

癫痫的遗传学研究进展

周 阳 综述 施海峰 审校

摘要 癫痫是一种神经系统疾病,表现为脑细胞突然异常的过度放电,导致了脑功能失调。对癫痫双胞胎患者的研究表明,癫痫具有遗传性。通过连锁分析、关联分析及候选基因的位点扫描,越来越多的癫痫相关致病基因和染色体拷贝数变异位点被定位和克隆。综述了癫痫的遗传学研究进展,认为癫痫的遗传学研究成果可以更好地辅助于其临床诊断。

关键词 癫痫; 分子遗传; 离子通道; 神经递质

中图分类号 R 742.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)03-0406-05

癫痫是一种以身体痉挛为特征的慢性神经系统疾病,由于神经皮质细胞的异常放电而导致的阵发性行为,这种脑电图变化引起的症状包括从无明显临床发作行为到全身性的抽搐,且表现为不止一次的癫痫性发作,这种发作或是周期性或是无规律的。对癫痫双胞胎患者研究^[1]表明,同卵双胞胎患病一致率明显大于异卵双胞胎,癫痫遗传性 50% ~ 70%,可以增加一级亲属患病风险 2 ~ 4 倍。单独把遗传性癫痫归为一类,是由于近年来很多癫痫疾病的相关基因已经被定位克隆,包括神经元离子通道类(KCNQ2、KCNQ3、KCNT1、KCNA1、SCN1A、CAC-

NA1A 和 SCN2A 等)、神经递质受体类(CHR-NA4、CHRN2、GABRG2 和 GABRA1 等)、能量代谢类(mt-tRNA Lys 和 mt CSTB 等)和其他基因(如 LGI1)。癫痫疾病致病基因的研究进程,得益于近年来连锁分析、关联分析对癫痫疾病的家系和散发患者样本的研究,从而使大量的新生突变基因、人群易感性基因和基因拷贝数变化(copy number variation, CNV)被发现。现将癫痫的遗传学研究进展进行概述,认为癫痫的遗传学研究成果可以更好的辅助于临床诊断和帮助患者个体化用药治疗。

1 易感突变基因

1.1 离子通道类基因 离子通道是一种成孔膜蛋白,包括钠离子(Na^+)通道、钾离子(K^+)通道和钙离子(Ca^{2+})通道等,通过允许某种特定类型的离子依靠电化学梯度穿过该通道,帮助细胞建立和控制质膜间的微弱电压压差,化学物质或者基因突变失调会导致离子通道原本的正常功能受到干扰,导致包括癫痫疾病在内的许多种疾病,包括囊性纤维化、长 QT 症和自闭症等。现发现与癫痫发生相关的离子通道类基因有 Na^+ 通道、 K^+ 通道、 Ca^{2+} 通道和氯离子(Cl^-)通道等,其中以 Na^+ 和 K^+ 通道研究最多。

最早 Na^+ 通道基因突变被认为与全面性癫痫伴热性惊厥(GEFS+型癫痫)发生有重要联系。 Na^+ 通道由 1 个 α 亚基和 1 ~ 2 个 β 亚基组成, Na^+ 通道 α 亚基有 9 种($\text{Nav1.1} \sim \text{Nav1.9}$), β 亚基有 4 种($\beta 1 \sim \beta 4$), β 亚基 C121W 位点的突变通过破坏由 C121 形

2014-11-12 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:31301919、31271272); 江苏省自然科学基金(编号: BK20130506); 江苏省高校自然科学基金(编号: 13KJB18005)

作者单位: 江苏大学生命科学研究院, 镇江 212013

作者简介: 周 阳, 男, 博士, 助理研究员;

施海峰, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: shihf@ujs.edu.cn

2010, 11(22): 2114-6.

[16] 李晓燕. 中西医结合治疗妊娠恶阻 32 例[J]. 陕西中医, 2006, 27(10): 1189-90.

[17] 阎 凌, 刘瑞荣, 王素霞. 针刺疗法治疗妊娠剧吐疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(29): 3249.

[18] 齐红燕, 薛秀珍. 维生素 B1 治疗妊娠剧吐并发 Wernicke 脑病疗效观察[J]. 山东医药, 2009, 49(6): 52-3.

[19] 朱来宏. 维生素 B1 双侧内关穴注射联合静脉滴注抗生素治疗妊娠剧吐 40 例[J]. 山东医药, 2011, 51(14): 100.

[20] 张泽荣. 现代中西医结合治疗妊娠剧吐疗效观察[J]. 解剖与临床, 2005, 10(3): 237-8.

[21] 徐恒泽. 针灸学[M]. 人民卫生出版社, 2004: 242.

[22] 佟玉涛, 李庆芬. 干姜人参半夏汤治疗重症妊娠剧吐的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 2(29): 3702-3.

[23] Zechin R, Hammer T. Brief psychotherapy for hyperemesis gravidarum[J]. Am Fam Physician, 1982, 26(5): 179-81.

[24] 张宝星, 尹国武. 心理治疗应用于妊娠剧吐的临床观察[J]. 医师进修杂志, 2001, 4(24): 58-9.

[25] 盖筱莉, 王建敏, 邢思佳. 妊娠剧吐患者心理护理及家属行为干预效果研究[J]. 临床合理用药, 2011, 4(64): 112-3.

成的分子内二硫键,导致 $\beta 1$ 亚基失去对钠通道 Nav1.2 的调控作用,现在研究^[2]表明 β 亚基主要起调控钠离子内流速度的作用。后来研究陆续表明 Na^+ 通道的突变与癫痫发生相关。SCN1A 的 A1685D 位点突变与严重肌阵挛癫痫(severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI 或 Dravet 综合征)的发生相关,该突变位于 Nav1.1 的 IV 的 S5 跨膜区,通过破坏其通道或干扰通道特性而导致 Nav1.1 功能障碍,进而损伤 GABAergic 抑制系统,使大脑皮质过度兴奋,引起癫痫^[3]。SCN2A 的 R1312T 位点突变(带电荷的精氨酸突变成中性电荷的苏氨酸),该突变通过影响离子通道电压传感器的精氨酸残基发挥作用,精氨酸属于通道电压感应机制的一部分,精氨酸在膜电场移动,引起构象改变,使封闭的离子孔打开^[4]。SCN2A 的 Y1589C 位点的突变与良性家族性新生儿婴儿癫痫(benign familial neonatal-infantile seizures, BFNIS)发生相关,该突变影响 Nav1.2 的 D4/S2-S3 区域中一个高度保守的氨基酸,导致神经元过度兴奋,产生 BFNIS^[5]。

K^+ 通道蛋白突变在癫痫发生中同样有重要作用, K^+ 通道蛋白有 70 多个基因编码,是调节细胞膜电流变化的最大的离子通道蛋白族,因此很多疾病都与 K^+ 通道蛋白突变有关。如 K^+ 通道亚基 KCNQ1 上的 Y111C 和 R518X 位点突变与长 QT 症的发生有关^[6],该致病机制尚不清楚。而最早对一个澳大利亚人的良性家族性新生儿痉挛(benign familial neonatal convulsions, BFNC)患者研究显示 K^+ 通道 KCNQ2 亚基基因的 C 末端插入 5 bp,造成翻译的提前终止,最终使 KCNQ2 的蛋白缺失 300 个氨基酸,造成 BFNC。KCNQ2/3 可作为 K^+ 通道亚基来协同控制胞膜的静息电位,因此 KCNQ2 或 KCNQ3 通道蛋白的基因突变都容易使神经元产生过兴奋,导致癫痫等疾病^[7]。 K^+ 通道上的另一个亚基 KCNT1 上 Y796H 等位点的突变与常染色体显性遗传夜发性额叶癫痫(autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE)发生有关^[8],该基因编码一个 Na^+ 激活的 K^+ 亚基,在离子电导和发育信号通路中起作用。同期研究^[9]也表明 KCNT1 通道蛋白的 C 末端功能获得性突变 R409Q 和 A913T 会导致婴儿恶性迁移部分性发作癫痫(malignant migrating partial seizures of infancy, MMPSI),此两个突变可以模拟蛋白激酶 C 对 KCNT1 通道蛋白的 C 末端磷酸化的影响,激活离子通道,此外还影响 C 末端与胞质蛋白互作参与的发育信号传导。

其他与癫痫发生有重要关系的有 Ca^{2+} 通道和 Cl^- 通道等,如 Ca^{2+} 亚基 CACNA1A 的突变与 2 型周期性共济失调伴癫痫综合征(episodic ataxia type 2 with epilepsy, EA2 with E)发生有关^[10],该基因编码神经元 P/Q 型钙通道 $\alpha 1$ 亚型蛋白,基因突变导致转录后剪切或成熟前切断的异常,造成蛋白功能的丧失。亚基 CACNB4 突变与青少年肌阵挛性癫痫(autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy, JME)的发生有关,该基因编码一个电压依赖性钙通道复合体蛋白的 $\beta 4$ 亚基蛋白,该蛋白通过抑制 G 蛋白、增加峰值钙电流、控制 $\alpha 1$ 亚基膜定位和电压依赖性的激活和失活在 Ca^{2+} 通道中起重要作用。 Cl^- 亚基 CLCN2 基因突变与特发性全身性癫痫发生(idiopathic generalized epilepsy, IGE)有关,该基因有 3 个突变体(M200fsX231、del74-117 和 G715E)。M200fsX231 和 del74-117 引起 ClC-2 通道功能丧失,从而降低跨膜 Cl^- 梯度;G715E 改变电压依赖性孔道,因而导致膜去极化和兴奋^[11]。

1.2 神经递质受体类基因 神经递质可看作是神经元或其他细胞间传递信息的化学分子,主要包括乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、血清素和多巴胺等,神经递质传递的主要结构是突触。神经递质受体主要分布在突触后膜上,特异性的结合其配体。已知与癫痫发生相关的神经递质受体有乙酰胆碱受体亚基 CHRNA4、CHRNA2 和 GABA 受体的亚基 GABRG2、GABRA1 等。

乙酰胆碱主要存在于神经肌肉接头处,负责运动神经元与肌肉的联系,在大脑中也利用不同的受体广泛存在,包括烟碱和毒蕈碱的受体,乙酰胆碱是异五聚体组成,在大脑中主要以 $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ 形式存在,其中 CHRNA4($\alpha 4$)由跨膜 4 次的亚单位组成,最先对 ADNFLE 研究显示是由在第二次跨膜区的 S248F 位点和 776ins3 位点的突变造成。而最近研究^[12]表明在乙酰胆碱受体亚基 CHRFAM7A(CHRNA7 亚基部分重复的同种型)基因上 2 bp 的(c.497-498delTG; rs67158670)缺失会造成 IGE。虽然此机制并不清楚,有研究^[13]表明 CHRNA7 亚基参与了 β 淀粉样蛋白诱导的神经兴奋。

GABA 作为快速抑制突触的递质在大脑中广泛存在,一些镇静剂通过增强 GABA 起作用,GABA 受体的突变会造成神经无法受抑制,受体主要包括 GABRA1、GABRB3、GABRG2 和 GABRD。已有研究^[14]表明 GABA 受体亚基 GABRG2 基因的突变会造成 SMEI 和伴热性癫痫 3 型(generalized epilepsy

with febrile seizures plus3, GEFS + 3) 等。GABRG2 基因热点突变有 7 种,其中 W390X、Q351X 突变位于 3、4 结构域之间的细胞内环,在翻译时过早的引入终止密码子,使成熟的 GABA 受体蛋白失去第四跨膜区,这种截短的 GABA 受体使细胞表面的受体密度下降,与 GABA 的结合下降,从而减弱对神经元兴奋性的抑制,增加突触对兴奋性传入的反应^[15]。亚基 GABRA1 的 A322D 位点突变会造成 JME,该突变导致 GABAA 受体功能严重受损,包括降低表面表达,减少 GABA 敏感性,加速失活。这些分子缺陷减少和缩短抑制性突触后电流(inhibitory postsynaptic current, IPSC),诱导突触后膜的过度兴奋,导致癫痫产生。

其他突触相关蛋白如突触融合蛋白结合蛋白 1(syntaxin binding protein 1, STXBP1) 基因 A251T 位点的突变,近来研究^[16]表明与癫痫性脑病发生相关,STXBP1 蛋白通过调控突触融合蛋白(一种跨膜附着型蛋白受体),在突触囊泡循环、神经元钙依赖的神经递质释放过程中起作用。

1.3 能量代谢和其他类基因 主要包括参与能量代谢的线粒体相关基因,如 mt-tRNA Lys 基因 A8344G 位点的突变使不能正确形成辅酶 1 和细胞色素氧化酶,破坏氧化磷酸化过程,使突触中突触小泡不能正确运输,造成肌阵挛样发作伴破碎红纤维(myoclonic epilepsy with ragged red fibers, MERRF)。另外一个能量代谢相关基因半胱氨酸蛋白酶抑制剂 B(cystatin B, CSTB) 的突变导致进行性肌阵挛(progressive myoclonus epilepsy of Unverricht-Lundborg type, EPM1)^[17],在 CSTB 敲除的小鼠模型中也有验证^[18]。

其他一些基因突变被发现,但与癫痫发生的作用并不清楚,如第一个发现的不与离子通道相关的基因亮氨酸胶质瘤失活基因 1(leucine-rich glioma inactivated gene 1, LGI1),是神经胶质瘤抑制性的,其突变会推动神经胶质瘤的生长,引起一种罕见的合并听觉症状的常染色体显性遗传颞叶癫痫(autosomal dominant partial epilepsy with auditory features, ADPEAF),表现为患者会有听觉或其他感觉先兆^[19]。

2 新生突变在癫痫发生中的作用

新生突变在每一代中的发生率为 $7.6 \times 10^{-9} \sim 2.2 \times 10^{-8}$,随着高通量测序技术在疾病研究中的运用,新生突变在复杂疾病中扮演的角色越来越被重

视,特别在神经系统疾病的散发人群中^[20]。近来对癫痫性脑病、自闭症、智力低下和精神分裂症等神经发育障碍类疾病的研究^[21]表明新生突变可能在癫痫的发生中起着重要作用。新生突变最早在离子通道相关的基因的突变中被发现,通过传统的定向克隆和候选基因筛选,对 GEFS + 家系的研究显示 SCN1B 和 SCN1A 的突变与癫痫发生相关,而之后 SCN1A 的新生突变在 Dravet 综合征(又称婴儿严重肌阵挛性癫痫)中被发现。对 800 多例 Dravet 综合征患者的研究^[22]中显示 70% ~ 80% 的患者是由于 SCN1A 突变引起,而其中的 SCN1A 突变有 90% 是新生突变,说明即使在无家族史的家庭,新生突变也有较高患病风险。新生突变除已经发现的发生在 SCN1A 基因外,STXBP1、PCDH19、CDKL5、ARX、CHD2 和 SYNGAP1 等基因上都有发现,而不同癫痫症状的基因突变并不发生在特定基因上,说明了癫痫疾病具有很大的异质性。

新生突变的起源的研究,对理解癫痫的发生机制和临床咨询具有重要意义。近来研究^[23]表明来自父亲生殖细胞的新生突变要远远多于来自母亲生殖细胞的新生突变,这在癫痫和自闭症等新生突变有重要作用的疾病中都有发现,被认为是父亲生殖细胞分裂次数远远多于来自母亲的生殖细胞,增加了新生突变的发生概率。在对新生突变发生的时间研究^[24]中,对比了表型相同和不不同的 Dravet 综合征双胞胎患者及其父母的皮肤成纤维细胞、淋巴细胞和口腔细胞等各种组织细胞的突变情况,表明致病的 SCN1A 突变主要发生在前胚胎期,同时根据体细胞嵌合检测研究者认为新生突变可以发生在胚胎期到成年期任何一阶段。而 Redon et al^[25]对散发脑畸形综合征(megalencephaly-capillary malformation, MCAP 和 megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus, MPPH)的研究中表明体细胞的嵌合现象只能在脑或神经外胚层组织中检测到,这给只依赖于外周血做临床检测的技术提供了新的思路。

3 CNV 的发现

基因拷贝数变异在基因组内广泛存在,定义为大小为 Kb ~ Mb 的基因拷贝数变化,影响到基因组内 12% 的区域,近年来 CNV 在疾病特别是在癫痫、自闭症和智力低下等神经系统疾病中的作用越来越受重视。安格曼综合征(Angelman syndrome, AS)表现有癫痫症状,最早由英国儿科医生 Harry An-

gelman 在 1965 年记录描述, AS 与来自母源的 15q11~13 区域的缺失有关, UBE3A 是该区域的致病功能基因, 而这个区域的父源缺失会引起普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome, PW)。Helbig et al^[26] 最早确定了特发性全身性癫痫的致病 CNV 的易感区域 15q13.3, 根据已有研究^[27] 得出 0.2%~0.3% 的智力低下和癫痫综合征由此区域 CNV 的缺失造成, 用不同检测方法对欧洲裔特发性全身性癫痫患者的研究^[28] 表明致病 CNV 都在 15q13~14 区域, 同样 15q13.3 区域的缺失在 1 223 例全身性特发性癫痫患者中的 12 例(0.98%) 中被检测到, 而在 3 699 例对照人群中都没有检测到, 但此区域的重复却在 23 例对照中检测到(23/3 699)^[29]。在 3 个独立研究报告^[30] 中又表明 16p13.11 区域的 CNV 与癫痫综合征的发生有重要联系, 这 3 个研究包括来自欧洲和北美的 5 563 例患者和 6 814 例正常对照, 在其中的 34 例患者中检测到此区域的 CNV, 而 15q11.2 区域与自闭症发生的关系在以上 3 个研究中也检测到。一些罕见位点的 CNV 在癫痫综合征的患者中也被检测到, 其中包括含有癫痫易感基因 SCN2A 和 SCN3A 的 2q24.3 区域^[31] 和临床意义未明的 19p13.2^[32] 和 7q21^[29, 32] 等, 这部分 CNV 约占癫痫患者的 8%^[33]。癫痫致病基因分布模式见图 1。

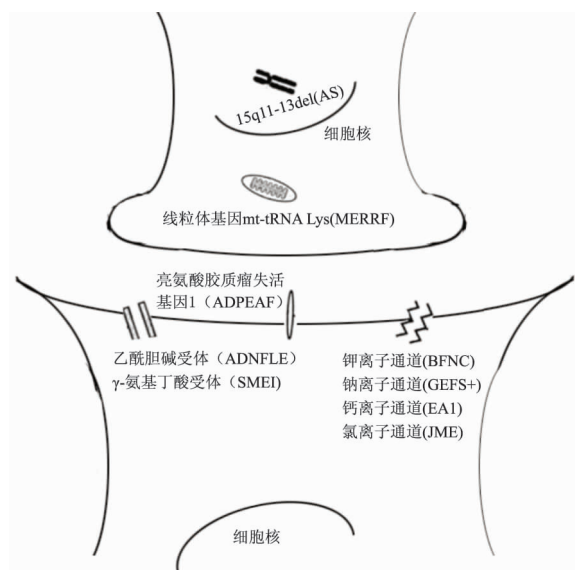


图1 癫痫致病基因分布模式图

随着 CNV 检测手段的不断发展, 特别是高通量测序技术在 CNV 检测中的应用, 致病性 CNV 的大小和断裂点的精确度不断提高, CNV 相关数据 DE-

CIPHER(database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using ensembl resources)、DGV(database of genomic variants) 和 ECARUCA(european cytogeneticists association register of unbalanced chromosome aberrations) 等不断完善, CNV 与癫痫疾病的关系的研究越来越方便。但对于罕见但临床上可识别的 CNVs(如 2q24.3) 和临床意义未明的 CNV(如 19p13.2), 由于 CNV 在基因组上的可变性非常大, 在判断 CNV 临床的致病性上就遇到了困难。

染色体的拷贝数变异和基因点突变都会造成癫痫, 其中致病基因主要包括离子通道类基因、递质受体类基因、能量代谢类基因和其他类型基因。其中 K^+ 和 Na^+ 通道蛋白基因突变分别主要参与 BFNC 和 GEFS+ 类型癫痫, Ca^{2+} 和 Cl^- 通道蛋白基因突变分别主要参与 JME 和 EA1 类型癫痫; 乙酰胆碱受体蛋白基因突变和 GABA 受体突变主要分别参与 ADNFLE 和 AME1 类型癫痫; 能量代谢基因 mt-tRNA Lys 突变导致 MEAAF 类型癫痫; 而 LGI1 的突变是引起 ADPEAF 类型癫痫的原因。虽然这样分类, 但是突变基因与癫痫的亚型之间并不是完全独立相关的, 它们在不同的患者和其它作用因素下都会有交叉。而染色体的拷贝数变异例如母源的 15q11~13 区域的缺失可以导致 AS。

4 结语与展望

随着越来越多的癫痫相关基因被鉴定, 对癫痫疾病的遗传基础有更深入的了解, 使遗传咨询能够提供更多的信息给癫痫患者的个体化诊断治疗, 患者的复发风险预测和患者家庭成员的患病风险预测。随着基因测序成本的下降和平台的成熟, 癫痫的单基因检测将来会被更准确、全面的全基因组或目标区域捕获测序平台代替, 更全面的发现癫痫患者的突变基因。由于不同癫痫患者的发病机制异质性很大, 给癫痫突变基因的发现也带来了很大的困难, 是否能够找到癫痫发病共同的作用通路或机制, 还需要进一步研究。

参考文献

- [1] Helbig I, Scheffer I E, Mulley J C, et al. Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(3): 231-45.
- [2] Kaufmann S G, Westenbroek R E, Maass A H, et al. Distribution and function of sodium channel subtypes in human atrial myocardium[J]. J Mol Cell Cardiol, 2013, 61: 133-41.
- [3] Sugiura Y, Ogiwara I, Hoshi A, et al. Different degrees of loss of

- function between GEFS + and SMEI Nav 1.1 missense mutants at the same residue induced by rescuable folding defects[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(6): e111–4.
- [4] Lossin C, Shi X, Rogawski M A, et al. Compromised function in the Na(v) 1.2 Dravet syndrome mutation R1312T[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 47(3): 378–84.
- [5] Lauxmann S, Boutry-Kryza N, Rivier C, et al. An SCN2A mutation in a family with infantile seizures from Madagascar reveals an increased subthreshold Na(+) current[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(9): e117–21.
- [6] Diamant U B, Vahedi F, Winbo A, et al. Electrophysiological phenotype in the LQTS mutations Y111C and R518X in the KCNQ1 gene[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2013, 115(10): 1423–32.
- [7] Choveau F S, Hernandez C C, Bierbower S M, et al. Pore determinants of KCNQ3 K⁺ current expression[J]. *Biophys J*, 2012, 102(11): 2489–98.
- [8] Heron S E, Smith K R, Bahlo M, et al. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(11): 1188–90.
- [9] Barcia G, Fleming M R, Deligniere A, et al. De novo gain-of-function KCNT1 channel mutations cause malignant migrating partial seizures of infancy[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(11): 1255–9.
- [10] Baloh R W. Episodic ataxias 1 and 2 [J]. *Handb Clin Neurol*, 2012, 103: 595–602.
- [11] Layouni S, Salzmann A, Guipponi M, et al. Genetic linkage study of an autosomal recessive form of juvenile myoclonic epilepsy in a consanguineous Tunisian family [J]. *Epilepsy Res*, 2010, 90(1–2): 33–8.
- [12] Rozycka A, Dorszewska J, Steinborn B, et al. Association study of the 2-bp deletion polymorphism in exon 6 of the CHRFAM7A gene with idiopathic generalized epilepsy [J]. *DNA Cell Biol*, 2013, 32(11): 640–7.
- [13] Liu Q, Xie X, Lukas R J, et al. A novel nicotinic mechanism underlies beta-amyloid-induced neuronal hyperexcitation[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(17): 7253–63.
- [14] Arlier Z, Bayri Y, Kolb L E, et al. Four novel SCN1A mutations in Turkish patients with severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI) [J]. *J Child Neurol*, 2010, 25(10): 1265–8.
- [15] Kang J Q, Shen W, Macdonald R L. Why does fever trigger febrile seizures? GABA_A receptor gamma2 subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature-dependent trafficking deficiencies [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(9): 2590–7.
- [16] Romaniello R, Zucca C, Tenderini E, et al. A novel mutation in STXBPI gene in a child with epileptic encephalopathy and an atypical electroclinical pattern[J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(2): 249–53.
- [17] Koskenkorva P, Hypponen J, Aikia M, et al. Severe phenotype in Unverricht-Lundborg disease (EPM1) patients compound heterozygous for the dodecamer repeat expansion and the c. 202C > T mutation in the CSTB gene[J]. *Neurodegener Dis*, 2011, 8(6): 515–22.
- [18] Tegelberg S, Kopra O, Joensuu T, et al. Early microglial activation precedes neuronal loss in the brain of the Cstb^{-/-} mouse model of progressive myoclonus epilepsy, EPM1 [J]. *J Neuro-pathol Exp Neurol*, 2012, 71(1): 40–53.
- [19] Ho Y Y, Ionita-Laza I, Ottman R. Domain-dependent clustering and genotype-phenotype analysis of LGII mutations in ADPEAF [J]. *Neurology*, 2012, 78(8): 563–8.
- [20] Tsuji S. The neurogenomics view of neurological diseases[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(6): 689–94.
- [21] Epi K C, Epilepsy Phenome/Genome P, Allen A S, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies [J]. *Nature*, 2013, 501(7466): 217–21.
- [22] Hamdan F F, Piton A, Gauthier J, et al. De novo STXBPI mutations in mental retardation and nonsyndromic epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(6): 748–53.
- [23] Vadlamudi L, Dibbens L M, Lawrence K M, et al. Timing of de novo mutagenesis—a twin study of sodium-channel mutations[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(14): 1335–40.
- [24] Riviere J B, Mirzaa G M, O'Roak B J, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(8): 934–40.
- [25] Redon R, Ishikawa S, Fitch K R, et al. Global variation in copy number in the human genome [J]. *Nature*, 2006, 444(7118): 444–54.
- [26] Sharp A J, Mefford H C, Li K, et al. A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(3): 322–8.
- [27] Sander T, Schulz H, Saar K, et al. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies [J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(10): 1465–72.
- [28] Helbig I, Mefford H C, Sharp A J, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(2): 160–2.
- [29] Heinzen E L, Radtke R A, Urban T J, et al. Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes [J]. *Am J Hum Genet*, 2010, 86(5): 707–18.
- [30] Bartnik M, Chun-Hui Tsai A, Xia Z, et al. Disruption of the SCN2A and SCN3A genes in a patient with mental retardation, neurobehavioral and psychiatric abnormalities, and a history of infantile seizures [J]. *Clin Genet*, 2011, 80(2): 191–5.
- [31] Bassuk A G, Geraghty E, Wu S, et al. Deletions of 16p11.2 and 19p13.2 in a family with intellectual disability and generalized epilepsy [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A(7): 1722–5.
- [32] Mefford H C, Yendle S C, Hsu C, et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies [J]. *Ann Neurol*, 2011, 70(6): 974–85.
- [33] Lemke J R, Riesch E, Scheurenbrand T, et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(8): 1387–98.