

---

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**UM ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES ALÉLICAS DOS  
GENES *TESC*, *HMGA2* e *DDR2* COM CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS E NEUROPSIQUIÁTRICAS EM PACIENTES COM  
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

**Thaise Fellini Dal Moro**

**Porto Alegre  
2019**

---

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Thaise Fellini Dal Moro**

Orientadores: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

Dra : Luiza Amaral Castro

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

Porto Alegre

2019

FELLINI DAL MORO, THAISE

UM ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DE VARIANTES ALÉLICAS DOS GENES TESC, HMGA2 e DDR2 COM CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E NEUROPSIQUIÁTRICAS EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL / THAISE FELLINI DAL MORO. -- 2019.

85 f.

Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin.

Coorientadora: Luiza Amaral Castro.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. epilepsia lobo. temporal. 2. polimorfismos genéticos . 3. rs7294919. 4. (rs10784502). 5. rs10494373. I. Muxfeldt Bianchin, Marino, orient. II. Amaral Castro, Luiza, coorient. III. Título.

“O maior inimigo do conhecimento não é a ignorância , mas sim , a ilusão do conhecimento. “ Stephen Hawking

## **Agradecimentos**

À Deus pela maravilha da vida e à ciência que tenta desvendar a obra divina.

Aos meus Pais Francisco Luiz Dal Moro e Renilda Dal Moro pelo amor e por terem sendo me dado a oportunidade de estudar e crescer.

À minha irmã Tacialina Dal Moro pelo apoio e incentivo.

Ao meu marido Volnei, por estar sempre ao meu lado, me apoiando e incentivando para não desistir.

Ao professor e orientador Marino Blanchin por me proporcionar a oportunidade de realização do mestrado e auxiliar nesse grande desafio.

À Dra Luiza Castro pelo incentivo e esforço neste trabalho.

Ao Dr José Augusto Bragatti pelos ensinamentos na área da neurosifilogia clinica.

## RESUMO

**Introdução:** Alguns estudos como os consórcios ENIGMA e CHARGE identificaram polimorfismos genéticos associados com o tamanho e o volume cerebral e hipocampal em indivíduos saudáveis. Sabe-se que a atrofia hipocampal é uma das causas de epilepsia de lobo temporal e que grande parte destes pacientes apresentam sintomas psiquiátricos associados. Neste estudo, investigamos o impacto da variante intergênica rs7294919, associada ao volume hipocampal e aos níveis de expressão do gene *TESC*; e das variantes intrônicas rs10784502 (*HMGA2*) e rs10494373 (*DDR2*), associadas respectivamente ao volume intracraniano e ao volume total cerebral; nas características clínicas de neurofisiologia, de imagem e de comorbidades neuropsiquiátricas da epilepsia do lobo temporal.

**Métodos:** Estudo de associação tipo caso-controle, onde foram avaliados 148 pacientes do ambulatório de neurologia do HCPA com epilepsia de lobo temporal e 159 controles saudáveis do banco de sangue do HCPA. Todos os pacientes tiveram variáveis médicas detalhadamente analisadas e foram submetidos à Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID) para avaliação neuropsiquiátrica. Todos os indivíduos foram genotipados para as variantes rs7294919, rs10784502 e rs10494373 utilizando ensaios de genotipagem TaqMan® SNP em um sistema de PCR em tempo real.

**Resultado:** Não observamos diferenças significativas nas análises entre os pacientes com epilepsia em comparação aos controles na correlação genotípica. Não foi encontrada diferença significativa entre os alelos variantes e a maioria das características de epilepsia estudadas incluindo as comorbidades neuropsiquiátricas. Identificamos significância estatística em pacientes com epilepsia do lobo temporal na associação entre a presença do genótipo TT da variante intergênica rs7294919 e o sexo feminino ( $p=0,007$ ). No nosso estudo, encontramos que a presença do genótipo CC do polimorfismo rs10784502 pode ser um fator de risco para pacientes refratários à drogas epiléticas ( $p=0,049$ ; PR 1,68 (1,00 - 2,84)).

**Conclusão:** Nosso estudo encontrou associação entre a variante intergênica rs7294919 e gênero, e entre o polimorfismo do gene *HMG2* (rs10784502) e controle da epilepsia. Se confirmado, nosso estudo pode ajudar a elucidar a arquitetura genética variante comum da refratariedade na epilepsia. Não encontramos estudos similares prévios na literatura até o momento. Acreditamos que mais estudos nessa linha devem ser conduzidos, pois podem auxiliar a compreender aspectos de refratariedade em epilepsia.

**PALAVRAS CHAVE:** rs7294919, HMG2 (rs10784502), DDR2 (rs10494373) , epilepsia do lobo temporal, Polimorfismos, neurogenética, neuroimagem, transtornos mentais.

## ABSTRACT

**Introduction:** Studies such as the ENIGMA and CHARGE consortia have identified genetic polymorphisms associated with brain and hippocampal size and volume in healthy subjects. Hippocampal atrophy is known to be one of the causes of temporal lobe epilepsy and most of these patients have associated psychiatric symptoms. In this study, we investigated the impact of the rs7294919 intergenic variant associated with hippocampal volume and TESC gene expression levels; and intronic variants rs10784502 (HMGA2) and rs10494373 (DDR2), respectively associated with intracranial volume and total brain volume; on the clinical characteristics of neurophysiology, imaging and neuropsychiatric comorbidities of temporal lobe epilepsy.

**Methods:** A case-control association study evaluating 148 patients from the HCPA neurology outpatient clinic with temporal lobe epilepsy and 159 healthy controls from the HCPA blood bank. All patients had detailed medical variables analyzed and underwent the DSM-IV Structured Clinical Interview (SCID) for neuropsychiatric evaluation. All subjects were genotyped for rs7294919, rs10784502 and rs10494373 variants using TaqMan® SNP genotyping assays in a real-time PCR system.

**Result:** We did not observe significant differences in analyzes between epilepsy patients compared to controls in genotypic correlation. No significant difference was found between variant alleles and most of the epilepsy characteristics studied



including neuropsychiatric comorbidities. We identified statistical significance in patients with temporal lobe epilepsy in the association between the presence of the TT genotype of the rs7294919 intergenic variant and the female gender ( $p = 0.007$ ). In our study, we found that the presence of the CC genotype of the rs10784502 polymorphism may be a risk factor for patients refractory to epileptic drugs ( $p = 0.049$ ; PR 1.68 (1.00 - 2.84)).

**Conclusion:** Our study found an association between the intergenic variant rs7294919 and gender, and between the HMGA2 gene polymorphism (rs10784502) and epilepsy control. If confirmed, our study may help elucidate the common variant genetic architecture of refractoriness in epilepsy. We have not found similar previous studies in the literature so far. We believe that further studies in this line should be conducted, as they may help to understand refractory aspects in epilepsy.

**KEY WORDS:** TESC (rs7294919), HMGA2 (rs10784502), DDR2 (rs10494373), temporal lobe epilepsy, polymorphisms, neurogenetics, neuroimaging, mental diso

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estratégia de busca de referências bibliográficas.....	16
Figura 2 - Esquema de classificação de crises.....	21
Figura 3-Circuito das emoções .....	30
Figura 4-Marco conceitual teórico .....	39

## LISTA DE ABREVIATURAS

ET	epilepsia temporal
EMT	epilepsia mesial temporal
ILAE	Liga internacional contra epilepsia
SNC	sistema nervoso central
ENIGMA	<i>Enhancing NeuroImaging Genetics Through Meta</i>
CHARGE	<i>Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology</i>
TESC	tescalcina
CA	Cornu Ammonis
FDG-PET	tomografia computadorizada com emissão de pósitrons Fluorodeoxyglucose
DAEs	Drogas anti-epilépticas
RM	Ressonância magnética
DSM	manual estatístico de desordem mental
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms
PHC	cingulum para-hipocampal
HMG	proteínas do grupo de alta mobilidade cromossômica não histônica
EEG	eletroencefalograma
DDR2	discoidin domain receptor tyrosine kinase
RTKs	proteínas receptoras tirosina quinase

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 Considerações gerais sobre epilepsia .....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 Epidemiologia da Epilepsia.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 Classificação das Epilepsias .....</b>	<b>19</b>
<b>2.4 Epilepsia do Lobo Temporal .....</b>	<b>20</b>
<b>2.5 Aspectos Clínicos das Epilepsias do Lobo Temporal Mesial.....</b>	<b>21</b>
<b>2.6 O EEG em Epilepsia do Lobo Temporal Mesial.....</b>	<b>25</b>
<b>2.7 Epilepsia do Lobo Temporal Mesial. Aspectos de Neuroimagem. ....</b>	<b>25</b>
<b>2.8 Epilepsia do Lobo Temporal Mesial. Tratamento.....</b>	<b>26</b>
<b>2.9 Manifestações psiquiátricas e epilepsia .....</b>	<b>27</b>
<b>2.10 POLIMORFISMO GENÉTICO, REGULADOR DO GENE TESC, GENE HMGA2( rs10784502) e DDR2( rs10494373 ) E VOLUME HIPOCAMPAL .....</b>	<b>31</b>
<b>2.10.1 POLIMORFISMO GENÉTICO .....</b>	<b>31</b>
<b>2.10.2 VOLUME HIPOCAMPO.....</b>	<b>33</b>
<b>2.10.3 : REGULADOR DO GENE TESC rs7294919, HMGA2 (rs10784502) e DDR2( rs10494373) .....</b>	<b>34</b>
<b>3. MARCO CONCEITUAL TEÓRICO .....</b>	<b>37</b>
<b>4. JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO .....</b>	<b>38</b>
<b>5. OBJETIVOS DO ESTUDO .....</b>	<b>40</b>
<b>5.1 Objetivos Principais.....</b>	<b>40</b>
<b>5.2 Objetivos secundários.....</b>	<b>40</b>
<b>6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>41</b>
<b>7. ARTIGO .....</b>	<b>61</b>
<b>8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>85</b>
<b>9. PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>86</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Epilepsia é um distúrbio no qual a recorrência espontânea de crises convulsivas não provocadas é o principal sintoma. É uma doença neurológica crônica comum que afeta cerca de 1% a 3% da população; sendo sua prevalência variável e significativamente mais comum nos países em desenvolvimento.

A epilepsia do lobo temporal (ET) é a forma mais comum de epilepsia relacionada à localização em adultos, corresponde a 30-40% de todas as epilepsias. O hipocampo é responsável por pelo menos 80% de todas as epilepsias do lobo temporal sendo a ocorrência de epilepsia intratável testemunha da natureza altamente epileptogênica das estruturas límbicas que compõem a porção mesial do lobo temporal. Esta estrutura é ricamente conectada com regiões corticais extra-temporais circundantes, especialmente o lobo frontal e, devido à estas associações, a ET está relacionada com algumas manifestações clínicas específicas, como sintomas psiquiátricos. Apesar da ocorrência frequente e, muitas vezes, da natureza intratável da epilepsia do lobo temporal, ela responde muito bem à cirurgia, com altas taxas de sucesso e a maioria dos pacientes livre de crises.

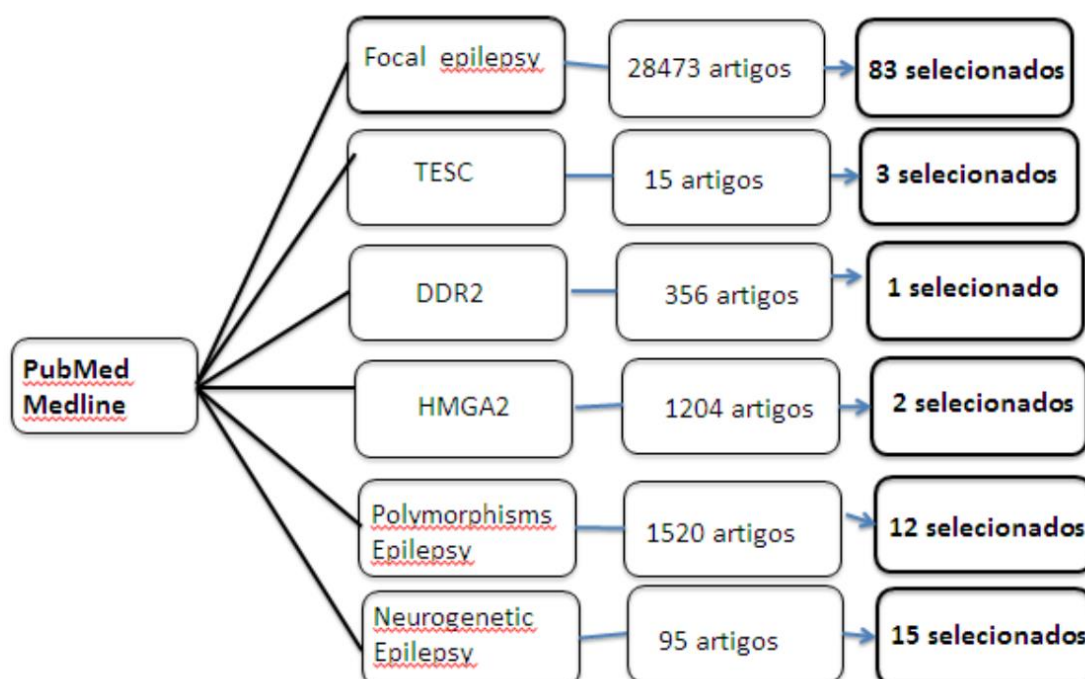
A expressão genética têm um papel chave no desenvolvimento da doença, assim como, na manutenção do quadro sintomatológico, de forma que a epilepsia, em estudos recentes, está ligada diretamente com perfis genéticos específicos, como sugere a atual classificação das epilepsias proposta pela *International League Against Epilepsy (ILAE)*. Há evidências crescentes de que fatores genéticos podem influenciar no volume do córtex cerebral e do hipocampo

e podem ter influência direta sobre determinadas doenças, como mostram os estudos de genoma humano ENIGMA (do inglês *Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis*) e do Consórcio CHARGE (do inglês *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology*). Ambos estudos associaram o polimorfismo intergênico rs7294919 e a proteína por ele regulada, a tescalcina (TESC) ao volume hipocampal. Alguns estudos encontraram associação dos genes HMGA2 (rs10784502) e DDR2 (rs10494373) com volume cerebral e com tamanho hipocampal. Existem evidências recentes de relação entre o polimorfismo intergênico rs7294919 e manifestações psiquiátricas, sendo o transtorno depressivo maior, o protótipo dessas doenças.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura centrou-se nas seguintes palavras chaves e combinações: 1)focal epilepsy; 2)TESC; 3)DDR2; 4)HMGA2; 4)polymorphisms epilepsy; 5)neurogenetic epilepsy. A pesquisa foi realizada somente na base de dados MEDLINE/PubMed, e foram aceitos trabalhos compreendidos entre os anos de 1990 a 2019. O número de artigos encontrados e selecionados para cada palavra chave e combinações está descrito na Figura 1:



**Figura 1. Estratégia de busca de referências bibliográficas** para fundamentar a pergunta de pesquisa. Caixas em negrito, demonstram a quantidade de artigos

selecionados, entre todos encontrados na base PubMed (terceira fileira de caixas), após análise de coerência com o assunto proposto por este projeto. Este é o resultado da busca da combinação das palavras-chave descritas na segunda fileira de caixas. Fonte: Elaborado pela autora (2019).

## **2.2 Considerações gerais sobre epilepsia**

A epilepsia é um dos mais comuns e incapacitantes problemas de saúde pública, afetando aproximadamente cerca de 50 milhões pessoas ao redor do mundo. O conceito de epilepsia, conforme a ILAE, envolve um distúrbio caracterizado pela predisposição persistente do cérebro em gerar crises epiléticas, sendo definido como a ocorrência de duas crises epiléticas não provocadas, separadas por um intervalo superior a 24 h ou uma crise não-provocada (ou reflexa) e uma probabilidade de crises subsequentes semelhante ao risco geral de recorrência (pelo menos de 60%) após duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos ou diagnóstico de uma síndrome epilética (1-7)

As crises epiléticas são tipicamente paroxísticas e episódicas, e, clinicamente, resultam em um sintoma ou sinal comportamental, somatossensorial, motor ou visual, de ocorrência súbita, mas transitório, e causada por atividade neuronal cortical anormalmente excessiva. Crises epiléticas provocadas por certas influências (por exemplo, trauma, hemorragia cerebral, discrasias metabólicas ou exposição a medicamentos), e desde que o fator causal seja corrigido e o paciente não desenvolva uma tendência de



recorrência de crises, não são consideradas como epilepsia e, sim, como crises sintomáticas agudas. <sup>(170)</sup>

Em geral, epilepsia é a segunda causa mais comum de problemas mentais, particularmente quando consideramos adultos jovens. Além disso, é reponsável por prejuízos socioeconômicos similares aos provocados pelo câncer de mama em mulheres e pelo câncer de pulmão em homens. <sup>(6)</sup>

## **2.2 Epidemiologia da Epilepsia**

A taxa de incidência da epilepsia nos países em desenvolvimento é maior do que a de países desenvolvidos, pois a população é mais jovem, e a qualidade de vida pior, sendo os cuidados médicos mais precários. Além disso, há maior incidência de infecções, como por exemplo, a neurocisticercose, que afeta o sistema nervoso central e é causa frequente de epileptogênese. <sup>(165)</sup>

A cada ano, pelo menos 170.000 indivíduos têm uma primeira crise epiléptica, sendo que, pelo menos metade não apresentará recorrência, e em torno de 3/4 desenvolve epilepsia. A epilepsia afeta pelo menos 65 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a taxa nos países de alta renda entre 5 e 8/1000 pessoas afetadas. A incidência e prevalência variam ao longo da vida, com altas taxas em crianças menores de cinco anos, uma baixa incidência de novos casos no início da vida adulta e um aumento nos casos em adultos com idade superior a 55,9 anos. A incidência continua a aumentar com a idade, e as taxas de epilepsia de início recente em idosos são maiores do que em qualquer outro grupo etário. <sup>(170)</sup>

A prevalência de epilepsia no Brasil é semelhante a outros países de baixa renda. Cerca de um milhão de pessoas são afetadas, das quais mais de 380.000 não fazem tratamento adequado.

Um estudo retrospectivo realizado na Bahia com pacientes idosos internados, encontrou como etiologia mais comum de epilepsia acidente vascular cerebral isquêmico (36,7%), seguido por neoplasias (13,3%), acidente vascular cerebral hemorrágico (11,7%), demências (11,4%) e distúrbios metabólicos (5,5%). A análise da associação etiológica mostrou que o AVC isquêmico foi predominante no subgrupo mais jovem (45% vs 30%) e demências no mais antigo (18,9% vs 3,8%), mas sem significância estatística. <sup>(160)</sup>

Embora a prevalência de ausência de tratamento não apresente uma tendência sobre as diferentes classes socioeconômicas, a prevalência de epilepsia ativa é maior nos grupos de menores condições econômicas. Um estudo realizado na Islândia mostrou que o *status* socioeconômico é um fator de risco para epilepsia em adultos, mas não em crianças. Um estudo britânico descobriu que a incidência de epilepsia é maior em populações com menor nível socioeconômico. <sup>(163)</sup>

A epilepsia é um problema de saúde relevante, especialmente em países em desenvolvimento. Portanto, investimentos em pesquisa de alta qualidade nessa área são plenamente justificáveis e de interesse da nossa sociedade.

## 2.3 Classificação das Epilepsias

A classificação da Liga Internacional Contra a Epilepsia de 2017 enfatiza a origem da crise no cérebro. Ela inicia com a determinação do local de início da atividade epileptogênica: se as manifestações clínicas iniciais são focais (em que o início da crise ocorre em uma região do cérebro) ou generalizadas (inicia em redes hemisféricas bilaterais simultaneamente). O início pode ser não observado, sendo classificada como de início desconhecido e, podem ser referidas pela simples palavra “não classificadas” .<sup>(151-152)</sup>

Para crises focais, o grau de percepção opcionalmente pode ser incluído no tipo de crise. Percepção preservada significa que a pessoa está consciente de si e do ambiente durante uma crise, mesmo que imóvel. Uma crise focal perceptiva, corresponde ao prévio termo “crise parcial simples”. Uma crise com percepção comprometida (ou disperceptiva) corresponde ao termo prévio “crise parcial complexa”. Crises focais também são subagrupadas naquelas com sintomas e sinais motores e não motores no início da crise.

O termo “evoluindo para tônico-clônica bilateral” substitui o termo “secundariamente generalizada” e é usado para distinguir uma crise de início focal da crise de início generalizado.

Crises generalizadas são divididas em crises motoras e não motoras (ausências). Outras subdivisões são semelhantes às aquelas da classificação de 1981, com a adição das crises mioclono-atônicas, comuns na epilepsia com crises

mioclono-atônicas (síndrome de Doose), crises mioclono-tônico-clônicas, comuns na epilepsia mioclônica juvenil, ausências mioclônicas e crises de ausência com mioclonias palpebrais vistas na síndrome descrita por Jeavons e outros.

O lobo temporal é o lobo mais comumente envolvido na epilepsia focal. As crises epilépticas do lobo temporal geralmente consistem em uma aura de sensação de subida gástrica, seguida de perda de consciência, freqüentemente com automatismos oroalimentares e movimentação da mão ipsilateral.

A Figura 2 traz esquema prático de classificação das crises convulsivas conforme descrito no texto acima.



**Figura2. Esquema de classificação de crises, adaptado de Liga internacional contra epilepsia(151)**

## **2.4 Epilepsia do Lobo Temporal**

A ET é um tipo bem descrito de epilepsia e cerca de 40% dos pacientes com ET desenvolvem epilepsia resistente a medicamentos. É classificada com base na região anatômica de início das crises convulsivas. Aquelas que se originam do

córtex temporal, lateral ao sulco colateral, são definidas como epilepsia lateral ou neocortical, e aquelas que têm um foco de início medial ao sulco colateral são denominadas epilepsia do lobo temporal mesial (EMT). A Liga Internacional Contra a Epilepsia reconhece que existem características distintivas suficientes para que a EMT seja considerada uma entidade sindrômica distinta. Embora as duas categorias de ET frequentemente compartilhem a mesma semiologia clínica, em geral, a EMT exibe mais comumente a aura epigástrica, cefálica ou experiencial, perda de consciência, olhar fixo, automatismos e posturas que são típicas de crises do lobo temporal, e são o resultado de uma atividade epileptogênica envolvendo proeminentemente as estruturas límbicas.<sup>(157-158)</sup>

O achado de imagem que define a EMT é a atrofia e a esclerose do hipocampo, a chamada esclerose mesial temporal. Indivíduos com epilepsia neocortical têm maior probabilidade de manifestar sinais relacionados a estruturas peri-silvianas, como alucinações auditivas simples ou, no hemisfério dominante, afasia pós-ictal. A epilepsia neocortical frequentemente se propaga ao longo de fibras ricamente conectadas com as estruturas temporais mesiais e se manifestam com sinais e sintomas de envolvimento límbico, que são as características semiológicas da EMT.<sup>(159)</sup>

A epilepsia de lobo temporal também pode ser classificada como criptogênica (denominação dada quando não se encontra causa definida).

## **2.5 Aspectos Clínicos das Epilepsias do Lobo Temporal Mesial.**

Crises epilépticas desencadeadas por febre são frequentes e ocorrem em crianças até 5 e 6 anos de idade, com uma prevalência de 2-14%. Dados epidemiológicos demonstram que o risco de pessoas com crises febris na infância desenvolverem esclerose hipocampal é 10 vezes maior em comparação com a população geral. Embora a maioria dos casos seja benigno e não cause danos cerebrais subseqüentes, é digno de nota que 30 a 70% dos indivíduos com ET apresentaram crises febris durante a infância. Sabe-se que existe uma associação genética na relação de presença de crises febris na infância e desenvolvimento de esclerose hipocampal, pois alguns estudos demonstraram que pacientes com eventos febris nunca desenvolveram epilepsia, ficando claro que fatores genéticos associados com algum outro tipo de predisposição para o desenvolvimento desta patologia são fatores causais.<sup>(8-12)</sup>

A EMT tem início em três idades diferentes: 5, 15 e 26, com estudos posteriores indicando que uma idade mais tardia de início foi considerada um indicador prognóstico para uma bom controle de crises. Geralmente, leva cerca de nove anos para um paciente com EMT se tornar refratário ao tratamento medicamentoso. A média de idade dos pacientes que iniciam crises com esclerose mesial se apresenta na quarta década de vida e, provavelmente, já houve falha há vários medicamentos.<sup>(166-168)</sup>

O lobo temporal mesial compreende o hipocampo, para-hipocampo (córtex entorrinal e perihinal), amígdala e giro denteado. O hipocampo é dividido em camadas do Cornu Ammonis (CA1 a CA4). Essas camadas CA são ainda circundadas pelo giro dentado, que se conecta através do para-hipocampo a uma mistura de áreas de associação corticais temporal e extratemporal. Existem vários

fascículos importantes conectando a região temporal mesial a outras áreas do cérebro. Estes, incluem a conexão entre os dois lobos temporais chamada de porção intertemporal da comissura anterior; a conexão entre os dois hipocampos chamada comissura hipocampal ou fórnix; a conexão entre os lobos frontais e temporais ipsilaterais chamados de fascículo uncinado e, por último, fibras associativas difusas. Essas conexões são o que permite que as crises epiléticas que começam no lobo temporal mesial se propagem pelo cérebro durante a generalização secundária. E, em decorrência destas conexões, o paciente apresenta sintomatologia clínica e psiquiátrica que serão descritas durante o texto.<sup>(164)</sup>

A semiologia é uma ferramenta essencial para o diagnóstico da epilepsia. Cerca de 96% dos pacientes com EMT apresentam alguma aura, sendo a abdominal (caracterizada por sensação de náusea ou desconforto na região abdominal) a mais frequente. A aura abdominal tem excelente valor de localização para a região temporal mesial, especialmente quando seguida por crises automotoras. Outros tipos comuns de aura incluem a sensação de medo, alucinações olfativas ou a sensação de *déjà vu*. O medo, em particular, é um excelente indicador do EMT. Os movimentos automotores são definidos por movimentos motores estereotipados, como mastigação (automatismos orais) ou repetitivos, aparentemente, movimentos intencionais da mão (como movimentos de manipulação de botões em uma camisa). A consciência é quase sempre alterada, embora, caso o alvo da crise seja o hemisfério não dominante, um estado de consciência intacto possa ser visto clinicamente.<sup>(12)</sup>

Pacientes com EMT não tratados geralmente apresentarão generalização secundária das crises e, a análise semiológica deste evento pode ajudar a fornecer informações sobre localização e lateralização da crise. Por exemplo: a postura distônica (uma contratura forçada de um membro) lateraliza de maneira confiável a crise no hemisfério contralateral. Da mesma forma, uma crise epilética versiva (rotação sustentada e não natural da cabeça e do corpo para um dos lados) ocorre imediatamente antes da generalização secundária no EMT e é sinal localizatório no lado contralateral. A presença ou ausência de fala também é um sinal localizatório, quando ela ocorre normalmente durante uma crise, o foco se lateraliza para o hemisfério não dominante (mais freqüentemente o hemisfério direito); no entanto, afasia pós-ictal aponta para o envolvimento do hemisfério dominante (mais freqüentemente o hemisfério esquerdo). O último movimento clônico, se unilateral, assim como o coçar do nariz unilateral pós-ictal, se lateraliza para o hemisfério ipsilateral ao membro móvel. Quando a fase tônica ocorre assimetricamente, e os braços fazem um sinal de 4 (um braço se estende e o outro se flexiona), é um sinal de localização para o hemisfério contralateral ao braço estendido. <sup>(10)</sup>

Alguns pacientes com epilepsia mesial temporal apresentam, no período entre as crises, alterações de personalidade, distúrbios de memória e alterações neuropsiquiátricas que podem ser limitantes. Estudos recentes evidenciam uma importante influência genética e ambiental que necessitam de maior investigação para serem melhor compreendidas. <sup>(157)</sup>



## **2.6 O EEG na Epilepsia do Lobo Temporal Mesial.**

Os achados interictais típicos são vistos em 96% dos pacientes com epilepsia de lobo temporal e consistem em pontas ou ondas agudas que se localizam na região temporal anterior (F7 / F8) no Sistema Internacional 10-20 de colocação de eletrodos. A verdadeira atividade epileptiforme do hipocampo não é vista no EEG do couro cabeludo devido à sua pequena área de ativação. Análises com EEG intracraniano mostraram que aproximadamente 10 cm de córtex são necessários para gerar descargas interictais no couro cabeludo. A colocação de eletrodos temporais basais (ou seja, eletrodos esfenoideais ou FT9 / FT10) pode fornecer informações de localização adicionais que são úteis no EEG do couro cabeludo. <sup>(69-74)</sup>

As descargas epileptiformes bilaterais não são incomuns, estando presentes em cerca de 40% dos pacientes. Neste contexto, a monitorização invasiva com eletrodos intracranianos pode ajudar a localizar a zona de início ictal e definir qual hipocampo é afetado. Outros achados não tão específicos são as lentificações intermitentes do traçado, nas faixas *theta* ou *delta*, que podem ser, ipsilaterais, contralateral ou então bilaterais em relação à esclerose hipocampal.

## **2.7 Epilepsia do Lobo Temporal Mesial. Aspectos de Neuroimagem.**

Uma ressonância magnética do cérebro, sem contraste, é recomendada na avaliação de um paciente com suspeita de epilepsia do lobo temporal mesial. Os achados característicos são diagnósticos em até 90% dos pacientes. A ressonância magnética pode ser usada de acordo com os protocolos locais de

imagem e suspeita de etiologias. É preferível incluir imagens coronais ponderadas em T1 e T2 com cortes finos (menores que 3 mm) através dos lobos temporais para avaliar adequadamente o hipocampo. As principais características de imagem para avaliar a esclerose hipocampal são o tamanho assimétrico (menor no lado afetado) e hipersinal em T2 no hipocampo, consistente com a gliose.

A tomografia computadorizada com emissão de pósitrons Fluorodeoxyglucose (FDG-PET) tem sido extensivamente estudada em pacientes submetidos à avaliação pré-cirúrgica, e o achado de hipometabolismo unilateral do lobo temporal ipsilateral ao foco da crise é um preditor positivo de um bom resultado após a cirurgia de epilepsia. <sup>(52/74-79)</sup>

## **2.8 Epilepsia do Lobo Temporal Mesial. Tratamento.**

Cerca de 68% dos pacientes com epilepsia terão controle das crises com tratamento clínico medicamentoso. No entanto, os pacientes com esclerose hipocampal, têm uma taxa marcadamente menor de controle de crises (11 a 42%) com tratamento clínico, sendo considerados farmacorresistentes aqueles com crises não controladas, mesmo com uso de dois fármacos anticonvulsivantes com nível terapêutico adequado. Desta forma, o paciente teria benefício de ser submetido ao tratamento cirúrgico, sendo a lobectomia temporal anterior o procedimento mais utilizado. Um estudo controlado e, randomizado de terapia cirúrgica precoce em pacientes com EMT clinicamente refratária, mostrou uma taxa de 60% de controle de crises. <sup>(157)</sup>

## 2.9 Manifestações psiquiátricas e epilepsia

Comorbidades psiquiátricas, especialmente depressão e ansiedade, são as mais frequentes em epilepsia e, podem afetar a qualidade de vida dos pacientes. Pessoas com epilepsia apresentam um aumento na prevalência de desordens psiquiátricas incluindo depressão e ansiedade com frequências entre 30% a 50%. Dados da literatura mostram que pacientes com epilepsia apresentam risco de depressão, ansiedade e suicídio de 4 a 5 vezes maior, quando comparados com população saudável, e comprovam que as comorbidades psiquiátricas desempenham um importante papel na mortalidade prematura evidenciada em paciente epiléticos. Além disso, dados correlacionam a ocorrência de ansiedade e depressão, em conjunto, com um pior impacto na qualidade de vida .<sup>(174-176)</sup>

As pessoas com epilepsia apresentam sintomas psicóticos com incidência significativamente maior do que aqueles com outras condições médicas crônicas ou indivíduos saudáveis. Por exemplo, um estudo recente, demonstrou que indivíduos com epilepsia tinham um risco 5,5 e 8,5 vezes maior de desenvolver psicose e esquizofrenia, respectivamente. Embora tenhamos um entendimento bastante limitado se a psicose apresentada em indivíduos com esquizofrenia é um fator de risco para epilepsia, alguns estudos demonstraram que a epilepsia estava fortemente associada à esquizofrenia. <sup>(171)</sup> Meta-análise evidenciou que a prevalência estimada de psicose foi maior entre os indivíduos com ET, implicando que a área do lobo temporal pode ser uma região cerebral chave, compartilhando a fisiopatologia da ET e psicose. <sup>(173)</sup>

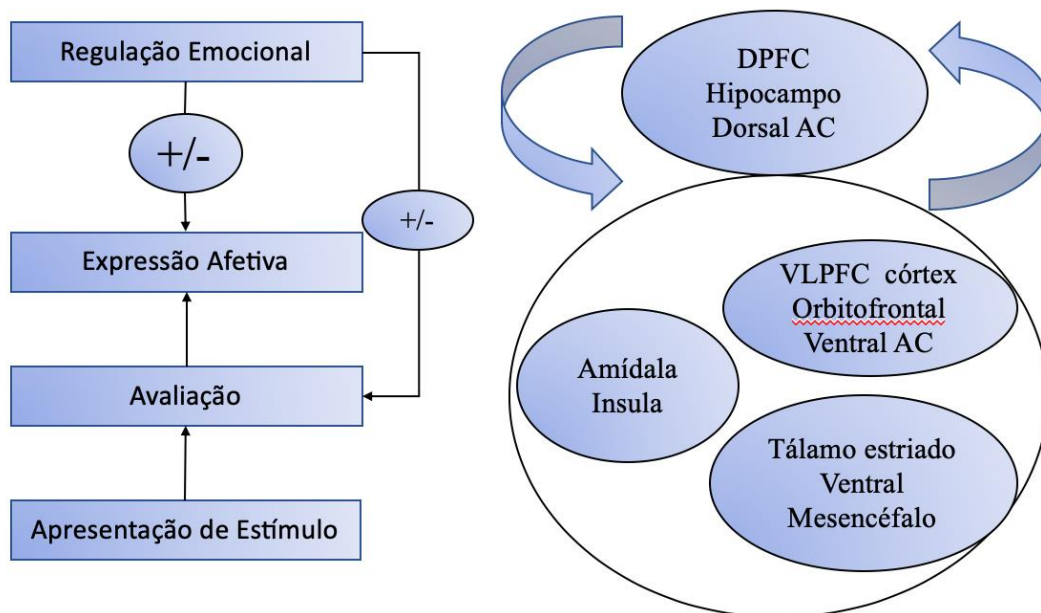
Um grande número de estudos tem demonstrado associação entre epilepsia e depressão. Fiest et al 2013 inclui dados com 1 milhão de participantes, sendo 300.000 com epilepsia, e revela que a prevalência de depressão ao longo da vida é próxima de 20%.<sup>(177)</sup> Resultados de estudos anteriores revelam prevalência maior de depressão (40 a 60 % dos pacientes com epilepsia) , ficando pressuposto que diferenças nos métodos diagnósticos e metodologia dos estudos poderia ser a causa desta diferença. <sup>(178)</sup>

A depressão é mais comum em pacientes com epilepsia do lobo temporal <sup>(179)</sup> principalmente naqueles com esclerose mesial temporal, a frequência de depressão é extremamente alta mesmo quando comparada a outros tipos de epilepsia (50-60%), incluindo a EMT neocortical <sup>(180-181)</sup> Pacientes com EMT apresentam escores de depressão significativamente maiores do que pacientes com lesões temporais neocorticais, independente da lateralização da lesão. A prevalência de suicídio na epilepsia varia de 3% a 5%, sendo considerada maior em pessoas com EMT. Tentativas de suicídio e suicídio em pessoas com EMT podem ser 25 vezes maiores que a média da população, a maior taxa observada em todas as pessoas com epilepsia. <sup>(182-185)</sup> Além disso, em comparação com pacientes com ET sem esclerose hipocampal, os pacientes com EMT apresentam maior frequência de efeitos colaterais cognitivos e distúrbios de humor quando tratados com drogas antiepilépticas (DAEs). <sup>(186)</sup>

Apesar da relação clínica conhecida entre EMT e depressão, apenas alguns estudos investigaram se os pacientes com essa comorbidade apresentam um padrão característico de achados clínicos e de imagem. Curiosamente, os neurocircuitos envolvidos tanto na EMT, quanto na depressão, incluem os lobos

temporais com hipocampo, amígdala e córtex entorrinal e neocortical; os lobos frontais com giro cingulado; estruturas subcorticais, como gânglios da base e tálamo. As vias cerebrais comuns envolvidas no processamento emocional, abrangendo o sistema límbico e suas conexões complexas, constituem uma linha de evidência que suporta a ocorrência de depressão e epilepsia de lobo temporal.

(187). A figura 3 abaixo contextualiza as vias cerebrais envolvidas na emoção.



**Figura 3:** À esquerda, os passos envolvidos na percepção e avaliação das emoções . À direita, as estruturas cerebrais envolvidas na mediação das etapas do processamento emocional são exibidas, incluindo o hipocampo, outras estruturas límbicas, regiões corticais e núcleos de substância cinzenta subcortical. DPFC: córtex pré-frontal dorsal; VLPFC: córtex pré-frontal ventrolateral; AC: cíngulo anterior. Adaptado de Phillips ML et al. 2016

Estudos volumétricos de ressonância magnética de indivíduos com ET e depressão encontraram volumes diminuídos do hipocampo. A perda de volumes

do hipocampo é esperada em EMT, por definição, especialmente relacionada ao local de origem da crise - zona de início ictal. No entanto, há evidências de uma diminuição mais pronunciada, ou diminuição bilateral, em pacientes com EMT e depressão.<sup>(156-158)</sup>

Ao lado do hipocampo, a estrutura do lobo temporal que recebeu maior atenção é a amígdala. Richardson et al. 2007 examinaram a relação entre a gravidade da depressão autorreferida e a volumetria estrutural por Ressonância Magnética (RM) e a tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose - o metabolismo em repouso medido da amígdala e do hipocampo de 18 pacientes com ET. Relações positivas significativas foram observadas entre os volumes da amígdala direita e esquerda e depressão, indicando que ambos os volumes da amígdala direita e esquerda estão associados com a gravidade da depressão entre as pessoas com ET.<sup>(188)</sup>

Definindo depressão, episódio depressivo maior pode ser descrito como humor deprimido ou marcado diminuído interesse em quase todas as atividades acompanhado por qualquer número de sintomas psicológicos ou físicos.<sup>(189)</sup>

Ansiedade refere-se a uma resposta natural de perigo do corpo, e se torna patológica quando é excessiva e não controlada. Desordens de ansiedade são um grupo de síndromes, conforme DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) incluindo pânico, agorafobia, fobia social, transtorno obsessivo – compulsivo, síndrome do estresse pós-traumático, e transtorno de ansiedade generalizada. Sintomas do transtorno de ansiedade generalizada incluem irritabilidade, tensão muscular, inquietação, distúrbios do sono, fadiga e

dificuldade de concentração; esses sintomas devem ocorrer por pelo menos 6 meses para atender ao diagnóstico do Manual de Transtornos Mentais (DSM).<sup>(189)</sup>

A ansiedade é comum na população em geral, com prevalência de transtorno de ansiedade generalizada em 9%. Há menos estudos de ansiedade em pessoas com epilepsia, sendo a prevalência de aproximadamente 22,8% e a segunda comorbidade psiquiátrica mais frequente em epilepsia.<sup>(190)</sup> Alguns fatores como Idade precoce de início, controle deficiente das crises e aumento da atividade e gravidade das crises estão relacionados com epilepsia e ansiedade.<sup>(191)</sup>

Depressão e ansiedade têm um impacto substancial na vida de pessoas com epilepsia, afetando qualidade de vida, controle de crises, uso do sistema de saúde, contribuição dos efeitos adversos de medicações antiepilépticas e, outros problemas psicossociais. A identificação e manejo precoce destas comorbidades em pacientes com epilepsia pode fornecer benefícios, dentre eles, o controle de crises e o alívio de sintomas psiquiátricos.

## **2.10 OS POLIMORFISMOS GENÉTICOS rs7294919, rs10784502 e rs10494373 E VOLUME HIPOCAMPAL**

### **2.10.1 POLIMORFISMOS GENÉTICOS**

O genoma humano é composto de sequências complexas de nucleotídeos, com um total de 3,12 bilhões de nucleotídeos e possui cerca de 30.000 genes. Variações na sequência destes nucleotídeos que ocorram na população de forma

estável, sendo encontradas com frequência de 1% ou superior, são denominadas polimorfismos genéticos. As formas mais comuns de polimorfismos genéticos são deleções, mutações, substituições de base única (em inglês: *Single Nucleotide Polymorphisms* ou SNP), ou variações no número de sequências repetidas (VNTR), micro e minisatélites. Os SNPs constituem 90% de todas as variações genômicas humanas e aparecem, em média, uma vez a cada 1.300 bases, ao longo de todo genoma humano, incluindo íntrons, éxons, regiões intergênicas, promotores ou *enhancers*. A localização de cada SNP pode ter grande significância, como por exemplo um SNP encontrado na região codificadora pode alterar a formação de proteínas, assim como um SNP intrônico pode influenciar no *splicing* do mRNA. <sup>(195)</sup>

As diferenças quanto às respostas terapêuticas entre os indivíduos geralmente estão associadas com polimorfismos genéticos presentes em genes que afetam a farmacocinética ou a farmacodinâmica. Tais polimorfismos podem alterar a expressão e/ou atividade de sítios de ligação de medicamentos, por afetarem a estabilidade do RNA mensageiro correspondente, ou modificarem a estrutura conformacional da proteína correspondente. Como consequência, essas alterações podem levar à redução ou aumento da atividade da proteína codificada. Um número considerável de evidências sugere que SNPs em genes que codificam transportadores de medicamentos, enzimas metabolizadoras de medicamentos ou envolvidas na biossíntese e reparo do DNA, poderia determinar a eficácia dos medicamentos e sua toxicidade <sup>(195)</sup>



A identificação de variantes genéticas aumenta a chance de compreensão de fatores que facilitam ou determinam muitas doenças, o que auxilia no entendimento dos mecanismos biológicos e gera novos tratamentos.

### **2.10.2 VOLUME HIPOCAMPO**

A formação hipocampal é uma estrutura cerebral fundamental para a aprendizagem, memória, regulação do estresse e está implicada em muitos distúrbios neuropsiquiátricos.<sup>(196)</sup> Além disso, o tamanho cerebral está alterado em muitos distúrbios, sendo significativamente correlacionados com habilidade cognitiva.<sup>(197- 198)</sup>

O hipocampo, o volume total do cérebro e os volumes intracranianos são altamente hereditários em primatas não-humanos e em humanos.<sup>(149- 150)</sup> O estudo de *loci* genéticos que poderiam influenciar essas medidas pode levar à identificação de genes subjacentes à suscetibilidade de doenças neuropsiquiátricas, especialmente porque muitas dessas variantes de risco podem ser compartilhadas entre os diagnósticos neurológicos e neuropsiquiátricos.<sup>(149-150)</sup>

Evidências crescentes indicam que a redução no volume do hipocampo em transtorno depressivo é específico para o *cornu de amonis* (CA) e o giro denteado (DG) Além disso, mudanças nos volumes dos subcampos do hipocampo no distúrbio depressivo foram investigados por vários estudos de neuroimagem. O hipocampo é interconectado com os córtex cingulado e pré-frontal através do *cingulum* para-hipocampal (PHC), que é um trato da substância branca que facilita a comunicação entre as estruturas límbicas. O PHC, localizado adjacente ao

hipocampo é a principal via de comunicação com as regiões frontais e está envolvido na emoção e na cognição. A integridade prejudicada deste trato está associada a uma predisposição para o transtorno depressivo e vários genes relacionados com as alterações morfológicas do hipocampo também causam mudanças na microestrutura do giro para-hipocampal. <sup>(169/167)</sup>

### **2.10.3: A variante intergênica rs7294919 (REGULADOR DO GENE *TESC*) e as variantes intrônicas rs10784502 (*HMG2*) e rs10494373 (*DDR2*)** <sup>(147-150)</sup>

A identificação de variantes genéticas que aumentam o risco de uma doença hereditária pode não apenas revelar os mecanismos biológicos responsáveis pelo desenvolvimento desta doença, bem como, auxiliar na identificação de tratamentos adequados com medicamentos ou cirurgias. Em um dos maiores estudos de imagens cerebrais de todos os tempos, um consórcio multinacional (ENIGMA, genética aprimorada de neuroimagem por metanálise) foi identificada uma variação genética intergênica, a SNP rs7294919 localizada no cromossomo 12q24, associada ao volume do hipocampo.<sup>(200)</sup> O aumento do número de alelos de risco rs7294919-T foi associado à diminuição do volume hipocampal. O volume do hipocampo é altamente hereditário e implicado em muitos distúrbios neuropsiquiátricos, como esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão maior e doença de Alzheimer.<sup>(201/202/203/196/197/198)</sup>

Sabe-se que o rs7294919 está associado à transcrição e regulação do gene *TESC*; o produto deste gene, a tescalcina, interage diretamente com o trocador Nap / H<sub>p</sub> tipo 1 (*NHE1*), que está envolvido na proliferação celular, diferenciação,

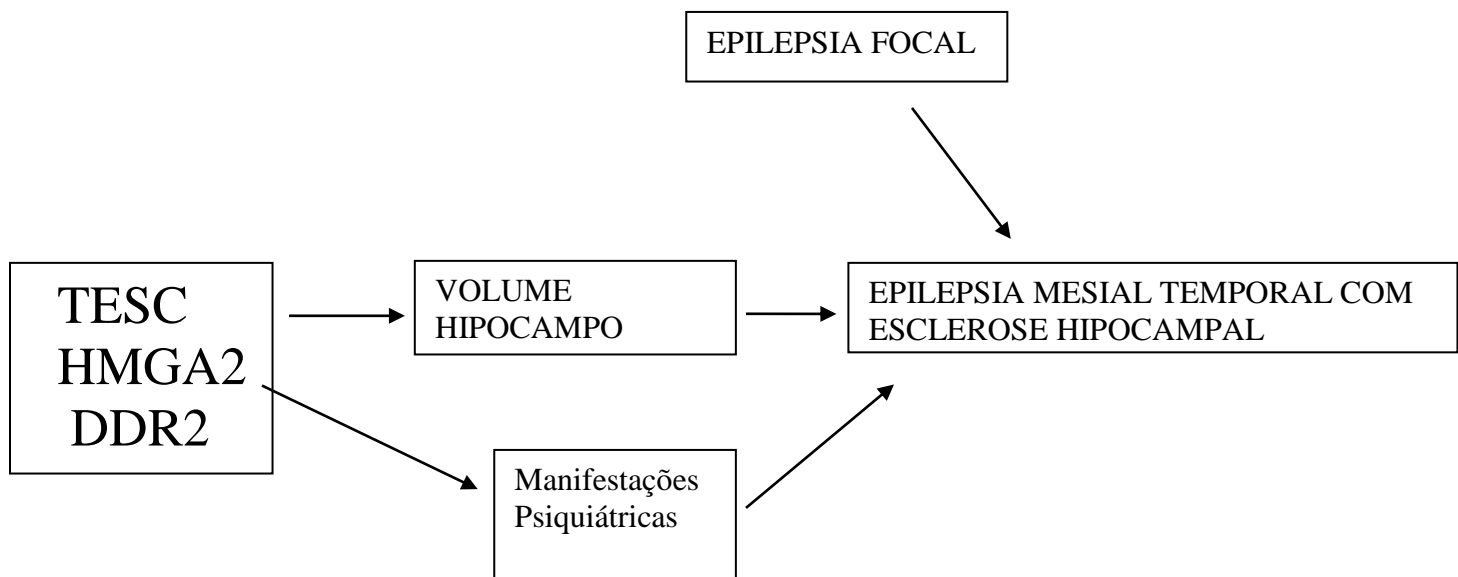
migração e organização do citoesqueleto. A tescalcina é uma proteína de ligação ao cálcio com uma forte expressão nas vesículas telencefálicas e mesencefálicas durante o desenvolvimento do cérebro.(193) Baseado no envolvimento da atrofia hipocampal na patofisiologia da doença de Alzheimer, um recente estudo de caso-controle, investigou a associação de rs7294919 com doença de Alzheimer de início tardio e revelou uma associação significativa entre os dois(204). Considerando que a redução do volume do hipocampo é o achado neuroanatômico mais consistente em transtorno depressivo e epilepsia, é provável que rs7294919 possa estar correlacionado com estas duas comorbidades. Um estudo realizado em 2017 mostrou a associação entre o alelo C do rs7294919 locus e transtorno depressivo maior, além de associação com volume do hipocampo.(153-155).Além disso, Emrin et al 2019 encontrou associação do polimorfismo rs117692586 no TESC com escores de memória, indivíduos com pelo menos uma cópia do alelo menor (T) do rs117692586 apresentaram desempenho inferior da memória em comparação com aqueles sem o alelo menor (valor de  $p \leq 0,001$ ).<sup>(207)</sup>

O polimorfismo rs10784502 do gene *HMGA2*, está localizado no cromossomo 12q14.3, que é o braço longo (q) do cromossomo 12 na posição 14.3. O gene *HMGA2* é um regulador transcricional, e codifica uma proteína que pertence à família de proteínas do grupo de alta mobilidade cromossômica não histônica (HMG). Esta proteína contém domínios estruturais de ligação ao DNA e desempenha um papel importante na condensação cromossômica durante a transição meiótica G2 / M dos espermatozoides e está envolvido na ativação de células satélites na miogênese pós-natal. A identificação da deleção, amplificação

e rearranjo desse gene associado ao lipossarcoma mixóide sugere papel na adipogênese e na diferenciação mesenquimal <sup>(148/192/205)</sup>. Stein et al encontrou forte associação com esse gene e volume intracraniano associados com o polimorfismo rs10784502.<sup>(150)</sup> Além disso, este *locus* foi associado ao volume intracraniano ao longo da vida, como mostra a forte replicação em amostras de idosos saudáveis no Consórcio CHARGE <sup>(150)</sup>. Importante ressaltar que este polimorfismo ocorre em uma região não codificante (intron) e, portanto, não sabe-se qual a implicação biológica desta alteração.

O gene DDR2 (*Discoidin Domain Receptor Tyrosine Kinase*) está localizado no cromossomo 1q23.3. Este gene codifica uma proteína com um domínio discoidina da subclasse de receptores da família de proteínas receptoras tirosina quinase (RTKs). Os RTKs desempenham um papel fundamental na comunicação das células com o seu microambiente. A proteína codificada é um receptor induzido por colágeno que ativa as vias de transdução de sinal envolvidas na adesão celular, proliferação e remodelação da matriz extracelular. Esta proteína é expressa em numerosos tipos de células e pode estar envolvida na reparação de feridas e regular o crescimento e invasão do tumor. Mutações nesse gene são a causa da displasia espondilo metaepifisária do tipo mão curta.<sup>(147/194/206)</sup> Estudos científicos encontraram associação com volume total cerebral e o polimorfismo rs10494373 do gene DDR2.<sup>(150)</sup>

### 3. MARCO CONCEITUAL TEÓRICO



**Figura 4. Marco Conceitual Teórico.** A TESC é uma proteína que tem sido associada com volume hipocampal e manifestações psiquiátricas. HMGA2 e DDR2 estão associados com volume cerebral e, provavelmente, volume hipocampal. Sendo a finalidade deste estudo encontrar correspondência deste com epilepsia e transtornos psiquiátricos.

#### 4. JUSTIFICATIVA PARA O ESTUDO

- Epilepsia é uma doença comum, principalmente em países em desenvolvimento. A patologia é causa direta de enormes prejuízos pessoais, sociais e financeiros. Portanto, pesquisas que possam melhorar o tratamento dessas patologias podem ter impacto no cuidado da saúde dessas populações.
- O conhecimento dos fatores genéticos e moleculares em epilepsia humana é incipiente, mas altamente relevante. Esta é portanto, uma das áreas mais promissoras em pesquisa de epilepsia e pode fornecer as bases para conhecermos melhor essa patologia, identificar indivíduos susceptíveis precocemente, contribuindo assim, para o delineamento de novos tipos de tratamento para esses pacientes
- Estudos recentes demonstram relevância clínica na associação entre alguns polimorfismos genéticos, epilepsia e, alterações neuropsiquiátricas.
- Estudos que visam identificar pacientes com mau prognóstico clínico são cruciais. A identificação precoce de pacientes que podem evoluir mal clinicamente, pode motivar modificações de estratégias terapêuticas precoces nesses pacientes, dentre elas, a indicação cirúrgica.

- Esse tipo de estudo pode fornecer importantes detalhes sobre os mecanismos da epilepsia e das alterações neuropsiquiátricas a elas associadas.
- Pesquisas que objetivem o estudo de genes envolvidos em epilepsia e doenças neuropsiquiátricas são fundamentais. Estes estudos podem elucidar as bases moleculares desses dois processos e os fatores que diferenciam dois fenômenos plásticos que dividem muitos, mas não todos os mecanismos moleculares.
- Estudos como o proposto podem potencialmente contribuir de forma significativa para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento das epilepsias.
- O projeto proposto é altamente relevante e pode ser realizado com custo relativamente baixo.
- Os resultados desse estudo podem potencialmente beneficiar uma parte considerável da população, principalmente a população socialmente desfavorecida, onde a prevalência de epilepsia chega a ser 3 vezes superior aquela das classes socialmente mais favorecidas.
- Como a prevalência de manifestações psiquiátricas é elevada em pacientes com epilepsia do lobo temporal com esclerose hipocampal é importante identificar marcadores genéticos destas doenças a fim de identificar e tratar precoce os pacientes em risco.

## **5. OBJETIVOS DO ESTUDO**

### **5.1 Objetivos Principais**

a) Avaliar a influência dos polimorfismos genéticos da variante intergênica rs7294919 e das variantes intrônicas rs10784502 (*HMGA2*) e rs10494373 (*DDR2*), na epilepsia do lobo temporal e associá-los com manifestações neuropsiquiátricas.

### **5.2 Objetivos secundários**

#### ***Aspectos clínicos e neuropsiquiátricos***

- Avaliar o efeito dos polimorfismos rs7294919, rs10784502 e rs10494373 nos aspectos clínicos da epilepsia de lobo temporal e aspectos neuropsiquiátricos.



## 6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Krishnamoorthy ES, Satishchandra P, Sander JW. Research in epilepsy: development priorities for developing nations. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 1:5-8.
2. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993; 34(6):1007-1016.
3. Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(5):433-443.
4. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16(2):165-170.
5. Sander JW. The natural history of epilepsy in the era of new antiepileptic drugs and surgical treatment. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 1:17-20.
6. Engel J. Clinical aspects of epilepsy. *Epilepsy Res* 1991; 10(1):9-17.
7. Engel J, Jr., Starkman S. Overview of seizures. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12(4):895-923.
8. Engel J, Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001; 7(4):340-352.
9. Cohen I, Navarro V, Le Duigou C, Miles R. Mesial temporal lobe epilepsy: a pathological replay of developmental mechanisms? *Biol Cell* 2003; 95(6):329-333.
10. Engel J, Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26(1):141-150.
11. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 56(2):166-172.
12. Swanson TH. The pathophysiology of human mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12(1):2-22.
13. Walz R, Castro RM, Velasco TR, Alexandre V, Jr., Lopes MH, Leite JP et al. Surgical outcome in mesial temporal sclerosis correlates with prion protein gene variant. *Neurology* 2003; 61(9):1204-1210.
14. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003; 98(4):751-763.
15. Williamson PD, Jobst BC. Epilepsy surgery in developing countries. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 4:S45-S50.

16. Berardi N, Lodovichi C, Caleo M, Pizzorusso T, Maffei L. Role of neurotrophins in neural plasticity: what we learn from the visual cortex. *Restor Neurol Neurosci* 1999; 15(2-3):125-136.
17. McNamara JO, Huang YZ, Leonard AS. Molecular signaling mechanisms underlying epileptogenesis. *Sci STKE*. 2006 Oct 10; 2006(356):re12.
18. He XP, Butler L, Liu X, McNamara JO. The tyrosine receptor kinase B ligand, neurotrophin-4, is not required for either epileptogenesis or tyrosine receptor kinase B activation in the kindling model. *Neuroscience*. 2006 Aug 11;141(1):515-20.
19. Revuelta M, Castano A, Machado A, Cano J, Venero JL. Kainate-induced zinc translocation from presynaptic terminals causes neuronal and astroglial cell death and mRNA loss of BDNF receptors in the hippocampal formation and amygdala. *J Neurosci Res*. 2005 Oct 15;82(2):184-95.
20. Tsai SJ. TrkB partial agonists: potential treatment strategy for epilepsy, mania, and autism. *Med Hypotheses*. 2006; 66(1):173-5.
21. Pezet S, Malcangio M. Brain-derived neurotrophic factor as a drug target for CNS disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2004 Oct;8(5):391-9.
22. Aronica E, Ozbas-Gerceker F, Redeker S, Ramkema M, Spliet WG, vanRijen PC, Leenstra S, Gorter JA, Troost D. Expression and cellular distribution of high- and low-affinity neurotrophin receptors in malformations of cortical development. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2004 Nov;108(5):422-34.
23. Koyama R, Yamada MK, Fujisawa S, Katoh-Semba R, Matsuki N, Ikegaya Y. Brain-derived neurotrophic factor induces hyperexcitable reentrant circuits in the dentate gyrus. *J Neurosci*. 2004 Aug 18;24(33):7215-24.
24. He XP, Kotloski R, Nef S, Luikart BW, Parada LF, McNamara JO. Conditional deletion of TrkB but not BDNF prevents epileptogenesis in the kindling model. *Neuron*. 2004 Jul 8;43(1):31-42.
25. Poulsen FR, Lauterborn J, Zimmer J, Gall CM. Differential expression of brain-derived neurotrophic factor transcripts after pilocarpine-induced seizure-like activity is related to mode of Ca<sup>2+</sup> entry. *Neuroscience*. 2004;126(3):665-76.
26. Kokaia Z, Bengzon J, Metsis M, Kokaia M, Persson H, Lindvall O. Coexpression of neurotrophins and their receptors in neurons of the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 90(14):6711-5.
27. Merlio JP, Ernfors P, Kokaia Z, Middlemas DS, Bengzon J, Kokaia M, Smith ML, Siesjo BK, Hunter T, Lindvall O, et al. Increased production of the TrkB protein

tyrosine kinase receptor after brain insults. *Neuron*; 10(2):151-64.

28. Alonso P, Gratacos M, Menchon JM, Saiz-Ruiz J, Segalas C, Baca-Garcia E, Labad J, Fernandez-Piqueras J, Real E, Vaquero C, Perez M, Dolengevich H, Gonzalez JR, Bayes M, Cid RD, Vallejo J, Estivill X. Extensive Genotyping of the BDNF and NTRK2 Genes Define Protective Haplotypes Against Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 [Epub ahead of print]

29. Beuten J, Ma JZ, Payne TJ, Dupont RT, Lou XY, Crews KM, Elston RC, Li MD. Association of specific haplotypes of neurotrophic tyrosine kinase receptor 2 gene (NTRK2) with vulnerability to nicotine dependence in African-Americans and European-Americans. *Biol Psychiatry*. 2007 Jan 1;61(1):48-55.

30. Ribases M, Gratacos M, Badia A, Jimenez L, Solano R, Vallejo J, Fernandez-Aranda F, Estivill X. Contribution of NTRK2 to the genetic susceptibility to anorexia nervosa, harm avoidance and minimum body mass index. *Mol Psychiatry*. 2005 Sep;10(9):851-60.

31. Slaugenhaupt SA, Blumenfeld A, Liebert CB, Mull J, Lucente DE, Monahan M, Breakefield XO, Maayan C, Parada L, Axelrod FB, et al. The human gene for neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 (NTRK2) is located on chromosome 9 but is not the familial dysautonomia gene. *Genomics*. 1995; 25(3):730-2.

32. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42(9):1212-1218.

33. Cahan LD, Sutherling W, McCullough MA, Rausch R, Engel J, Jr., Crandall PH. Review of the 20-year UCLA experience with surgery for epilepsy. *Cleve Clin Q* 1984; 51(2):313-318.

34. Colder BW, Wilson CL, Frysinger RC, Harper RM, Engel J, Jr. Interspike intervals during interictal periods in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1996; 719(1-2):96-103.

35. Engel J, Jr. A practical guide for routine EEG studies in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1984; 1(2):109-142.

36. Engel J, Jr. Classification of epileptic disorders. *Epilepsia* 2001; 42(3):316.

37. Engel J, Jr. Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia* 1998; 39(9):1014-1017.

38. Sander JW. Global Campaign Against Epilepsy. Overview of the demonstration projects. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 6:34-36.

39. Sander JW, Shorvon SD. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50(7):829-839.
40. Sander JW, Cockerell OC, Hart YM, Shorvon SD. Is the incidence of epilepsy falling in the UK? *Lancet* 1993; 342(8875):874.
41. Kale R. Bringing epilepsy out of the shadows. *BMJ* 1997; 315(7099):2-3.
42. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34(3):453-468.
43. Loiseau J, Loiseau P, Duche B, Guyot M, Dartigues JF, Aublet B. A survey of epileptic disorders in southwest France: seizures in elderly patients. *Ann Neurol* 1990; 27(3):232-237.
44. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990; 31(4):391-396.
45. Sander JW, Shorvon SD. Epilepsy in the community. *J R Coll Gen Pract* 1988; 38(307):51-52.
46. Placencia M, Sander JW, Roman M, Madera A, Crespo F, Cascante S et al. The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(3):320-325.
47. Guerreiro C, Cendes F, Li LM, Jones-Gotman M, Andermann F, Dubeau F et al. Clinical patterns of patients with temporal lobe epilepsy and pure amygdalar atrophy. *Epilepsia* 1999; 40(4):453-461.
48. McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci* 1994; 14(6):3413-3425.
49. Shin C, McNamara JO. Mechanism of epilepsy. *Annu Rev Med* 1994; 45:379-389.
50. Clark S, Wilson WA. Mechanisms of epileptogenesis. *Adv Neurol* 1999; 79:607-630.
51. Andermann F. Why study mesial temporal atrophy in patients with intractable temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(12):1606-1607.
52. Andrade-Valenca LP, Valenca MM, Ribeiro LT, Matos AL, Sales LV, Velasco TR et al. Clinical and neuroimaging features of good and poor seizure control patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal atrophy. *Epilepsia* 2003; 44(6):807-814.

53. Antel SB, Li LM, Cendes F, Collins DL, Kearney RE, Shinghal R et al. Predicting surgical outcome in temporal lobe epilepsy patients using MRI and MRSI. *Neurology* 2002; 58(10):1505-1512.
54. Bell BD, Davies KG. Anterior temporal lobectomy, hippocampal sclerosis, and memory: recent neuropsychological findings. *Neuropsychol Rev* 1998; 8(1):25-41.
55. Berkovic SF, Scheffer IE. Epilepsies with single gene inheritance. *Brain Dev* 1997; 19(1):13-18.
56. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996; 40(2):227-235.
57. Engel J, Jr., Wilson C, Bragin A. Advances in understanding the process of epileptogenesis based on patient material: what can the patient tell us? *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 12:60-71.
58. Engel J, Jr. Recent advances in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 1992; 140:71-80.
59. Jones MW, Andermann F. Temporal lobe epilepsy surgery: definition of candidacy. *Can J Neurol Sci* 2000; 27 Suppl 1:S11-S13.
60. Steinhoff BJ, So NK, Lim S, Luders HO. Ictal scalp EEG in temporal lobe epilepsy with unitemporal versus bitemporal interictal epileptiform discharges. *Neurology* 1995; 45(5):889-896.
61. Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45(6):695-714.
62. Mathern GW, Leite JP, Pretorius JK, Quinn B, Peacock WJ, Babb TL. Children with severe epilepsy: evidence of hippocampal neuron losses and aberrant mossy fiber sprouting during postnatal granule cell migration and differentiation. *Brain Res Dev Brain Res* 1994; 78(1):70-80.
63. Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog Brain Res* 2002; 135:237-251.
64. Mathern GW, Babb TL, Leite JP, Pretorius K, Yeoman KM, Kuhlman PA. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26(1):151-161.
65. Engel J, Jr. Clinical evidence for the progressive nature of epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1996; 12:9-20.

66. Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 1998; 50(2):554-557.
67. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42(6):796-803.
68. Bernasconi A, Cendes F, Lee J, Reutens DC, Gotman J. EEG background delta activity in temporal lobe epilepsy: correlation with volumetric and spectroscopic imaging. *Epilepsia* 1999; 40(11):1580-1586.
69. Harvey AS, Berkovic SF, Wrennall JA, Hopkins IJ. Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures. *Neurology* 1997; 49(4):960-968.
70. Li LM, Roche J, Sander JW. Ictal ECG changes in temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53(3-B):619-624.
71. Pacia SV, Ebersole JS. Intracranial EEG in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16(5):399-407.
72. Schulz R, Luders HO, Hoppe M, Tuxhorn I, May T, Ebner A. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(5):564-570.
73. Williams GW, Luders HO, Brickner A, Goormastic M, Klass DW. Interobserver variability in EEG interpretation. *Neurology* 1985; 35(12):1714-1719.
74. Aghakhani Y, Bagshaw AP, Benar CG, Hawco C, Andermann F, Dubeau F et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004; 127(Pt 5):1127-1144.
75. Bernasconi A, Bernasconi N, Caramanos Z, Reutens DC, Andermann F, Dubeau F et al. T2 relaxometry can lateralize mesial temporal lobe epilepsy in patients with normal MRI. *Neuroimage* 2000; 12(6):739-746.
76. Kobayashi E, Li LM, Lopes-Cendes I, Cendes F. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2002; 59(12):1891-1894.
77. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR, Secolin R, Sardinha LA, Lopez-Cendes I et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol* 2003; 60(11):1546-1551.

78. Kuzniecky R, de IS, V, Ethier R, Melanson D, Andermann F, Berkovic S et al. Magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 1987; 22(3):341-347.
79. Lee JW, Andermann F, Dubeau F, Bernasconi A, MacDonald D, Evans A et al. Morphometric analysis of the temporal lobe in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(7):727-736.
80. Li LM, Cendes F, Andermann F, Watson C, Fish DR, Cook MJ et al. Surgical outcome in patients with epilepsy and dual pathology. *Brain* 1999; 122 ( Pt 5):799-805.
81. Sperling MR, Wilson G, Engel J, Jr., Babb TL, Phelps M, Bradley W. Magnetic resonance imaging in intractable partial epilepsy: correlative studies. *Ann Neurol* 1986; 20(1):57-62.
82. Tasch E, Cendes F, Li LM, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45(5):568-576.
83. Watson C, Andermann F, Gloor P, Jones-Gotman M, Peters T, Evans A et al. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42(9):1743-1750.
84. Watson C, Cendes F, Fuerst D, Dubeau F, Williamson B, Evans A et al. Specificity of volumetric magnetic resonance imaging in detecting hippocampal sclerosis. *Arch Neurol* 1997; 54(1):67-73.
85. Boppre MC, Wille PR, Guarneri R, Rezek K, Carqueja C, Trevisol-Bittencourt PC et al. Cognitive Performance of Patients with Epilepsy and Calcified Neurocysticercotic Lesions: A Case-Control Study. *Epilepsy Behav* 2001; 2(6):558-562.
86. Kneebone AC, Chelune GJ, Luders HO. Individual patient prediction of seizure lateralization in temporal lobe epilepsy: a comparison between neuropsychological memory measures and the Intracarotid Amobarbital Procedure. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3(2):159-168.
87. Lutz MT, Clusmann H, Elger CE, Schramm J, Helmstaedter C. Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: a randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(7):809-816.
88. Martin RC, Sawrie S, Hugg J, Gilliam F, Faught E, Kuzniecky R. Cognitive correlates of 1H MRSI-detected hippocampal abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1999; 53(9):2052-2058.

89. Ozkara C, Hanoglu L, Keskinilic C, Yeni N, Aysal F, Uzan M et al. Memory in patients with drug-responsive mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45(11):1392-1396.
90. Seidenberg M, Hermann B, Wyler AR, Davies K, Dohan FC, Jr., Leveroni C. Neuropsychological outcome following anterior temporal lobectomy in patients with and without the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology* 1998; 12(2):303-316.
91. Terra-Bustamante VC, Coimbra ER, Rezek KO, Escorsi-Rosset SR, Guarnieri R, Dalmagro CL et al. Cognitive performance of patients with mesial temporal lobe epilepsy and incidental calcified neurocysticercosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(8):1080-1083.
92. Schmidt D, Bertram E, Ryvlin P, Luders HO. The impact of temporal lobe surgery on cure and mortality of drug-resistant epilepsy: summary of a workshop. *Epilepsy Res* 2003; 56(2-3):83-84.
93. Spencer SS. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol* 2002; 1(6):375-382.
94. Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Engel J, Jr., Visscher BR, Ary CM et al. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. *Lancet* 1995; 346(8988):1445-1449.
95. Engel J, Jr. Finally, a randomized, controlled trial of epilepsy surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(5):365-367.
96. Engel J, Jr., Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60(4):538-547.
97. Engel J, Jr. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy: a plan for a randomized clinical trial. *Arch Neurol* 1999; 56(11):1338-1341.
98. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345(5):311-318.
99. Wiebe S. Effectiveness and safety of epilepsy surgery: what is the evidence? *CNS Spectr* 2004; 9(2):120-132.
100. Dietl T, Urbach H, Helmstaedter C, Staedtgen M, Szentkuti A, Grunwald T et al. Persistent severe amnesia due to seizure recurrence after unilateral temporal lobectomy. *Epilepsy Behav* 2004; 5(3):394-400.



101. Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(1):87-95.
102. Helmstaedter C, Van Roost D, Clusmann H, Urbach H, Elger CE, Schramm J. Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(2):323-326.
103. Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2004; 5 Suppl 1:S45-S55.
104. Jeong SW, Lee SK, Hong KS, Kim KK, Chung CK, Kim H. Prognostic factors for the surgery for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal analysis. *Epilepsia* 2005; 46(8):1273-1279.
105. Kobayashi E, D'Agostino MD, Lopes-Cendes I, Andermann E, Dubeau F, Guerreiro CA et al. Outcome of surgical treatment in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(8):1080-1084.
106. Ozkara C, Ozyurt E, Hanoglu L, Eskazan E, Dervent A, Kocer N et al. Surgical outcome of epilepsy patients evaluated with a noninvasive protocol. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 4:S41-S44.
107. Paglioli E, Palmi A, Paglioli E, da Costa JC, Portuguez M, Martinez JV et al. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45(11):1383-1391.
108. Sperling MR, Lieb JP, Engel J, Jr., Crandall PH. Prognostic significance of independent auras in temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1989; 30(3):322-331.
109. Wong CY, Geller EB, Chen EQ, MacIntyre WJ, Morris HH, III, Raja S et al. Outcome of temporal lobe epilepsy surgery predicted by statistical parametric PET imaging. *J Nucl Med* 1996; 37(7):1094-1100.
110. Barde YA. Neurotrophins: a family of proteins supporting the survival of neurons. *Prog Clin Biol Res* 1994; 390:45-56.
111. Barde YA. The nerve growth factor family. *Prog Growth Factor Res* 1990; 2(4):237-248.
112. Broad KD, Mimmack ML, Keverne EB, Kendrick KM. Increased BDNF and trkB mRNA expression in cortical and limbic regions following formation of a social recognition memory. *Eur J Neurosci* 2002; 16(11):2166-2174.
113. Dempster E, Touloupoulou T, McDonald C, Bramon E, Walshe M, Filbey F et al. Association between BDNF val66 met genotype and episodic memory. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005; 134(1):73-75.

114. Frost DO. BDNF/TrkB signaling in the developmental sculpting of visual connections. *Prog Brain Res* 2001; 134:35-49.
115. Seil FJ. TrkB receptor signaling and activity-dependent inhibitory synaptogenesis. *Histol Histopathol* 2003; 18(2):635-646.
116. Thomas K, Davies A. Neurotrophins: a ticket to ride for BDNF. *Curr Biol* 2005; 15(7):R262-R264.
117. Metsis M, Timmusk T, Arenas E, Persson H. Differential usage of multiple brain-derived neurotrophic factor promoters in the rat brain following neuronal activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(19):8802-8806.
118. Timmusk T, Persson H, Metsis M. Analysis of transcriptional initiation and translatability of brain-derived neurotrophic factor mRNAs in the rat brain. *Neurosci Lett* 1994; 177(1-2):27-31.
119. Timmusk T, Belluardo N, Persson H, Metsis M. Developmental regulation of brain-derived neurotrophic factor messenger RNAs transcribed from different promoters in the rat brain. *Neuroscience* 1994; 60(2):287-291.
120. Timmusk T, Lendahl U, Funakoshi H, Arenas E, Persson H, Metsis M. Identification of brain-derived neurotrophic factor promoter regions mediating tissue-specific, axotomy-, and neuronal activity-induced expression in transgenic mice. *J Cell Biol* 1995; 128(1-2):185-199.
121. Timmusk T, Palm K, Metsis M, Reintam T, Paalme V, Saarma M et al. Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron* 1993; 10(3):475-489.
122. Timmusk T, Metsis M. Regulation of BDNF promoters in the rat hippocampus. *Neurochem Int* 1994; 25(1):11-15.
123. Chao MV, Bothwell M. Neurotrophins: to cleave or not to cleave. *Neuron* 2002; 33(1):9-12.
124. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11(3):272-280.
125. Barbacid M. The Trk family of neurotrophin receptors. *J Neurobiol* 1994; 25(11):1386-1403.
126. Bernabeu R, Bevilacqua L, Ardenghi P, Bromberg E, Schmitz P, Bianchin M et al. Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(13):7041-7046.

127. Eide FF, Vining ER, Eide BL, Zang K, Wang XY, Reichardt LF. Naturally occurring truncated TrkB receptors have dominant inhibitory effects on brain-derived neurotrophic factor signaling. *J Neurosci* 1996; 16(10):3123-3129.
128. Eide FF, Lowenstein DH, Reichardt LF. Neurotrophins and their receptors--current concepts and implications for neurologic disease. *Exp Neurol* 1993; 121(2):200-214.
129. Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q, Gall CM, Varon S. Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport. *J Neurosci* 1997; 17(7):2295-2313.
130. Conner JM. Localization of neurotrophin proteins within the central nervous system by immunohistochemistry. *Methods Mol Biol* 2001; 169:3-19.
131. Conner JM, Lauterborn JC, Gall CM. Anterograde transport of neurotrophin proteins in the CNS--a reassessment of the neurotrophic hypothesis. *Rev Neurosci* 1998; 9(2):91-103.
132. Thomson G, Esposito MS. The genetics of complex diseases. *Trends Cell Biol* 1999; 9(12):M17-M20.
133. Weissbecker KA, Elston RC, Greenberg D, Delgado-Escueta AV. Genetic epidemiology and the search for epilepsy genes. *Adv Neurol* 1999; 79:323-340.
134. Zhou Z1, Ding X1, Yang Q1, Hu J1, Shang X1, Huang X1, Ge L1, Zhou T1. Association between Single-Nucleotide Polymorphisms of the Tyrosine Kinase Receptor B (TrkB) and Post-Stroke Depression in China. *PLoS One*. 2015 Dec 7;10(12):e0144301. doi: 10.1371/journal.pone.0144301. eCollection 2015.
135. Nakazawa T, Hashimoto R, Sakoori K, Sugaya Y, Tanimura A, Hashimoto Y, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, Umeda-Yano S, Kiyama Y, Konno K, Inoue T, Yokoyama K, Inoue T, Numata S, Ohnuma T, Iwata N, Ozaki N, Hashimoto H, Watanabe M, Manabe T, Yamamoto T, Takeda M, Kano M.; Emerging roles of ARHGAP33 in intracellular trafficking of TrkB and pathophysiology of neuropsychiatric disorders. *Nat Commun*. 2016 Feb 3;7:10594. doi: 10.1038/ncomms10594. Erratum in: *Nat Commun*. 2016;7:11466.
136. Torres CM1, Siebert M2, Bock H2, Mota SM3, Castan JU3, Scornavacca F4, de Castro LA3, Saraiva-Pereira ML2, Bianchin MM Tyrosine receptor kinase B gene variants (NTRK2 variants) are associated with depressive disorders in temporal lobe epilepsy.. *Epilepsy Behav*. 2017 Jun;71(Pt A):65-72. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.03.030. Epub 2017 May 24.
137. Torres CM, Siebert M, Bock H, Mota SM, Krammer BR, Duarte JÁ, Bragatti JA, Castan JU, de Castro LA, Saraiva-Pereira ML, Bianchin MM. NTRK2 (TrkB

gene) variants and temporal lobe epilepsy: A genetic association study. *Epilepsy Res.* 2017 Aug 25;137:1-8. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2017.08.010. [Epub ahead of print]

138. Allone C, Lo Buono V, Corallo F, Pisani LR, Pollicino P, Bramanti P, Marino S. . Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. *J Neurol Sci.* 2017 Oct 15;381:7-15. doi: 10.1016/j.jns.2017.08.007. Epub 2017 Aug 8. Review.

139. Aronica E, Mühlebner A. Neuropathology of epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2017;145:193-216.

140. Kandravicius L, Hallak JE, Carlotti CG, Assirati JA Jr, Leite JP. Neurotrophin receptors expression in mesial temporal lobe epilepsy with and without psychiatric comorbidities and their relation with seizure type and surgical outcome. *Acta Neuropathol Commun.* 2014 Jul 16;2:81. doi: 10.1186/s40478-014-0081-2.

141. McNamara JO, Scharfman HE. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's . Temporal Lobe Epilepsy and the BDNF Receptor, TrkB. Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.

142. Hou X, Wang X, Zhang L. Conditional downregulation of brain- derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B blocks epileptogenesis in the human temporal lobe epilepsy hippocampus. *Neurol India.* 2010 Jan-Feb;58(1):29-34.

143. Deflesselle E, Verstuyft C, Petit AC, Hardy P, David DJ, Falissard B, Fève B, Rigal L, Becquemont L, Corruble E, Colle R. No impact of eight NTRK2 genetic polymorphisms on 6-month antidepressant efficacy in depressed patients. *Pharmacogenomics.* 2017 Mar;18(4):349-357. doi: 10.2217/pgs-2016-0165. Epub 2017 Feb 17.

144 Hennings JM, Kohli MA, Czamara D, Giese M, Eckert A, Wolf C, Heck A, Domschke K, Arolt V, Baune BT, Horstmann S, Brückl T, Klengel T, Menke A, Müller-Myhsok B, Ising M, Uhr M, Lucae S. . Possible associations of NTRK2 polymorphisms with antidepressant treatment outcome: findings from an extended tag SNP approach. *PLoS One.* 2013 Jun 4;8(6):e64947. doi: 10.1371/journal.pone.0064947. Print 2013

145. Xian W, Tao H, Zhao J, Fu J, Zhong W, Chen Y, Zhou H, Li K, Pan S. Association Between Clusterin Gene Polymorphisms and Epilepsy in a Han Chinese Population. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 Oct 3. doi: 0.1089/gtmb.2017.0032. [Epub ahead of print]

146. Lack of Association between LC6A11 Genetic Polymorphisms and Drug Resistant Epilepsy in Chinese Han Population. Xie YY, Qu J, Zhou L, Lv N, Gong JE, Cao YZ, Long LL, Long HY, Xiao B. *Clin Lab*. 2017 Jul 1;63(7):1113-1120. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.161217.

147. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/DDR2#location>

148. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HMGA2#location>

149. Novel genetic loci associated with hippocampal volume Derrek P. Hibar, Hieab H. H. Adams,, M. Arfan Ikram *Nature Communications* volume8, Article number: 13624 (2017)

150. Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. Stein JL, Medland SE, Vasquez AA, Hibar DP, Senstad RE, Winkler AM, Toro R, Appel K, Bartecek R, Bergmann Ø, Bernard M, Brown AA, Cannon DM, Chakravarty MM, Christoforou A, Domin M, Grimm O, Hollinshead M, Holmes AJ, Homuth G, Hottenga JJ, Langan C, Lopez LM, Hansell NK, Hwang KS, Kim S, Laje G, Lee PH, Liu X, Loth E, Lourdusamy A, Mattingsdal M, Mohnke S, Maniega SM, Nho K, Nugent AC, O'Brien C, Pappmeyer M, Pütz B, Ramasamy A, Rasmussen J, Rijpkema M, Risacher SL, Roddey JC, Rose EJ, Ryten M, Shen L, Sprooten E, Strengman E, Teumer A, Trabzuni D, Turner J, van Eijk K, van Erp TG, van Tol MJ, Wittfeld K, Wolf C, Woudstra S, Aleman A, Alhusaini S, Almasy L, Binder EB, Brohawn DG, Cantor RM, Carless MA, Corvin A, Czisch M, Curran JE, Davies G, de Almeida MA, Delanty N, Depondt C, Duggirala R, Dyer TD, Erk S, Fagerness J, Fox PT, Freimer NB, Gill M, Göring HH, Hagler DJ, Hoehn D, Holsboer F, Hoogman M, Hosten N, Jahanshad N, Johnson MP, Kasperaviciute D, Kent JW Jr, Kochunov P, Lancaster JL, Lawrie SM, Liewald DC, Mandl R, Matarin M, Mattheisen M, Meisenzahl E, Melle I, Moses EK, Mühleisen TW, Nauck M, Nöthen MM, Olvera RL, Pandolfo M, Pike GB, Puls R, Reinvang I, Rentería ME, Rietschel M, Roffman JL, Royle NA, Rujescu D, Savitz J, Schnack HG, Schnell K, Seiferth N, Smith C, Steen VM, Valdés Hernández MC, Van den Heuvel M, van der Wee NJ, Van Haren NE, Veltman JA, Völzke H, Walker R, Westlye LT, Whelan CD, Agartz I, Boomsma DI, Cavalleri GL, Dale AM, Djurovic S, Drevets WC, Hagoort P, Hall J, Heinz A, Jack CR Jr, Foroud TM, Le Hellard S, Macciardi F, Montgomery GW, Poline JB, Porteous DJ, Sisodiya SM, Starr JM, Sussmann J, Toga AW, Veltman DJ, Walter H, Weiner MW; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; EPIGEN Consortium; IMAGEN Consortium; Saguenay Youth Study Group, Bis JC, Ikram MA, Smith AV, Gudnason V, Tzourio C, Vernooij MW, Launer LJ, DeCarli C, Seshadri S; Cohorts for Heart and

Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium, Andreassen OA, Apostolova LG, Bastin ME, Blangero J, Brunner HG, Buckner RL, Cichon S, Coppola G, de Zubicaray GI, Deary IJ, Donohoe G, de Geus EJ, Espeseth T, Fernández G, Glahn DC, Grabe HJ, Hardy J, Hulshoff Pol HE, Jenkinson M, Kahn RS, McDonald C, McIntosh AM, McMahon FJ, McMahon KL, Meyer-Lindenberg A, Morris DW, Müller-Myhsok B, Nichols TE, Ophoff RA, Paus T, Pausova Z, Penninx BW, Potkin SG, Sämann PG, Saykin AJ, Schumann G, Smoller JW, Wardlaw JM, Weale ME, Martin NG, Franke B, Wright MJ, Thompson PM; Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis Consortium. *Nat Genet.* 2012 Apr 15;44(5):552-61. doi: 10.1038/ng.2250.

151. Classificação Operacional dos Tipos de Crises Epilépticas pela International League Against Epilepsy: documento da posição da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia Robert S. Fisher, J. Helen Cross, Jacqueline A. French, Norimichi Higurashi, Edouard Hirsch, Floor E. Jansen, Lieven Lagae, Solomon L. Moshé, Jukka Peltola, Eliane Roulet Perez, Ingrid E. Sheffer e Sameer M. Zuber

152. Classificação da ILAE das epilepsias: artigo da posição da Comissão de Classificação e Terminologia da International League against Epilepsy. Ingrid E Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Gary W. Mathern, Solomon L Moshé, Douglas R Nordli, Emilio Perucca, Torbjorn Tomson, Samuel Wiebe, Yue-Hua Zhang, Sameer M Zuberi

153. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data Paul M. Thompson & Jason L. Stein & Sarah E. Medland & Derrek P. Hibar & Alejandro Arias Vasquez & Miguel E. Renteria & Roberto Toro & Neda Jahanshad & Gunter Schumann & Barbara Franke & Margaret J. Wright & Nicholas G. Martin & Ingrid Agartz & Martin Alda & Saud Alhusaini & Laura Almasy & Jorge Almeida & Kathryn Alpert & Nancy C. Andreasen & Ole A. Andreassen & Liana G. Apostolova & Katja Appel & Nicola J. Armstrong & Benjamin Aribisala & Mark E. Bastin & Michael Bauer & Carrie E. Bearden & Ørjan Bergmann & Elisabeth B. Binder & John Blangero & Henry J. Bockholt & Erlend Bøen & Catherine Bois & Dorret I. Boomsma & Tom Booth & Ian J. Bowman & Janita Bralten & Rachel M. Brouwer & Han G. Brunner & David G. Brohawn & Randy L. Buckner & Jan Buitelaar & Kazima Bulayeva & Juan R. Bustillo & Vince D. Calhoun & Dara M. Cannon & Rita M. Cantor & Melanie A. Carless & Xavier Caseras & Gianpiero L. Cavalleri & M. Mallar Chakravarty & Kiki D. Chang & Christopher R. K. Ching & Andrea Christoforou & Sven Cichon & Vincent P. Clark & Patricia Conrod & Giovanni Coppola & Benedicto Crespo-Facorro & © The Author(s) 2014. This article is published with open access at Springerlink.com

154. Multimodal imaging of a tescalcin (TESC)-regulating polymorphism (rs7294919)-specific effects on hippocampal gray matter structure U Dannlowksi<sup>1,2,13</sup>, HJ Grabe<sup>3,4,13</sup>, K Wittfeld<sup>4</sup>, J Klaus<sup>1</sup>, C Konrad<sup>2</sup>, D

Grotegerd<sup>1</sup> , R Redlich<sup>1</sup> , T Suslow<sup>1,5</sup>, N Opel<sup>1</sup> , P Ohrmann<sup>1</sup> , J Bauer<sup>1</sup> , P Zwanzger<sup>1</sup> , I Laeger<sup>1</sup> , C Hohoff<sup>1</sup> , V Arolt<sup>1</sup> , W Heindel<sup>6</sup> , M Deppe<sup>7</sup> , K Domschke<sup>8</sup> , K Hegenscheid<sup>9</sup> , H Völzke<sup>10</sup>, D Stacey<sup>11</sup>, H Meyer zu Schwabedissen<sup>12</sup>, H Kugel<sup>6</sup> and BT Baune<sup>11</sup>, *Molecular Psychiatry* (2015) 20, 398–404 © 2015 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1359-4184/15

155. TESC gene-regulating genetic variant (rs7294919) effects hippocampal subfield volumes and parahippocampal cingulum white matter integrity in major depressive disorder. Han KM, Won E, Kang J, Choi S, Kim A, Lee MS, Tae WS, Ham BJ. *J Psychiatr Res.* 2017 Oct;93:20-29. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.05.010. Epub 2017 May 25.

156. Depression and temporal lobe epilepsy represent an epiphenomenon sharing similar neural networks: clinical and brain structural evidences Kette D. R. Valente<sup>1</sup> 2 Geraldo Busatto Filho<sup>2</sup> *Arq. Neuro-Psiquiatr.* vol.71 no.3 São Paulo Mar. 2013 <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2013000300011>

157. Introduction to temporal lobe epilepsy, Jerome Engel Jr  
*Epilepsy Research* Volume 26, Issue 1, December 1996, Pages 141-150  
[https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(96\)00043-5](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(96)00043-5)

158. Hippocampal Pathophysiology: Commonality Shared by Temporal Lobe Epilepsy and Psychiatric Disorders Soichiro Nakahara , 1,2 Megumi Adachi,<sup>3</sup> Hiroyuki Ito,<sup>2</sup> Mitsuyuki Matsumoto , 2 Katsunori Tajinda,<sup>3</sup> and Theo G. M. van Erp<sup>1</sup> 1 Department of Psychiatry and Human Behavior, University of California Irvine, Irvine, CA 92617, USA 2 Candidate Discovery Science Labs, Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., 21 Miyukigaoka, Tsukuba, Ibaraki 305-8585, Japan 3 Neuroscience, La Jolla Laboratory Astellas Research Institute of America, LLC. 3565 General Atomics Court, Suite 200, San Diego, CA 92121, USA Correspondence should be addressed to Soichiro Nakahara; nakahars@uci.edu Received 5 October 2017; Revised 2 December 2017; Accepted 20 December 2017; Published 22 January 2018

159. Neocortical Temporal Lobe Epilepsy  
Jeffrey Kennedy; Stephan Schuele; *Journal of Clinical Neurophysiology.* 29(5):366–370, OCT 2012 DOI: 10.1097/WNP.0b013e31826bd78b

160. Etiological prevalence of epilepsy and epileptic seizures in hospitalized elderly in a Brazilian tertiary center – Salvador - Brazil Prevalência etiológica de epilepsia e crises epilépticas em idosos hospitalizados em centro terciário – Salvador –

Brasil Telma Rocha de Assis<sup>1</sup> , Aroldo Bacellar<sup>1</sup> , Gersonita Costa<sup>1</sup> , Osvaldo J. M. Nascimento

161. Mesial temporal lobe epilepsy. Tatum WO 4th1. J Clin Neurophysiol. 2012 Oct;29(5):356-65. doi: 10.1097/WNP.0b013e31826b3ab7.

162. Introduction to temporal lobe epilepsy. Engel J Jr1. Epilepsy Res. 1996 Dec;26(1):141-50.

163. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. Noronha AL<sup>1</sup>, Borges MA, Marques LH, Zanetta DM, Fernandes PT, de Boer H, Espíndola J, Miranda CT, Prilipko L, Bell GS, Sander JW, Li LM. Epilepsia. 2007 May;48(5):880-5. Epub 2007 Feb 27.

164. Hippocampal Pathophysiology: Commonality Shared by Temporal Lobe Epilepsy and Psychiatric Disorders. Nakahara S<sup>1,2</sup>, Adachi M<sup>3</sup>, Ito H<sup>2</sup>, Matsumoto M<sup>2</sup>, Tajinda K<sup>3</sup>, van Erp TGM<sup>1</sup>. Neurosci J. 2018 Jan 22;2018:4852359. doi: 10.1155/2018/4852359. eCollection 2018.

165. Epilepsy. Shneker BF<sup>1</sup>, Fountain NB. Dis Mon. 2003 Jul;49(7):426-78.

166. Surgical Considerations of Intractable Mesial Temporal Lobe Epilepsy Warren W. Boling Brain Sci. 2018 Feb; 8(2): 35 Published online 2018 Feb . doi: 10.3390/brainsci8020035

167. Epilepsy-associated alterations in hippocampal excitability. Navidhamidi M, Ghasemi M, Mehranfard N. Rev Neurosci. 2017 Apr 1;28(3):307-334. doi: 10.1515/revneuro-2016-0059.

168. Tatum, W. O. (2012). Mesial Temporal Lobe Epilepsy. Journal of Clinical Neurophysiology, 29(5), 356-365. doi:10.1097/wnp.0b013e31826b3ab7

169. Review: Neurodegenerative processes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Clinical, pathological and neuroimaging evidence.

Tai XY<sup>1</sup>, Bernhardt B<sup>2,3</sup>, Thom M<sup>1</sup>, Thompson P<sup>4</sup>, Baxendale S<sup>4</sup>, Koeppe M<sup>4</sup>, Bernasconi N<sup>2</sup>. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018 Feb;44(1):70-90. doi: 10.1111/nan.12458.



170. Adult Focal Epilepsies Christopher T. Skidmore, MDEpilepsy p. 94-115February 2016, Vol.22, No.1doi: 10.1212/CON.0000000000000290

171 Diagnosing and treating depression in epilepsy.Elger CE1, Johnston SA2, Hoppe C3 Seizure. 2017 Jan;44:184-193. doi: 10.1016/j.seizure.2016.10.018. Epub 2016 Oct 31.

172. Psychiatric Assessment in Patients with Mild Temporal Lobe Epilepsy. Bruni A1,2, Martino I1, Caligiuri ME3, Vaccaro MG1, Trimboli M1, Segura Garcia C2, De Fazio P2, Gambardella A1, Labate A1. Behav Neurol. 2019 Jan 14;2019:4139404. doi: 10.1155/2019/4139404. eCollection 2019.

173. Major depressive disorder in epilepsy clinics: A meta-analysis.Kim M1, Kim YS1, Kim DH1, Yang TW1, Kwon OY2. Epilepsy Behav. 2018 Jul;84:56-69. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.04.015. Epub 2018 May 10.

174.Depression and Epilepsy: A New Perspective on Two Closely Related Disorders. Andres M Kanner, MDEpilepsy Curr. 2006 Sep; 6(5): 141–146.

175. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. Andres M Kanner, MD. Curr Opin Neurol. 2008 Apr;21(2):190-4. doi: 10.1097/WCO.0b013e3282f4e978.

176. Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence.Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hesdorffer DC, Mula M, Trimble M, Hermann B, Ettinger AE, Dunn D, Caplan R, Ryvlin P, Gilliam F, LaFrance WC Jr.Epilepsy Behav. 2012 Jun;24(2):156-68. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.01.007. Review. Erratum in: Epilepsy Behav. 2014 Mar;32:170. Hersdorffer, Dale C [corrected to Hesdorffer, Dale C]; LaFrance, W Curt Jr [added].

177Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis.Fiest KM1, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, Bulloch AG, Jette N. . Neurology. 2013 Feb 5;80(6):590-9.

178. Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Nagańska E, Fiszer U. Risk factors for depression in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2006;8(2):411–7.

179. Garcia CS. Depression in temporal lobe epilepsy: a review of prevalence, clinical features, and management considerations. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:809843. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/809843>.
180. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000;39(2):121–5.
181. Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Suppl. 4):45–9.
- 182 Pompili M, Girardi P, Ruberto A, Tatarelli R. Suicide in the epilepsies: a meta-analytic investigation of 29 cohorts. *Epilepsy Behav* 2005;7(2):305–10.
- 183 Pompili M, Girardi P, Tatarelli R. Death from suicide versus mortality from epilepsy in the epilepsies: a meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2006;9(4):641–8.
184. Pugh MJ, Copeland LA, Zeber JE, Wang CP, Amuan ME, Mortensen EM, et al. Antiepileptic drug monotherapy exposure and suicide-related behavior in older veterans. *J Am Geriatr Soc* 2012;60(11):2042–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415>.
185. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia* 2009;50(8):1933–42
186. Ferrer P, Ballarín E, Sabaté M, Vidal X, Rottenkolber M, Amelio J, et al. Antiepileptic drugs and suicide: a systematic review of adverse effects. *Neuroepidemiology* 2014;42(2):107–20.
- 187 Biomarkers of epileptogenesis: psychiatric comorbidities (?). Kanner AM1, Mazarati A, Koepp M. *Neurotherapeutics*. 2014 Apr;11(2):358-72. doi: 10.1007/s13311-014-0271-4.
188. Structural and functional neuroimaging correlates of depression in temporal lobe epilepsy. Richardson EJ, Griffith HR, Martin RC, Paige AL, Stewart CC, Jones J, Hermann BP, Seidenberg M. *Epilepsy Behav*. 2007 Mar;10(2):242-9. Epub 2007 Jan 9.
189. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV. Porto Alegre: Artmed, 1995. BATISTA, Deyse (trad.).

190. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48(12):2336–44.
191. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;11:118–24.
192. GeneCards Human Gene Database. HMGA2 Gene <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HMGA2&keywords=hmg2>, (acesso em 10 de novembro de 2019)
193. GeneCards Human Gene Database. TESC Gene [acesso em 10 novembro 2019]. Disponível em: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TESC>
194. GeneCards Human Gene Database. DDR2 Gene <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=DDR2&keywords=ddr2> (acesso em 10 de novembro de 2019)
195. LGE Genômica e Expressão. Marcadores Genéticos. [acesso em 11 de nov 2019]. Disponível em: <https://www.lge.ibi.unicamp.br>
196. Burgess N, Maquire EA, O’Keefe J. The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory. *Neuron* 2002; 35: 625–641
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1957–1966.

203. 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.

204. Rs7294919 single nucleotide polymorphism on chromosome 12q24 is associated with late-onset Alzheimer's disease in Chinese Han Ma LL1, Or JR2, Zhang W2, Sun FR2, Yu JT3, Tan.

205. HMGA2, microRNAs, and stem cell aging. Hammond SM, Sharpless NE *Cell*. 2008 Dec 12; 135(6):1013-6.

206. Discoidin domain receptors: structural relations and functional implications. Vogel W *FASEB J*. 1999; 13 Suppl():S77-82.

207. Genomewide association analysis of hippocampal volume identifies enrichment of neurogenesis-related pathways. Horgusluoglu-Moloch E, Risacher SL, Crane PK5, Hibar D, Thompson PM6, Saykin AJ, Nho K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Sci Rep*. 2019 Oct 10;9(1):14498. doi: 10.1038/s41598-019-50507-3.

## 7. ARTIGO

### ***Impact of allele variants of HMGA2, TESC and DDR2 genes in temporal lobe epilepsy.***

Thaise Fellini Dal Moro <sup>a,b,c</sup>

Luiza Amaral Castro <sup>a,b</sup>

Marino Muxfeldt Bianchin <sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup>Posgraduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>b</sup>Basic Research and Advanced Investigations in Neurology, Experimental Research Centre, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>c</sup>Division of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

#### **Address Correspondence to:**

Marino M. Bianchin, [mmbianchin@hotmail.com](mailto: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**

**Introduction:** The new classification of epilepsy proposed by ILAE suggests genetic alterations as a possible cause of this disease. Studies such as the ENIGMA and CHARGE consortia have identified genetic polymorphisms associated with brain and hippocampal size and volume in healthy subjects. Hippocampal atrophy is known to be a cause of temporal lobe epilepsy and most of these patients have associated psychiatric symptoms. In this study, we investigated the impact of the rs7294919 intergenic variant associated with hippocampal volume and TESC gene expression levels; and intronic variants rs10784502 (HMGA2) and rs10494373 (DDR2), respectively associated with intracranial volume and total brain volume; in temporal lobe epilepsy and its association with psychiatric manifestations

**Methods:** A case-control association study evaluating 148 patients from the HCPA neurology outpatient clinic with temporal lobe epilepsy and 159 healthy controls from the HCPA blood bank. All patients had detailed medical variables analyzed and underwent the DSM-IV Structured Clinical Interview (SCID) for neuropsychiatric evaluation. All subjects were genotyped for rs7294919,

rs10784502 and rs10494373 variants using TaqMan® SNP genotyping assays in a real-time PCR system.

**Result:** In our study there were no significant differences in analyzes between epilepsy patients compared to controls in genotypic correlation. No statistical significance was found in the evaluation of epilepsy characteristics and genetic association. We identified statistical significance in patients with temporal lobe epilepsy in the association between the presence of the TT genotype of the rs7294919 intergenic variant and the female gender ( $p = 0.007$ ). The presence of the CC genotype of the rs10784502 polymorphism may be a risk factor for patients refractory to epileptic drugs ( $p = 0.049$ ; PR 1.68 (1.00 - 2.84)).

**Conclusion:** Our study found an association between the intergenic variant rs7294919 and gender, and between the HMGA2 gene polymorphism (rs10784502) and epilepsy control. If confirmed, our study may help elucidate the common variant genetic architecture of refractoriness in epilepsy. We were not able to find previous studies in the literature evaluating these genes in epilepsy. However, our findings may help to understand molecular mechanisms of epilepsy control.

**KEY WORDS:** rs7294919, HMGA2 (rs10784502), DDR2 (rs10494373), temporal lobe epilepsy, polymorphisms, neurogenetics, neuroimaging, mental disorders.

## INTRODUCTION

Epilepsy is a disease characterized by the spontaneous recurrence of unprovoked seizures. It affects about 1% to 3% of the population, and its prevalence is variable and significantly more common in developing countries [1]. The most common adult focal epilepsy is the temporal lobe, and its clinical expression consists of a set of signs and symptoms associated with neuropsychiatric disorders, both determined by reasons not fully elucidated yet [2-8].

Genetic expression plays a key role in the development of the disease, as well as in maintaining the symptoms. In recent studies, epilepsy was directly linked to specific genetic profiles, as suggested by the current classification of epilepsies, proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) [9]. The identification of genetic variants that increase the risk of an inherited disease may not only reveal the biological mechanisms responsible for the development of this disease, but may also help to identify appropriate drug or surgery treatments. Furthermore, the influence of genetic architecture in the human brain structures, and in epilepsy pleiotropy, may reveal shared mechanisms underlying cognition and neuropsychiatric disorders. There is growing evidences that genetic factors may influence the volume of the cerebral cortex and hippocampus and may have direct influence on certain diseases. [10-11].

The intergenic single-nucleotide polymorphism (SNP) rs7294919 was related with expression of the TESC gene, which encodes tescalcin, a protein



known to be involved in cell proliferation and differentiation during brain development [10]; and was associated with hippocampal volume in two genome-wide association studies [10, 12]. Besides, an imaging study found a reduction in the bilateral gray matter volumes in the hippocampus for the T allele of SNP rs7294919 [13]. Another study, conducted by Han and collaborators, implicated the C allele of the SNP rs7294919 as a risk allele for a hippocampal subfield volume reduction in major depressive disorder [14]. Considering that hippocampal volume reduction is the most consistent neuroanatomic finding in depressive disorder and epilepsy, it is likely that the SNP rs7294919 could be correlated with these two comorbidities. Also, Horgusluoglu-Moloch, et al 2019 found an association of rs117692586 polymorphism in TESC with memory scores; individuals with at least one copy of the smaller allele (T) of rs117692586 had lower memory performance compared to those without the minor allele (p value  $\leq 0.001$ ) [24].

The HMGA2 gene is located on chromosome 12q14.3, and encodes a DNA-binding protein that might be involved in gene regulation [23]. A genetic variant of this gene, the SNP rs10784502, has a strong association with intracranial volume [10]. This locus was also associated with intracranial volume throughout life, as shown by the strong replication in healthy elderly samples [10]

The DDR2 gene is a member of the receptor tyrosine kinase family, and is involved in cell growth and differentiation [15]. Stein et al found an association in the SNP rs10494373 of DDR2 gene with total brain volume [10]

Considering the presented aspects, the aim of this work is to study the clinical conditioned by allelic variability of the SNPs rs7294919, rs10784502 and

rs10494373 in patients with temporal lobe epilepsy and to correlate the polymorphisms with clinical history and psychiatric manifestations in these patients. Given their importance in the processes of brain development, neuroplasticity, rapid neurotransmission, and regulation of apoptosis, the results eventually obtained from this research may help to better understand epilepsies, in particular temporal lobe epilepsy and its associated comorbidities.

## **METHODS**

### **Patients**

This is an association study of 148 patients with temporal lobe epilepsy (TLE) of the Epilepsy Outpatient Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and 159 controls without epilepsy. Patients with TLE from our epilepsy clinic were invited to be submitted to a Structured Clinical Interview for DSM-IV and had a blood sample collected for DNA extraction. Patients were consecutively recruited. Inclusion criteria were based on the 2017 ILAE's electroclinical classification and epilepsy etiology (Commission on Classification Terminology of the International League Against Epilepsy, 2017). Patients with extratemporal epilepsies, mental retardation, and those with systemic diseases were excluded. All patients were submitted to interictal EEGs studies and some patients to neuroimaging with CT-scans or 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. All patients responded to the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID). Based on SCID results, patients with neuropsychiatric disorders

(psychosis, alcohol/drug abuse, anxiety disorder and mood disorder) were grouped, and the clinical manifestations of epilepsy were analyzed and correlated with genotyping findings. In order to avoid different ethnical groups, we included only Caucasian individuals in this study. Porto Alegre is the capital of Rio Grande do Sul State. The city has a population of 1,416,735, an area of 496.8 km<sup>2</sup> (IBGE Cities). Caucasian European immigrants (81.5%) compose a great part of the state population [25-28]. The Ethics Committee of our institution in accordance with the Declaration of Helsinki approved the study, and all subjects provided written informed consent to participate.

## **Genotyping**

DNA was isolated from peripheral leukocytes according to standard procedures (Miller et al., 1988) and quantified by UV spectrophotometry using a Thermo Scientific™ NanoDrop™ 8000 spectrophotometer. Subjects were genotyped for three SNPs: rs7294919, an intergenic variant; rs10784502 in the *HMG2* gene and rs10494373 in the *DDR2* gene. Genotyping was performed using predesigned TaqMan® SNP genotyping assays and TaqMan® Genotyping Master Mix and was carried out according to the manufacturer instructions in a QuantStudio 3 Real-Time PCR System (Applied Biosystems). SNPs information were obtained from the National Center for Biotechnology Information SNP database (available on the site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). The SNPs were chosen based on previously published studies showing that are important for

hippocampal formation, brain size and volume and might influence hippocampal related functioning.

### **Statistical analysis**

Quantitative variables were described by mean and standard deviation or median and interquartile range. Categorical variables were described by absolute and relative frequencies. To evaluate the association between genotypes and neuropsychiatric diseases, the univariate and multivariate De Poisson Regression model was applied. Results are expressed as mean (SD) or as prevalence ratio. The adopted significance level was 5% ( $p < 0.05$ ) and analyzes were performed using SPSS version 21.0.

### **RESULTS**

As show in [Table 1](#), for the SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 genotypes there were no differences in the analyses between patients with epilepsy compared to controls without epilepsy.

The demographic and clinical characteristics of the patients are presented in [Table 2](#). The patients' group ( $n = 148$ ) consisted of 95 (64.2%) females and 53 (35.8%) males with temporal lobe epilepsy. Mean age of patients were 54.0 (SD=12.4). In relation to neuropsychiatric disorders 94 (63.5%) have been identified: psychosis 15 (10.1%), alcohol/drugs abuse 9 (6.1), anxiety disorder 47 (31.8%) and mood disorder 66 (44.6%). Regarding the genotype distribution between genders, [Table 3](#) shows statistical significance in the association of

gender in intergenic variation rs7294919 in TLE patients, with 73 (76.8%) of females with TT genotype ( $p=0.007$ ).

The genotype distribution of the SNPs studied according to the presence or absence of all neuropsychiatric disorders in patients with TLE is summarized in [Table 4](#), and [Tables 5-13](#). We found that there was no significant association for any polymorphisms with psychiatric disorders in our study.

In the genotypic evaluation of the patients with controlled epilepsy and drug refractory we found statistical significance in the CC genotype of the rs10784502 (HMGA2 gene) with the control of epilepsy – PR 1.68 (1.00 – 2.84)  $p=0.049$  as show in [Table 14](#).

**Table 1 - Analysis of genotype distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 in epileptic patients and controls**

Genotype	Patients (epilepsy)	Controls (without epilepsy)	<i>p</i>
<b>rs10494373</b>			1.000
AA	126 (85.1%)	131 (85.6%)	
AC	22 (14.9%)	22 (14.4%)	
<b>rs7294919</b>			0.379
CT	46 (31.3%)	39 (26.0%)	
TT	101 (68,7%)	111 (74.0%)	
<b>rs10784502</b>			0.241
CT	62 (42.5%)	78 (51.7%)	
CC	36 (24.7%)	28 (18.5%)	
TT	48 (32.9%)	45 (29.8%)	

**Table 2 - Clinical and demographic characteristics of patients with temporal lobe epilepsy**

<b>Variables</b>	<b>All Patients (n=148)</b>
Age (years) – mean ± DP	54,0 ± 12,4
Age epilepsy onset (years) – mean ± DP	19,4 ± 14,9
Time of epilepsy (years) – mean ± DP	34,1 ± 14,9
Sex – n(%)	
Female	95 (64,2)
Male	53 (35,8)
Seizure control – n(%)	
Controlled	90 (60,8)
Drug refractory	58 (39,2)
EEG Interictal – n(%)	
Bilateral spikes	68 (45,9)
Unilateral spikes	80 (54,1)
MRI – n(%)	
Not permormed	49 (33,1)
Abnormal	69 (46,6)
Normal	30 (20,3)
Neuroimagem – n(%)	
Not performed	24 (16,3)
Abnormal	79 (53,4)
Normal	45 (30,4)
Number of antiepileptic drugs in use – n(%)	
Monotherapy	82 (55,4)
Polytherapy	66 (44,6)
PD Presence – n(%)	94 (63,5)
Psychosis	15 (10,1)
Alcohol/drugs	9 (6,1)
Anxiety disorder	47 (31,8)
Mood disorder	66 (44,6)

**Table 3 - Genotypic distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 between genders in patients with temporal lobe epilepsy**

<b>Genotype</b>	<b>All Patients</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>p</b>
<b>rs10494373</b>				0.855
AA	126 (85.1%)	46 (86.8%)	80 (84.2%)	
AC	22 (14.9%)	7 (13.2%)	15 (15.8%)	
<b>rs7294919</b>				<b>0.007</b>
CT	46 (31.3%)	24 (46.2%)	22 (23.2%)	
TT	101 (68.7%)	28 (53.8%)	73 (76.8%)	
<b>rs10784502</b>				0.308
CT	62 (42.5%)	24 (46.2%)	38 (40.4%)	
CC	36 (24.7%)	9 (17.3%)	27 (28.7%)	
TT	48 (32.9%)	19 (36.5%)	29 (30.9%)	

**Table 4 - Genotypic distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 in patients with epilepsy and MRI**

<b>Genotype</b>	<b>All Patients*</b>	<b>MRI normal</b>	<b>MRI alterada</b>	<b>PR (95% CI)</b>	<b>p</b>
<b>rs10494373</b>					
AA	83 (83.8%)	28 (33.7%)	55 (66.3%)	1.00	
AC	16 (16.2%)	2 (12.5%)	14 (87.5%)	1.32 (1.04 – 1.68)	0.024
<b>rs7294919</b>					
CT	30 (30.3%)	8 (26.7%)	22 (73.3%)	1.08 (0.82 – 1.41)	0.591
TT	69 (69.7%)	22 (31.9%)	47 (68.1%)	1.00	
<b>rs10784502</b>					
CT	40 (41.2%)	18 (45.0%)	22 (55.0%)	1.00	
CC	24 (24.7%)	3 (12.5%)	21 (87.5%)	1.59 (1.16 – 2.19)	0.004
TT	33 (34.0%)	9 (27.3%)	24 (72.7%)	1.32 (0.93 – 1.88)	0.117

\* In 49 patients no MRI was performed (33.1%)

**Table 5 - Genotypic distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 in patients with temporal epilepsy and EEG discharges**

Genotype	All Patients	Unilateral spikes	Bilateral spikes	PR (95% CI)*	p
<b>rs10494373</b>					
AA	126 (85,1%)	69 (54,8%)	57 (45,2%)	1,00	
AC	22 (14,9%)	11 (50,0%)	11 (50,0%)	1,11 (0,69 – 1,75)	0,670
<b>rs7294919</b>					
CT	46 (31,3%)	25 (54,3%)	21 (45,7%)	1,00	
TT	101 (68,7%)	54 (53,5%)	47 (46,5%)	1,02 (0,69 – 1,49)	0,921
<b>HMGA2</b>					
CT	62 (42,5%)	35 (56,5%)	27 (43,5%)	1,05 (0,65 – 1,69)	0,857
CC	36 (24,7%)	21 (58,3%)	15 (41,7%)	1,00	
TT	48 (32,9%)	23 (47,9%)	25 (52,1%)	1,25 (0,78 – 2,00)	0,354

\* considering bilateral discharges

**Table 6 - Genotypic distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 in patients with temporal epilepsy and aura**

Genótipo	All Patients	Aura absense	Aura presence	PR (95% CI)	p
<b>DDR2</b>					
AA	123 (84,8%)	61 (49,6%)	62 (50,4%)	1,00	
AC	22 (15,2%)	10 (45,5%)	12 (54,5%)	1,08 (0,71 – 1,65)	0,713
<b>TESC</b>					
CT	44 (30,6%)	28 (63,6%)	16 (36,4%)	1,00	
TT	100 (69,4%)	43 (43,0%)	57 (57,0%)	1,57 (1,02 – 2,40)	0,039
<b>HMGA2</b>					
CT	62 (43,4%)	28 (45,2%)	34 (54,8%)	1,33 (0,84 – 2,11)	0,223
CC	34 (23,8%)	20 (58,8%)	14 (41,2%)	1,00	
TT	47 (32,9%)	23 (48,9%)	24 (51,1%)	1,24 (0,76 – 2,02)	0,389



**Table 7 - Genotypic distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 in patients with temporal epilepsy and Age epilepsy onset and Time of epilepsy**

Genótipo	All Patients	Age epilepsy onset Mediana (P25-P75)	p	Time of epilepsy Mediana (P25-P75)	p
<b>DDR2</b>			0,605		0,216
AA	126 (85,1%)	16 (9 – 26,5)		36 (20 – 46)	
AC	22 (14,9%)	19 (8 – 29)		32,5 (19,5 – 38,5)	
<b>TESC</b>			0,425		0,671
CT	46 (31,3%)	16,5 (12 – 25)		35,5 (22,8 – 29,5)	
TT	101 (68,7%)	16 (7,5 – 30,5)		36 (18,5 – 46,5)	
<b>HMGA2</b>			0,533		0,082
CT	62 (42,5%)	14 (7 – 26)		36 (22,8 – 49,3)	
CC	36 (24,7%)	15,5 (9,3 – 23)		38,5 (23,3 – 48,3)	
TT	48 (32,9%)	18,5 (9 – 35,8)		32,5 (18 – 40,8)	

**Table 8- Genotypic distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 in patients with epilepsy and Drugs Monotherapy and Polytherapy**

Genotype	All Patients	Monotherapy	Polytherapy	PR (95% CI)	p
<b>rs10494373</b>					
AA	126 (85.1%)	67 (53.2%)	59 (46.8%)	1.47 (0.78 – 2.79)	0.236
AC	22 (14.9%)	15 (68.2%)	7 (31.8%)	1.00	
<b>rs7294919</b>					
CT	46 (31.3%)	26 (56.5%)	20 (43.5%)	1.00	
TT	101 (68.7%)	55 (54.5%)	46 (45.5%)	1.05 (0.71 – 1.55)	0.817
<b>rs10784502</b>					
CT	62 (42.5%)	33 (53.2%)	29 (46.8%)	1.18 (0.76 – 1.83)	0.456
CC	36 (24.7%)	20 (55.6%)	16 (44.4%)	1.12 (0.68 – 1.86)	0.653
TT	48 (32.9%)	29 (60.4%)	19 (39.6%)	1.00	

**Table 9 - Genotypic distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 in patients with epilepsy and absence or presence of all neuropsychiatric disorders (NPD)**

Genotype	All Patients	NPD absense	NPD presence	PR (95% CI)	p
<b>rs10494373</b>					
AA	126 (85,1%)	47 (37,3%)	79 (62,7%)	1,00	
AC	22 (14,9%)	7 (31,8%)	15 (68,2%)	1,09 (0,79 – 1,49)	0,603
<b>rs7294919</b>					
CT	46 (31,3%)	17 (37,0%)	29 (63,0%)	1,00	
TT	101 (68,7%)	37 (36,6%)	54 (63,4%)	1,01 (0,77 – 1,31)	0,970
<b>rs10784502</b>					
CT	62 (42,5%)	27 (43,5%)	35 (56,5%)	1,00	
CC	36 (24,7%)	10 (27,8%)	26 (72,2%)	1,28 (0,95 – 1,72)	0,105
TT	48 (32,9%)	16 (33,3%)	32 (66,7%)	1,18 (0,88 – 1,59)	0,217

**Table 10. Genotypic distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 in patients with epilepsy and absence or presence of psychosis (Pshyc)**

Genotype	All Patients	Pshyc absense	Pshyc presence	PR (95% CI)	p
<b>rs10494373</b>					
AA	126 (85,1%)	112 (88,9%)	14 (11,1%)	2,44 (0,34 – 17,7)	0,376
AC	22 (14,9%)	21 (95,5%)	1 (4,5%)	1,00	
<b>rs7294919</b>					
CT	46 (31,3%)	41 (89,1%)	5 (10,9%)	1,10 (0,39 – 3,03)	0,857
TT	101 (68,7%)	91 (90,1%)	10 (9,9%)	1,00	
<b>rs10784502</b>					
CT	62 (42,5%)	57 (91,9%)	5 (8,1%)	1,00	
CC	36 (24,7%)	44 (91,7%)	4 (8,3%)	1,03 (0,29 – 3,64)	0,959
TT	48 (32,9%)	31 (86,1%)	5 (13,9%)	1,72 (0,54 – 5,55)	0,362

**Table 11. Genotypic distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 in patients with epilepsy and absence or presence of Alcohol/Drugs)**

Genotype	All Patients	Alcohol/Drugs		PR (95% CI)	p
		absense	presence		
<b>rs10494373</b>					
AA	126 (85,1%)	120 (95,2%)	6 (4,8%)	1,00	
AC	22 (14,9%)	20 (90,9%)	2 (9,1%)	1,91 (0,41 – 8,86)	0,409
<b>rs7294919</b>					
CT	46 (31,3%)	41 (89,1%)	5 (10,9%)	3,66 (0,91 – 14,7)	0,067
TT	101 (68,7%)	98 (97,0%)	3 (3,0%)	1,00	
<b>rs10784502</b>					
CT	62 (42,5%)	57 (91,9%)	5 (8,1%)	2,90 (0,35 – 23,9)	0,322
CC	36 (24,7%)	36 (100)	0 (0,0%)*	1,00	
TT	48 (32,9%)	45 (93,8%)	3 (6,3%)	2,25 (0,24 – 20,7)	0,474

\* to calculate the prevalence ratio was estimated in one case of alcohol / drugs in this group (2,8%)

**Table 12. Genotypic distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 in patients with epilepsy and absence or presence of Anxiety Disorders (AD)**

Genótipo	All Patients	AD absense	AD presence	PR (95% CI)	p
<b>rs10494373</b>					
AA	126 (85,1%)	87 (69%)	39 (31%)	1,00	
AC	22 (14,9%)	14 (63,6%)	8 (36,4%)	1,18 (0,64 – 2,17)	0,605
<b>rs7294919</b>					
CT	46 (31,3%)	31 (67,4%)	15 (32,6%)	1,03 (0,62 – 1,71)	0,911
TT	101 (68,7%)	69 (68,3%)	32 (31,7%)	1,00	
<b>rs10784502</b>					
CT	62 (42,5%)	46 (74,2%)	16 (25,8%)	1,00	
CC	36 (24,7%)	22 (61,1%)	14 (38,9%)	1,51 (0,84 – 2,71)	0,172
TT	48 (32,9%)	31 (64,6%)	17 (35,4%)	1,37 (0,78 – 2,43)	0,276

**Table 13. Genotypic distribution of SNPs rs7294919, rs10784502 and rs10494373 in patients with epilepsy and absence or presence of Mood Disorders**

Genótipo	All Patients	Mood Disorder absense	Mood Disorder presence	PR (95% CI)	p
<b>rs10494373</b>					
AA	126 (85,1%)	73 (57,9%)	53 (42,1%)	1,00	
AC	22 (14,9%)	9 (40,9%)	13 (59,1%)	1,41 (0,94 – 2,10)	0,099
<b>rs7294919</b>					
CT	46 (31,3%)	28 (60,9%)	18 (39,1%)	1,00	
TT	101 (68,7%)	54 (53,5%)	47 (46,5%)	1,19 (0,78 – 1,80)	0,415
<b>rs10784502</b>					
CT	62 (42,5%)	39 (62,9%)	23 (37,1%)	1,00	
CC	36 (24,7%)	25 (52,1%)	23 (47,9%)	1,29 (0,83 – 2,00)	0,252
TT	48 (32,9%)	16 (44,4%)	20 (55,6%)	1,50 (0,97 – 2,32)	0,070

**Table 14 - Genotypic evaluation of rs7294919, rs10784502 and rs10494373 polymorphisms in patients with controlled epilepsy and drug refractory**

Genótipo	All Patients	Controlled	Drug refractory	PR (95% CI)	p
<b>rs10494373</b>					
AA	126 (85,1%)	80 (63,5%)	46 (36,5%)	1,00	
AC	22 (14,9%)	10 (45,5%)	12 (54,5%)	1,49 (0,96 – 2,33)	0,077
<b>rs7294919</b>					
CT	46 (31,3%)	27 (58,7%)	19 (41,3%)	1,07 (0,70 – 1,63)	0,755
TT	101 (68,7%)	62 (61,4%)	39 (38,6%)	1,00	
<b>rs10784502</b>					
CT	62 (42,5%)	39 (62,9%)	23 (37,1%)	1,19 (0,69 – 2,02)	0,526
CC	36 (24,7%)	17 (47,2%)	19 (52,8%)	1,69 (1,00 – 2,84)	<b>0,049</b>
TT	48 (32,9%)	33 (68,8%)	15 (31,3%)	1,00	

## DISCUSSION

In this study we investigated the influence of intergenic variant rs7294919 (*TESC*-regulator) and the polymorphisms rs10784502 (*HMGA2*) and rs10494373 (*DDR2*) on temporal lobe epilepsy and neuropsychiatric comorbidities. Despite the evidence in literature suggesting that the brain volume-related polymorphisms would also be related to neuropsychiatric disorders, especially mood disorder, this correlation was not observed in our study. In addition, no differences for age of epilepsy onset, familial history of epilepsy, presence of aura in patients, EEG or neuroimaging findings were found. However, we observed that TT genotype to the intergenic variant rs7294919 was linked with female gender in patients with epilepsy. Our finding might suggest a gender dependent effect of (*TESC*)-regulator polymorphism rs7294919 on development of epilepsy. A previous study had show that *TESC* expression was sexually dimorphic in the embryonic gonads of both mouse and chicken [16].

The rs7294919 polymorphism is known to be associated with transcription and control of the *TESC* gene [10]. The product of this gene, tescalcin, interacts directly with the Nap/Hp type 1 exchanger (NHE1), which is involved in cell proliferation, differentiation, application and organization of the cytoskeleton [17]. Tescalcin is a calcium binding protein with a strong expression in the telencephalic and mesencephalic vesicles during brain development. Hippocampal volume is highly hereditary and implicated in many neuropsychiatric disorders such as schizophrenia, bipolar disorder, major depression, and Alzheimer disease [18, 19]. As shown by another study conducted by Takamatsu G and collaborators, *TESC*

play an important role in the development of hippocampal neurons and may be involved in neurodegenerative brain diseases through epigenetic mechanisms [20]. Based on the involvement of hippocampal pathological atrophy of Alzheimer's disease, a case-control study investigated an association of rs7294919 with late-onset Alzheimer's disease and reported a significant association between them [21]. Increased number of risk allele rs7294919-T was associated with decreased hippocampal volume [10, 12] and correlated with depression. The TESC gene-regulating genetic variant (rs7294919) affects hippocampal subfield volumes and parahippocampal cingulum white matter integrity in major depressive disorder [14].

Regarding the rs10784502 (HMGA2) we found an association between the CC allele with epilepsy control. The HMGA2 gene functions as a transcriptional regulator, it encodes a protein that belongs to the family of proteins in the non-histonic chromosomal high mobility group (HMG). HMG proteins function as architectural factors and are essential components in enhancing the binding of the transcription factors to DNA. This protein contains structural DNA binding domains and can act as a transcriptional regulatory factor. It plays an important role in chromosomal condensation during the G2 / M meiotic transition of spermatocytes and also a role in postnatal myogenesis, is involved in satellite cell activation. The identification of deletion, amplification and rearrangement of this gene associated with myxoid liposarcoma suggests a role in adipogenesis and mesenchymal differentiation [23]. Stein et al found a strong association of this SNP rs10784502 with intracranial volume, and was identified as a significant SNP variant for regional brain volumes by Zhao et al., 2019 in a genome-wide association study (GWAS) and post-GWAS analyses of 101 brain volumetric phenotypes using the UK 5

Biobank (UKB) sample including 19,629 participants [22]. Importantly, this polymorphism occurs in a non-coding region (intron) and, therefore, the biological implication of this change is unknown. There are no other studies in the literature associating *HMGGA2* with epilepsy. Our finding is important and further studies are needed to characterize and deepen the relationship of brain volume already proven by Stein JL et al and epilepsy control.

We were unable to find any significant association between *DDR2* gene in rs10494373 with epilepsy, with epilepsy characteristics or the presence or not of psychiatric comorbidities in epilepsy. This gene encodes a member of the discoidin domain receptor subclass of the receptor protein tyrosine kinase family (RTKs). RTKs play a key role in communicating cells with their microenvironment. The encoded protein is a collagen-induced receptor that activates signal transduction pathways involved in cell adhesion, proliferation, and extracellular matrix remodeling. This protein is expressed in numerous cell types and may be involved in wound repair and regulating tumor growth and invasion. Mutations in this gene are the cause of shorthand meta epiphyseal spondylo dysplasia [15]. Receptor kinase is involved in cell growth and differentiation [10].

We are aware that our work has limitations. The 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. Another problem is the ethnicity variable in the Brazilian population that can be a bias in genetic studies. However, the population of the Rio

Grande do Sul State is mostly made up of European descendants of Caucasian origin.

In conclusion, our study found a relationship between the rs7294919 polymorphism and gender in epilepsy patients and correlated the rs10784502 (HMGA2) with seizure control. These might be interesting findings that need to be further studied.

1. Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3-4):216-223.
2. Pitkanen, A., Lukasiuk, K., 2009. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 14 (Suppl 1), 16–25.
3. Grabenstatter, H.L., Russek, S.J., Brooks-Kayal, A.R., 2012. Molecular pathways controlling inhibitory receptor expression. *Epilepsia* 53 (Suppl 9), 71–78.
4. Tatum 4th., W.O., 2012. Mesial temporal lobe epilepsy. *J. Clin. Neurophysiol.* 29 (5), 356–365.
5. Coan, A.C., Cendes, F., 2013. Understanding the spectrum of temporal lobe epilepsy: contributions for the development of individualized therapies. *Expert Rev. Neurother.* 13 (12), 1383–1394.
6. Dogini, D.B., Avansini, S.H., Vieira, A.S., Lopes-Cendes, I., 2013. MicroRNA regulation and dysregulation in epilepsy. *Front Cell Neuros.* 7, 172.



7. Engel Jr., J., Pitkänen, A., Loeb, J.A., Dudek, F.E., Bertram 3rd, E.H., Cole, A.J., Moshé, S.L., Wiebe, S., Jensen, F.E., Mody, I., Nehlig, A., Vezzani, A., 2013. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia* 4, 61–69.
8. Pitkanen, A., Engel, J.Jr., 2014. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics* 11, 231–241.
9. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):522–530. doi:10.1111/epi.13670)
10. Stein, J. L. et al. Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. *Nature genetics* 44, 552–561, <https://doi.org/10.1038/ng.2250> (2012).
11. Thompson, P. M. et al. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging Behav* 8, 153–182, <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9269-5> (2014).
12. Bis JC, et al. Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume. *Nat. Genet.* published online (15 April 2012; doi:10.1038/ng.2237) [PMC free article] [PubMed]
13. Dannlowski U, Grabe HJ, Wittfeld K, Klaus J, Konrad C, Grotegerd D, Redlich R, Suslow T, Opel N, Ohrmann P, Bauer J, Zwanzger P, Laeger I, Hohoff C, Arolt V, Heindel W, Deppe M, Domschke K, Hegenscheid K, Völzke H, Stacey D, Meyer Zu Schwabedissen H, Kugel H, Baune BT. Multimodal imaging of a tescalcin (TESC)-regulating polymorphism (rs7294919)-specific effects on hippocampal gray matter structure. *Mol*

- Psychiatry. 2015 Mar;20(3):398-404. doi: 10.1038/mp.2014.39. Epub 2014 Apr 29.
14. Han KM, Won E, Kang J, Choi S, Kim A, Lee MS, Tae WS, Ham BJ. TESC gene-regulating genetic variant (rs7294919) affects hippocampal subfield volumes and parahippocampal cingulum white matter integrity in major depressive disorder. *J Psychiatr Res.* 2017 Oct;93:20-29. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.05.010. Epub 2017 May 25.
  15. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/DDR2> , consulted November 10, 2019
  16. Expression and evolutionary conservation of the tescalcin gene during development Yong Bao , Quanah J. Hudson , Erasmo M. Perera , Leonardo Akan , Stuart A. Tobet , Craig A. Smith , Andrew H. Sinclair , Gary D. Berkovitz .
  17. 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.
  18. Ripke S, et al. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat. Genet.* 2011; 43:969–976. [PubMed: 21926974]
  19. Liu J, Numata S, Ikeda M, Watanabe Y, Zheng X, Luo X et al. Na evaluation of association between a novel hippocampal biology related SNP (rs7294919) and schizophrenia. *PLoS ONE* 2013;8(11):e80696
  20. Tescalcin is a potential target of class I histone deacetylase inhibitors in neurons. Takamatsu G1, Katagiri C2, Tomoyuki T3, Shimizu-Okabe C4,

Nakamura-Higa M3, Hayakawa T3, Wakabayashi S5, Kondo T6, Takayama C4, Matsushita M .

21. Rs7294919 single nucleotide polymorphism on chromosome 12q24 is associated with late-onset Alzheimer's disease in Chinese Han Ma LL1, Or JR2, Zhang W2, Sun FR2, Yu JT3, Tan.

22. GWAS of 19,629 individuals identifies novel genetic variants for regional 2 brain volumes and refines their genetic co-architecture with cognitive and 3 mental health traits 4 5 Running title: GWAS of 101 ROI volumes 6 Bingxin Zhao, M.S.1, Tianyou Luo, B.S.1 , Tengfei Li, Ph.D.2,3 , Yun Li, Ph.D.1,4,5 7 , Jingwen Zhang, Ph.D. 6 , Yue Shan, M.S.1, Xifeng Wang, B.S.1 , Liuqing Yang, M.S.7 , Fan Zhou, M.S.1 8 , Ziliang Zhu, B.S.1 , and Hongtu Zhu, Ph.D.\*1

23. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HMGA2#resources>. consulted November 10, 2019

24. Genomewide association analysis of hippocampal volume identifies enrichment of neurogenesis-related pathways. Horgusluoglu-Moloch E, Risacher SL Crane PK5, Hibar D, Thompson PM6, Saykin AJ, Nho K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Sci Rep. 2019 Oct 10;9(1):14498. doi: 10.1038/s41598-019-50507-3.

25. IBGE. IBGE - cidades @. Disponível em: < <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/rs/porto-alegre/pesquisa/23/25888?detalhes=true>>. Acesso em: 10 out. 2019

26. Schenkel LC, Bragatti JA, Becker JA, Torres CM, Martin KC, de Souza AC, Manfro GG, Leistner-Segal S, Bianchin MM. Serotonin gene polymorphisms

and psychiatry comorbidities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012 May;99(3):260-6.

27. Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, Martin KC, Souza AC, Hidalgo MP, Chaves ML, Bianchin MM. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy in a Southern Brazilian population. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011 Apr;69(2A):159-65. PubMed PMID: 21537552
28. Pena SD, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy Fde S, Kohlrausch F, Magno LA, Montenegro RC, Moraes MO, de Moraes ME, de Moraes MR, Ojopi EB, Perini JA, Racciopi C, Ribeiro-Dos-Santos AK, Rios-Santos F, Romano-Silva MA, Sortica VA, Suarez-Kurtz G. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS One.* 2011 Feb 16;6(2):e17063.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os aspectos apresentados, o objetivo específico deste projeto é estudar as conseqüências clínicas e estruturais condicionadas por variabilidades alélicas dos genes HMGA2 e DDR2 e do gene regulador de *TESC* em pacientes com EMT e correlacionar a ocorrência de polimorfismos nestes genes à manifestações psiquiátricas nestes pacientes. Dada a importância desses genes nos processos de desenvolvimento cerebral, de neuroplasticidade, de neurotransmissão rápida e de regulação de apoptose, os resultados obtidos com essa pesquisa poderão ajudar a entender melhor as epilepsias, em particular a EMT e as comorbidades a ela associadas.

Apesar de não encontrarmos correlação direta de associação entre esses polimorfismos , epilepsia de lobo temporal e doença psiquiátrica, a associação entre sexo e controle de epilepsia nos faz pensar que provavelmente o numero pequeno da amostra é um importante fator limitante que poderia alterar os resultados encontrados na correlação com outras características da epilepsia e e doença psiquiátrica.

## **9. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Depois dos maiores consórcios genéticos ( ENIGMA) E ( CHARGE) e outro alguns estudos associando tamanho e volume cerebral e hipocampal, nosso estudo é pioneiro na área da epilepsia e os polimorfismos avaliados neste trabalho. Os achados demonstrados reafirmam a importância de estudar associações genéticas que possam prever os sintomas acompanhantes da epilepsia e algumas manifestações psiquiátricas para que terapias medicamentosas e cirúrgicas possam ser adequadas e implementadas precocemente.