un mejor control precoz de las crisis y al suprimir o prevenir el desarrollo de esta actividad epiléptica sostenida se podría mejorar la función cognitiva y conductual de estos niños.
- Esta premisa es válida siempre y cuando nuestra intervención terapéutica se realice precozmente, antes de que la actividad epiléptica deteriore irreversiblemente el normal proceso madurativo cerebral → **“ventana terapéutica”** (variable para cada síndrome).
- Ventana variable según tipo de síndrome epiléptico (muy estrecha en EEDs precoces y espasmos).
- No esperar al deterioro ya establecido para considerar opciones distintas de los fármacos anticrisis convencionales.
- Tratamientos que puedan modificar el curso de la enfermedad:
 - ❖ Sobre epileptogénesis.
 - ❖ Neuromodulación / Neuroprotección.





Review

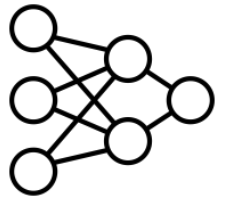
Developmental and epileptic encephalopathies: Is prognosis related to different epileptic network dysfunctions?

Jainn-Jim Lin^{a,b,c,d,e}, Stefano Meletti^{f,g}, Anna Elisabetta Vaudano^{f,g}, Kuang-Lin Lin^{c,d,h*}

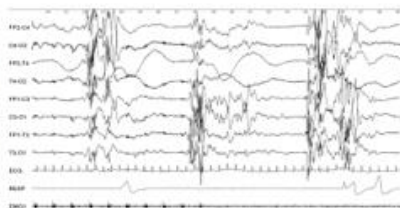
It has been suggested that DEEs, despite different etiologies, result from the engagement of systems or **networks** which, depending on the development stage, are responsible for each particular DEE.

On this base, different functional and structural neuroimaging studies have tried to elucidate the brain fingerprints of DEEs on the **network level**, and hence to reveal the nodes/circuitries that contribute to the development of DEEs, particularly to the **cognitive and behavior regression**.

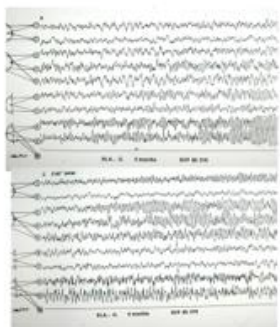
As the **genetic etiology** could also independently lead to developmental impairment, **precision therapies need to be holistic** → seizures and the many comorbidities of DEEs.



Encefalopatía epiléptica neonatal
Tronco cerebral y ínsula ?

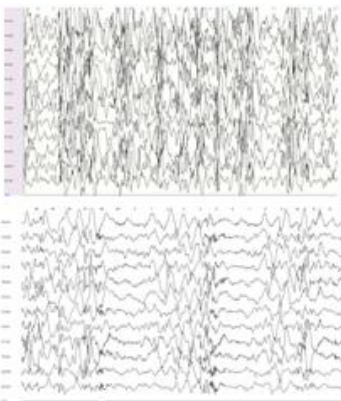
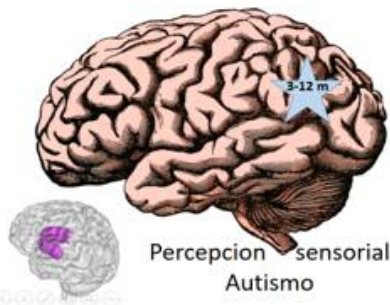


Crisis parciales migratorias del lactante
Occipital ++ difuso

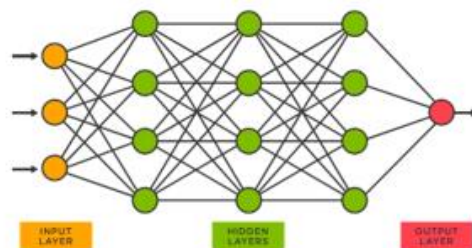


Sin contacto visual

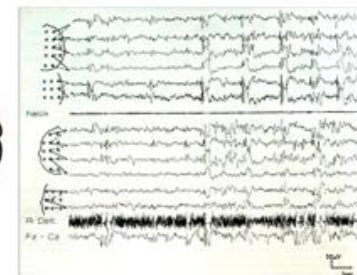
Síndrome de West
Parieto-occipital + lenticulo



Percepcion sensorial
Autismo



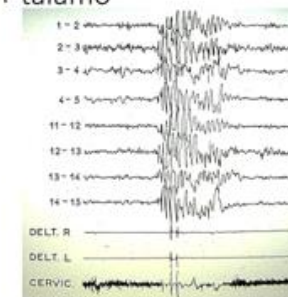
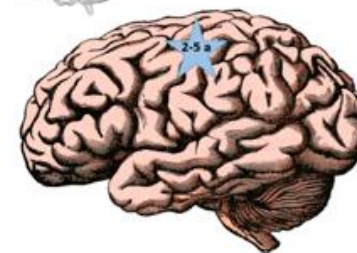
ESES
Central o temporal



Caídas atónicas o afasia



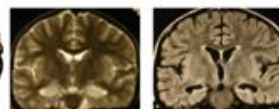
Epilepsia mioclono-atónica
Región central + tálamo



Disartria y trastorno de atención

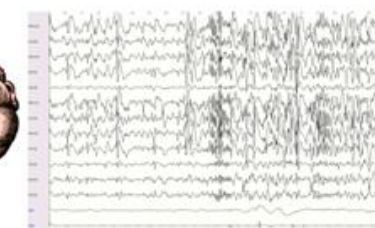


Síndrome de FARES
Los dos hipocamos



Amnesia y afasia

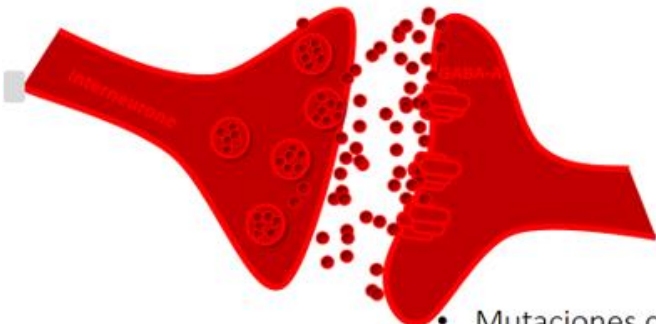
Síndrome de Lennox-Gastaut



Psicosis



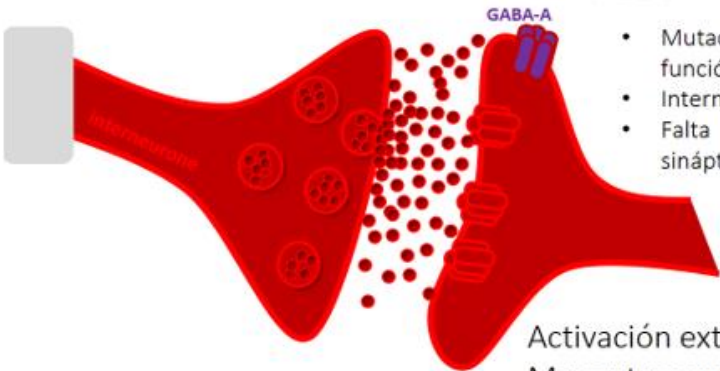
GABA-patías fásicas



SCN1A
SCN1B
GABRA1
GABRB2
GABRB3
GABRG2
PCDH19
SMC1A
SCN2A

- Mutaciones con pérdida de función
- Interneuronas
- Disminución de la transmisión de GABA

GABA-patías tónicas



SLC6A1
UBE3A

- Mutaciones con pérdida de función
- Interneuronas
- Falta de recaptación de GABA sináptico

Activación extrasináptica de GABA
Mayor transmisión de GABA tónico

Glicina precursor de GABA

¿ El aumento de la transmisión de NMDA explica la frecuencia de las crisis?

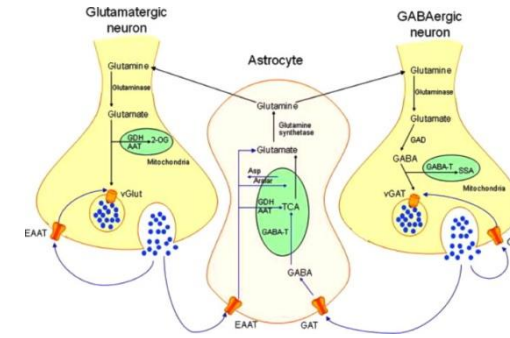
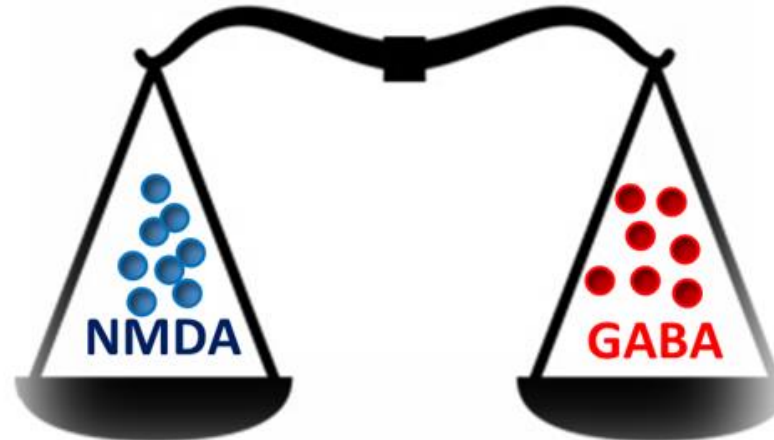
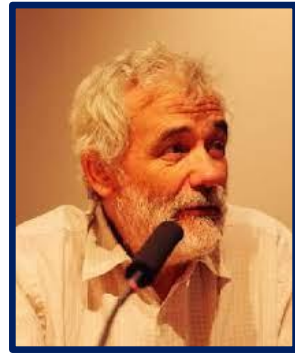
NMDA-patías:



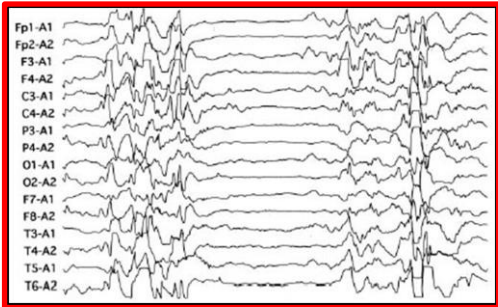
CDKL5
GRIN2A
GRIN2B
TSC1/TSC2
PRRT2
SLC1A2
STXBP1
SCN1A

SCN2A
SCN8A
KCNQ2
KCNQ3
KCNT1
KCNA2
KCNB1

- Mutaciones de ganancia de función (sentido erróneo), excepto los canales de K⁺
- Neuronas piramidales
- Aumento de la transmisión glutamatérgica

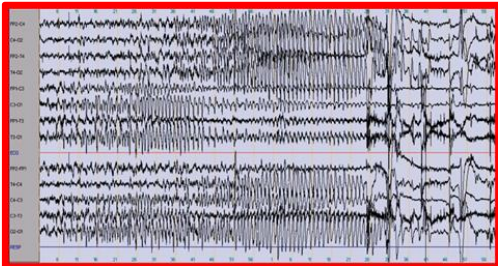


Ventana Terapéutica en Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo ^{1,2}



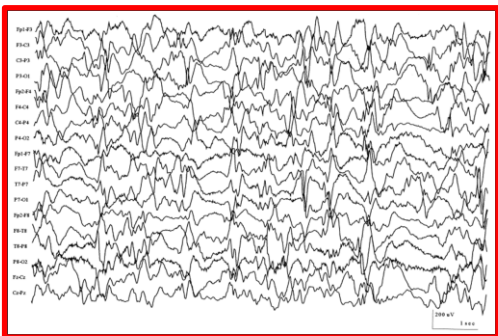
Grupo EED Infantil Temprana

Ventana muy estrecha: 1 mes tras debut



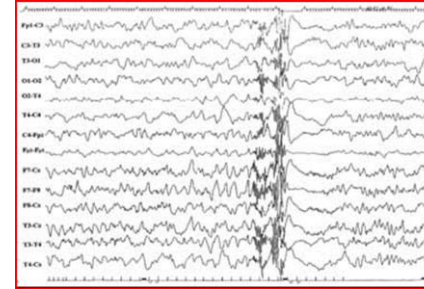
Epilepsia Migratoria del Lactante

Ventana muy estrecha: 1 mes tras debut



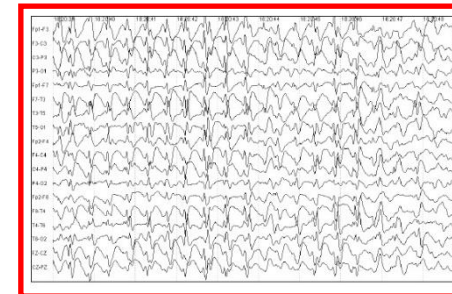
Espasmos / Síndrome de West

Ventana muy estrecha: 1 mes tras debut



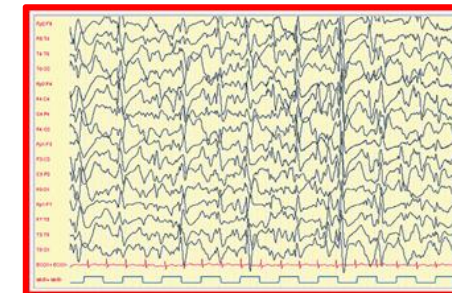
Síndrome de Dravet

Ventana: primeros 6-12 meses de vida



Síndrome de Lennox-Gastaut

Ventana: primer año tras diagnóstico



Síndromes con POCS (ESES/LKS)

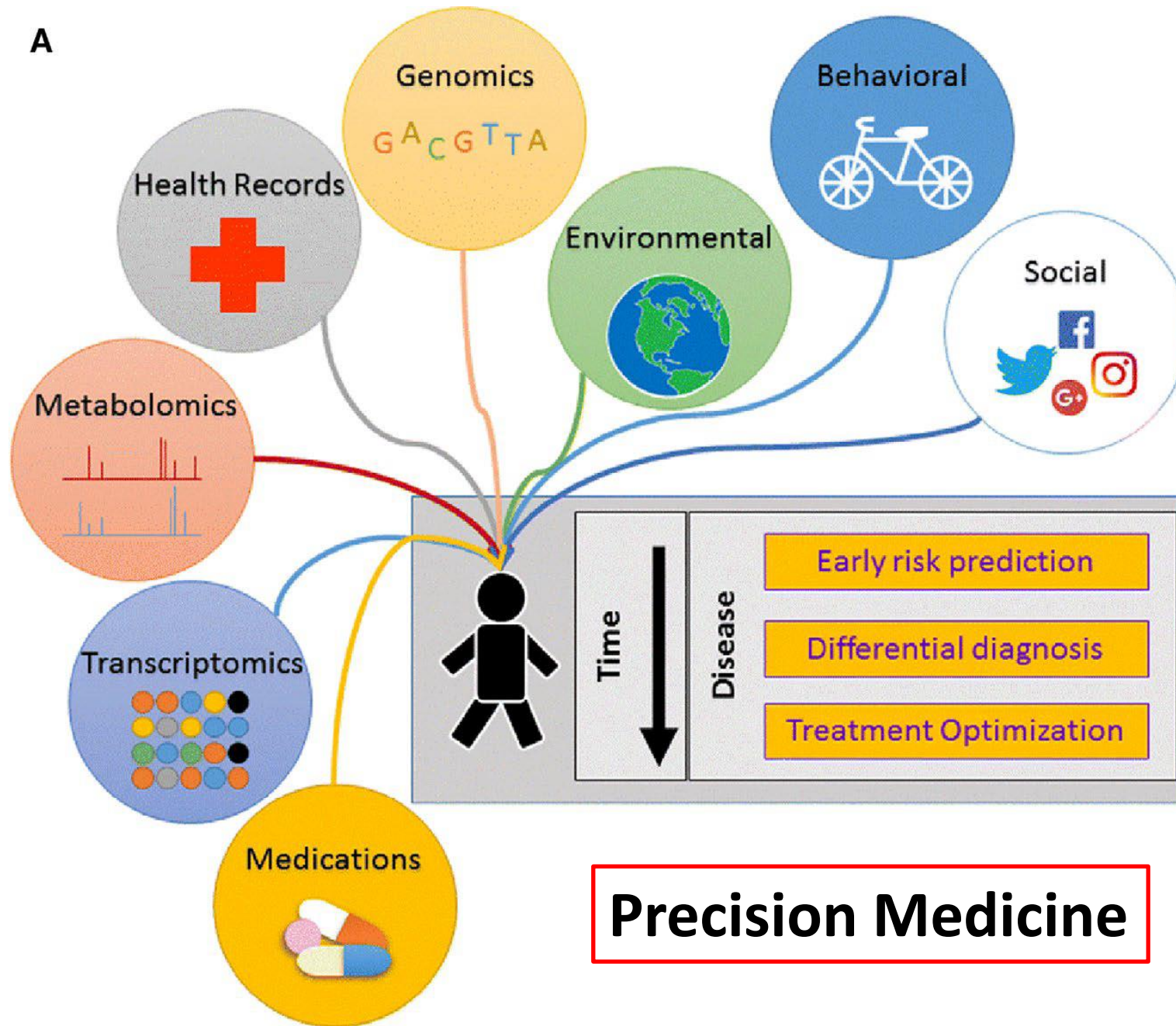
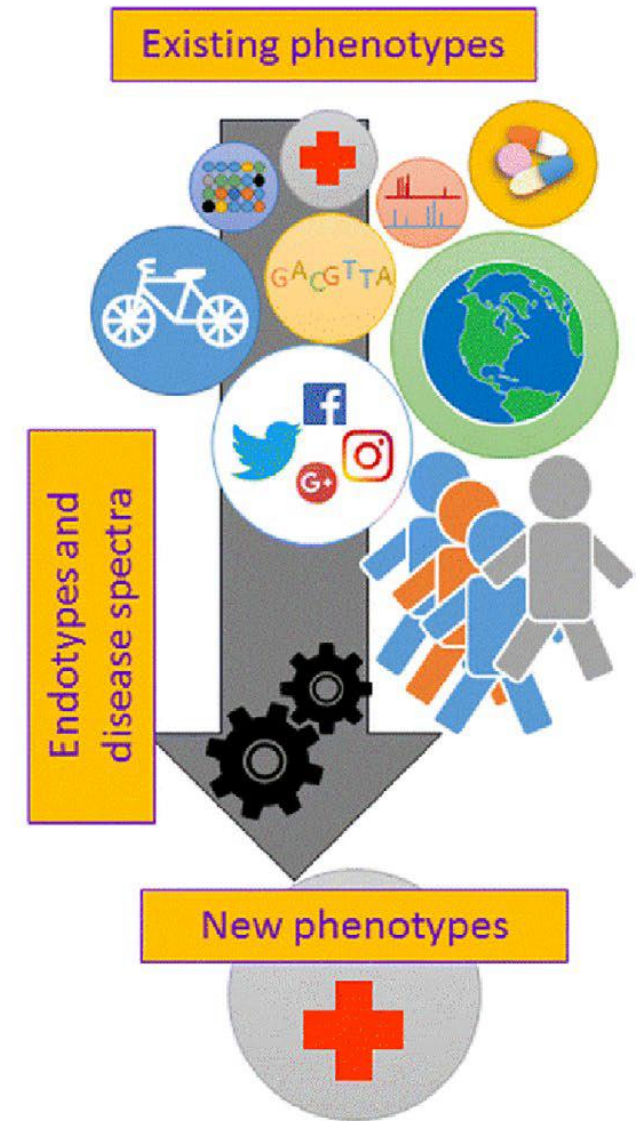
Ventana: primer año de POCS

1. Cross JH, Lagae L. Eur J Paediatr Neurol 2020; 24: 43-46. 2- Scheffer IE, Liao J. Paediatr Neurol 2020; 24: 11-14.

NEW GOALS OF TREATMENT



- The main goals of treatment are to *improve seizure control* and *alleviate or prevent associated comorbidities* to maximize Quality of Life.
- **In many DEEs, complete seizure freedom is not feasible.** Rather, reduction or alleviation of the most problematic seizure type(s) (while accepting some degree of less severe seizures) and avoidance of marked medication side effects are the priority.
- **With some DEEs, such as Lennox–Gastaut syndrome (LGS), there is a window between initial presentation and full expression,** raising the possibility that early intervention may ameliorate the course in some cases.

A**B**

Precision Medicine

Precision Diagnostics - clinical

Precision Diagnostics - investigations

Precision Interpretation of data

Precision therapy

For epilepsy

For the disease

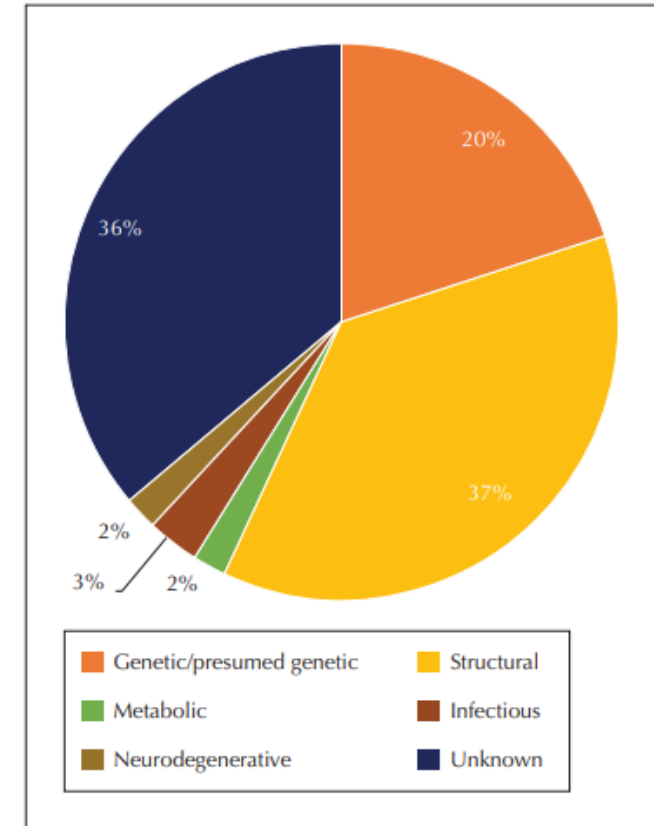
For the comorbidities

Precision support for the family



Definir precozmente la Etiología (principalmente genética)

- Condiciona pronóstico de la epilepsia.
- Condiciona comorbilidades / neurodesarrollo.
- Condiciona selección de tratamiento:
 - ❖ Qué no usar.
 - ❖ Qué usar.
- Opciones distintas de los fármacos anti-crisis → vitaminas y cofactores, cirugía, dieta cetogénica.
- **Medicina de precisión (“a la carta”, según genética).**



Tratamiento precoz y dirigido:

¿Una posibilidad real de aprovechar la “ventana terapéutica”?

- **La etiología es la clave del pronóstico (epilepsia y neurodesarrollo) de forma independiente al efecto de las crisis y de la actividad EEG.** ¹⁻³
 - ❖ Solo sería útil realmente un tratamiento de Medicina de Precisión según etiología.
 - ❖ Identificar precozmente etiología → tratamiento específico → mejoría comorbilidades.
- **Redes neuronales precozmente alteradas (según etiología).** ¹⁻³
 - ❖ Interneuronopatías (SCN1A, ARX, STXBP1, GABRG2).
 - ❖ Sinaptogénesis (STXBP1, PCDH19, MAGI2).
 - ❖ Despliegue y mantenimiento de espinas dendríticas / Estabilidad sináptica (CDKL5).
 - ❖ Estructura axonal / transporte axonal (SPTAN1).
 - ❖ Transcripción señal celular (CDKL5, MeCP2, FOXP1, PLCβ1).
 - ❖ Reparación del DNA (PNKP).
 - ❖ Apoptosis (SPTAN1).
 - ❖ Migración neuronal / Diferenciación neuronal (ARX).



Developmental and epileptic encephalopathies: recognition and approaches to care



Sharika Raga ^{1,2}, Nicola Specchio ^{3,4}, Sylvain Rheims ^{4,5,6}, Jo M. Wilmschurst ^{1,2}

Despite the inevitable developmental sequelae for many of the DEEs, early recognition and intervention permits optimal and often improved outcomes.

Clinicians should suspect the influence of epilepsy if there is developmental delay which correlates with seizure onset and frequent seizures, and epileptic discharges on EEG; and improves with epochs of better control.

Early recognition of DEE has far reaching implications for counselling, treatment and prognosis.

The outcome may remain poor even though seizures are controlled.

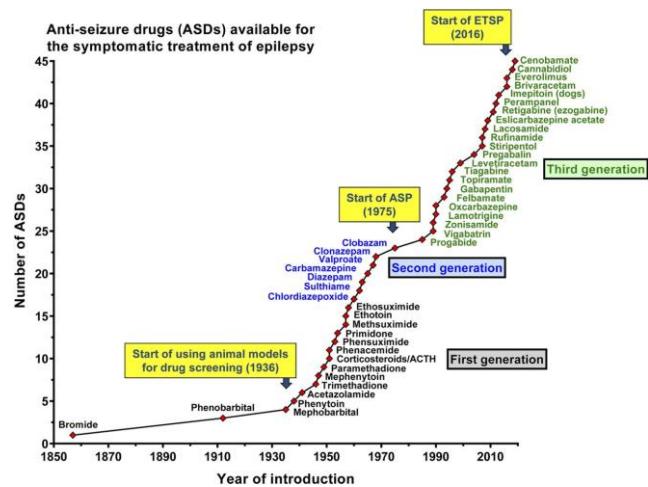
However, targeted therapies can be effective for seizure control in some DEEs such as for DS.

Timeous initiation of treatment for people with DEE can result in improved seizure control, and in addition to precision therapy, may lead to improved cognitive outcomes.

Interventions for people with DEE should be based on a balance between control of epileptic activity and avoidance of unacceptable adverse effects.

The role of new medical treatments for the management of developmental and epileptic encephalopathies: Novel concepts and results

Cecilie Johannessen Landmark^{1,2,3} | Heidrun Potschka⁴ | Stéphane Auvin^{5,6} |
Jo M. Wilmshurst⁷ | Svein I. Johannessen^{2,3} | Dorothee Kasteleijn-Nolst Trenité⁸ |
Elaine C. Wirrell⁹



¹Program for Pharmacy, Department of Life Sciences and Health, Faculty of Health Sciences, Oslo Metropolitan University, Oslo, Norway

²National Center for Epilepsy, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

³Section for Clinical Pharmacology, Department of Pharmacology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

⁴Institute of Pharmacology, Toxicology, and Pharmacy, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

⁵Pediatric Neurology Department, Robert Debré Hospital, Public Hospital Network of Paris, Paris, France

⁶Mixed Unit of Research Neuro-Institut UH11, University of Paris, Paris, France

⁷Pediatric Neurology Department, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

⁸Department of Neurosurgery and Epilepsy, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

⁹Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Correspondence

Cecilie Johannessen Landmark, Program for Pharmacy, Oslo Metropolitan University, National Center for Epilepsy and Department of Pharmacology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway.
Email: cecilie.landmark@prokorn.no

Abstract

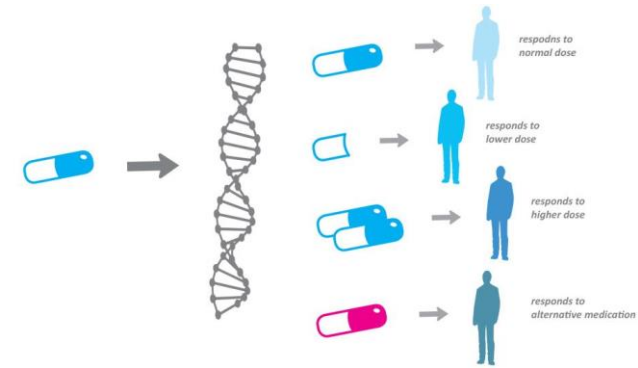
Developmental and epileptic encephalopathies (DEEs) are among the most challenging of all epilepsies to manage, given the exceedingly frequent and often severe seizure types, pharmacoresistance to conventional antiseizure medications, and numerous comorbidities. During the past decade, efforts have focused on development of new treatment options for DEEs, with several recently approved in the United States or Europe, including cannabidiol as an orphan drug in Dravet and Lennox–Gastaut syndromes and everolimus as a possible antiepileptogenic and precision drug for tuberous sclerosis complex, with its impact on the mammalian target of rapamycin pathway. Furthermore, fenfluramine, an old drug, was repurposed as a novel therapy in the treatment of Dravet syndrome. The evolution of new insights into pathophysiological processes of various DEEs provides possibilities to investigate novel and repurposed drugs and to place them into the context of their role in future management of these patients. The purpose of this review is to provide an overview of these new medical treatment options for the DEEs and to discuss the clinical implications of these results for improved treatment.

KEYWORDS

antiseizure medications, cannabidiol, Dravet syndrome, drug repurposing, everolimus, fenfluramine, Lennox–Gastaut syndrome, orphan drugs, tuberous sclerosis



Precision Drugs-1



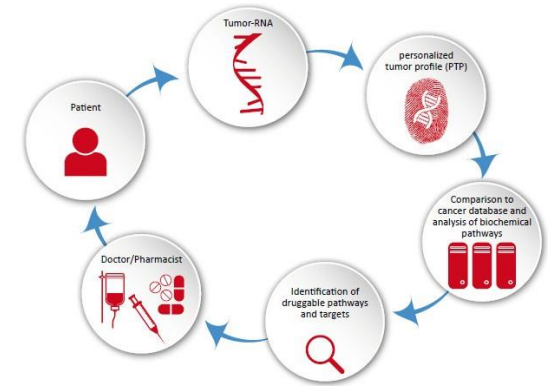
- **Novel precision therapies:**

- Mammalian target of rapamycin inhibitors: everolimus, sirolimus → mTORpathies
- Other novel precision therapies: NBI 921352 (XEN901) → SCN8A-DEE-GOF.

- **Repurposed precision therapies:**

- Anakinra: recombinant human interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist → FIRES.
- Quinidine: KCNT1 mutations.
- Retigabine: KCNQ2 mutations.
- XEN1101 (Retigabine-analogue): KCNQ2 mutations.
- Memantine: GRIN2 mutations.
- PHT-high doses: SCN2A-DEE and SCN8A-DEE.

Precision Drugs-2



- **Novel Antiseizure medications:**

- Stiripentol: Dravet syndrome.
- Cannabidiol: Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome.
- Soticlestat: Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome.
- Radiprodil: DEE-GRIN2B with IS.
- Ganaxolone: CDKL5-DEE. PCDH19-DEE.

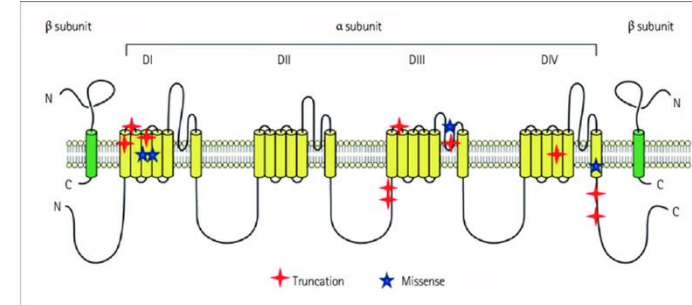


- **Repurposed Antiseizure medications:**

- Fenfluramine: Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome.
- Lorcaserin: Dravet syndrome.
- Clemizole: Dravet syndrome.

SCN1A Encephalopathy

García Peñas
2023



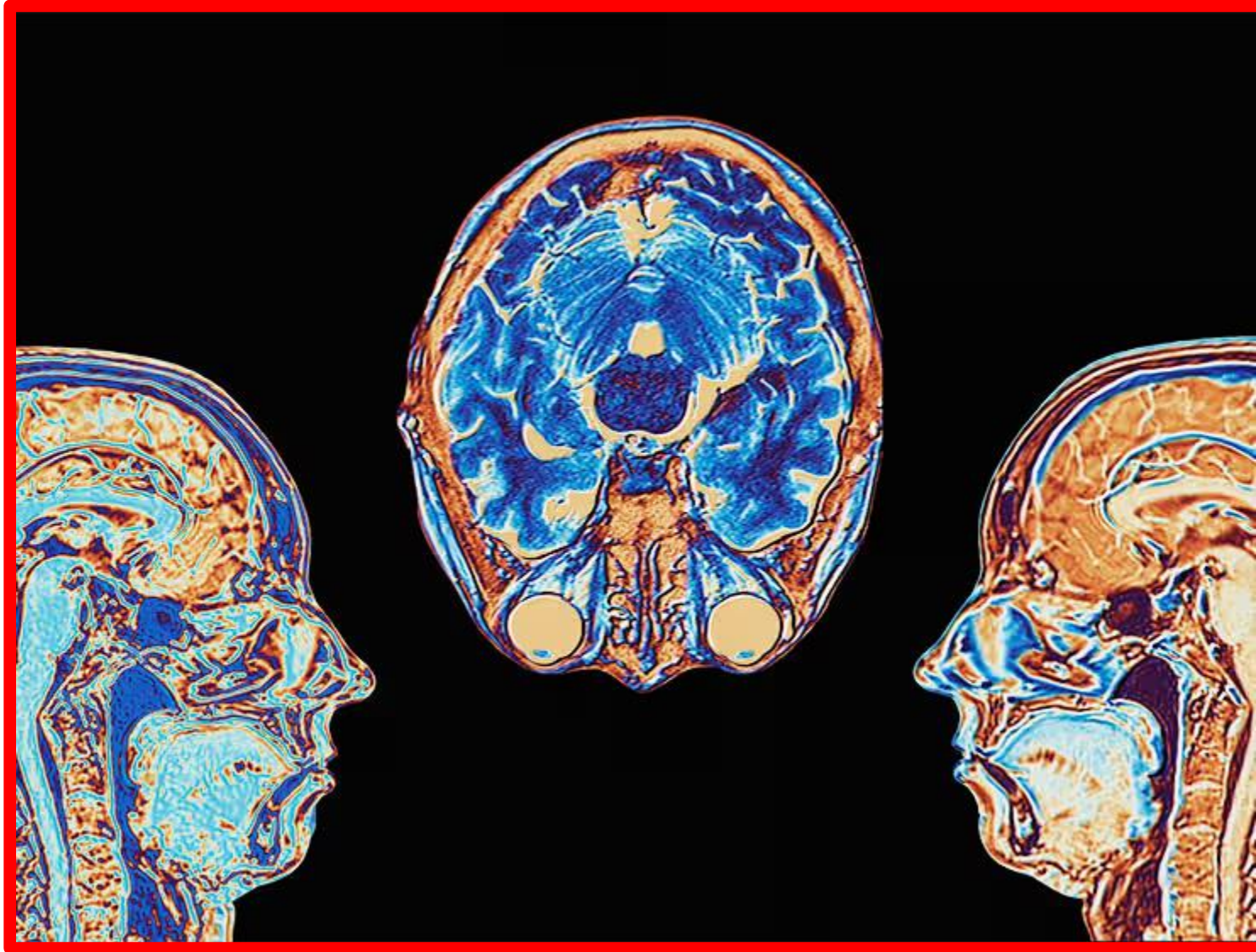
Treatments	Options
Worsening of seizures.	SCB. VGB. GBP. TGB. PRG.
Best AEDs.	VPA. CLB. TPM. STP. CBD. FFL.
Ketogenic Diet.	RR: 60-85% // >90% seizure frequency reduction or seizure-free: 10-55% Cognitive and behavioral improvement: 60-80% Steel-2017, Brigo-2017, Wirrell-2018, Yan-Ni-2018, Ko-2018, Jagadish-2019
Verapamil. scn1Lab mutant zebrafish. Humans.	<u>Voltage-gated calcium channel blocker</u> (Samanta-2020) → RR in DS and LGS. It blocks the <u>multidrug transporter P-glycoprotein</u> at the blood-brain barrier and increases the entrance of other seizure medicines in the brain.
Clemizole. 2-5 mg/Kg/day. EPX100 scn1Lab mutant zebrafish. Humans.	First-generation antihistamine. <u>Modulator of Serotonin</u> . Serotonin receptor agonist. All five patients exhibited a reduction in the total number of seizures (Griffin-2017). The most common side effect noted was a decreased appetite. Phase 1 and Phase 2.
Lorcaserine. EPX200 scn1Lab mutant zebrafish. Humans.	<u>5-HT-modulating compound</u> . (Griffin-2017). HTR2C agonist prescribed for chronic weight management. Compassionate use protocol in children with DS (safe and effective).
Trazodone. EPX300 scn1Lab mutant zebrafish.	<u>5-HT-modulating compound</u> . (Griffin-2017). Antidepressant commonly prescribed for sleep disorders. HTR2A and HTR2C inverse antagonist and 5-HT uptake inhibitor.

Treatments	Options
Dimethadione. scn1Lab mutant zebrafish.	<u>Block neuronal T-calcium current</u> (Dinday-2015). The N-demethylated active metabolite of the anticonvulsant trimethadione.
TAK-935. Soticlestat. scn1Lab mutant mice. Humans.	<u>Potent, selective inhibitor of cholesterol 24-hydroxylase</u> (NMDA receptors modulation). Prevent spontaneous and hyperthermia-induced seizures, as well as avert premature death in a cohort of Scn1 Dravet mice (Kearney-2019). Double-blind placebo-controlled proof-of-concept pediatric study (the ELEKTRA study).
Huperzine A. SPN817. scn1Lab mutant mice. Humans.	<u>Traditional Chinese medicine with the ability to reversibly inhibit acetylcholinesterase inhibitor</u> (Wong-2016). Huperzine could increase the seizure threshold in mouse models of DS. Cholinergic side effects. Phase 1b.
SGE-516. scn1Lab mutant mice.	<u>Synthetic neuroactive steroid potent positive allosteric modulator of both synaptic and extrasynaptic GABAA receptors</u> → decreased seizures, increased threshold of hyperthermia-induced seizures, and improved survival (Hawkins-2017).
GS967. scn1Lab mutant mice.	<u>Unconventional blocker of sodium channels</u> . Lowers density of neuronal sodium current.

Treatments	Options
Antisense oligonucleotide therapy (ASO) Animal models. Humans (+/-)	<u>ASO therapy modulates splicing of pre-mRNA transcript to bypass exon nonsense mutations</u> . 1. Skipping the mutated exon and restoration of a transcript reading frame, leading to generation of a truncated but partly functional protein. 2. Binding to sequences in mRNA that target the strand for destruction, thereby increasing the production of mRNA from the normal copy of the gene. Atalurem (previously PTC124) is an orally administered daily medication which selectively induces readthrough of premature but not normal termination codons, bypassing nonsense mutations. Phase 2, double-blind placebo-controlled crossover clinical trial in patients with DS secondary to nonsense mutations → inserts cogent tRNA at the mutation site → <u>suppresses premature stop codons</u> → thus producing a more complete and functional protein (Samanta-2020). STK-001 is an intrathecally administered ASO therapy which skips out a non-coding nonsense-mediated decay-containing exon and yields a full-length functional protein → increasing the level of a productive SCN1A mRNA, resulting in the elevated expression of the sodium channel Nav1.1 protein. <u>This therapy operates independently of mutation type</u> , as its target is the wild-type allele, with the goal to increase the healthy allele's gene transcription (Steriade-2020). Antisense transcript regulators (CUR-196) binds to and suppresses a natural antisense transcript, which naturally inhibits protein production from the SCN1A gene (SCN1ANAT). The upregulation of a healthy SCN1A allele should then restore protein production (Steriade-2020).

Treatments	Options
Gene Therapy. Animal models. Humans (+/-). Wide distribution of the transgene in the brain and expression of the sodium channel subunits in GABAergic neurons. Measurement of SCN1A or Nav1.1 level in the cerebrospinal fluid (CSF)? TIME WINDOW → it is expected to have more benefits in younger patients, especially in the cognitive outcome.	Limitations of gene therapy for Dravet syndrome are twofold: 1. The need for cellular selectivity, given that dysfunction of inhibitory GABAergic interneurons is primarily responsible for the excitatory effect of SCN1A haploinsufficiency. 2. The large size of the SCN1A gene. The design of an adeno-associated virus vector encoding a sodium channel subunit (Nav1.1) has therefore incorporated sequences to constrain vector expression to GABAergic interneurons. <u>Cell-selective adeno-associated virus vector therapy in mice models of Dravet syndrome</u> → intracerebral injection of adeno-associated virus vector led to wide brain distribution of the transgene and expression of sodium channel subunits in GABAergic interneurons. Treated animals had significantly reduced hyperthermic seizures, decreased the frequency and duration of electrographic seizures, and significantly reduced the risk for SUDEP by 89%. (Young-2019). <u>Due to the large size of the SCN1A gene, the development of other vectors</u> such as lentiviral vectors and other large capacity vectors such as human and canine adenovirus have been explored (Samanta-2020). <u>An employment of two AAVs to carry half of the SCN1A gene each</u> also had been feasible in the research setting (Samanta-2020). <u>Other than classical gene therapy</u> , RNA-based therapeutics and CRISPR/Cas9-based therapies by increasing endogenous SCN1A promoter region with the addition of enhancing elements are currently being probed (Samanta-2020).

Conclusiones



Los Contras y los Pros de la Genética



➤ Los Contras:

- Difícil lenguaje.
- Difícil correlato.
- Gen → patologías!!!
- Síndrome → genes!!!
- Difícil interpretación.
- Cosas por descubrir.
- “Valor patogénico dudoso”.
- “Significado incierto”
- “No descrita previamente”.
- Exceso de información.

➤ Los Pros:

- Evita la angustia y la ansiedad de no saber diagnóstico.
- Evita otras pruebas innecesarias.
- Ahorra tiempo y dinero.
- Importante para conocer evolución natural EED.
- Puede seleccionar mejor el tratamiento (Precisión).
- Consejo genético!!!

Conclusiones



- Es fundamental el correcto diagnóstico sindrómico y etiológico.
- Cada síndrome epiléptico tiene una “ventana terapéutica” que se ha de conocer.
- El abordaje precoz de estas patologías, con un diagnóstico preciso y un tratamiento de inicio bien dirigido, ayudaría a mejorar la función cognitiva de estos niños, evitando el daño derivado de la persistencia de las crisis y de una actividad epiléptica mantenida.
- Un diagnóstico etiológico bien establecido permite conocer además la potencial evolución natural de estas patologías, definir qué casos pueden ser refractarios al tratamiento convencional y diseñar un tratamiento de Medicina de Precisión lo más específico posible para cada paciente.



LA GRANJA
2017