

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**IMPACTO DO POLIMORFISMO DO GENE DA TESCALCINA
(*TESC* rs7294919) NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

ALUNO:

Tássia Koltermann

ORIENTADOR:

Marino Muxfeldt Bianchin

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**IMPACTO DO POLIMORFISMO DO GENE DA TESCALCINA
(*TESC* rs7294919) NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

ALUNO:

Tássia Koltermann

ORIENTADOR:

Marino Muxfeldt Bianchin

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2015

Dedico este trabalho a
Meus pais e minha irmã pelo incentivo ao
crescimento pessoal e profissional e ao meu
orientador pela oportunidade de trabalhar
com a epilepsia e ao incentivo a pesquisa

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Marino Muxfeldt Bianchin pelo incentivo ao estudo e pesquisa, e por me fazer crescer o interesse na área de epileptogênese.

À Doutora e Bióloga Isabel Cristina Bandeira que sempre prestou auxílio quando necessário durante o período de pesquisa, sendo parte essencial na análise dos polimorfismos.

Aos colegas e mestres do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelos meses contemplados junto à residência de neurologia, pela ânsia do saber e pelo aprendizado dispensado pelos mesmos.

Ao CNPq, FAPERGS (FAPERGS/CNPq-PRONEM), CAPES e FIPE-HCPA pelo apoio financeiro recebido.

“O simples bater de asas de uma borboleta pode desencadear um tufão do outro lado do mundo”

Edward Lorenz

RESUMO

Introdução: Dois grandes estudos de genoma humano ENIGMA e CHARGE identificaram uma variante genética comum da tescalcina (*TESC* rs7294919) envolvida no volume hipocampal em indivíduos saudáveis. Sabe-se que o gene *TESC* é altamente expresso na embriogênese e no hipocampo adulto e pode ter papel chave em doenças que afetam o hipocampo, entre estas, a epilepsia do lobo temporal. Neste estudo será investigado o impacto do polimorfismo rs7294919 em pacientes com epilepsia do lobo temporal.

Métodos: Estudo de associação de 162 pacientes com epilepsia do lobo temporal e 100 controles sem epilepsia. Foram comparadas as frequências das variantes rs7294919 entre pacientes com epilepsia e controles e avaliados os impactos das diferenças alélicas nas principais características de epilepsia.

Resultados: Não houve diferenças significativas entre os polimorfismos rs7294919 entre pacientes e controles (Tabela 1). No entanto, o genótipo CT foi mais comum no sexo masculino do que do sexo feminino (Tabela 2, Tabela 3 e Figura 1). Não foram observadas outras diferenças em relação à média de idade de início da epilepsia, história familiar de epilepsia, presença de aura, controle das crises, anormalidades de EEG interictal e achados de neuroimagem. Depois de controle de variáveis confusionais, o alelo C esteve significativamente aumentado em pacientes do sexo masculino (OR = 2,57; IC = 1.26-5.24 ; p = 0,009).

Conclusão: A observação de uma maior frequência do alelo do alelo C em homens pode sugerir um efeito dependente da tescalcina através do seu gene *TESC* sobre o desenvolvimento da epilepsia do lobo temporal. Tanto quanto sabemos, este é o primeiro estudo da tescalcina no desenvolvimento de epilepsia.

PALAVRAS-CHAVE: tescalcina, *TESC*, epilepsia do lobo temporal, dimorfismo sexual.

ABSTRACT

Rationale: Two independent large genome-wide association studies identified a common genetic variant of tescalcin polymorphism (*TESC* rs7294919), that is significantly associated with hippocampal volume in healthy subjects. It is known that the *TESC* gene is highly expressed in embryogenesis and in adult hippocampus and might play a role in characteristics of diseases that affect hippocampus, among them temporal lobe epilepsy. In this study we investigate the impact of rs7294919 variants in temporal lobe epilepsy.

Methods: This is an association study of 162 patients with temporal lobe epilepsy and 100 controls without epilepsy. We compared frequencies of rs7294919 variant between patients with epilepsy and controls and evaluate the impact of allelic difference in main characteristics of epilepsy.

Results: There were no significant differences between *TESC* gene polymorphisms of patients and controls (Table 1). However, genotype CT was more frequent in male than females (Table 2, Table 3 and Figure 1). No other differences were observed regarding mean age of epilepsy onset, family history of epilepsy, presence of aura, seizure control, EEG interictal abnormalities and neuroimaging findings. After controlling for confounding variables, C allele was increased in male patients (O.R. = 2.57; CI = 1.26-5.24; $p=0.009$).

Conclusions: Our finding might suggest a gender dependent effect of tescalcin polymorphism (*TESC* rs7294919) on development of epilepsy. As far as we are aware, this is the first study of tescalcin polymorphism on development of epilepsy. In our view, other studies in this venue are necessary to confirm our findings and explore other possible effects of tescalcina polymorphisms on development and characteristics of epilepsy.

KEYWORDS: tescalcin, *TESC*, temporal lobe epilepsy, gender dimorphism

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação ILAE 2010 das Epilepsias	22
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Número de pessoas com epilepsia no mundo	19
Figura 2 - Desenho Esquemático de Hipocampo	26
Figura 3- Representação do neurônio, astróglia e capilar sanguíneo e sua intima relação	27
Figura 4 - Demonstração da bomba Na^+/K^+ ATPase e o gradiente eletroquímico para despolarização neuronal	28
Figura 5 - RM de crânio hipocampo normal	33
Figura 6 - RM de crânio de paciente com ELT esquerda	34
Figura 7 - Trocadores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ e Na^+/H^+	40

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BDNF – Brain-derived neurotrophic factor (fator neurotrófico derivado do cérebro)

CA – Corno de Amon

CHARGE – Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology

DAE – Drogas Anti-Epiléticas

DAIT – Doença de Alzheimer de Início Tardio

DTI – Diffusion tensor imaging

EEG – Eletroencefalograma

EH – Esclerose Hipocampal

ELT – Epilepsia do Lobo Temporal

ELTN – Epilepsia Temporal neocortical

EMT – Epilepsia Mesial Temporal

ENIGMA – Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis

FLAIR – Fluid-attenuated inversion recovery

GD – Giro Denteado

ILAE – International League Against Epilepsy (Liga Internacional contra epilepsia)

IR – Inversion Recovery

NHE – Na⁺/H⁺ Exchanger (bomba Na⁺/H⁺)

OMS – Organização Mundial da Saúde

PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons

QI – Quociente de inteligência

RM – Ressonância Magnética

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – Single Nucleotide Polymorphism (polimorfismo genético)

STIR – Short tau inversion recovery

VBM – Voxel-Based Morphometry

VEFG – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

WHO – World Health Organization

3T – 3 teslas

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 EPILEPSIA	17
2.1.1 Definições	17
2.1.2 Breve História da Epilepsia.....	17
2.1.3 Epidemiologia.....	18
2.1.4 Crise epiléptica.....	19
2.1.5 Classificação de Epilepsia	19
2.2 CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS.....	20
2.2.1 Histórico	20
2.2.2 Categorização	20
2.3 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL.....	24
2.4 EPILEPSIA MESIAL TEMPORAL.....	24
2.4.1 Princípios gerais	24
2.4.2 Características anatomopatológicas do hipocampo normal e doente	25
2.4.3 Cálcio, calcineurina e proteínas ligadoras do Cálcio	28
2.4.4 Teoria proposta para Esclerose Hipocampal	30
2.4.5 Características clínicas.....	30
2.4.6 Eletroencefalograma	31
2.4.7 Neuroimagem na Epilepsia do Lobo Temporal	31
2.4.8 Dimorfismo entre gêneros na epilepsia.....	35
2.4.9 Tratamento clínico e cirúrgico	37
2.5 POLIMORFISMO rs7294919, GENE <i>TESC</i> E VOLUME HIPOCAMPAL.....	37
2.5.1 Polimorfismos genéticos.....	37
2.5.2 Hipocampo e Volume Hipocampal.....	38
2.5.3 Descobertas sobre o polimorfismo rs7294919	39
2.5.4 Gene <i>TESC</i> e sua relação com volume hipocampal	40
2.6 VOLUME CEREBRAL E CONECTOMA.....	43
2.6.1 Conectoma	43
2.6.2 Outras vias e moléculas envolvidas na plasticidade neuronal.....	43
3. OBJETIVOS	46
3.1 OBJETIVO GERAL.....	46

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	46
4. REFERÊNCIAS	47
5. ARTIGO	62
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS	75

1. INTRODUÇÃO

Conceitualmente, a epilepsia pode ser tratada como uma síndrome intermitente em que são apresentadas alterações a nível eletrofisiológico, celular e molecular, sendo ainda influenciada por fatores ambientais - o que a configura como uma doença multifatorial.¹ É uma patologia do cérebro que apresenta forte tendência a apresentar crises epiléticas, e por comprometimento cognitivo, psicológico e de memória^{2,3} e que afeta cerca de 1-2% da população mundial.^{4,5,6,7} A genética tem papel fundamental no desenvolvimento da patogênese, bem como na manutenção do quadro sintomatológico, uma vez que o fenômeno da epileptogênese vem sendo associado cada vez mais a perfis genéticos específicos^{8,9} como preza a atual classificação das epilepsias pela *International League Against Epilepsy (ILAE)*.³

Do ponto de vista clínico, a epilepsia é caracterizada por episódios repentinos de atividades elétricas cerebrais anormais, que podem levar a atividade comportamental alterada; já do ponto de vista celular, são descargas em diversos neurônios de uma determinada região do cérebro que se propagam localmente, denominadas crises focais, ou difundem-se, rapidamente, através do córtex cerebral, levando a crises generalizadas.^{10,11} Em resumo, temos como substrato fisiopatológico comum a todas as formas de epilepsia um desequilíbrio entre influências excitatórias e inibitórias no circuito neural, resultando em hiperexcitabilidade localizada ou difusa.¹²

A Epilepsia do Lobo Temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia, afetando em torno de 40% dos adultos com epilepsia¹³ e resulta de uma interação de estruturas do sistema límbico, como o hipocampo, amígdala e córtex entorrinal. As ELT são divididas em dois grandes grupos: mesiais (com origem no hipocampo e na amígdala) e laterais (origem no neocórtex temporal).¹⁴

Nos adultos a Epilepsia Mesial Temporal (EMT) é normalmente acompanhada de esclerose hipocampal (EH), sendo o achado anatomopatológico mais comum.^{1,10,13} O principal tratamento na epilepsia é o uso de drogas antiepiléticas (DAE).¹⁵

Recentemente, a ILAE realizou uma revisão da classificação das epilepsias, sendo recomendados os termos por causas: “genéticas”, “metabólico-estruturais” e “desconhecidas”. Salienta-se que esta nova classificação é baseada nas mudanças

de conhecimento quanto à natureza das epilepsias e suas origens em desordens genéticas.^{16,17}

Há evidências crescentes de que fatores genéticos influenciam no volume de córtex cerebral e hipocampo, como mostram os grandes estudos de genoma humano ENIGMA (do inglês *Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis*)¹⁸ e Consórcio CHARGE (do inglês *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology*)¹⁹ e podem ter influência direta sobre determinadas doenças. Ambos os estudos associaram o polimorfismo rs7294919 ao volume hipocampal, onde a presença de cada alelo T, frequência de 0,91, foi associado, após regressão linear, a um decréscimo de volume de 107.8 mm³ ($p=2.9 \times 10^{-11}$) equivalente a um decréscimo obtido em 3,9 anos de vida.¹⁹

Contudo, ainda não estão totalmente elucidados os motivos pelos quais a expressão deste gene e sua proteína tescalcina são responsáveis por reduzir o volume hipocampal,¹⁸ ou se isso é um fator de risco para desenvolver epilepsia ou um preditor de mau prognóstico na doença.²⁰

2. REVISÃO DA LITERATURA

Foram pesquisados artigos nas bases de dados do Pubmed (Pubmed.gov), utilizando as seguintes palavras chave: “*Epilepsy*”, “*hippocampus*” “*calcineurin*”, “*TESC*”, “*tescalcin*”, “rs7294919”, “*CHP3*”, “12q24”.

Foram localizados diversos artigos, dos quais 139 foram selecionados para revisão sistemática para o assunto desta dissertação. Foi dada preferência para artigos publicados nos últimos 10 anos. Também foram pesquisados livros texto em neurologia e epilepsia, e incluídas referências de capítulos destes livros. Foram usados endereços eletrônicos referentes a conteúdos da *League Against Epilepsy* (ILAE) e *World Health Organization* (WHO), bem como bases de dados de genoma humano.

PUBMED/MEDLINE	Total	Selecionados
1. EPILEPSY	156. 216	79
2. HIPPOCAMPUS	126.498	78
3. CALCINEURIN	11.862	14
4. TESC	20	4
5. TESCALCIN	19	2
6. CHP3	16	2
7. rs7294919	8	8
8. 12q24	540	4
Total =		139

Combinções	Selecionados
1+2= 9977	42
1+3= 42	4
1+4= 1	1
1+5= 0	0
1+6= 0	0
1+7= 1	1
1+8= 4	2
1+2+3= 15	1

Combinções	Selecionados
4+5= 10	2
4+6= 0	0
4+7= 2	2
4+8= 3	2

5+6= 2	1
5+7= 1	1
5+8= 0	0

2+3= 362	6
2+4= 2	2
2+5= 2	1
2+6= 2	1
2+7= 0	0
2+8= 3	1

6+7= 0	0
6+8= 0	0

7+8= 3	3
--------	---

3+4= 1	0
3+5= 4	1
3+6= 4	2
3+7= 0	0
3+8= 0	0

2.1 EPILEPSIA

2.1.1 Definições

Epilepsia é considerada uma desordem do cérebro, sendo a principal sintomatologia a tendência de o paciente apresentar crises recorrentes. A Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE na sigla em inglês),¹⁷ define que uma pessoa pode ser considerada com a doença pelos seguintes motivos; (1) duas crises epiléticas com intervalo maior de 24h entre as mesmas, sendo elas não provocadas, (2) ou uma única crise com tendência maior a 60% de recorrência, percentagem de chance normalmente gerada após duas crises (por exemplo, pacientes com lesão isquêmica cerebral, tumores, infecção do sistema nervoso central), (3) diagnóstico de uma síndrome epilética, mesmo que o risco de apresentar novas crises seja baixa.³ Entende-se por crises sintomáticas aquelas desencadeadas por distúrbios metabólicos, crises na primeira semana após traumatismo craniano ou acidente vascular cerebral, por exemplo.¹⁷

2.1.2 Breve História da Epilepsia

A primeira crise epilética descrita data de 4000 AC, porém apesar de ser uma patologia já descrita a milhares de anos, segue até hoje com estigmas da sociedade, levando sofrimento ao paciente e aos seus familiares.²¹

A palavra epilepsia teve origem na Grécia Antiga e significava que aquele indivíduo estava sofrendo um ataque pelos deuses. Hipócrates que viveu de 460-370 AC julgava a epilepsia como uma doença física, por excesso de flegma no cérebro. Já o termo epilepsia foi cunhado somente por volta do ano 1.000 por Avicena, grande escritor, cientista e médico persa, que escreveu a obra al-Qanun (ou "O Cânone da Medicina"), na qual havia diversas recomendações e tratamentos desta doença. No cristianismo passou a ser considerada uma possessão pelo demônio, inclusive com passagens bíblicas relacionadas a esta doença.^{22,23,24}

Já a eletroencefalografia é uma ciência relativamente jovem, Hans Berger realizou em 1924 a análise de ondas cerebrais em um menino de 17 anos que havia sido submetido à trepanação cerebral.²⁵ Partindo para Era Contemporânea, no ano

de 1997 foi desenvolvida a campanha “A epilepsia fora das sombras”, uma iniciativa conjunta da ILAE, do Comitê Internacional para Epilepsia e da Organização Mundial de Saúde (OMS), com intuito de conscientizar a população sobre a doença e prover tratamento adequado aos portadores da patologia, principalmente nos países subdesenvolvidos, incluindo fortemente o Brasil.²⁶

2.1.3 Epidemiologia

A atividade cerebral epiléptica pode ser desencadeada por diversos fatores e, por isso, a epilepsia é considerada uma disfunção complexa e multifatorial.¹ Atualmente, a doença afeta pessoas de todas as idades em todas as partes do mundo. Estimativas da OMS apontam 2.4 milhões de pessoas diagnosticadas anualmente com epilepsia nos países desenvolvidos, já nos subdesenvolvidos este número seria no mínimo duas vezes maior. É uma das patologias neurológicas mais comuns,²¹ afetando aproximadamente 1 a 2% da população.^{5,6,7}

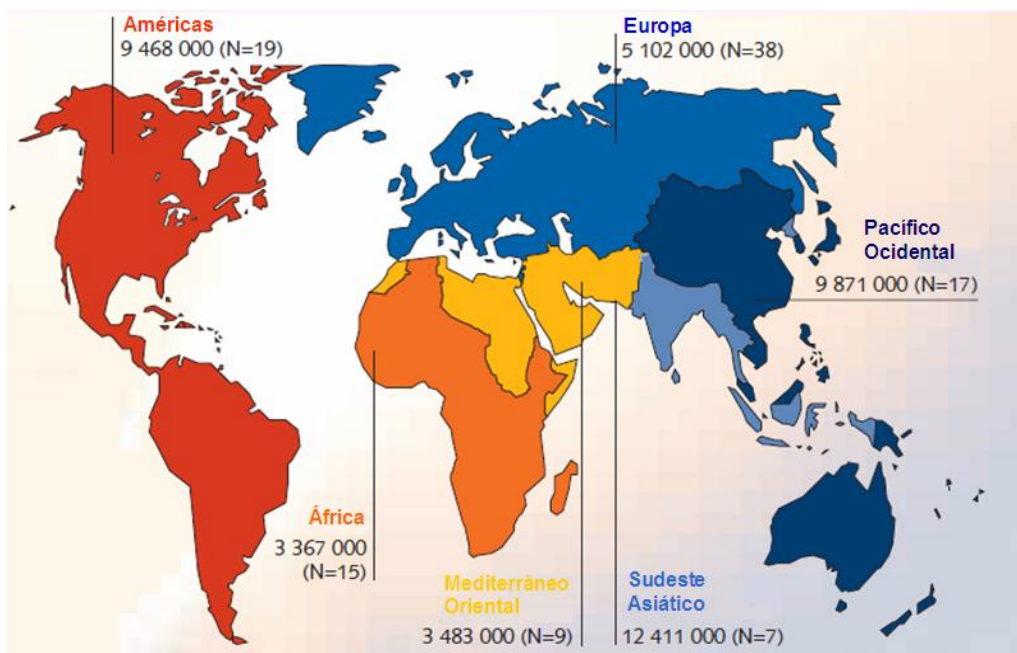
No Brasil, há poucos dados epidemiológicos disponíveis. Estudo conduzido na região sudeste, mostrou que a prevalência de epilepsia durante a vida foi de 9,2/1.000 pessoas e a taxa estimada de epilepsia ativa foi de 5,4/1.000 pessoas.²⁷ Já estudo realizado no Rio de Janeiro, em uma comunidade urbana, definiu a prevalência de epilepsia entre 16,2-20,2/1.000 habitantes, já a prevalência de epilepsia ativa girou em torno de 5,1/1.000 habitantes.²⁸

Crianças menores de dois anos de idade e adultos com mais de 65 anos são particularmente vulneráveis. Somado a isso, há um crescimento importante na incidência desta patologia nas pessoas acima de 60 anos, e as medidas populacionais para tal ainda não estão preparadas, como já o tentam fazer para Acidente Vascular Cerebral (AVC) e Alzheimer, principalmente em países em desenvolvimento.⁷

A despeito das repercussões desta doença, devemos salientar que pessoas com epilepsia têm mais problemas físicos, incluindo fraturas e trauma contuso,⁴ bem como maiores taxas de transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade. A epilepsia é mais prevalente nos países em desenvolvimento, provavelmente por menor acesso à saúde e maior número de causas sintomáticas (doenças infecciosas do sistema nervoso central, AVC, Traumatismos Crânio Encefálicos).¹⁴ Desta forma,

a epilepsia destaca-se como uma patologia com importantes consequências econômicas em termos de saúde, pois implica em morte prematura e perda de produtividade no trabalho. ²¹

Figura 1 - Número de pessoas com epilepsia no mundo



Número total de pessoas com epilepsia em regiões da OMS. Fonte: adaptada de WHO⁴

2.1.4 Crise epiléptica

As crises epilépticas iniciam abruptamente e podem ser variáveis na sua forma de apresentação, com a ocorrência de disfunções motoras, sensitivas, autonômicas, ou mesmo alterações no estado de consciência. ^{3,29} O substrato fisiopatológico comum a todos os tipos pode ser um desequilíbrio entre influências excitatórias e inibitórias no circuito neural, resultando em uma hiperexcitabilidade em diferentes regiões. Assim, as crises podem ser divididas em dois grandes grupos: generalizadas, atingindo rapidamente ambos os hemisférios, ou focais, em que a hiperexcitabilidade é localizada. ^{3, 12}

2.1.5 Classificação de Epilepsia

A ILAE na sua revisão atual sobre epilepsia, apesar de incluir nas terminologias as características eletro-clínicas das crises e as anormalidades estruturais ou metabólicas, ainda não nos esclarece totalmente sobre os fatores de causa e/ou consequência de epilepsia. A orientação, atual é que os detalhes sejam pormenorizados na descrição das crises.³

Essa revisão de 2010 baseia-se nos avanços e novos conhecimentos em epileptogênese, das estruturas elementares a funções celulares, suas redes e oscilações, seus genes e suas interações e enfoca nas manifestações clínico eletroencefalográficas das crises e síndromes epilépticas. Além disso, preza pelo exame de imagem estrutural e funcional e apoia os procedimentos investigativos e de neurocirurgia, tornando, assim, a epilepsia intrinsecamente ligada aos avanços da neurociência.³⁰ Seguem detalhes desta classificação no item 2.2.

2.2 CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS

2.2.1 Histórico

A primeira classificação sobre epilepsias e crises surgiu em 1970, sendo atualizada posteriormente em 1981 e 1989.^{16,30,31} Os termos recomendados atualmente pela ILAE segundo sua última revisão de 2010, são divididos por causas, “genéticas”, “metabólico-estruturais” e “desconhecidas”. Salieta-se que, esta nova classificação é baseada nas mudanças de conhecimento quanto à natureza das epilepsias e suas origens em desordens genéticas.¹⁶

2.2.2 Categorização

Causa genética é referente a epilepsias com alterações genéticas sabidas ou presumidas, anteriormente chamadas de “idiopáticas”. Atualmente, este último termo está restrito para epilepsias de resolução espontânea ou benignas. Causas metabólicas/estruturais são as lesões encefálicas. Anteriormente chamadas de sintomáticas, essas são epilepsias de pior prognóstico. Por último, temos as causas desconhecidas, que são aquelas crises que até o momento não tiveram sua origem identificada. Estas eram anteriormente chamadas de criptogênicas.³²

Quanto aos termos epilepsias focais e generalizadas, estes foram abandonados, refletindo uma mudança de pensamento quanto à origem das epilepsias. Assim, “epilepsias generalizadas” podem se originar em diminutos focos de lesão, bem como manifestações focais não são excludentes de um processo difusamente generalizado.¹⁶ Quanto aos termos “crise focal” e “crise generalizada”, estes foram mantidos e demonstram, respectivamente, crises restritas a um único hemisfério, e crises que se espalham muito rapidamente atingindo os dois hemisférios. Optou-se por manter esta distinção, mas não existe mais uma clara dicotomia entre as duas.³⁰

A revisão de 2010 orienta que seja realizada uma descrição pormenorizada das crises, com suas manifestações motoras, cognitivas, autonômicas ou auras experienciais/sensoriais.^{16,32} Por outro lado, há especialistas na área que acreditam ser preferível usar a classificação antiga da ILAE com algumas modificações alegando que numa era atual de harmonização é surpreendente proporem um sistema tão desarmônico de classificação.³⁰

Outras mudanças ocorreram quanto aos termos anteriormente usados. Os termos: crises complexas ou parciais simples foram abandonados e modificados. Por exemplo, quando há comprometimento da consciência, as crises são chamadas de discognitivas, ou então crises focais com comprometimento da consciência.^{16,32}

Já a idade de apresentação continua sendo um recurso fundamental para identificação. Síndromes eletro-clínicas são definidas com base na idade de início, características da crise, padrão eletroencefalográficos específicos, com variedades extensas de causas base. Maior a especificidade de descrição quanto mais destes recursos pudermos usar.³²

Recomenda-se ainda o uso dos termos “encefalopatia epiléptica” para aqueles casos que as crises contribuem para comprometimento cognitivo e comportamental em longo prazo. Por outro lado, podemos classificar as epilepsias como “auto-limitadas”. Já as epilepsias “fármaco-resistentes” ou “farmacorresponsivas”, predizem o prognóstico de algumas formas de epilepsia. Podemos ainda classificá-las como síndromes com necessidade de terapia cirúrgica.³² Abaixo segue uma tabela que auxilia no entendimento e na classificação das crises (adaptado de epilepsydiagnosis.org).³³

Tabela 1- Classificação ILAE 2010 das Epilepsias

I. Crises generalizadas		
Ia. Convulsivas		
Ib. Ausência	típica ausência-mioclonia ausência com mioclonias palpebrais atípica	
Ic. Tônicas		
Id. Atônicas		
Ie. Mioclônicas	mioclônica mioclônica negativa mioclônica-atônica mioclônica-tônica	
II. Crises Focais		
Ila. Auras	Sensoriais	somatossensorial visual auditiva olfatória gustatória epigástrica cefálica
	Experienciais	afetiva mnemônica alucinatória ilusória
Ilb. Motoras	Motora Complexa Crise motora focal evoluindo para convulsão bilateral	hipermotora motora negativa automatismos
Ilc. Epilepsia Parcial Continua		
Ild. Autonômica		
Ile. Discognitiva		
Ilf. Lateralização hemisférica		
III. Localização lobar	Frontal Parietal Temporal Occipital	

IV. Síndrome Epilépticas

Neonatais/Infantis: crises neonatais auto-limitadas e epilepsia autolimitada familiar neonatal, epilepsia auto-limitada familiar e epilepsia infantil não-familiar, encefalopatia mioclônica precoce, síndrome de West, síndrome de Dravet, Epilepsia mioclônica da infância, epilepsia infantil com crises focais migratórias, encefalopatia mioclônica em desordens não progressivas, convulsões febris, epilepsia genética com crises febris

Infantis: epilepsia com crises mioclônicas-atônicas, epilepsia com mioclonias palpebrais, Síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia ausência da infância, epilepsia com ausências mioclônicas, Síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia occipital da infância, epilepsia do lobo occipital fotossensível, epilepsia da infância com pontas centro-temporais, encefalopatia epiléptica com pontas-ondas contínuas durante o sono, Síndrome de Landau-Kleffner, epilepsia autossômica dominante noturna do lobo frontal.

Adolescente/adulto: epilepsia ausência juvenil, epilepsia mioclônica juvenil, epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas, epilepsia autossômica dominante com sintomas auditivos, outras epilepsias do lobo temporal familiares

Idade de início variável: epilepsia focal familiar com focos variados, epilepsias reflexas, epilepsia mioclônica progressiva.

V. Etiologia

Genética
Estrutural
Metabólicas
Imuno-mediadas
Infecciosas
Desconhecida

VI. Epilepsias
não classificáveis

2.3 EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

A prevalência estimada de ELT é de 65 milhões de pessoas afetadas, 85% destas nos países em desenvolvimento. A incidência nestes países chega a ser três vezes maior que nos países desenvolvidos, girando em torno de 12,85/1.000 habitantes.⁵

As ELT são divididas em dois grandes grupos: mesiais (com origem no hipocampo e na amígdala) e laterais ou neocorticais (origem no neocórtex temporal),¹⁴ esta última correspondendo a aproximadamente 10% das ELT.³⁴

As epilepsias de lobo temporal neocorticais (ELTN) e EMT compreendem duas síndromes epiléticas, com características clínicas e eletroencefalográficas distintas. Em geral aquelas se tratam de crises focais, com sintomas visuais ou auditivos, com atividade clônica inicialmente contralateral e geralmente tornando-se crise convulsiva bilateral.^{35,36} As EMT serão detalhadas abaixo no item 2.4.

2.4 EPILEPSIA MESIAL TEMPORAL

2.4.1 Princípios gerais

A EMT é a forma mais comum de epilepsia¹³ e resulta de uma interação de estruturas do sistema límbico, como o hipocampo, amígdala e córtex entorrinal. Nos adultos é a EMT é normalmente acompanhada de EH, sendo o achado anatomopatológico mais comum e que denota pior prognóstico nestas populações.

Acredita-se que convulsões febris e status convulsivo na infância precoce estejam associados a alto risco de desenvolver EMT e EH, sendo considerados por alguns autores como primeiro insulto, porém pesquisas recentes mostram que este talvez seja um segundo insulto, ocorrendo em indivíduos com predisposições genéticas ou anatômicas.³⁷

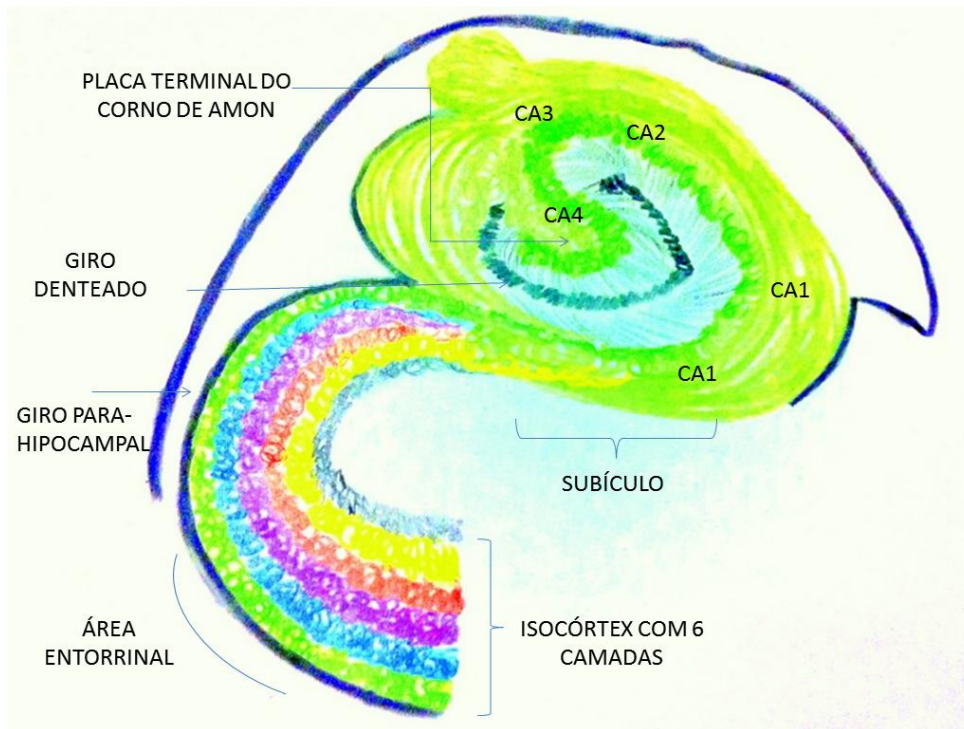
O início da EMT pode variar desde a infância até a vida adulta e os mecanismos que controlam isso não estão completamente esclarecidos³⁸, independente disto, é uma epilepsia de mau controle medicamentoso, levando aos portadores a uma baixa qualidade de vida.^{10,39,40} Desenvolver medicamentos que atuem ainda no período de latência da doença seria de grande valia.⁴¹

2.4.2 Características anatomopatológicas do hipocampo normal e doente

O córtex hipocampal possui apenas três camadas, ao contrário das seis do restante do córtex cerebral. O hipocampo é também chamado de Corno de Amon (CA) e possui diferentes tipos de células piramidais nas suas subregiões – CA1, CA2, CA3 e CA4. Já o giro denteado (GD) difere estruturalmente do CA. Nele o predomínio é de células granulares que se ligam as outras regiões através de axônios, em especial fibras musgosas, que são projeções axonais destas células granulares.^{42,43,44} As projeções de axônios para região CA1 vindas das células piramidais da região CA3 são denominadas de colaterais de Schaffer e constituem as maiores rotas de fluxo de informação no hipocampo⁴⁵ (Figura 2).

Ainda entre as camadas, vemos interneurônios GABAérgicos, um neurotransmissor inibitório, denominado ácido gama-aminobutírico (GABA), além de neuropeptídeos e proteínas de ligação do cálcio. O córtex entorrinal, por sua vez, recebe as fibras aferentes neocorticais, emitindo diversas comunicações ao hipocampo.⁴⁴

Figura 2 - Desenho Esquemático de Hipocampo



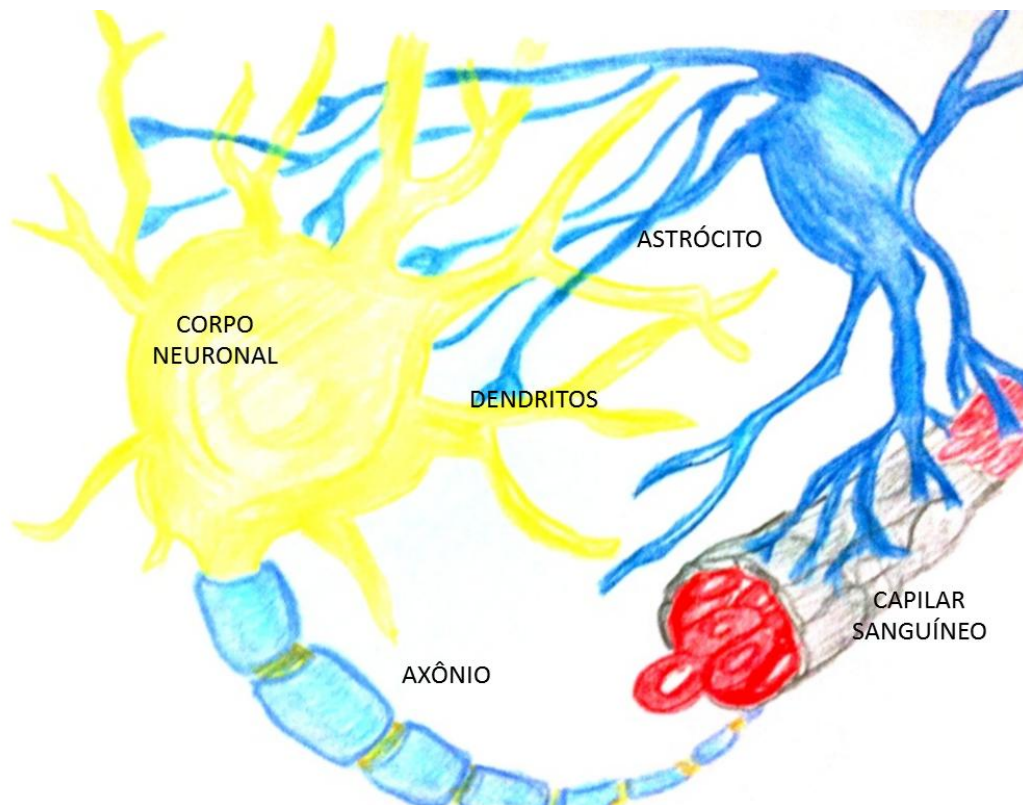
Desenho esquemático do hipocampo, demonstrando as seis camadas celulares do córtex entorrinal, tornando-se na sequência apenas três camadas celulares. Subregiões do Corno de Amon (CA)

A marca central da EMT é a perda seletiva de neurônios da camada III do córtex entorrinal, GD, e áreas CA1 e CA3 do hipocampo. As células musgosas surgem em maior quantidade após a injúria epiléptica inicial e fazem novas sinapses com as camadas mais profundas dos hipocampus, distribuindo-se de forma ectópica^{10,46} e crescendo de forma aberrante dentro destas, fato que ocorre inversamente proporcional a perda axonal. Tais células passam a permitir a formação de circuitos neuronais excitatórios.^{42,47,48,49} Achados, como os descritos acima, foram estudados em hipocampus de cirurgias de ELT, de onde vem este tipo de análise anatomopatológica.¹⁰ Nesse contexto, vê-se uma perda específica de interneurônios gabaérgicos, o que contribuiu para o desbalanço, em prol da hiperexcitabilidade neuronal^{47,48,49}. Evidências crescentes vêm mostrando o papel importante dos astrócitos em epilepsia no que diz respeito ao desbalanço entre as forças inibitórias e excitatórias.⁵⁰

Os astrócitos estão em íntimo contato com a vasculatura e com diversas sinapses para auxiliar na modulação da liberação e captação dos

neurotransmissores⁵¹ (Figura 3). Quando ativados podem proteger e da mesma forma contribuir com o dano induzido pelo glutamato ao Sistema Nervoso Central(SNC)⁵² Esse estado de hiperatividade dos astrócitos leva a um estado de hiper-sincronização como o observado em epilepsia.⁵³ Imagina-se que um aumento do cálcio (Ca^{2+}) intracelular por si só seja suficiente para liberação pela astroglia de glutamato, e também que haja uma interação do Ca^{2+} com as células da glia e neurônios, interferindo nos sítios de liberação e nos diferentes modos de excitação de neurotransmissores.⁵⁴

Figura 3- Representação do neurônio, astróglia e capilar sanguíneo e sua íntima relação



Desenho demonstrando a íntima relação entre o neurônio, o astrócito e o vaso sanguíneo. Permitindo a troca de neurotransmissores e fornecimento do suplemento energético.

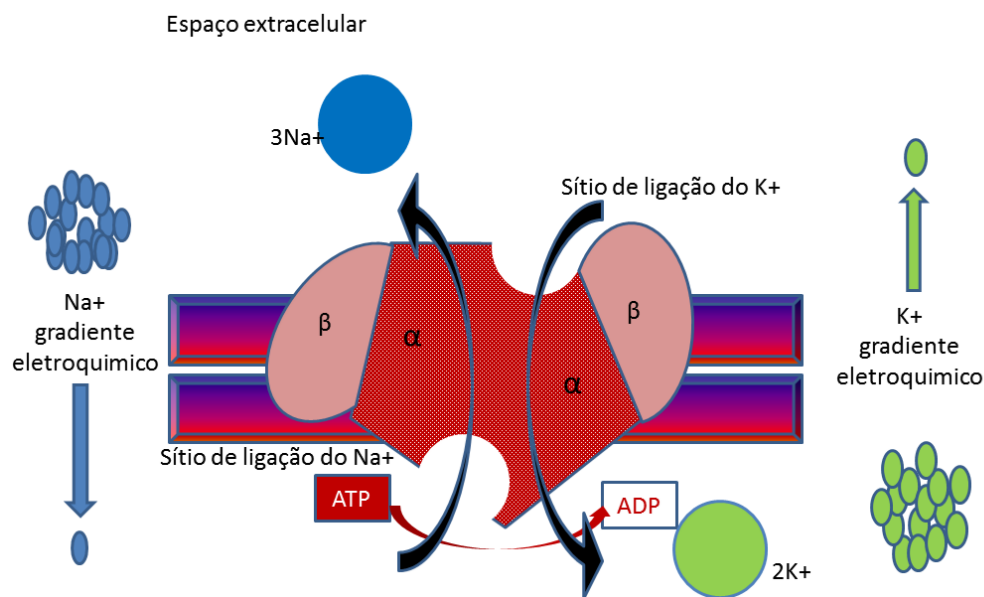
Na representação do exposto acima, comparou-se pacientes com EMT e controles através de RM três teslas (3T) com volumetria. Observou-se que os pacientes com EMT apresentaram reduções significativas de volume de hipocampo, e suas regiões CA1, CA2-3, CA4-GD, e subículo (p corrigido $< 0,05$). No entanto,

associado ao maior tempo de doença, notou-se principalmente atrofia de região CA1, e naqueles com EMT esquerda, atrofia de subículo.⁵⁵

2.4.3 Cálcio, calcineurina e proteínas ligadoras do Cálcio

A peça essencial na passagem do impulso neuronal é a bomba sódio-potássio (Na^+/K^+ ATPase) ativada pelo trifosfato de adenosina, crucial para manter o gradiente eletroquímico através da membrana celular, regulando a entrada de K^+ e saída de Na^+ (figura 4). A perda deste equilíbrio leva a entrada Ca^{2+} ocorrendo conseqüentemente despolarização neuronal e edema. O mecanismo ocorrido para manter este Ca^{2+} milhares de vezes menor no intracelular é a manutenção do bom funcionamento da Na^+/K^+ ATPase e outro, é a função adequada da bomba sódio-cálcio ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$).⁵⁶

Figura 4 - Demonstração da bomba Na^+/K^+ ATPase e o gradiente eletroquímico para despolarização neuronal



Desenho esquemático da bomba $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, com suas subunidades α e β , permitindo a entrada ativa de 2K^+ e a saída de 3Na^+ . Observa-se também o gradiente eletroquímico (K^+ em maior quantidade intracelular e Na^+ em maior concentração no extracelular).

As proteínas ligadoras do cálcio têm função na regulação deste Ca^{2+} intracelular, evitando uma sobrecarga do íon na célula. Um aumento dessas proteínas protegeria os neurônios da superexcitação e conseqüente dano neuronal.⁵⁷ A presença aumentada destas proteínas está relacionada à ativação

astroglial.⁵⁸ Há evidências de que a calcineurina, principal classe dessas proteínas, seja mediadora da apoptose celular, porém não há qualquer evidência direta que sua superexpressão torne os neurônios mais predispostos a tal efeito.⁵⁹

Na crise epiléptica e após seu término a regulação da $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ está alterada e hipofuncionante, bem como ocorrem mudanças nas concentrações Ca^{2+} gerando efluxo de neurotransmissores excitatórios, com menor taxa de receptação.^{56,60}

A calcineurina tem sua atividade aumentada na epilepsia em modelos animais⁶¹ e em status epiléptico induzido.⁶² Os neurônios provavelmente usam o sinal dela para hipersincronização da despolarização e propagação da crise.⁶³ Acredita-se que a calcineurina regula a excitabilidade neuronal, plasticidade e transcrição gênica.⁶⁴ Os dendritos acabam, a longo prazo, sofrendo um rearranjo no seu citoesqueleto sob a ação desta proteína, modificando sua morfologia de forma aberrante.^{65,66}

Os astrócitos, ao contrário dos neurônios, não disparam potenciais de ação, no entanto disparam potenciais espontâneos e induzidos por neurotransmissores, evocando aumentos de concentração de Ca^{2+} intracelular, o que por si representa a forma de excitabilidade destas células.⁵⁴ A sinalização pelo aumento de Ca^{2+} intracelular causa por via direta modulação neuronal e por via indireta mecanismos cálcio-dependentes da transmissão e ativação glial.⁶⁷

Estudos na tentativa de bloquear farmacologicamente a ação da calcineurina mostram que isto pode prevenir a reorganização dos terminais dendríticos e parece prevenir a adaptação da rede neuronal.⁶⁸ O estudo de Ingram e colaboradores usando substâncias como FK506, ciclosporina A ou nicardipina (bloqueadores da calcineurina) com esta função não obteve sucesso na supressão do brotamento das fibras musgosas em ratos.⁴² No entanto, Ikegaya e colaboradores encontraram resultados positivos, prevenindo o brotamento axonal e melhorando a deterioração cognitiva.⁶⁹ Ambos os estudos usaram modelos de ELT em ratos induzidos por pilocarpina.^{68,69} Como se observa, há ainda divergências sobre a real ação da calcineurina.

A ideia prevalente é a de que seja possível que o aumento de atividade da calcineurina, a principal proteína ligadora do cálcio durante a vida precoce, possa desenvolver perda das ramificações dendríticas, aumento de células musgosas e reorganização dos circuitos neuronais ao longo dos anos.⁶⁸

2.4.4 Teoria proposta para Esclerose Hipocampal

Um dos mecanismos de causa e consequência de epilepsia propostos é pela perda de neurônios ou esclerose hipocampal. De acordo com esta teoria, já proposta há mais de um século, há três principais fases envolvidas:

- I. Fase de injúria aguda (status epiléptico, convulsões febris prolongadas, acidente vascular cerebral, trauma craniano)
- II. Fase latente de epileptogênese
- III. Fase de epilepsia crônica e recorrente⁴⁷

A astrogliose, como já explicitado anteriormente, é considerada o mecanismo basilar de formação do foco epileptogênico e observada na EH de pacientes com EMT.^{47,48} Incluem-se também vários graus de alteração na expressão gênica na glia e na vascularização cerebral.⁴³ O entendimento de um mecanismo comum de epileptogênese poderia desenvolver novas terapias a níveis medicamentoso, gênico e molecular e meios de prevenção destes mecanismos cicatriciais.⁵²

Inserido neste contexto de remodelamento aberrante, sabe-se que as epilepsias de início precoce têm maior impacto no hipocampo ictal⁷⁰ e estão mais associadas a mecanismos compensatórios, enquanto a ELT em fases tardias da vida, o cérebro já não apresenta a mesma plasticidade.⁴¹ No estudo de Teixeira e colaboradores que avaliou pacientes com lesão estrutural cerebral definida durante os primeiros anos de vida, ainda sem epilepsia, e acompanhou estes indivíduos ao longo dos anos, observou-se que há uma lateralização com predomínio de ELT ipsilateral a injúria primária, corroborando, em parte, estes mecanismos de plasticidade.⁷¹

2.4.5 Características clínicas

As características clínicas desta epilepsia têm como padrão a presença de aura, normalmente aura epigástrica ascendente, mas podendo apresentar-se através de sintomas autonômicos ou psíquicos, como fenômeno de *déjà vu* ou *jamaís vu*. Os pacientes podem apresentar postura distônica contralateral ao foco temporal e os automatismos apenas representados pelo membro superior ipsilateral.

Nos episódios há variados graus de contactuação, porém inexoravelmente no período pós-ictal os pacientes apresentam amnésia do evento e um período confusional.¹³

Quanto a fenomenologia das crises, elas são dimórficas entre os sexos, principalmente em ELT.^{72,73} Alguns autores mostraram que mulheres teriam mais auras que homens, incluindo manifestações de hipersexualidade, medo ictal e auras afetivas^{72,73,74} e que crises tônico-clônico generalizadas ocorreriam mais em homens, sugerindo uma difusão mais rápida e efetiva da zona epileptogênica.⁷²

Winston e colaboradores propõem que a memória de trabalho está alterada na EH por haver um prejuízo de integração entre as substâncias brancas e cinzentas, sugerindo mudanças estruturais e funcionais neste tipo de paciente.⁷⁵ Outros autores confirmam as mesmas alterações.^{76,77}

2.4.6 Eletroencefalograma

Os achados de Eletroencefalografia (EEG) durante o período ictal mostram descargas rítmicas de 5-8 Hertz começando na área mesial temporal e, após geralmente 30 segundos, com generalização secundária.¹³ O diagnóstico final da EMT pode então ser definido através dos achados de RM de crânio e história clínica compatível, sendo o EEG interictal com descargas originadas na região fronto-temporal doente ou uma lentificação na área temporal afetada apenas confirmatório.^{2,13}

2.4.7 Neuroimagem na Epilepsia do Lobo Temporal

A epileptologia vem num crescente de descobertas nos campos de imagem funcional e conectividade que poderíamos passar a definir epilepsia como uma doença da funcionalidade e de presença de conexões aberrantes entre neurônios e redes neuronais.⁷⁸

A RM de crânio é a técnica de imagem de maior valor no diagnóstico de ELT,⁷⁹ na qual observamos atrofia hipocampal em imagens ponderadas em T1 e hipersinal em T2/Flair(fluid-attenuated inversion recovery) (Figuras 5 e 6). A tomografia por emissão de pósitrons (PET) mostra, em geral, um hipometabolismo na parte mesial do hipocampo afetado.¹⁴

Imagens de RM 3T morfométrica ponderadas em T1 usam medidas lineares, angulares e volumetria do hipocampo doente em indivíduos com ELT, bem como índices específicos para amígdala e região para-hipocampal. O ponto de corte para tais medidas foi estimado a partir de indivíduos saudáveis.⁸⁰

Em número crescente de estudos nos últimos anos, pesquisas sobre volume cerebral e das diversas regiões e estruturais do encéfalo vêm demonstrando alterações volumétricas em ELT, que não somente são atrofia hipocampal. Técnicas de RM quantitativa como a volumetria hipocampal vêm sendo largamente usadas para caracterizar alterações estruturais.^{77,81,82} Outros estudos como Voxel-Based Morphometry (VBM), nome em inglês, tem revelado padrões topológicos de atrofia cerebral na ELT, em especial uma atrofia inicialmente límbica e para-límbica,^{82,83,84,85} incluindo outras regiões com conexões ao hipocampo como amígdala e córtex entorrinal.⁸⁶ Métodos de Diffusion Tensor Imaging (DTI) confirmam estas alterações.⁸¹

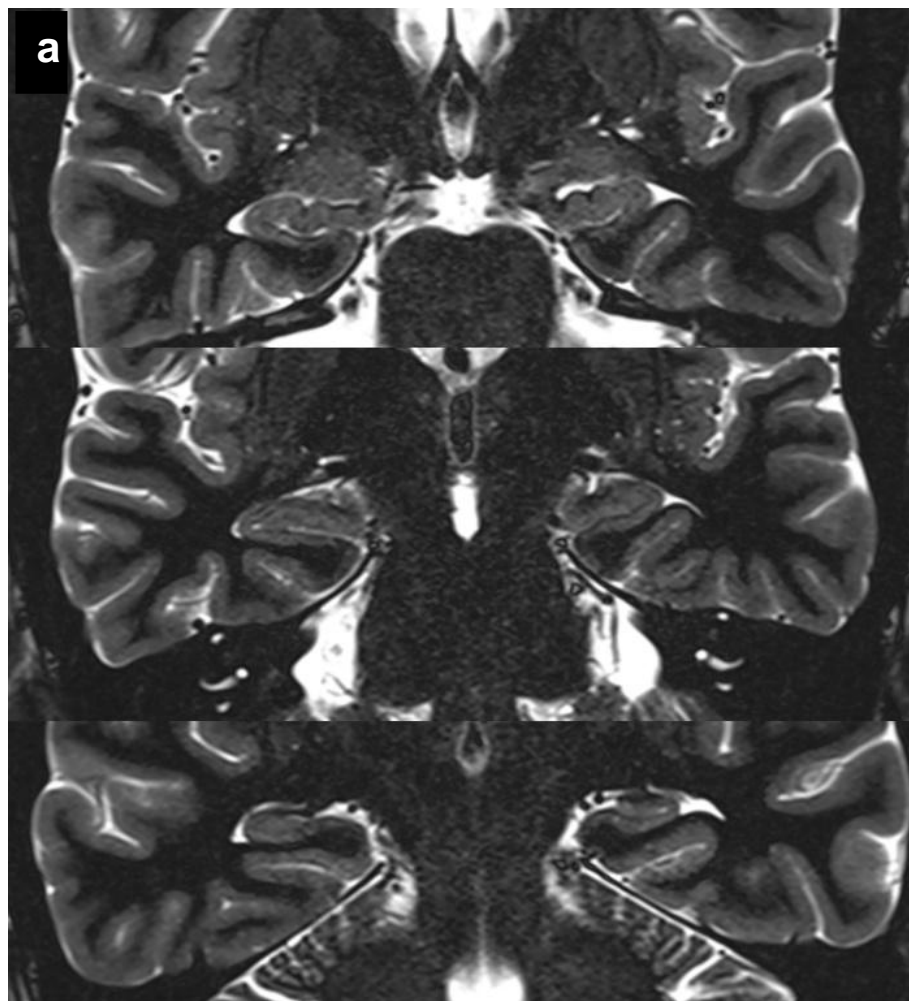
As primeiras estruturas a demonstrarem perda volumétrica são, em geral, o hipocampo ipsilateral e regiões talâmicas.^{84,85} Métodos de imagem como RM com volumetria hipocampal, além de caracterizar as alterações estruturais na ELT, são usadas para o planejamento cirúrgico destes pacientes.⁸⁷

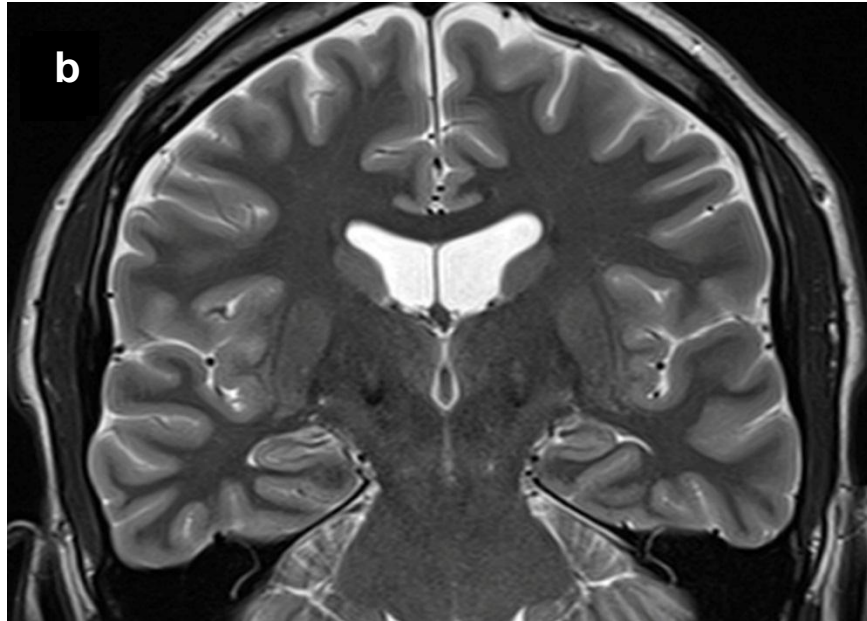
Bonilha e colaboradores acompanharam crianças com epilepsia de início recente e quociente de inteligência (QI) dentro da média e demonstrou que estas têm maior probabilidade de apresentar número reduzido de conexões e circuitos neuronais. Tais resultados demonstram que, com a cronicidade da epilepsia, começa a ocorrer um comprometimento a médio e longo prazo da cognição, com consequente redução volumétrica das estruturas cerebrais.⁸⁸

Sobre volume e conexões, técnicas de RM usando DTI demonstram os tratos da substância branca do cérebro⁷⁸ e permitem uma inferência indireta das alterações microscópicas da ELT.^{89,90} Também se confirmou redução volumétrica talâmica bilateral, a despeito de se observar um maior número de conexões tálamo-hipocampais, provavelmente conexões aberrantes.⁹⁰ Além de comprovar redução volumétrica no eixo hipocampo-tálamo, viu-se também com significância estatística, redução volumétrica de outras estruturais, tais: amígdala, córtex entorrinal e região para-hipocampal, com os dados de maior validade encontrados para EMT esquerda.⁹¹

Esta área da neurorradiologia vem produzindo cada vez mais estudos envolvendo epilepsia e conectomas.⁹² A tractografia permite um mapeamento cerebral⁹⁰ e as evidências sugerem, como já demonstrado acima, que as alterações vão além do lobo temporal.⁹³ Em estudo envolvendo 12 pacientes com ELT e controles foi observado que há um decréscimo de fibras nas regiões parahipocampal, temporal subcortical e cíngulo, maiores diferenças encontradas no lado do hipocampo doente; apesar de haver crescimento de fibras aberrantes em outras regiões.⁹⁴ Há um crescente de evidências, por exemplo, de que as alterações extra-hipocampais tenham também interferência no desempenho neuropsicológico e perda cognitiva nestes indivíduos.^{81,92} Por fim, tanto VBM quanto tractografia por DTI são anormais em pacientes com ELT, porém ainda não se compreende totalmente estes achados.^{76,77,81,93}

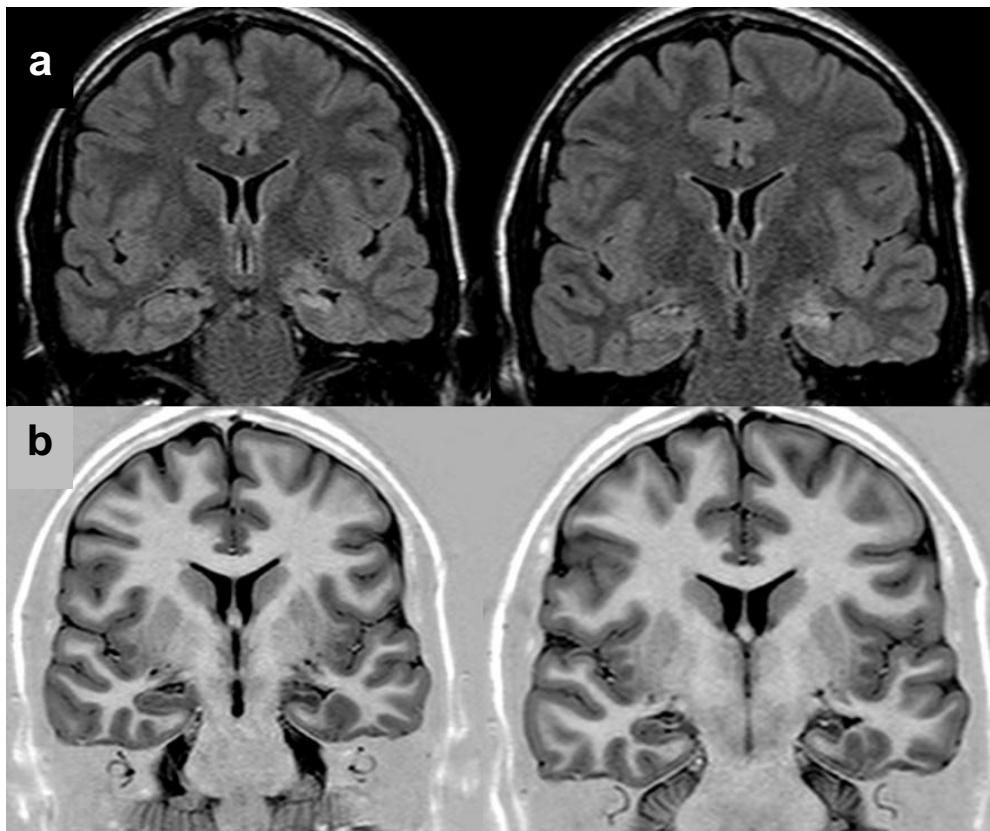
Figura 5 - RM de crânio hipocampo normal





RM de crânio corte coronal (a) STIR e ponderadas em (b) P2/FLAIR demonstrando a anatomia de um hipocampo normal. Fonte: Imagens cedidas por Rafael Silva Menegatti

Figura 6 - RM de crânio de paciente com ELT esquerda



Esclerose Mesial Temporal Esquerda em RM 1,5 T em corte coronal demonstrando (a) FLAIR e (b) IR (Inversion Recovery). Nota-se nítida assimetria hipocampal, com decréscimo de volume no hipocampo esquerdo e hipersinal em FLAIR. Fonte: Imagens cedidas por Rafael Silva Menegatti

2.4.8 Dimorfismo entre gêneros na epilepsia

O cérebro difere entre os gêneros, provavelmente ainda em estágios precoces da vida, quando apresentam diferentes taxas de maturação.⁹⁵ Diferenças na fenomenologia das crises, como citado anteriormente no item 2.4.5 dão a característica final de dimorfismo entre os sexos.^{72,73} Não obstante, as diferenças mostram-se evidentes quando se avalia o grau de gliose em pacientes com EH.⁹⁶

Homens com ELT apresentam envolvimento maior de áreas que vão além do hipocampo ictogênico.⁷² Outras evidências entre gêneros surgiram com a demonstração de hipometabolismo de glicose observada no PET com fluordesoxiglicose. Homens têm maior hipometabolismo de lobo frontal ipsilateral ao foco, bem como mais vezes progridem a crise também para o lobo frontal; enquanto mulheres têm maior hipometabolismo no lobo temporal contralateral e propagam a crise para esta região.⁹⁷

Gomez-Ibañez e colaboradores coletaram dados de 47 pacientes não cirúrgicos com ELT (15 homens, 32 mulheres) com a proporção de mulheres maior nos pacientes farmacorresistentes que de homens (74% vs 29%; $p = 0.029$). Suas hipóteses finais foram de dois fenótipos distintos: mulheres com EH esquerda que tinham sua primeira crise por volta dos 20 anos tiveram menos chance de ter longos períodos sem crises, e homens com EH direita surgindo por volta dos 15 anos tiveram maior probabilidade de ficarem livres de crises. Porém, essas diferenças não são totalmente explicadas, mas sugerem vias diferentes de desenvolvimento da epileptogênese.⁷⁹

Os resultados de um estudo com imagens de RM 3T morfométrica indicaram que homens demonstram diversos tipos de alterações nas regiões para-hipocampais na ELT, porém unilaterais, enquanto mulheres tem uma tendência maior a alterações bilaterais.⁸⁰

Comparando casos pareados por gênero, homens mostraram redução em tálamo e giro frontal e foram mais importantes na ELT esquerda; enquanto mulheres redução em áreas temporais, tálamo e cerebelo.⁹⁵ Acredita-se que um aumento da conectividade entre estas estruturas em pacientes epiléticos⁹⁸ leva a uma propagação mais intensa no hemisfério esquerdo e marcada perda neuronal na ELT esquerda.⁹⁵

Na investigação de algumas variáveis clínicas observou-se que a história prévia de convulsões febris, a idade de início da epilepsia,^{20,99,100} histórico de crises que tornam-se bilaterais⁹⁹ e lado da EH¹⁰¹ não mostraram-se significativamente diferentes entre homens e mulheres. Quando se avalia presença de auras, mulheres teriam mais auras que homens, incluindo manifestações de hipersexualidade, medo ictal e auras afetivas^{72,73,74} e, a respeito de generalizações secundárias, alguns estudos mostraram que crises tônico-clônico generalizadas ocorreriam mais em homens.^{72,95}

Jansky e colaboradores em um estudo retrospectivo parearam homens e mulheres com ELT e observaram que para mulheres houve maior risco para desenvolvimento de auras isoladas 2.1 (95% CI 1.1 to 4.2; $p = 0.05$) e padrão lateralizatório da crise 8.8 (95% CI 1.8 to 42.7), já para homens houve um risco maior de generalização secundária das crises (73% vs 56% $p= 0.03$). Neste estudo não houve diferença estatisticamente significativa entre idade de início, presença prévia de crises febris ou história familiar de epilepsia,⁷² corroborando outros estudos.^{20,95,98,99}

Pesquisa realizada com filhotes de camundongos mostrou que com a indução de insulto inicial neuronal no primeiro dia de vida (indução de lesão por congelamento no córtex frontoparietal direito) e indução de crises febril (hipertermia induzida) no 10º dia de vida, somente os machos, e as fêmeas androgenizadas (a mãe também recebeu andrógenos durante a gestação neste grupo) tiveram crises recorrentes após status convulsivo induzido. Dessa forma, inferiu-se que fatores hormonais e metabólicos possam estar envolvidos, facilitando a reorganização neuronal e epileptogênese e são necessários para definir o status febril e sua progressão ou não para crises recorrentes,¹⁰² o que pode explicar em parte este dimorfismo entre os gêneros nos humanos.

Dados mostram que as diferenças entre os sexos podem estar relacionadas à testosterona e suas metabólitos (estradiol e di-hidrotestosterona), os quais são fatores importantes na androgenização do cérebro e resposta a insultos em fases precoces da vida.¹⁰³ A hipótese é que a androgenização em fases precoces da vida possa modificar a excitabilidade hipocampal, através de alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que provavelmente explica os resultados do estudo descrito no parágrafo anterior.¹⁰²

Por fim, as diferenças entre o sexo seguem na vida adulta. Homens com epilepsia desenvolvem alterações testiculares e no esperma, bem como retardo no desenvolvimento sexual. Em contrapartida, mulheres com epilepsia, desenvolvem alterações do ciclo menstrual, hiperandrogenismo, falência ovariana e ovários policísticos, explicado em parte pelas interferências das DAE no eixo hipotálamo-hipofise-gonadal¹⁰³ e também pela própria epilepsia, o que alguns autores chamam de hipossexualismo.¹⁰⁴

2.4.9 Tratamento clínico e cirúrgico

A ELT costuma ser farmacorresistente. Este termo é usado quando ocorre falha no controle das crises após uso de duas DAE em uso adequado, ou seja, nível terapêutico adequado, e que qualquer uma delas não tenha sido descontinuada pelo surgimento de efeitos colaterais.^{15,105} Nesse contexto, sabe-se que dentre os tratados 30% não irão responder adequadamente as terapias.^{13,40,106}

A farmacorresistência da ELT está associada também a distúrbios nos interneurônios no neocórtex e hipocampo.¹⁰⁷ Apesar disto, pode ter cura através de lobectomia temporal anterior (procedimento mais comumente realizado).¹³

Um estudo multicêntrico acompanhou 339 pacientes com epilepsia por dois anos, dos quais aqueles que foram submetidos à lobectomia temporal, 68% estiveram livres de crises no período, comparados a 50% daqueles que foram submetidos a outros tipos de cirurgia para epilepsia.^{105,108} Taxas semelhantes foram encontradas numa meta análise com 7343 pacientes submetidos à lobectomia temporal para ELT, no qual o índice de remissão em cinco anos foi de 66%.⁸¹

2.5 POLIMORFISMO rs7294919, GENE *TESC* E VOLUME HIPOCAMPAL

2.5.1 Polimorfismos genéticos

Sabe-se, atualmente, que a identificação cada vez mais comum de variantes genéticas aumenta a chance de compreensão de fatores que facilitam ou determinam muitas doenças. Isso aumenta o entendimento dos mecanismos biológicos subjacentes e pode gerar a possibilidade de novos tratamentos.

Do inglês *single nucleotide polymorphism* (SNP), ou polimorfismos genéticos são variantes gênicas não causadoras de doença e que ocorrem em mais de 1% da população. Tratam-se de uma troca única de nucleotídeo da cadeia de DNA correspondendo a 90% das variações genéticas em humanos, sendo por este motivo, ainda foco atual de diversos estudos.^{109,110}

Os polimorfismos são transmitidos geneticamente para as gerações futuras. Os SNPs podem estar localizados em regiões não-codificantes ou codificantes, os últimos podem alterar a estrutura e a estabilidade do RNA mensageiro.¹⁰⁹

2.5.2 Hipocampo e Volume Hipocampal

O hipocampo é a estrutura chave de formação de memória e regulação de estresse¹¹¹ e está intrinsecamente relacionado a desordens neuropsiquiátricas, as quais são cumulativas e apresentam também influência de fatores vasculares e metabólicos.¹⁹

A redução do volume hipocampal é referida como a biomarca da doença de Alzheimer,¹¹² mesmo nos doentes pré-mórbidos ou com risco genético para tal^{113,114} e ainda presente na esquizofrenia¹¹⁵ e na depressão maior, cuja maior redução volumétrica está relacionada quanto mais vezes os pacientes entram em períodos de depressão. Mesmo efeito não foi observado nos pacientes com transtorno afetivo bipolar.¹¹⁶ Sobre a EMT, ocorre redução volumétrica do hipocampo ipsilateral ao foco, bem como em alguns casos, também do hipocampo contralateral.⁸⁵ Ainda, decréscimos em volume do hipocampo são associados a diferentes disfunções executivas,¹¹⁷ que compreendem um conjunto de habilidades que incluem tomada de decisões, fixação da atenção e planejamento.¹¹⁸

Determinantes psicossociais também entram no rol das causas de redução de volume hipocampal, como consumo de álcool e tabagismo, bem como fatores de risco cardiovascular,¹¹⁹ hipertensão arterial sistêmica,¹¹⁷ Diabete Mellitus tipo II^{120,121} e dislipidemia.¹²¹

Sabe-se que o volume total cerebral e o volume hipocampal, em específico, apresentam um forma de herança genética importante entre humanos,¹²² com uma transmissão moderada de 40-70%, no caso desta última estrutura.¹²³

Pelo exposto acima, a identificação de uma variante genética relacionada recentemente ao volume hipocampal, no caso o polimorfismo rs7294919, poderia

abrir novos campos de entendimento de mecanismos de cognição e doenças neuropsiquiátricas, incluindo ELT.

2.5.3 Descobertas sobre o polimorfismo rs7294919

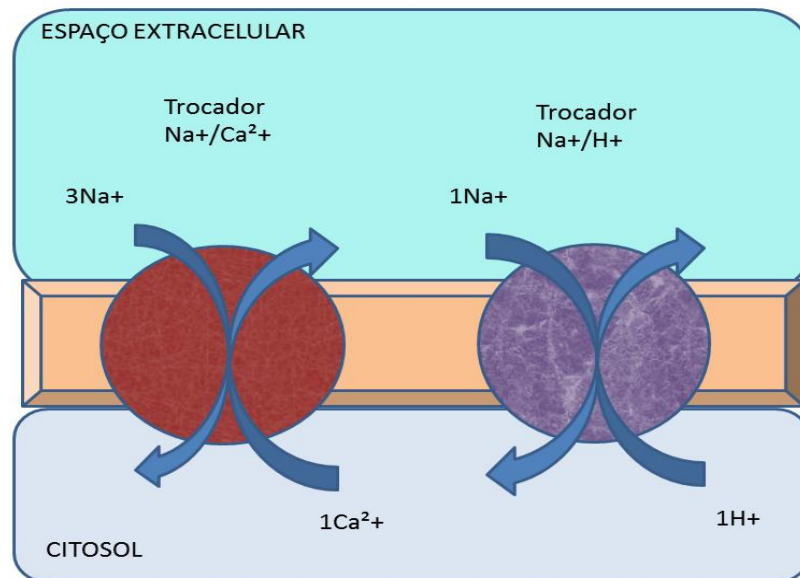
Estudos recentes mostram que a variante intergênica rs7294919 do gene *TESC*, está localizada no cromossomo 12 na região q24.22. Este gene tem um total de 9 éxons,¹¹⁰ e o polimorfismo em questão é representado pelos alelos T/C¹²⁴ que está sendo associado ao volume hipocampal e a variações em sua expressão em diversas regiões do tecido cerebral.^{18,117,125} A frequência alélica de T é 0,91.¹⁹ A proteína codificada por esse gene apresenta 214 aminoácidos e é conhecida como tescalcina.^{18, 110,125}

Ainda não se conhece o mecanismo pelo qual rs7294919 influencia o volume hipocampal, porém provavelmente suas regiões gênicas vizinhas estão envolvidas.^{126,127} Os genes vizinhos ao *TESC* são o *HRK* (haraquiri) e o *FBXW8*. O gene *HRK* é um regulador de apoptose,¹²⁸ induzindo morte celular; já o *FBXW8* é uma proteína envolvida no sistema ubiquitina-proteosoma, que tem a função de remover agregados proteicos de proteína TAU¹²⁹ e capaz de promover o crescimento e elaboração dendrítica no hipocampo.¹³⁰

Sabe-se que o gene *TESC* tem relevante importância na embriogênese, durante a qual tem sua maior expressão e também no hipocampo do adulto. Seu produto proteico, a tescalcina, como falado anteriormente, está envolvida na proliferação e diferenciação celular e, por conseguinte, parte essencial na manutenção da integridade celular,^{18,20} conferindo assim um papel fundamental no volume hipocampal e desenvolvimento cerebral.¹⁸ No hipocampo adulto, a tescalcina interage com a bomba Na⁺/H⁺ (NHE), envolvida na regulação do pH intracelular, volume celular e organização do citoesqueleto e responsável por manter o formato celular e apoptose.^{131,132}

O *TESC* é membro da família das proteínas ligadoras do Ca²⁺, incluindo o homólogo da proteína calcineurina B 3 (CHP3) e a calcineurina B, os quais são modulados por níveis de Ca²⁺ citosólico. Devido a sua homologia estrutural ao CHP3, postulou-se que o *TESC* também competisse pelo mesmo sítio de ligação nos trocadores de NHE citosólicos.¹³³ O CHP3 e os demais CHP1 e CHP2 surgem como parceiros cruciais dos NHE na membrana plasmática.¹³²

Figura 7 - Trocadores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ e Na^+/H^+



À esquerda exemplo de trocador: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, permitindo a entrada de cálcio (Ca^{2+}) e sódio (Na^+). À direita, exemplo de trocador Na^+/H^+ permitindo entrada de Na^+ e saída de hidrogênio (H^+).

Os membros dos NHE são extensamente expressos em humanos e são essenciais para evitar a entrada maciça de H^+ e acidificação da célula. Manter o pH intracelular perto da neutralidade é função vital para maioria delas.^{133,134} A ativação das isoformas de NHE 1, 2 e 3 ocorre pela redução do pH intracelular¹³⁵ e o NHE1, alvo da tescalcina/CHP3, é responsável, em específico, por reestabelecer o pH intracelular, após injúria de isquemia-reperfusão¹³⁴, devido a um provável mecanismo de saída protônica da Na^+ , acúmulo de Ca^{2+} , via bomba Na^+/Ca^+ .¹³³ Análises funcionais demonstram que a superexpressão de CHP3 aumenta a atividade do tipo selvagem de NHE1 em função de pró-estabilização da membrana plasmática, enquanto apresentaria menor impacto na troca de H^+ .¹³²

2.5.4 Gene *TESC* e sua relação com volume hipocampal

O consórcio multinacional CHARGE analisou o genoma de 9232 pessoas, com ancestrais de origem europeia, sem diagnóstico de demência entre 56-84 anos (média de 67,1 anos) visando mensurar os efeitos fisiológicos da idade e de doenças pré-sintomáticas que afetassem tamanho hipocampal.¹⁹

Neste estudo a variante rs7294919 do gene *TESC*, localizada em 12q24, próxima da região que codifica os genes *HRK/FBXW8* teve forte associação ao volume hipocampal, mensurado através de RM, no qual cada cópia do alelo T, frequência alélica de 0,91, esteve associada à redução do volume do hipocampo (beta= -107.8mm³, p=2.9x10⁻¹¹).¹⁹

A concordância destes achados com o Estudo ENIGMA¹⁸ validou os mesmos para uma população relativamente mais jovem, neste a média de idade foi de 39,9 anos, incluindo coortes de europeus e não europeus, sugerindo que este gene esteja relacionado ao volume do hipocampo no adulto. Uma das limitações deste estudo foi que os protocolos de RM de crânio variaram entre as instituições, apesar de a correlação entre os métodos ser boa pelo coeficiente de correlação de Pearson.¹⁸

Ademais, o ENIGMA é um dos maiores estudos já realizados envolvendo neuroimagem cerebral,¹³⁶ pois se trata de um consórcio multinacional entre países europeus; uma grande meta-análise envolvendo 17 coortes de cidadãos principalmente de origem europeia, além de indivíduos de origem africana e hispânica, cujos dados de genoma e de RM de crânio estrutural foram coletados. A amostra total do estudo foi de 7794 indivíduos, dentre os quais 5775 faziam parte da subamostra de população saudável. Foram também incluídos indivíduos com depressão, esquizofrenia, ansiedade, doença de Alzheimer e outras desordens neuropsiquiátricas. O polimorfismo rs7294919 foi significativamente associado a volume hipocampal, depois de dados corrigidos para volume cerebral total. A associação mostrou haver um decréscimo no volume hipocampal na ordem de 47.6mm³ ou 1,2% na média de volume hipocampal por alelo T de risco.¹⁸ Para valores de volume intracraniano este *SNP* não mostrou associação (p=0,54) ou para volume total encefálico (p=0,41). Houve uma associação pequena, mas significativa da presença do alelo C com QI verbal (p= 0,043), porém não QI total.^{18,125}

Para efeitos de comparação, estudos longitudinais têm reportado entre 1-2% a atrofia anual do hipocampo em indivíduos maiores de 55 anos sem demência. Quanto a pacientes com doença de Alzheimer e déficit cognitivo leve, a taxa anual de atrofia hipocampal gira em torno de 3-5%.¹³⁷

Outro estudo conduzido com 224 voluntários alemães, sem histórico de doença neuropsiquiátrica, através de RM de crânio funcionais mostrou que houve uma maior ativação do hipocampo direito durante três testes padronizados e

consecutivos de memória na presença de alelo T. O polimorfismo rs7294919 não foi estatisticamente significativo em valores de inteligência verbal e associação com ansiedade ou depressão e o hipocampo não apresentou diferenças de volume entre os grupos genotipados, provavelmente por se tratar de uma amostra pequena¹³⁸ se comparado ao estudo ENIGMA.

Um entendimento interessante para este estudo foi o achado de maior ativação do hipocampo direito quando realizada testagem de memória naqueles pacientes com alelos T, provavelmente indicando um mecanismo compensatório, como um super-recrutamento neuronal, necessário para manter desempenho similar nos testes.¹³⁹ Essa hiperatividade neuronal levaria a um aumento do glutamato e Ca^{2+} intracelulares, ativando enzimas que levariam a injúria celular, através de mecanismo de excitotoxicidade.^{138,140}

A partir de dados de bancos de dados de genoma humano, observou-se que a expressão do *TESC* foi maior no córtex temporal dos indivíduos genotipados e teve média expressão, considerando-se o córtex cerebral como um todo, sendo outro fator que suporta o fato deste *SNP* estar relacionado ao volume hipocampal e não ao volume cerebral total.¹⁸

Um estudo genômico avaliando pequenas populações indígenas isoladas, com alta taxa de casamento consanguíneo e índices aumentados de retardo mental comparou indivíduos doentes e indivíduos sãos desta mesma comunidade, e observou que a maior relação com retardo se deu se deu com a presença da variante rs7294919.¹⁴¹

Outro estudo, em que foram avaliados pacientes chineses com Doença de Alzheimer de início tardio (DAIT) e pareados com controles saudáveis, mostrou que o polimorfismo rs7294919 está significativamente associado com DAIT. Regressão logística demonstrou, neste caso, que o alelo C, de menor incidência, foi fator de risco para DAIT após ajuste para gênero, idade e carreadores de APOE $\epsilon 4$.¹⁴²

Mantendo mesma linha de estudos com população oriental, tentou-se associar rs7294919 a esquizofrenia através da análise de seis estudos casos-controles, porém após análise estatística não se demonstrou associação.¹⁴³ Apesar da doença já ter sido relacionada a redução de volume hipocampal,¹¹⁵ autores acreditam que a associação não foi positiva pela heterogeneidade da população.

2.6 VOLUME CEREBRAL E CONECTOMA

2.6.1 Conectoma

Existe uma hipótese atual de que as redes neuronais são construídas através de conexões de nós, cada uma sendo continuamente remodelada pelo uso.¹²⁹ Estudos de neuroimagem com DTI vem na linha de frente atual da neurorradiologia no estudos dos conectomas através do entendimento de formação, modificação e reconstrução de redes neuronais, tendo aplicação importante na ELT e em suas bases anatômicas e fisiológicas.⁹² Sabe-se hoje, por exemplo, que o treino físico ou mental do cérebro invoca a flexibilidade destas redes, sendo isto realizado através de novas proteínas e sinapses.¹²⁹ Emerge, então, a necessidade de entendimento de como fatores ambientais e genéticos influenciam no fenótipo e nas estruturas cerebrais.¹⁴⁴

Na epilepsia não é diferente, a idade de início das crises, por exemplo, tem impacto importante na conectividade e atividade cerebral através dos mecanismos de epileptogênese que interferem no desenvolvimento normal do cérebro.^{145,146,147}

A representação através de uma cartografia macro e microscópica é o que traduz os mecanismos de regulação fisiológica destas sinapses. Exemplos da relação molecular mais intensa entre conectividade funcional são a influência do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e exercício físico¹⁴⁸ e também através da variante rs7294919 e sua relação com o volume hipocampal.¹¹⁸ Ainda sobre epilepsia, estudos recentes com neuroimagem e ELT vêm demonstrando que há complexas redes neuronais na fluência semântica destes pacientes e após cirurgia ressectiva, e estas redes passam por comprovadas mudanças.¹⁴⁹ Engel e colaboradores tratam o conectoma como uma “digital”, uma marca pertencente somente aquele indivíduo.⁷⁸

2.6.2 Outras vias e moléculas envolvidas na plasticidade neuronal

A descoberta de mecanismos moleculares envolvidos na variação de massa encefálica no adulto e suas correlações com o genoma humano vem se tornando objeto frequente de estudo, tais como fazem os estudos ENIGMA¹⁸ e CHARGE.¹⁹ Sabe-se que com o envelhecimento há um aumento da apoptose celular e decréscimo da proliferação celular e conseqüente degeneração axonal, observando

uma maior quantidade de axônios fragmentados no hipocampo. Parte dessas ações pode ser explicada no hipocampo pelo gene *TESC* e suas regiões intergênicas, além de outros neuromoduladores e neuropeptídios que possam estar contribuindo. O mais provável é que haja uma conjunção de fatores que são determinantes para o volume cerebral.¹⁵⁰

A hipótese de que atividade física aeróbica aumenta os níveis circulantes do fator de crescimento insulina semelhante (IGF-1) que é peça chave na prevenção do declínio cognitivo associado à idade e a doença de Alzheimer,^{151,152} vem sendo corroborada nos últimos anos. Valores circulantes de BDNF vem também sendo correlacionados a desempenho em memória espacial¹⁴⁸ e também a mudança no volume do hipocampo induzida por exercício.¹⁵³ O exercício físico e mental comprovadamente modificam as redes neuronais¹²⁹ e aumentam a proliferação de células progenitoras no giro denteado.¹⁵²

Em específico sobre o BDNF, sabe-se que ele seletivamente aumenta o volume do hipocampo anterior, bem como do subículo e da sub-região CA1, conhecida por codificar a memória espacial.¹⁵² Estudo que examinou grupos de idosos e controles randomizados para um ano de atividade física regular apresentou relações positivas entre os valores de BDNF, IGF-1 e o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEFG) circulantes com plasticidade neuronal relacionada ao exercício. Os achados foram consistentes de que estes três fatores de crescimento podem mudar a conectividade funcional dos córtices temporal lateral e mesial.¹⁵²

Outra pesquisa que corrobora a plasticidade neuronal foi feita com taxistas americanos e controles a fim de localizar a memória espacial e mensurar medidas de hipocampo. Observou-se que o lobo temporal direito é mais responsável por memória espacial e sentido de navegação e o lobo temporal esquerdo associado à memória episódica. Além disso, o hipocampo posterior direito dos taxistas foi significativamente maior que nos controles e maior naqueles que passavam mais tempo dirigindo, validando a tese de reorganização funcional do neocórtex, região responsável pelas funções executivas mais desenvolvidas.¹¹¹

Através destas descobertas abre-se o leque de entendimento genético dos fatores predisponentes para doenças neuropsiquiátricas e eventualmente meios de conter ou alterar o que o próprio DNA pré-definiu. Por exemplo, saber quais os fatores pleiotrópicos envolvidos na epilepsia do lobo temporal, angariaria melhores possibilidades de tratamento. Nessa linha, decidimos avaliar as variantes do gene

TESC em indivíduos com epilepsia do lobo temporal. Será que há uma predisposição genética de pacientes com o polimorfismo rs7294919 para maior chance de desenvolver epilepsia? Poderiam polimorfismos do *TESC* serem preditores de pior controle das crises? Qual associação com gênero? E sobre a presença de co-morbidades psiquiátricas? Essas são algumas das associações a serem abordadas em nossa dissertação.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência do polimorfismo da tescalcina (*TESC* rs7294919) na epilepsia do lobo temporal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a frequência de polimorfismo da tescalcina (*TESC* rs7294919) na epilepsia do lobo temporal e controles sem epilepsia.

Estudar a influência da presença de cada alelo do polimorfismo em diferentes aspectos clínicos nos pacientes com epilepsia do lobo temporal.

4. REFERÊNCIAS

1. Engel J Jr. Concepts of epilepsy. *Epilepsia* 1995;36(Suppl. 1):23-29.
2. Wieser HG, ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004 Jun;45(6):695-714.
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4): 475-482.
4. World Health Organization. Atlas epilepsy care in the world 2005. [acesso em 15 nov 2015]. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/neurology/Epilepsy_atlas_r1.pdf
5. Ngugi AK, Bottomley NC, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia* May 2010;51(5):883-90
6. Sander JWAS, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:433-443
7. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EK, Katri N, Cascino G, Hauser WA. Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 2011;76(1):23-7.
8. McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Sci Signal*;2006:re12.
9. Epicure C, EMINet C, Steffens M, Leu C, Ruppert AK, Zara F et al. Genome-wide association analysis of genetic generalized epilepsies implicates susceptibility loci at 1q43, 2p16.1, 2q22.3 and 17q21.32. *Hum Mol Genet* 2012 Dec 15;21(24):5359-72.
10. Avoli M, D'Antuono M, Louvel J, Köhling R, Biagini G, Pumain R, D'Arcangelo G, Tancredi V. Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. *Prog Neurobiol* 2002;68(3):167-207.

11. Pinto DJ, Patrick SL, Huang WC, Connors BW. Initiation, propagation, and termination of epileptiform activity in rodent neocortex in vitro involve distinct mechanisms. *J Neurosci* 2005;25(36):8131-40.
12. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470-2.
13. Engel Jr J, Mesial Temporal Lobe Epilepsy: What have we learned? *Neuroscientist* 2001;7: 340-352.
14. Abou-Khalil BW, Gallagher MJ, Macdonald RL. Epilepsies. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel G, Jankovic J editors. 5 ed. *Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Elsevier, 2008. p. 1583 - 1633
15. Stepien MK, Tomaszewski M, Tomaszewski J, Czuczwar SJ. The multidrug transporter P-glycoprotein in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *Pharmacol Rep* 2012;64:1011–9.
16. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676–685.
17. International League Against Epilepsy. Definition of Epilepsy 2014. [acesso em 24 out 2015] Disponível em: <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Definition-2014.cfm>
18. Stein, JL, Medland, SE, Vasquez AA, Hibar DP, Senstad, RE, Winkler AM et al. Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. *Nat Genet* 2012; 44:552–561.
19. Bis JC, DeCarli C, Smith AV, van der Lijn F, Crivello F, Fornage M et al. Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume. *Nat genet* 2012;44(5):545-551.
20. Keller SS, Wieshmann UC, Mackay CE, Denby CE, Webb J, Roberts N. Voxel based morphometry of grey matter abnormalities in patients with medically intractable

temporal lobe epilepsy: effects of side of seizure onset and epilepsy duration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:648–56.

21. World Health Organization. Epilepsy. [acesso em 29 out 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>

22. Wheless JW, Willmore J, Brumback, RA. *Advanced Therapy in Epilepsy*. Shelton CT: People's Medical Publishing House, 2009.

23. Guilhoto LMF, Muszkat RS, Yacubian EMT. Consenso terminológico da associação brasileira de epilepsia. *J epilepsy clin neurophysiol* [Internet]. 2006 Sep;12(3): 175-177.

24. Asadi-Pooya AA, Nikseresht AR, Yaghoubi E. Old Remedies for Epilepsy: Avicenna's Medicine. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2012;14(3):174-177

25. Libenson M. *Practical Approach to Electroencephalography*. 1 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. p. 1 – 4.

26. Universidade São de São Paulo. E-aulas – Epilepsia: Perspectiva Psicossocial e interação com a sociedade. [acesso em 17 nov 2015]. Disponível em: <http://eaulas.usp.br/portal/video.action;jsessionid=5550840808CC1266B9B3A6E9ACD5CA4F?idItem=601>

27. Noronha AL, Borges MA, Marques LH, Zanetta DM, Fernandes PT, de Boer H et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in diferente socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia* 2007; 48(5):880-5

28. Gomes MM, Zeitoune RG, Kropf LAL, van Beeck. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:708–711.

29. Epilepsy Foundation. About Epilepsy: The Basics. [acesso em 29 out 2015]. Disponível em: <http://www.epilepsyfoundation.org/aboutepilepsy/index.cfm/>

30. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: A clinician's critical view and contribution. *Epilepsia* 2011;52(12):2155–2160

31. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;2(6):1052–1057
32. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia* 2011; 52(6):1058–1062
33. International League Against Epilepsy. Epilepsy Imitators [acesso em 26 out 2015] Disponível em: <https://www.epilepsydiagnosis.org/>
34. Schramm J, Kral T, Grunwald T, Blümcke I. Surgical treatment for neocortical temporal lobe epilepsy: clinical and surgical aspects and seizure outcome. *J Neurosurg* 2001 Jan;94(1):33-42
35. Foldvary-Schaefer N, Unnwongse K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. *Epilepsy Behav* 2011 Feb;20(2):160-6
36. Kennedy JD, Schuele SU. Neocortical temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2012 Oct;29(5):366-70.
37. Ataoğlu EE, Yıldırım İ, Bilir E. An evaluation of lateralizing signs in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;47:115-9.
38. Janszky J, Janszky I, Ebner A. Age at onset in mesial temporal lobe epilepsy with a history of febrile seizures. *Neurology* 2004; 63: 1296–1298.
39. St Germain-Smith T, Liu M, Quan H, Wiebe S, Jette N. Development of an epilepsy-specific risk adjustment comorbidity index. *Epilepsia* 2011 Dec; 52 (12):2161-7
40. Lazarowski A, Czornyj L, Lubieneki F, Gorardi E, Vazquez S, D’Giano C. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2007;48:140–149.
41. Moreira-Filho C A, Bando SY, Bertonha FB, Iamashita P, Silva FN, Costa LF et al. Community Structure Analysis of Transcriptional Networks Reveals Distinct Molecular Pathways for Early- and Late-Onset Temporal Lobe Epilepsy with Childhood Febrile Seizures. *PLoS ONE* 2015;10(5):e0128174.

42. Ingram EA, Toyoda I, Wen X, Buckmaster PS. Prolonged Infusion of Inhibitors of Calcineurin or L-Type Calcium Channels Does Not Block Mossy Fiber Sprouting in a Model of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(1):56-64.
43. Scharfman HE, Bernstein HL. Potential implications of a monosynaptic pathway from mossy cells to adult-born granule cells of the dentate gyrus. *Front Syst Neurosci* 2015; 9:112.
44. Duss, P. In: Baehr M, Frotcher M editors. *Duus Diagnóstico topográfico em neurologia*. 4 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2008. p. 302 – 317
45. Hongo Y, Ogawa K, Takahara Y, Takasu K, Royer S, Hasegawa M et al. Topological organization of CA3-to-CA1 excitation. *Eur J Neurosci* 2015;42(5):2135-43.
46. Hester MS, Danzer SC. Accumulation of abnormal adult-generated hippocampal granule cells predicts seizure frequency and severity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2013;33(21):8926-8936.
47. Boison D. The adenosine kinase hypothesis of epileptogenesis. *Prog Neurobiol* 2008;84:249–262.
48. Gouder N, Scheurer L, Fritschy J-M, Boison D. Overexpression of adenosine kinase in epileptic hippocampus contributes to epileptogenesis. *J Neurosci* 2004;24:692–701
49. Boison D. Adenosine dysfunction and adenosine kinase in epileptogenesis. *Open neuroscie j* 2010 jan;4:93-101
50. Alvestad S, Hammer J, Qu H, Håberg A, Ottersen OP, Sonnewald U. Reduced astrocytic contribution to the turnover of glutamate, glutamine, and GABA characterizes the latent phase in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31(8):1675-86.
51. Halassa, MM, Haydon PG. Integrated brain circuits: astrocytic networks modulate neuronal activity and behavior. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 335–355.

52. Pekny M, Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia* 2005; 50(4):427-34.
53. Seifert G, Steinhäuser C. Neuron–astrocyte signaling and epilepsy. *Exp Neurol* 2013; 244:4–10
54. Shigetomi E, Bowser DN, Sofroniew MV, Khakh BS. Two Forms of Astrocyte Calcium Excitability Have Distinct Effects on NMDA Receptor-Mediated Slow Inward Currents in Pyramidal Neurons. *J Neurosci* 2008; 28(26), 6659–6663.
55. Kim JB, Suh SI, Kim JH. Volumetric and shape analysis of hippocampal subfields in unilateral mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal atrophy. *Epilepsy Res* 2015;117:74-81.
56. De Lores Arnaiz GR, Ordieres MGL. Brain Na⁺, K⁺-ATPase Activity In Aging and Disease. *Int J Biomed Sci* 2014;10(2):85-102.
57. Kuruba R, Hattiangady B, Parihar VK, Shuai B, Shetty AK. Differential susceptibility of interneurons expressing neuropeptide Y or parvalbumin in the aged hippocampus to acute seizure activity. *PLoS ONE* 2011;6:e24493.
58. Zanotto C, Abib RT, Batassini C, Tortorelli LS, Biasibetti R, Rodrigues L et al. Non-specific inhibitors of aquaporin-4 stimulate S100B secretion in acute hippocampal slices of rats. *Brain Res* 2013; 1491:14-22.
59. Asai A, Qiu JH, Narita Y, Chi S, Saito N, Shinoura N et al. High level calcineurin activity predisposes neuronal cells to apoptosis. *J Biol Chem* 1999; 274(48):34450-8.
60. Tian, GF, Azmi H, Takano T, Xu Q, Peng W, Lin J et al. An astrocytic basis of epilepsy. *Nat Med* 2005; 11:973–981.
61. Sanchez RM, Dai W, Levada RE, Lippman JJ, Jensen FE. AMPA/kainate receptor-mediated downregulation of GABAergic synaptic transmission by calcineurin after seizures in the developing rat brain. *J Neurosci* 2005; 25:3442–3451.
62. Kurz JE, Rana A, Parsons JT, Churn SB. Status epilepticus-induced changes in the subcellular distribution and activity of calcineurin in rat forebrain. *Neurobiol Dis* 2003; 14:483–493.

63. Zhou Q, Homma KJ, Poo MM. Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses. *Neuron* 2004; 44:749–757.
64. Rusnak F, Mertz P. Calcineurin: form and function. *Physiol Rev* 2000; 80:1483-1521.
65. Zeng LH, Xu L, Rensing NR, Sinatra PM, Rothman SM, Wong M. Kainate seizures cause acute dendritic injury and actin depolymerization in vivo. *J Neurosci* 2007; 27:11604–11613.
66. Li T, Lytle N, Lan J-Q, Sandau US, Boison D. Local disruption of glial adenosine homeostasis in mice associates with focal electrographic seizures: a first step in epileptogenesis? *Glia* 2012;60(1):83-95.
67. Steinlein OK. Calcium signaling and epilepsy. *Cell Tissue Res.* 2014;357(2):385-93.
68. Casanova JR, Nishimura M, Le J, Lam TT, Swann JW. Rapid hippocampal network adaptation to recurring synchronous activity – a role for calcineurin. *Eur J Neurosci* 2013; 38(8): 3115–3127.
69. Ikegaya Y, Nishiyama N, Matsuki N. L-type Ca(2+) channel blocker inhibits mossy fiber sprouting and cognitive deficits following pilocarpine seizures in immature mice. *Neuroscience* 2000;98(4):647-59
70. Hoffmann AF, Zhao Q, Holmes GL. Cognitive impairment following status epilepticus and recurrent seizures during early development: support for the "two-hit hypothesis". *Epilepsy Behav* 2004;5(6):873-7.
71. Teixeira RA, Li LM, Cendes F. Lesion lateralization in patients with epilepsy and precocious destructive insults. *Epilepsy Behav* 2004;5(6):1014-6.
72. Janszky J, Schulz R, Janszky I, Ebner A. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:773–5.
73. Chiesa V, Gardella E, Tassi L, et al. Age-related gender differences in reporting ictal fear: analysis of case histories and review of the literature. *Epilepsia* 2007;48:2361–4.

74. Toth V, Fogarasi A, Karadi K, Kovacs N, Ebner A, Janszky J. Ictal affective symptoms in temporal lobe epilepsy are related to gender and age. *Epilepsia* 2010; 51(7):1126-32.
75. Winston GP, Stretton J, Sidhu MK, Symms MR, Thompson PJ, Duncan JS. Structural correlates of impaired working memory in hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2013;54:1143-53.
76. Gross DW. Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 4:32-34.
77. McDonald CR, Ahmadi ME, Hagler DJ, Tecoma ES, Iragui VJ, Gharapetian L, et al. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008; 71(23):1869-76.
78. Engel J, Thompson PM, Stern JM, Staba RJ, Bragin A, Mody I. Connectomics and epilepsy. *Curr opin neurol* 2013;26(2):186-19
79. Gomez-Ibañez A, Gasca-Salas C, Urrestarazu E, Viteri C. Clinical phenotypes within non-surgical patients with mesial temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis based on response to antiepileptic drugs. *Seizure* 2013;22(1):20-3
80. Datta S, Sarkar S, Chakraborty S, Mulpuru SK, Basu S, Tiwary BK, et al. MRI characterization of temporal lobe epilepsy using rapidly measurable spatial indices with hemisphere asymmetries and gender features. *Neuroradiology* 2015; 57(9):873-86.
81. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005; 128: 1188–1198
82. Bonilha L, Keller SS. Quantitative MRI in refractory temporal lobe epilepsy: relationship with surgical outcomes *Quant Imaging Med Surg* 2015;5(2):204-224
83. Bonilha L, Kobayashi E, Rorden C, Cendes F, Li LM. Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1627-30.

84. Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Cendes F, Li LM. Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2005;25:1016-21.
85. Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia* 2008;49:741-57.
86. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain* 2003;126:462-9.
87. Winston GP, Cardoso MJ, Williams EJ, Burdett JL, Bartlett PA, Espak M, et al. Automated hippocampal segmentation in patients with epilepsy: available free online. *Epilepsia* 2013;54:2166-73
88. Bonilha, L., Tabesh, A., Dabbs, K., Hsu, D. A., Stafstrom, C. E., Hermann, B. P., & Lin, J. J. (2014). Neurodevelopmental alterations of large-scale structural networks in children with new-onset epilepsy. *Human Brain Mapping*, 35(8), 3661–3672.
89. Lemkkadem A, Daducci A, Kunz N, Lazeyras F, Seeck M, Thiran J-P et al. Connectivity and tissue microstructural alterations in right and left temporal lobe epilepsy revealed by diffusion spectrum imaging. *Neuroimage clin* 2014;5:349-358
90. Taylor PN, Han CE, Schoene-Bake J-C, Weber B, Kaiser M. Structural connectivity changes in temporal lobe epilepsy: Spatial features contribute more than topological measures. *NeuroImage : Clinical*. 2015;8:322-328.
91. Barron DS, Tandon N, Lancaster JL, Fox PT. Thalamic structural connectivity in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(6):e50–e55
92. Haneef Z, Chiang S. Clinical correlates of graph theory findings in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2014;23:809-18
93. DeSalvo MN, Douw L, Tanaka N, Reinsberger C, Stufflebeam SM. Altered Structural Connectome in Temporal Lobe Epilepsy. *Radiology*. 2014;270(3):842-848.
94. Bonilha L, Nesland T, Martz GU, Joseph JE, Spampinato MV, Edwards JC, et al. Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical

increase in structural connectivity of limbic structures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:903-9.

95. Santana MTCG, Jacjowski AP, Britto FS, Sandim GB, Caboclo LOSF, Centeno RS et al. Gender and hemispheric differences in temporal lobe epilepsy: A VBM study. *Seizure* 2014; 23:274–279

96. Doherty MJ, Rostad SW, Kraemer DL, Vossler DG, Haltiner AM. Neocortical gliosis in temporal lobe epilepsy: gender-based differences. *Epilepsia* 2007;48:1455–9.

97. Savic I, Engel Jr J. Sex differences in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:910–2

98. Bonilha L, Helpert JA, Sainju R, et al. Presurgical connectome and postsurgical seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2013;81(19):1704-1710.

99. Bernasconi N, Duchesne S, Janke A, Lerch J, Collins DL, Bernasconi A. Wholebrain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2004;23:717–23.

100. Bonilha L, Rorden C, Appenzeller S, Coan AC, Cendes F, Li LM. Gray matter atrophy associated with duration of temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2006;32:1070–9.

101. Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. Network atrophy in temporal lobe epilepsy. A voxel-based morphometry study. *Neurology* 2008;71:419–25.

102. Desgent S, Duss S, Sanon NT, Lema P, Lévesque M, Hébert D et al. Early-Life Stress Is Associated with Gender-Based Vulnerability to Epileptogenesis in Rat Pups. *PLoS ONE* 2012;7(8): e42622.

103. Hamed SA. Neuroendocrine hormonal conditions in epilepsy: relationship to reproductive and sexual functions. *Neurologist* 2008;14(3):157-69.

104. Luef G, Madersbacher H. Sexual dysfunction in patients with epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2015;130:383-94.

105. Mitchell J, Seri S, Cavanna A. Pharmacotherapeutic and non-pharmacological options for refractory and difficult-to-treat seizures. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012;4:105–15.
106. Jallon P. Epilepsy in Developing Countries. *Epilepsia* 1997;38(10):1143-1151
107. Andrioli A, Alonso-Nanclares L, Arellano JI, DeFelipe J. Quantitative analysis of parvalbumin-immunoreactive cells in the human epileptic hippocampus. *Neuroscience* 2007;149:131–143.
108. Spencer SS, Berg AT, Vickrey BG, Spearling MR, Bazil CW, Shinnar S et al. Predicting long-term seizure outcome after resective epilepsy surgery—The Multicenter Study. *Neurology* 2005;65(6):912–8
109. LGE Genômica e Expressão. Marcadores Genéticos. [acesso em 10 de out 2015]. Disponível em: <http://www.lge.ibi.unicamp.br/lgeextensao2008/extsup/snps.pdf>
110. GeneCards Human Gene Database. TESC Gene [acesso em 22 out 2015]. Disponível em: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TESC>
111. Burgess N, Maquire EA, O’Keefe J. The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory. *Neuron* 2002; 35: 625–641
112. Simić G, Kostovic I, Winblad B, Bogdanovic N. Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer’s disease. *J Comp Neurol* 1997; 379(4): 482-494.
113. Small GW. Use of neuroimaging to detect early brain changes in people at genetic risk for Alzheimer’s disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54:1561–6.
114. Ridha BH, Barnes J, Bartlett JW, Godbolt A, Pepple T, Rossor MN et al. Tracking atrophy progression in familial Alzheimer’s disease: a serial MRI study. *Lancet Neurol* 2006; 5:828–34.
115. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157:16–25.

116. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1957–1966.
117. Janowitz D, Schwahn C, Borchardt U, Wittfeld K, Schulz A, Barnow S et al. Genetic, psychosocial and clinical factors associated with hippocampal volume in the general population. *Transl Psychiatry* 2014; 4(10): e465.
118. Stretton J, Thompson PJ. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012;98(1):1-13
119. Seshadri S, Wolf PA, Beiser AS, Selhub J, Au R, Jacques PF et al. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the Framingham Offspring Study. *Arch Neurol* 2008; 65:642–9.
120. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003; 46:1604–10.
121. Bruehl H, Wolf OT, Sweat V, Tirsi A, Richardson S, Convit A. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res* 2009;1280:186-94.
122. Sullivan EV, Pfefferbaum A, Swan GE, Carmelli D. Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment. *Hippocampus* 2001; 11:754–62.
123. Kaymaz N, van Os J, Heritability of structural brain traits an endophenotype approach to deconstruct schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2009;89:85-130
124. National Center of Biotechnology Information. Reference SNP (refSNP) rs7294919. [Acesso em 10 nov 2015]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=7294919
125. Dannlowski U, Grabe HJ, Wittfeld K, Klaus J, Konrad C, Grotegerd D et al. Multimodal imaging of a tescalcin (TESC)-regulating polymorphism (rs7294919)-specific effects on hippocampal gray matter structure. *Mol. Psychiatry* 2015; 20:398–404.

126. Myers AJ, Gibbs JR, Webster JA, Rohrer K, Zhao A, Marlowe L et al. A survey of genetic human cortical gene expression. *Nat Genet* 2007; 39:1494–9.
127. Stranger BE, Forrest MS, Clark AG, Minichiello MJ, Deutsch S, Lyle R et al. Genome-wide associations of gene expression variation in humans. *PLoS Genet* 2005; 1:e78.
128. Sborgi L, Barrera-Vilarmau S, Obregon P, de Alba E. Characterization of a novel interaction between Bcl-2 members Diva and Harakiri. *PLoS One* 2010; 5:e15575.
129. Foster PP. Role of physical and mental training in brain network configuration. *Front Aging Neurosci* 2015; 7:117.
130. Litterman N, Ikeuche Y, Gallardo G, O’Connell BC, Sowa SP, Gygi SP et al. An OBSL1-Cul7Fbxw8 ubiquitin ligase signaling mechanism regulates Golgi morphology and dendrite patterning. *PLoS Biol* 2011; 9:e1001060.
131. Baumgartner M, Patel H, Barber DL. Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger NHE1 as plasma membrane scaffold in the assembly of signaling complexes. *Am J Physiol* 2004; 287: 844–850.
132. Zaun HC, Shrier A, Orlowsky J. Calcineurin B homologous protein 3 promotes the biosynthetic maturation, cell surface stability, and optimal transport of the Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger NHE1 isoform. *J Biol Chem* 2008 May; 283(18):12456-12467
133. Mailänder J, Müller-Esterl W, Dedio J. Human homolog of mouse tescalcin associates with Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger type-1. *FEBS Letters* 2003; 507(3):331-335.
134. Counillon L, Pouysségur J. The expanding family of eukaryotic Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchangers. *J Biol Chem* 2000;275:1-4
135. D’Souza S, Garcia-Cabado A, Yu F, Teter K, Lukacs G, Skorecki K et al. The epithelial sodium-hydrogen antiporter Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger 3 accumulates and is functional in recycling endosomes. *J Biol Chem* 1998; 273:2035-2043
136. ENIGMA. About ENIGMA-Epilepsy. [Acesso em 12 out 2015]. Disponível em: <http://enigma.ini.usc.edu/ongoing/enigma-epilepsy/about-enigma-epilepsy/>

137. Jack CR Jr., Peterson RC, Xu Y, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51:993–9.
138. Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schmierer P, Grimm O, Tost H, Mühleisen T et al. Functional impact of a recently identified quantitative trait locus for hippocampal volume with genome-wide support. *Transl Psychiatry* 2013; 3: e287.
139. Rasch B, Papassotitopoulos A, de Quervain DF. Imaging genetics of cognitive functions: Focus on episodic memory. *Neuroimage* 2010 Nov 15;53(3):870-7.
140. O'Brien JL, O'Keefe KM, LaViolette PS, DeLuca AN, Blacker D, Dickerson BC, Sperling RA. Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology* 2010; 74(24):1969-76.
141. Bulayeva K, Lesch K, Bulayev O, Walsh C, Glatt S, Gurganova F et al. Genomic structural variants are linked with intellectual disability. *J Neural Transm (Vienna)* 2015 Sep;122(9):1289-301.
142. Ma LL, Ou JR, Zhang W, Sun FR, Yu JT, Tan L. Single nucleotide polymorphism rs7294919 on chromosome 12q24.22 is associated with late-onset Alzheimer's disease in Han Chinese. *Neurosci Lett* 2014;560:67-70.
143. Liu J, Numata S, Ikeda M, Watanabe Y, Zheng X, Luo X et al. An evaluation of association between a novel hippocampal biology related SNP (rs7294919) and schizophrenia. *PLoS ONE* 2013;8(11):e80696
144. Gu J, Kanai R. What contributes to individual differences in brain structure? *Front Hum Neurosci* 2014;8:262
145. Chiang S, Haneef Z. Graph theory findings in the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2015;125:1295–1305.
146. Doucet G, Osipowicz K, Sharan A, Sperling MR, Tracy JI. Extratemporal functional connectivity impairments at rest are related to memory performance in mesial temporal epilepsy. *Hum Brain Mapp* 2013; 34: 2202–2216.

147. Doucet GE, Sharan A, Pustina D, Skidmore C, Sperling MR, Tracy JI. Early and late age of seizure onset have a differential impact on brain resting-state organization in temporal lobe epilepsy. *Brain Topogr* 2015; 28: 113–126.
148. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108(7):3017-3022.
149. Leyden KM, Kucukboyaci NE, Puckett OK, Lee D, Loi RQ, Paul B et al. What does diffusion tensor imaging (DTI) tell us about cognitive networks in temporal lobe epilepsy? *Quant Imaging Med Surg* 2015;5(2):247-63.
150. Halbach O von B und. Involvement of BDNF in Age-Dependent Alterations in the Hippocampus. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2010;2:36.
151. Carro E, Spuch C, Trejo JL, Antequera D, Torres-Aleman I. Choroid plexus megalin is involved in neuroprotection by serum insulin-like growth factor I. *J Neurosci* 2005; 25(47):10884–10893.
152. Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H et al. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun* 2013; 28:90–99
153. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neuroscientist* 2012; 18(1): 82–97.

5. ARTIGO

The role of tescalcin polymorphism (*TESC* rs7294919) on temporal lobe epilepsy.

Tássia Koltermann^{a,b,c}

Isabel Cristina Bandeira^{a,b}

Ágata Mantese de Carvalho^b

Lucas Giombelli^b

Marino Muxfeldt Bianchin^{a,b,c}

^aPosgraduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

^bBasic Research and Advanced Investigations in Neurology, Experimental Research Centre, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

^cDivision of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Address Correspondence to:

Marino M. Bianchin, mmbianchin@hotmail.com

B.R.A.I.N.; Experimental Research Centre

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350,

Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-903

ABSTRACT

Rationale: Two independent large genome-wide association studies identified a common genetic variant of tescalcin polymorphism (*TESC* rs7294919), that is significantly associated with hippocampal volume in healthy subjects. It is known that the *TESC* gene is highly expressed in embryogenesis and in adult hippocampus and might play a role in characteristics of diseases that affect hippocampus, among them temporal lobe epilepsy. In this study we investigate the impact of rs7294919 variants in temporal lobe epilepsy.

Methods: This is an association study of 162 patients with temporal lobe epilepsy and 100 controls without epilepsy. We compared frequencies of rs7294919 variant between patients with epilepsy and controls and evaluate the impact of allelic difference in main characteristics of epilepsy.

Results: There were no significant differences between *TESC* gene polymorphisms of patients and controls (Table 1). However, genotype CT was more frequent in male than females (Table 2, Table 3 and Figure 1). No other differences were observed regarding mean age of epilepsy onset, family history of epilepsy, presence of aura, seizure control, EEG interictal abnormalities and neuroimaging findings. After controlling for confounding variables, C allele was increased in male patients (O.R. = 2.57; CI = 1.26-5.24; $p=0.009$).

Conclusions: Our finding might suggest a gender dependent effect of tescalcin polymorphism (*TESC* rs7294919) on development of epilepsy. As far as we are aware, this is the first study of tescalcin polymorphism on development of epilepsy. In our view, other studies in this venue are necessary to confirm our findings and explore other possible effects of tescalcina polymorphisms on development and characteristics of epilepsy.

KEYWORDS: tescalcin, *TESC*, temporal lobe epilepsy, gender dimorphism

INTRODUCTION

According with International League Against Epilepsy (ILAE) new recommendation, epilepsy is defined as least two unprovoked (or reflex) seizures occurring twenty-fours apart, or if the patient experience one unprovoked (or reflex) seizure and has a probability of further seizures similar to the general recurrence risk (at least 60%) after two unprovoked seizures, occurring over the next 10 years or if the patient has the diagnosis of an epilepsy syndrome.¹ Epilepsy is a common disorder, with a prevalence of 4 to 10 cases per 1,000 in developed countries^{2,3} and 14 to 57 cases per 1,000 persons in developing world.^{4,5} Temporal lobe epilepsy (TLE) are focal epilepsies that originate in temporal lobe and are among the most common forms of epilepsies.³

Two independent large genome-wide association study identified the polymorphism rs7294919 located on chromosome 12q24 that is significantly associated with hippocampal volume in healthy subjects.^{6,7} This region is important for the transcription of *TESC* gene and expression of its product, the tescalcin. Dannlowski and colleges confirmed an effect of this polymorphism in hippocampal grey matter volume, but failed to observe differences in white matter fiber structure investigated with diffusion tensor imaging (DTI) or limbic responsiveness as measured by functional magnetic resonance imaging (fMRI) during facial emotion processing.⁸ Studying possible physiological differences promoted by rs7294919 variants, Erk and colleges observed an association between the presence of the risk allele and decreased performance in a verbal learning and memory task.⁹ The authors also observed that functional MRI hippocampal activation increased according with the number of risk alleles in an individual and suggested that this would probably occur due to compensatory mechanisms.^{9,10,11} As a conclusion, these authors propose that rs7294919 may affect the individual capacity to resist disease in terms of diminishing or boosting hippocampal resources.⁹ In this line, two studies have investigating the effect of rs7294919 variants in schizophrenia, with diverse results.^{12,13} One study reported association between rs7294919 and risk for Alzheimer disease.¹⁴

In this study we investigate the impact of *TESC* polymorphism in temporal lobe epilepsy. More specifically, we investigate the impact of rs7294919 variants in clinical, electrographic and neuroimaging characteristics of patients with temporal

lobe epilepsy. Although some studies have been investigating aspects related to brain or hippocampal volume, intellectual performances and some specific diseases associated with these polymorphisms, the impact of rs7294919 variants on epilepsy have been so far poorly investigated.

METHODS

Patients

This is an association study of 162 patients with TLE of the Epilepsy Outpatient Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and 100 controls without epilepsy. Inclusion criteria were based on the 2011 ILAE's electroclinical classification and epilepsy etiology.¹⁵ Patients with extratemporal epilepsies, mental retardation, and those with systemic diseases were excluded. All patients were submitted to interictal EEGs studies and neuroimaging with CT-scans and MRI studies. Seizure control was defined according with ILAE recommendations. Extension of irritative zone was defined as unilateral only if 90% or more of all EEG epileptiform discharges were located in one of the temporal lobes. In order to avoid different ethnical groups, we included only European ancestry individuals in this study. Porto Alegre is the capital of Rio Grande do Sul state. The city has a population of 1,416,735 (IBGE Cities). European immigrants (e.g. Germans, Italians, and Portuguese) compose a great part of the State population. Thus we believe that we might selected only controls and patients from Caucasian origin. Non-caucasian patients or controls were excluded from analysis. The study was approved by the Ethics Committee of our institution in accordance with the Declaration of Helsinki, and all subjects provided written informed consent to participate.

Genotyping

DNA was isolated from peripheral leukocytes according to standard procedures. Subjects were genotyped for specific SNP rs7294919 of *TESC* gene. SNP flanking region was amplified by real-time PCR using TaqMan® SNP genotyping assays (Applied Biosystems). SNP information was obtained from the National Center for Biotechnology Information SNP database (available on the site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). This SNP was chosen based on previously published studies showing that it is important for hippocampal formation and might

influence hippocampal related functioning. PCR reaction was prepared according to manufacture's instructions and analyses were performed on the ABI Prism 7500 Fast Sequence Detector System® (Applied Biosystems). For DNA sequencing, new sets of primers were designed, PCR reaction was performed, and products were purified using the QIAquick PCR Purification kit (Qiagen). PCR reaction products were then sequenced using the BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems) and analyzed on ABI 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Results were analyzed by SeqScape® Software v3.1 (Applied Biosystems).

Statistical analysis

Categorical variables were compared by the two-tailed Chi-square test or Fisher's exact test. Numerical variables were compared by the independent Student t-test, with the Levene test for equality of analysis of variance. In order to examine the independence of each variable, we used an unconditional binary logistic regression model. All statistical analyses were carried out using the SPSS 16.0 statistical package for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Results are expressed as mean (SD) or as odds ratio (95% confidence interval) and were considered significant if p was lower than 0.05.

RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the patients are presented in Table 1 and Table 2. Mean age of patients were 44.2 (SD=12.3) and controls were 41.7 (SD=7.5). One hundred and five (64.8%) female patients with temporal lobe epilepsy and 74 (74.0%) female controls were included in this study. There were no significant differences between rs7294919 allele frequencies for patients and controls (Table 1). However, genotype CT was more common in male than female (Table 2, Table 3 and Figure 1) and none genotype CC was found. No other differences were observed regarding mean age of epilepsy onset, family history of epilepsy, presence of aura, seizure control, EEG interictal abnormalities, neuroimaging findings. After control for confounding variables, C allele was significantly increased in male patients (O.R. = 2.57; CI = 1.26-5.24; $p=0.009$).

Table 1 Demographic characteristics of cases and controls

	Cases		Controls		O.R.	95% C.I.	p
Age mean; y (SD)	44.2	12.3	41.7	7.5	-	-	0.06
Gender							
female; <i>n</i>	105	64.8%	74	74.0%			
male; <i>n</i>	57	35.2%	26	26.0%	0.64	0.37-1.12	0.13
TESC rs7294919							
CT; <i>n</i>	54	33,3%	28	28.0%			
TT; <i>n</i>	108	66,7%	72	72.0%	1.28	0.74-2.22	0.41

Table 2 Demographic and clinical characteristics of patients

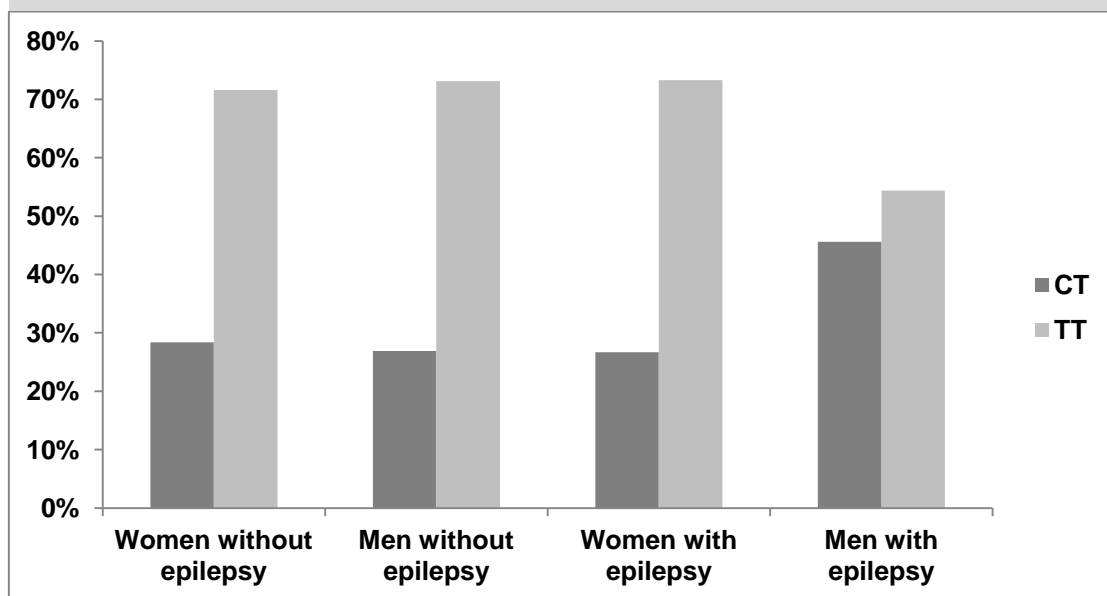
	<i>TESC</i> rs7294919				O.R.	95% C.I.	<i>p</i>
	CT		TT				
Mean age; y (SD)	43.94	14.23	44.45	11.42	-	-	0.81
Mean age of epilepsy onset; y(SD)	19.28	13.58	18.95	15.16	-	-	0.89
Mean time of epilepsy; y (SD)	24.46	12.46	25.58	14.81	-	-	0.61
Gender							
female; n	28	26.7%	77	73.3%			
male; n	26	45.6%	31	54.4%	2.30	1.18-4.54	0.02*
Familial history of epilepsy							
yes; n	15	26.3%	42	73.7%			
no; n	39	37.1%	66	62.9%	1.65	0.81-3.37	0.22
Aura							
yes; n	20	26.0%	57	74.0%			
no; n	34	40.0%	51	60.0%	1.90	0.97-3.70	0.07
Seizures							
controlled; n	28	37.3%	47	62.7%			
refractory; n	26	29.9%	61	70.1%	1.40	0.72-2.69	0.32
Interictal EEG							
unilateral; n	32	35.2%	59	64.8%			
bilateral; n	22	31.0%	49	69.0%	1.21	0.62-2.34	0.62
Neuroimaging							
normal; n	27	32.5%	56	67.5%			
abnormal; n	27	34.2%	52	65.8%	0.93	0.48-1.78	0.87
AED							
monotherapy; n	32	38.6%	51	61.4%			
polytherapy; n	22	27.8%	57	72.2%	1.62	0.84-3.15	0.18

(*) significant

Table 3 Analysis for independence of associations in patients with epilepsy

	Crude O.R.	95% C.I.	<i>p</i>	Adjusted O.R.	95% C.I.	<i>p</i>
Increased CT in male	2.30	1.18-4.54	0.02*	2.57	1.26-5.24	0.009*
Presence of aura	1.90	0.97-3.70	0.07	1.78	0.90-3.57	0.10
Polytherapy	1.62	0.84-3.15	0.18	1.89	0.93-3.85	0.08

(*) significant

Figure 1 *TESC* rs7294919 Gender Dimorphism

DISCUSSION

In this study we investigated the influence of tescalcin polymorphism (*TESC* rs7294919) on temporal lobe epilepsy. We observed that C allele was more frequent in male than female patients with epilepsy. Our finding might suggest a gender dependent effect of rs7294919 polymorphism on development of epilepsy. However, we could not observe any differences for age of epilepsy onset, familial history of epilepsy, presence of aura in patients, and EEG or neuroimaging findings.

Recent studies showed that the intergenic variant rs7294919, located on chromosome 12q24.22, and its protein product of 214 amino acids¹⁶ represented by the alleles T/C¹⁷ were associated with hippocampal volume and varying values of their expression in different regions of cerebral tissue, including hippocampus.^{6,8,18} The final chain is the transcription of near *TESC* gene, whose product is the tescalcin protein.^{6,8,19} It is not known yet the mechanism by which rs7294919 influences hippocampal volume, but probably its neighboring gene regions are involved. Neighbors genes to *TESC* are *HRK* (harakiri) and *FBXW8*. The *HRK* gene is an apoptosis regulator that induce cell death.²⁰ The *FBXW8* is a protein involved in the ubiquitin-proteasome system,²¹ which has the function of removing protein aggregates from protein and TAU capable of promoting growth and dendritic sprouting in hippocampus.²² It is known that the gene *TESC* has great importance in embryogenesis, when it reaches the highest expression. Tescalcin is also expressed in the adult hippocampus and is involved in cell proliferation and differentiation and therefore, essential for maintenance of cell integrity^{6, 19} and perhaps playing a key role in hippocampal volume and cerebral development. In the adult hippocampus, tescalcin interacts with the Na⁺/H⁺ (*NHE1*)^{23, 24} that is involved in the regulation of intracellular pH, cell volume and cytoskeleton organization.^{25,26} It is responsible for maintaining cell shape and apoptose.^{23,24} Tescalcin is a member of the family of Ca²⁺ linker, including calcineurin B protein homolog 3 (CHP3) and calcineurin B, which are in general modulated by levels of cytosolic Ca²⁺. Due to its structural homology to the CHP3, it was postulated that the *TESC* also competed for the same binding site on cytosolic NHE1.²⁷

So far, two independent large genome-wide association studies identified an association between *TESC* polymorphism rs7294919 and hippocampal volume in healthy subjects.^{6,7} Dannlowski and colleges confirmed an effect of this polymorphism in hippocampal grey matter volume, but failed to observe differences in white matter fiber structure investigated with diffusion tensor imaging (DTI) or limbic responsiveness as measured by functional magnetic resonance imaging (fMRI) during facial emotion processing.⁸ Studying possible physiological differences promoted by rs7294919 variants, Erk and colleges observed an association between the presence of the risk allele and decreased performance in a verbal learning and memory task.⁹ The authors also observed that functional MRI hippocampal activation increased according with the number of risk alleles in an individual and suggested

that this would probably occur due to compensatory mechanisms.^{9,10,11} As a conclusion, these authors propose that rs7294919 may affect the individual capacity to resist disease in terms of diminishing or boosting hippocampal resources.⁹ In this line, two studies have investigated the effect of rs7294919 variants in schizophrenia, with diverse results.^{12,13} One study reported association between rs7294919 and risk for Alzheimer disease.¹⁴ We observed here that males with epilepsy differ from female regarding frequencies of rs7294919 variants. This finding might suggest that genetic variants might be associated with sexual dimorphism observed in temporal lobe epilepsy. Further studies are necessary to confirm our findings and explore further influences of rs7294919 polymorphism in epilepsy and particularly in human temporal lobe epilepsy.

We are aware that our work has limitations. The ethnic admixture of the Brazilian sample may be a bias in genetic studies. However, the population of Rio Grande do Sul State, where this study was conducted, is mainly composed of Caucasian European descendants. In addition to the ethnic stratification limitation discussed above, sample size is an important limitation of this study. Thus, negative results need to be interpreted with caution due to lack of statistical power. On the other hand, significant results are less problematic in this scenario, especially if resulting from functional biologically plausible hypothesis.

In summary, we observed here that C allele was more frequent in male than female patients with epilepsy. Our finding might suggest a gender dependent effect of tescalcin polymorphism (*TESC* rs7294919) on development of epilepsy. As far as we are aware, this is the first study of rs7294919 polymorphism on development of epilepsy. Other studies in this venue are necessary to confirm our findings and explore other possible effects of tescalcin polymorphisms.

DISCLOSURE

This study was fully supported by Brazilian Government research grant agencies CNPq, FAPESP and FAPERGS. MLSP is supported by CNPq. Bianchin MM is further supported by CNPq (#485423/2012-0, #307084/2014-0) and PRONEM-FAPERGS/CNPq (#11/2043.0). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. None of the authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the

Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

REFERENCES

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4):475-482.
2. Bell GS, Sander JW. CPD - Education and self-assessment. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001 Jun; 10(4):306-316.
3. Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res Treat* [Internet] 2012. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ert/2012/630853/>
4. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy res* 2005; 66(1–3): 63–74.
5. Carpio A, Hauser WA. Epilepsy in the developing world. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9(4):319–326.
6. Stein, JL, Medland, SE, Vasquez AA, Hibar DP, Senstad, RE, Winkler AM et al. Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. *Nat Genet* 2012; 44:552–561.
7. Bis JC, DeCarli C, Smith AV, van der Lijn F, Crivello F, Fornage M et al. Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume. *Nat genet* 2012;44(5):545-551.
8. Dannlowski U, Grabe HJ, Wittfeld K, Klaus J, Konrad C, Grotegerd D et al. Multimodal imaging of a tescalcin (TESC)-regulating polymorphism (rs7294919)-specific effects on hippocampal gray matter structure. *Mol. Psychiatry* 2015 Mar;20(3):398–404.

9. Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schmierer P, Grimm O, Tost H, Mühleisen T et al. Functional impact of a recently identified quantitative trait locus for hippocampal volume with genome-wide support. *Transl Psychiatry* 2013;3: e287.
10. Rasch B, Papassotitopoulos A, de Quervain DF. Imaging genetics of cognitive functions: Focus on episodic memory. *Neuroimage* 2010 Nov 15;53(3):870-7.
11. O'Brien JL, O'Keefe KM, LaViolette PS, DeLuca AN, Blacker D, Dickerson BC et al. Longitudinal fMRI in elderly reveals loss of hippocampal activation with clinical decline. *Neurology* 2010; 74(24):1969-76.
12. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kahler AK, Akterin S et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013 Oct;45(10): 1150–1159.
13. Liu J, Numata S, Ikeda M, Watanabe Y, Zheng X, Luo X et al. An evaluation of association between a novel hippocampal biology related SNP (rs7294919) and schizophrenia. *PLoS ONE* 2013 Nov;8(11):e80696.
14. Ma LL, Ou JR, Zhang W, Sun FR, Yu JT, Tan L. Single nucleotide polymorphism rs7294919 on chromosome 12q24.22 is associated with late-onset Alzheimer's disease in Han Chinese. *Neurosci Lett* 2014;560:67-70.
15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676–685.
16. GeneCards Human Gene Database. TESC Gene [acesso em 22 out 2015]. Disponível em: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TESC>
17. National Center of Biotechnology Information. Reference SNP (refSNP) rs7294919. [Acesso em 10 nov 2015]. Disponível em: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=7294919

18. Janowitz D, Schwahn C, Borchardt U, Wittfeld K, Schulz A, Barnow S et al. Genetic, psychosocial and clinical factors associated with hippocampal volume in the general population. *Transl Psychiatry* 2014;4(10):e465.
19. Keller SS, Wiesmann UC, Mackay CE, Denby CE, Webb J, Roberts N. Voxel based morphometry of grey matter abnormalities in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy: effects of side of seizure onset and epilepsy duration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:648–56.
20. Sborgi L, Barrera-Vilarmau S, Obregon P, de Alba E. Characterization of a novel interaction between Bcl-2 members Diva and Harakiri. *PLoS One* 2010; 5:e15575.
21. Foster PP. Role of physical and mental training in brain network configuration. *Front Aging Neurosci* 2015; 7:117.
22. Litterman N, Ikeuche Y, Gallardo G, O'Connell BC, Sowa SP, Gygi SP et al. An OBSL1-Cul7Fbxw8 ubiquitin ligase signaling mechanism regulates Golgi morphology and dendrite patterning. *PLoS Biol* 2011; 9:e1001060.
23. Baumgartner M, Patel H, Barber DL. Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger NHE1 as plasma membrane scaffold in the assembly of signaling complexes. *Am J Physiol* 2004; 287:844–850.
24. Zaun HC, Shrier A, Orłowski J. Calcineurin B homologous protein 3 promotes the biosynthetic maturation, cell surface stability, and optimal transport of the Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger NHE1 isoform. *J Biol Chem* 2008 May; 283(18):12456-12467.
25. Counillon L, Pouyssegur J. The expanding family of eukaryotic Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchangers. *J Biol Chem* 2000;275:1-4.
26. D'Souza S, Garcia-Cabado A, Yu F, Teter K, Lukacs G, Skorecki K et al. The epithelial sodium-hydrogen antiporter Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger 3 accumulates and is functional in recycling endosomes. *J Biol Chem* 1998; 273:2035-2043.
27. Mailänder J, Müller-Esterl W, Dedio J. Human homolog of mouse tescalcin associates with Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger type-1. *FEBS Letters* 2003; 507(3):331-335.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente estudo teve o objetivo de investigar o impacto e a frequência das variantes alélicas CT/TT do gene da tescalcina nas características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem dos pacientes com ELT atendidos no ambulatório de Epilepsia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Embora a linha dos principais estudos envolvendo este gene estivesse em sua maioria relacionada ao tamanho do cérebro ou volume do hipocampo, bem como cognição, esquizofrenia e demência, nesse estudo, decidiu-se avaliar o polimorfismo rs7294919 na ELT, a qual também apresenta impacto sobre volume hipocampal, através da EH.

Foi possível demonstrar com significância estatística, após controle de variáveis confundidores, que o alelo C do gene *TESC* foi mais frequentemente encontrado em pacientes com ELT masculinos. Observou-se por meio destes dados que os homens com epilepsia diferem das mulheres em relação à frequência das variantes do rs7294919 e isto pode estar associado ao dimorfismo sexual encontrado nos pacientes com ELT sugerindo um efeito dependente da regulação da tescalcina e suas influências sobre o cálcio citosólico, estrutura celular, proliferação e diferenciação celular. No entanto, não se obteve poder estatístico para demonstrar associação no que concerne a idade média de início das crises, história familiar de epilepsia, presença de aura, controle das crises epilépticas ou refratariedade, alterações no EEG interictal ou achados de neuroimagem, provavelmente devido a limitações com tamanho de amostra.

Além do mais, considerando os grandes avanços da neurociência e neuroimagem, passamos a compreender melhor como as estruturas e conexões cerebrais estão em constante reformulação, a depender de cada estímulo oferecido a essa rede neuronal e a epilepsia é uma patologia que se insere neste contexto.

Este estudo trata-se do primeiro que avalia o polimorfismo do gene da tescalcina no desenvolvimento de epilepsia e vai de encontro com as novas metas da ILAE em relação à classificação de crises e epilepsias também em “causas genéticas”, trazendo à luz da ciência uma nova gama de saberes.

A pergunta que nos cabe agora é o quanto podemos interferir no que a genética definiu. Terapias convencionais direcionadas, terapias gênicas e

moleculares são algumas das áreas a serem ainda exploradas no contexto da epilepsia, doença de alta prevalência e causa de incapacidade a milhões de pessoas no mundo. Grandes benefícios em âmbito pessoal para os portadores da doença e de saúde pública seriam gerados. Mas, primeiramente, se faz necessário o entendimento de como e por que existem essas associações genéticas, para ao fim chegarmos a terapias mais seguras e resolutivas de diversas doenças e por que não a cura destas. Por fim, mais estudos associando o polimorfismo rs7294919 à ELT são necessários para se estabelecer associações mais sólidas dos achados do presente estudo.