

GENOTIPIFICACIÓN DEL GEN DEL RECAPTADOR DE LA SEROTONINA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN LA EPILEPSIA MESIAL TEMPORAL CON ESCLEROSIS DEL HIPOCAMPO ¿PRONÓSTICO MOLECULAR?

MARCELO ANDRÉS KAUFFMAN^{1,2}, DAMIÁN CONSALVO³, DOLORES GONZALEZ MORÓN⁴, FLORENCIA AGUIRRE⁴, LUCIANA D'ALESSIO³, SILVIA KOCHEN³

¹Consultorio de Neurogenética. Centro de Epilepsia. Sección Epilepsia. División Neurología. Hospital Ramos Mejía. UBA. CONICET; ²Laboratorio de Neurogenética. Servicio de Neurología. Sanatorio V. Franchin; ³Centro de Epilepsia. Sección Epilepsia. División Neurología. Hospital Ramos Mejía. UBA. CONICET; ⁴Residencia de Neurología. División Neurología. Hospital Ramos Mejía.

Este trabajo ha sido galardonado con el premio Sociedad Neurológica Argentina, obtenido durante el XLIV Congreso Argentino de Neurología - Mar del Plata 2007

Resumen *Introducción y objetivos:* La Epilepsia Mesial Temporal con Esclerosis del Hipocampo (EMTEH) es refractaria al tratamiento farmacológico en aproximadamente un 75% de los casos. Factores genéticos podrían modificar el grado de respuesta al tratamiento farmacológico (TF). Evidencia reciente apoya el rol de la neurotransmisión serotoninérgica en la modulación de la epileptogénesis. Nuestro objetivo fue investigar la utilidad de la genotipificación del gen codificante del recaptador de serotonina (RS) como marcador de riesgo de farmacoresistencia en la EMTEH. *Material y métodos:* Desarrollamos un estudio de epidemiología molecular en una población de 111 pacientes con EMTEH. Se genotipificó un polimorfismo de número variable de elementos repetitivos en el intrón 2 del gen del RS (SLC6A4) mediante PCR. El efecto del polimorfismo en SLC6A4 en la farmacoresistencia y otras variables de severidad del síndrome se estableció mediante regresión logística multivariada. *Resultados:* Los sujetos homocigotas para el alelo 12 de SLC6A4 tienen un riesgo casi 3 veces mayor de ser refractarios al TF (OR 2,82 IC 95% 1,21 – 6,56; p=0.01) que los portadores del alelo 10 y presentan más frecuentemente generalización secundaria en sus crisis (OR 2,42 IC 95% 1,01 – 6,15; p=0.05). El valor predictivo positivo de refractariedad de la homocigosis para el alelo 12 fue de un 73,5% (IC 95% 58,9% - 85,1%). Conocer el genotipo al momento del diagnóstico varía las probabilidades que un paciente con EMTEH sea refractario al TF, entre un 33% y un 82%. *Conclusiones:* Variantes Genéticas en el gen codificante del RS aumentan el riesgo a desarrollar EMTEH refractaria al TF y modifican la expresión fenotípica de este síndrome.

Palabras clave: Serotonina, Gen, Epilepsia del Lobulo Temporal, Polimorfismo, Farmacogenética

Summary *Serotonin reuptake gene genotyping and response to treatment in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Molecular prognosis?* *Background and Aims:* About a 75% of the patients with a diagnosis of Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis (MTE-HS) are refractory to antiepileptic drug (AED) treatment. Genetic factors could be involved in the phenomenon of pharmacoresistance. Recent evidence supports the role of serotoninergic neurotransmission in epileptogenic modulatory mechanisms. The serotonin transporter gene (SLC6A4) exhibits a functional VNTR polymorphism in intron 2. Since, pharmacogenetic prediction of response is one possibility for improving the efficiency of AED treatment we performed a molecular epidemiology study in a population of MTE-HS patients in order to investigate the role of the VNTR intron 2 polymorphism in the prediction of AED treatment response. *Methods:* We included a population of 111 MTE-HS patients. The cohort was stratified according to individual response to AED. Subjects with optimal treatment having more than 2 seizures in the month were defined as refractory (n=67). A VNTR in the intron 2 of SLC6A4 gene was genotyped by means of a PCR- agarose electrophoresis assay. The effect of the genetic variant was estimated by logistic regression. *Results:* Subjects homozygotes for alleles with 12 repetitions are thrice more likely to be refractory (OR 2.82 CI 95% 1.21 – 6.56; LR $X^2=6$; p=0.0143; *pearson goodness of fit*, p=0.63). 29.5% of subjects responding to AED were homozygotes for allele 12, whereas 53.7% of refractory patients were homozygotes for this allele. In order to analyze SLC6A4 intron 2 VNTR genotyping as a potential predictive diagnostic tool of AED response, we estimate the specificity of the test (genotype 12/12 as positive test) in 70.5% (CI 95% 54.8% - 83.2%), the positive predictive value in 73.5% (CI 95% 58.9% - 85.1%) and the positive likelihood ratio in 1.82. Considering that in our population the pretest probability of refractoriness was of 60.4%, being able to know SLC6A4 intron 2 VNTR genotype at moment of diagnosis modify the odds (prediction) of response to AED a 33% to 82%. *Conclusion:* Genetic variation in SLC6A4 gene modifies the odds of response to AED treatment in MTE-HS patients.

Key words: Serotonin, Gene, Temporal Lobe Epilepsy, Polymorphism, Pharmacogenetics

Introducción

El síndrome de la Epilepsia Mesial Temporal con Esclerosis del Hipocampo (EMTEH) frecuentemente se comporta como fármaco-resistente^{1, 2}. Hasta un 75% de los pacientes con esta forma focal de epilepsia son candidatos a ser pasibles de un tratamiento quirúrgico de su patología en virtud de la falta de respuesta terapéutica a los diferentes medicamentos anti-comiciales utilizados³. Con el objetivo de identificar marcadores de buen pronóstico que permitan predecir que sujetos con EMTEH experimentarán buena respuesta al tratamiento farmacológico se han realizado diferentes estudios epidemiológicos^{4, 5}. Sin embargo, aunque se han identificados algunos marcadores clínicos de predicción de respuesta terapéutica, ninguno ha mostrado ser de utilidad aún.

La variabilidad interindividual exhibida en el grado de respuesta al tratamiento farmacológico podría depender de la compleja interrelación entre factores ambientales y genéticos⁶. La disciplina denominada farmacogenética tiene como objeto de estudio al rol que las influencias genéticas tienen sobre la eficacia y seguridad de un tratamiento farmacológico. Aunque los últimos años han mostrado avances de esta disciplina en la Epilepsia, todavía ningún factor genético capaz de predecir la respuesta terapéutica ha sido consistentemente identificado^{7, 8}.

Recientemente se ha acumulado evidencia que apoya el rol de la neurotransmisión serotoninérgica en la modulación de los mecanismos implicados en la epileptogénesis⁹. Compuestos que elevan los niveles extracelulares de serotonina son capaces de inhibir crisis comiciales focales y generalizadas inducidas experimentalmente¹⁰ y fármacos anti-convulsivantes, como el ácido valproico, aumentan las concentraciones extracelulares de serotonina¹¹. Además, estudios funcionales de neuroimágenes han mostrado una disminución en la neurotransmisión serotoninérgica en estructuras temporales mesiales de pacientes con EMTEH¹², apoyando el rol de este sistema en los mecanismos involucrados en la epileptogénesis de este síndrome. En el mismo sentido, Albano et al. demostraron que el tratamiento con el antidepresivo fluoxetina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) fue exitoso en el control de las crisis convulsivas de pacientes con epilepsias no lesionales¹³.

El recaptador de la serotonina es el principal factor de regulación de la neurotransmisión serotoninérgica. El gen codificante del recaptador de la serotonina (SLC6A4 o 5-HTT) exhibe un polimorfismo en el segundo intrón consistente en la presencia de 9, 10 o 12 repeticiones de un motivo de 17 pares de bases¹⁴. Este polimorfismo parecería tener funciones regulatorias en la transcripción de SLC6A4. Los alelos de 12 repeticiones regularían po-

sitivamente la transcripción génica resultando en una mayor transcripción del gen codificante del recaptador¹⁵. La variación alélica presente en el segundo intrón de SLC6A4 no sólo parece ser funcionalmente activa *in-vitro*, sino que además modificaría el grado de respuesta al tratamiento con inhibidores selectivos del recaptador de serotonina en la depresión y otros trastornos del ánimo¹⁶. En consecuencia, el gen SLC6A4 resulta un candidato biológicamente plausible de ser explorado en la investigación de los factores genéticos implicados en la respuesta al tratamiento farmacológico y en la epileptogénesis de la EMTEH.

Con el objetivo de identificar marcadores genéticos que influyeran el riesgo a desarrollar una EMTEH farmacoresistente investigamos la asociación entre las variantes alélicas del segundo intrón del gen codificante del recaptador de la serotonina en una población de pacientes con EMTEH. Secundariamente investigamos el rol modulador de este gen en la severidad de la presentación clínica del síndrome.

Pacientes y Métodos

Sujetos Participantes

El presente estudio incluyó 111 pacientes con diagnóstico de EMTEH consecutivamente atendidos en el Centro de Referencia en Epilepsia del Hospital Ramos Mejía de Buenos Aires, Argentina. Un consentimiento informado, aprobado previamente por la Comisión de bioética del Hospital Ramos Mejía, fue tomado a cada uno de ellos antes de su inclusión. El diagnóstico de EMTEH fue hecho en base a las características semiológicas clínicas de las crisis según lo relatado por el paciente o testigos, en base a los hallazgos electrofisiológicos (EEG de superficie en todos y VideoEEG en alguno de ellos) y en base a los hallazgos de las imágenes por Resonancia Magnética (IRM). Las IRM fueron realizadas de acuerdo a un protocolo de optimización para la detección de Esclerosis del Hipocampo (EH) que incluyó adquisición volumétrica, T2, FLAIR e IR coronales y axiales, paralelos y perpendiculares al eje mayor del hipocampo. Sólo aquellos pacientes que cumplían completamente el diagnóstico de EMTEH (clínica-EEG + IRM) fueron incluidos. Se recabaron las siguientes características: edad y sexo; respuesta al tratamiento farmacológico; antecedente de crisis comiciales con generalización secundaria frecuente; antecedente de haber presentado alguna vez estado de mal epiléptico y antecedente de crisis comiciales que frecuentemente se presentan agrupadas o en cluster. La variable respuesta al tratamiento farmacológico se utilizó para dividir al conjunto de los pacientes en dos grupos: respondedores y no respondedores. Se definió para esto como no respondedor a aquel sujeto que, pese a un tratamiento farmacológico de cumplimiento regular y que incluyera drogas clásicas y nuevas, continuara presentando más de 2 crisis al mes. Crisis comiciales con generalización frecuente es definida por la presencia de más de 6 crisis parciales complejas con generalización tónico-clónica secundaria por año. Crisis agrupadas o en cluster hace referencia a la presentación de más de 3 crisis parciales complejas en el mismo día.

Análisis Genético. Genotipificación del Polimorfismo en el intrón 2 de SLCA4

A todos los sujetos participantes se les extrajo 10 ml. de sangre venosa mediante venopuntura. Se purificó ADN genómico total mediante la utilización del kit *FLEXIGENE*, siguiendo las instrucciones del fabricante (Qiagen, Hilden, Germany).

Este ADN se diluyó en una solución compuesta por 20 mM Tris-HCL (pH 8,8), 50 mM KCL, 1,5 mM Cl_2Mg , dNTPs a 0,2 mM cada uno, 50 pM de cada primer y 1,2 U de Taq polimerasa en un volumen final de 40 μ l. Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se amplificó un fragmento flanqueante al elemento repetitivo en el intrón 2 de SLC6A4 bajo las siguientes condiciones de amplificación: 30 s a 95 °C, 45 s a 57 °C y 45 s a 72 °C por 35 ciclos. Se utilizó el siguiente par de primers: 5-GTC AGT ATC ACA GGC TGC GAG TAG y 5-TGT TCC TAG TCT TAC GCC AGT GAA. El producto de la amplificación se resolvió mediante una corrida electroforética en Agarosa al 2,5% y visualización mediante tinción con Bromuro de Etidio bajo luz ultravioleta. De esta forma, fue posible separar los fragmentos correspondientes a los alelos con 9, 10 y 12 repeticiones del bloque de 17 pares de bases polimórfico. (ver Figura 1) Debido a la baja frecuencia poblacional del alelo con 9 repeticiones, los pocos genotipos que lo incluyeron fueron incluidos en el análisis junto a los genotipos con 10 repeticiones.

Análisis Estadístico

El equilibrio de Hardy-Weinberg fue probado con test exacto en la población completa de pacientes. Para el análisis se definió un modelo de herencia recesivo para el alelo 12 (genotipo 12/12 vs. genotipos 12/10 y 10/10) según lo referido en la literatura¹⁴ para la funcionalidad de este polimorfismo. La asociación entre el polimorfismo investigado y el desarrollo de una epilepsia farmacoresistente, así como con los diferentes parámetros clínicos de severidad fue investigada mediante la prueba de razón de verosimilitud (*likelihood ratio test*) que comparó dos modelos de regresión logística ajustados por sexo y variables de severidad de la epilepsia o respuesta al tratamiento, según correspondiese (uno incluyendo al genotipo y el otro no incluyéndolo). *Odds Ratio* y sus intervalos de confianza fueron estimados a partir del mencionado modelo de regresión logística. Se estableció como nivel de significancia $p < 0,05$. Se utilizó como herramienta informática el paquete estadístico STATA versión 9.

Resultados

La distribución genotípica se ajusta al equilibrio de Hardy-Weinberg ($p = 0,67$). La distribución de los genotipos y las

frecuencias alélicas del polimorfismo del intrón 2 del gen codificante del recaptador de serotonina entre los distintos grupos de pacientes se resumen en las Tablas 1 y 2.

Los sujetos homocigotas para el alelo 12 tienen un riesgo aumentado en casi 3 veces de ser no respondedores al tratamiento farmacológico (OR 2,82 IC 95% 1,21 – 6,56; LR $X^2=6$; $p=0,0143$; bondad de ajuste de *pearson*, $p=0,63$). El genotipo 12/12 fue encontrado en el 29,5% de los pacientes respondedores al tratamiento farmacológico, mientras que fue observado en el 53,7 % de los pacientes no respondedores.

Debido a que el marcador genético investigado podría convertirse en una herramienta diagnóstica en la atención de los pacientes con EMTEH, se obtuvieron las siguientes estimaciones considerando a la genotipificación de SLC6A4 como una prueba diagnóstica y a la homocigosis para el alelo 12 como resultado positivo: en nuestra población la prevalencia de EMTEH no respondedora al tratamiento farmacológico fue de un 60,4% (IC 95% 50,6% - 69,5%), la sensibilidad de la prueba resultó ser de un 53,7% (IC 95% 41,1% - 66%), la especificidad resultó ser de un 70,5% (IC 95% 54,8% - 83,2%), el valor predictivo negativo de un 50% (IC 95% 37% - 63%) y el valor predictivo positivo de un 73,5% (IC 95% 58,9% - 85,1%). Otra forma de interpretar la utilidad de la prueba es analizar como cambian las probabilidades de que un paciente con EMTEH vaya a comportarse como no respondedor al tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico en función de su genotipo. Encontramos, entonces, que las posibilidades que ese paciente sea refractario sin conocer su genotipo son de 1,5 veces. En cambio, si este paciente es homocigota para el alelo 12 sus chances aumentan a 2,73 veces, mientras que si no es homocigota para el alelo 12 (es decir, es homocigota para el alelo 10 o heterocigota para los alelos 10 y 12) sus chances disminuyen a 0,98. En otras palabras, conocer el genotipo varía las probabilidades de un paciente con EMTEH de comportarse como refractario al tratamiento farmacológico al momento del diagnóstico, entre un 33% y un 82%.

También observamos que los sujetos homocigotas para el alelo 12 tienen un mayor riesgo de presentar crisis par-

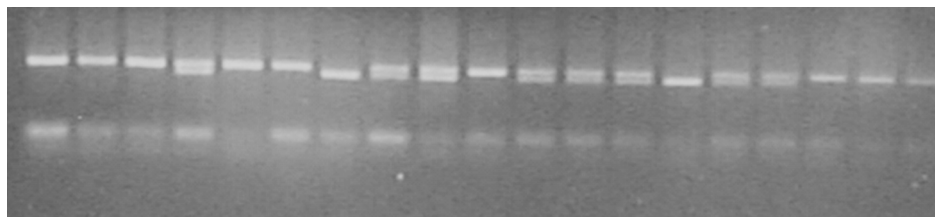


Fig. 1.– Corrida Electroforética en Agarosa al 2,5 % donde se observan sujetos con los distintos genotipos del polimorfismo investigado en el intrón 2 de SLCA4. En las calles 1, 2, 3, 5, 6, 10, 17, 18 y 19 se observan genotipos 12/12. En las calles 5, 8, 9, 11, 12, 13, 15 y 16 se observan genotipos 12/10. En las calles 7 y 14 se observan genotipos 10/10.

TABLA 1.– Distribución genotípica en el análisis estratificado por respuesta al tratamiento farmacológico

Genotipos	EMTEH R n=44 (%)	EMTEH NR n=67 (%)
12/12	13 (29,5)	36 (53,7)
12/10 10/10	31 (70,5)	31 (46,3)
OR (95% IC)*		2,82 (1,21– 6,56)
Valor P**		0,0143

EMTEH R Epilepsia Mesial Temporal con Esclerosis del Hipocampo Respondedora al tratamiento farmacológico

EMTEH NR Epilepsia Mesial Temporal con Esclerosis del Hipocampo No Respondedora al tratamiento farmacológico

*OR Odds Ratio Ajustado (12/12 vs 12/10 + 10/10)

**Prueba de likelihood ratio. Bondad de ajuste de Pearson, $p=0,63$.

TABLA 2.– Distribución genotípica en el análisis estratificado por generalización secundaria frecuente

Genotipos	EMTEH NG n=42 (%)*	EMTEH G n=63 (%)*
12/12	13 (30,9)	34 (53,9)
12/10 10/10	29 (69,1)	29 (46,1)
OR (95% IC)**		2,42 (1,01 – 6,15)
Valor P***		0,05

EMTEH NG Epilepsia Mesial Temporal con Esclerosis del Hipocampo con crisis poco frecuentemente generalizadas.

EMTEH G Epilepsia Mesial Temporal con Esclerosis del Hipocampo con crisis frecuentemente generalizadas.

* Se obtuvo información confiable sobre la frecuencia de generalización de las crisis en 105 pacientes.

**OR Odds Ratio Ajustado (12/12 vs 12/10 + 10/10)

***Prueba de likelihood ratio. Bondad de ajuste de Pearson, $p=0,59$.

ciales complejas con generalización secundaria (OR 2,42 IC 95% 1,01 – 6,15; LR $X^2=3,85$; $p=0,05$). El genotipo 12/12 fue encontrado en el 53,9% de los pacientes que referían frecuentes crisis parciales con generalización secundaria, mientras que fue observado en el 30,1% de los pacientes que negaban este antecedente.

En cambio, no encontramos asociación entre el polimorfismo investigado y la presentación de crisis parciales complejas en cluster ($p=0,92$) o con el antecedente positivo de haber padecido estado de mal epiléptico ($p=0,73$).

Discusión

Los hallazgos del presente trabajo permiten reconocer que variantes alélicas en el intrón 2 del gen codificante del recaptador de la serotonina podrían ser un factor de riesgo genético para el desarrollo de farmacoresistencia

en la EMTEH. Además, nuestras observaciones indican que la genotipificación de SLC6A4 podría ser una prueba de diagnóstico molecular de utilidad clínica en la atención de los pacientes con EMTEH. Finalmente, nuestros resultados constituyen una nueva evidencia a favor del rol que la neurotransmisión serotoninérgica tendría en la modulación de la epileptogenesis.

Es una observación habitual de la terapéutica en general y de la epilepsia en particular que exista heterogeneidad interindividual en el grado de respuesta observada ante los diferentes tratamientos indicados para cada patología⁶. En ocasiones, esta variabilidad puede ser explicada en términos de diferencias propias de la patología en cuestión⁴. Sin embargo, cuando este no es el caso, es aceptable considerar que factores genéticos puedan ser responsables de las diferencias observadas. Este concepto es la base de la farmacogenética, disciplina que busca identificar factores genéticos que permitan predecir el grado de respuesta individual a un tratamiento particular. Unos pocos estudios farmacogenéticos han intentado identificar marcadores que permitan predecir el desarrollo de farmacoresistencia en diferentes síndromes epilépticos. Sin dudas, el polimorfismo C3435T en el gen MDR1 ha sido el más estudiado^{7, 17-21}. Sin embargo, a pesar de algunos reportes que han indicado asociación entre este factor y el desarrollo de farmacoresistencia^{20, 21}, su rol todavía es controvertido y por lo tanto no aconsejado de ser utilizado en la clínica. Por otro lado, recientes trabajos han identificado variantes alélicas en el gen SCN1A como modificadoras de la respuesta terapéutica a la Carbamacepina y la Fenitoína^{22, 23}. Mientras otros autores han investigado el rol de polimorfismos en el complejo HLA-B y el riesgo de aparición de reacciones adversas cutáneas al tratamiento anti-comicial^{8, 24}. Hasta donde nosotros sabemos, nuestra observación del rol que las variantes alélicas de SLC6A4 tendrían en el desarrollo de farmacoresistencia en la EMTEH constituiría el primer reporte en la literatura.

Existen algunos potenciales predictores clínicos de desarrollo de farmacoresistencia en la epilepsia en general²⁵. Sin embargo, cuando se considera a la EMTEH en particular menor todavía es el número de predictores consistentemente identificados²⁶, tanto clínicos como para-clínicos. Considerando que el tratamiento indicado para los pacientes no respondedores al tratamiento farmacológico es el quirúrgico y que es aceptado que este no debería demorarse por la reiteración de intentos de tratamientos farmacológicos con varios esquemas medicamentosos, resultaría de gran utilidad poder contar con un marcador de predicción de utilidad al momento del diagnóstico del síndrome²⁷. Marcadores genéticos como el investigado en este trabajo podrían tener ese rol. Si uno considera a la genotipificación de SLC6A4 como una prueba diagnóstica de *farmacoresistencia* en la EMTEH y considera a la homocigosis para el alelo 12

como una prueba positiva para el diagnóstico de *EMTEH farmacoresistente* encuentra, que esta potencial herramienta de diagnóstico molecular posee un moderado valor predictivo positivo, que se traduce en un incremento del 80% en las chances que el paciente portador de este genotipo sea resistente al tratamiento medicamentoso de su *EMTEH*. Sin embargo, dada su baja sensibilidad, la negatividad de esta hipotética prueba diagnóstica posee un muy bajo valor predictivo negativo de *EMTEH farmacoresistente* como para descartar esta condición. Además, considerando que sólo aproximadamente el 50% de los sujetos identificados como no respondedores al tratamiento medicamentoso fueron homocigotas para el alelo 12, muy probablemente otros factores genéticos están implicados en el fenómeno de farmacoresistencia. En consecuencia, el diagnóstico molecular de esta condición probablemente necesite de la identificación simultánea de variantes alélicas en diferentes genes. De todos modos, el polimorfismo investigado sí podría ser de utilidad en la predicción del pronóstico terapéutico de los sujetos portadores de las dos copias del alelo de riesgo.

A diferencia de otros polimorfismos en genes candidatos investigados en la *EMTEH*²⁸, la variación genética analizada en el gen *SLC6A4* ha demostrado tener una repercusión funcional y no ser un mero marcador genético¹⁴. Los sujetos homocigotas para el alelo 12 tienen una mayor eficiencia transcripcional del gen *SLC6A4* que los sujetos portadores del alelo 10. Es decir, que estos sujetos tendrían una expresión de mayores niveles del recaptador de la serotonina en las sinapsis serotoninérgicas. Considerando que un aumento en los niveles de serotonina en el espacio sináptico podría tener un efecto anticonvulsivante⁹, podrían interpretarse funcionalmente nuestros resultados a la luz que los sujetos homocigotas para el alelo 12 tendrían mayores niveles de recaptación serotoninérgica y en consecuencia menores concentraciones de serotonina en el espacio sináptico favoreciendo un medio pro-convulsivante. Más aún, la observación de una mayor frecuencia de generalización secundaria en las crisis de los sujetos portadores del genotipo 12/12 está de acuerdo con este mecanismo funcional propuesto. En el mismo sentido, el probable efecto sinérgico de la inhibición farmacológica de la recaptación sináptica de la serotonina con el efecto de diferentes anti-convulsivantes brinda apoyo a este mismo mecanismo¹³.

Como toda observación hecha en el campo de la epidemiología molecular, es necesaria la replicación de nuestros hallazgos en poblaciones independientes. Además, la continuidad de esta línea de investigación permitirá el reconocimiento de otros factores genéticos implicados en la farmacoresistencia de la *EMTEH* que redundarán en la posibilidad de desarrollar herramientas diagnósticas/pronósticas de mayor precisión y utilidad en

la atención rutinaria de los sujetos afectados por este prevalente síndrome epiléptico.

En conclusión, hemos identificado un marcador de riesgo genético del desarrollo de farmacoresistencia en el síndrome de epilepsia parcial más prevalente en la población adulta que potencialmente puede ser de utilidad diagnóstica en la clínica y que brinda sustento a las observaciones del rol de la neurotransmisión serotoninérgica en la epileptogenesis.

Referencias

1. Sander JW, *Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review*. *Epilepsia* 1993; 34 (6): 1007-16.
2. Lee DH, Gao FQ, Rogers JM, Gulka I, Mackenzie IR, Parrent AG, et al., *MR in temporal lobe epilepsy: analysis with pathologic confirmation*. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19 (1): 19-27.
3. Consalvo D, Giobellina R, Silva W, Rugilo C, Saidon P, Schuster G, et al., *[Mesial temporal sclerosis syndrome in adult patients]*. *Medicina (B Aires)* 2000; 60 (2): 165-9.
4. Briellmann RS, Mark Wellard R, Masterton RA, Abbott DF, Berkovic SF, and Jackson GD, *Hippocampal sclerosis: MR prediction of seizure intractability*. *Epilepsia* 2007; 48 (2): 315-23.
5. Kim WJ, Park SC, Lee SJ, Lee JH, Kim JY, Lee BI, et al., *The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence for mesial temporal sclerosis*. *Epilepsia* 1999; 40 (3): 290-3.
6. Goldstein DB, Need AC, Singh R, and Sisodiya SM, *Potential genetic causes of heterogeneity of treatment effects*. *Am J Med* 2007; 120 (4 Suppl 1): S21-5.
7. Shahwan A, Murphy K, Doherty C, Cavalleri GL, Muckian C, Dicker P, et al., *The controversial association of ABCB1 polymorphisms in refractory epilepsy: an analysis of multiple SNPs in an Irish population*. *Epilepsy Res* 2007; 73 (2): 192-8.
8. Mann MW and Pons G, *Various pharmacogenetic aspects of antiepileptic drug therapy: a review*. *CNS Drugs* 2007; 21(2): 143-64.
9. Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, and Jakus R, *Serotonin and epilepsy*. *J Neurochem* 2007; 100 (4): 857-73.
10. Richman A and Heinrichs SC, *Seizure prophylaxis in an animal model of epilepsy by dietary fluoxetine supplementation*. *Epilepsy Res* 2007; 74 (1): 19-27.
11. Loscher W, *Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy*. *CNS Drugs* 2002; 16 (10): 669-94.
12. Theodore WH, Giovacchini G, Bonwetsch R, Bagic A, Reeves-Tyer P, Herscovitch P, et al., *The effect of antiepileptic drugs on 5-HT-receptor binding measured by positron emission tomography*. *Epilepsia* 2006; 47 (3): 499-503.
13. Albano C, Cupello A, Mainardi P, Scarrone S, and Favale E, *Successful treatment of epilepsy with serotonin reuptake inhibitors: proposed mechanism*. *Neurochem Res* 2006; 31 (4): 509-14.
14. Hranilovic D, Stefulj J, Schwab S, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Jernej B, et al., *Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression*. *Biol Psychiatry* 2004; 55 (11): 1090-4.
15. David SP, Murthy NV, Rabiner EA, Munafò MR,

- Johnstone EC, Jacob R, et al., *A functional genetic variation of the serotonin (5-HT) transporter affects 5-HT1A receptor binding in humans*. J Neurosci 2005; 25 (10): 2586-90.
16. Kim H, Lim SW, Kim S, Kim JW, Chang YH, Carroll BJ, et al., *Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in Koreans with late-life depression*. Jama 2006; 296 (13): 1609-18.
 17. Simon C, Stieger B, Kullak-Ublick GA, Fried M, Mueller S, Fritschy JM, et al., *Intestinal expression of cytochrome P450 enzymes and ABC transporters and carbamazepine and phenytoin disposition*. Acta Neurol Scand 2007; 115 (4): 232-42.
 18. Baars C, Loscher W, Leeb T, Becker A, and Potschka H, *Polymorphic variants of the multidrug resistance gene Mdr1a and response to antiepileptic drug treatment in the kindling model of epilepsy*. Eur J Pharmacol 2006; 550 (1-3): 54-61.
 19. Kim DW, Kim M, Lee SK, Kang R, and Lee SY, *Lack of association between C3435T nucleotide MDR1 genetic polymorphism and multidrug-resistant epilepsy*. Seizure 2006; 15 (5): 344-7.
 20. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, et al., *Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1*. N Engl J Med 2003; 348 (15): 1442-8.
 21. Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E, Gleiss A, Dal-Bianco A, Zimprich A, et al., *Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy*. Neurology 2004; 63 (6): 1087-9.
 22. Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, Cavalleri GL, Schorge S, Soranzo N, et al., *Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin*. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102 (15): 5507-12.
 23. Tate SK, Singh R, Hung CC, Tai JJ, Depondt C, Cavalleri GL, et al., *A common polymorphism in the SCN1A gene associates with phenytoin serum levels at maintenance dose*. Pharmacogenet Genomics 2006; 16 (10): 721-6.
 24. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, et al., *Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese*. Epilepsia 2007; 48 (5): 1015-8.
 25. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, and Brodie MJ, *Predictors of pharmacoresistant epilepsy*. Epilepsy Res 2007; 75 (2-3): 192-6.
 26. 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): 807-14.
 27. Yasuda CL, Tedeschi H, Oliveira EL, Ribas GC, Costa AL, Cardoso TA, et al., *Comparison of short-term outcome between surgical and clinical treatment in temporal lobe epilepsy: a prospective study*. Seizure 2006; 15 (1): 35-40.
 28. 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): 1204-10.