

Year (Yıl) : 2019
Volume (Cilt) : 6
Issue Number (Sayı) : 1
Doi : 10.5455/JNBS.1530181585

Received/Geliş 28.06.2018
Accepted/Kabul 12.08.2018
JNBS, 2019, 6(1):49-53

Hilal Doğanüneş: <https://orcid.org/0000-0002-2564-2419>
Belkis Atasever Arslan: <https://orcid.org/0000-0001-5827-8484>

DRAVET SENDROMUNDA SCN1A GENİ MUTASYONLARININ, HIPOKAMPAL NA V 1.1 SODYUM KANALLARI ÜZERİNE ETKİSİ

IMPACT OF SCN1A GENE MUTATIONS ON HIPPOCAMPAL NAV1.1 SODIUM CHANNELS IN DRAVET SYNDROME

Hilal Doğanüneş¹, Belkis Atasever Arslan^{1*}

Öz

Voltaj kapılı sodyum kanalları, nöronlar gibi uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyelini oluşturan temel birimlerdir ve bu kanallar tipik olarak kanalın daha büyük merkezi gözeneklerini oluşturan bir alfa-alt biriminden, kanal fonksiyonlarını düzenleyen iki daha küçük yardımcı-alt-biriminden oluşan entegre olmuş zar proteinleridir. Nöronal voltaj kapılı sodyum iyonu kanalı tip 1 (NaV1.1) α-alt birimini kodlayan SCN1A genindeki genetik değişimler, Dravet sendromunda görülmektedir. Dravet sendromu, geleneksel tedavilerde sıklıkla dirençli olan çoklu nöbet tiplerine sahip epileptik ensefalopatidir. Epilepsiyle alakalı genler arasında SCN1A belki de en fazla sayıda hastalıkla ilişkili allellere sahip olduğu bilinmektedir. Dravet Sendromu mutasyonlarının birincil etkisinin GABAerjik inhibitör nöronların aktivitesini azaltması olduğu düşünülmektedir. İnhibitör devrenin azalan aktivitesi, Dravet Sendromu hastalarında nöbet oluşumuna katkıda bulunan önemli bir faktör olabilir ve SCN1A mutasyonlarının genel bir sonucu olabilir.

Anahtar Kelimeler: dravet sendromu; Na V 1.1; SCN1A; GABAerjik inhibitör nöronlar

Abstract

Voltage gated sodium channels are the basic units of action potential in excitable cells such as neurons and these channels are typically integrated membrane proteins consisting of two smaller auxiliary subunits that regulate channel functions and from an alpha-subunit that comprise the larger central pores of the channel. Genetic changes in the SCN1A gene encoding the neuronal voltage-gated sodium ion channel type 1 (Na V 1.1) α-subunit are seen in Dravet syndrome. Dravet syndrome is an epileptic encephalopathy with multiple types of seizures that are often resistant to conventional therapies. Among genes related to epilepsy, SCN1A is known to have perhaps the largest number of alleles associated with the disease. The primary effect of Dravet Syndrome mutations is thought to be to reduce the activity of GABAergic inhibitor neurons. Decreased activity of the inhibitor cycle may be an important contributing factor to seizure formation in Dravet Syndrome patients and may be a general consequence of SCN1A mutations.

Keywords: dravet syndrome; Na V 1.1; SCN1A; GABAergic inhibitor neurons

¹Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

*Sorumlu Yazar: Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Üsküdar Üniversitesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye. E-mail: belkisatasever.arslan@uskudar.edu.tr Telefon: +90.216 400 22 22, Fax: +90 216 474 12 56

1. Giriş

Dravet sendromu; infantlarda şiddetli miyoklonik epilepsi (SMEI) olarak da adlandırılan çocukluk çağında başlayan epileptik bir ensefalopatidir (Dravet, 1978). Bu sendromda görülen miyoklonik atımların önemli bir bulgusu ışığa duyarlı olması, karanlıkta ve uykuda kaybolmasıdır (Wolff M ve ark. 2006). Enfeksiyon, aşı, sıcak hava veya sıcak banyo da nöbetleride bu epilepsiyi tetikleyebilir. Ayrıca vakaların %30-80'inde SCN1A geninde mutasyon saptanmaktadır (Fountain-Capal JK, ve ark. 2011). Dravet Sendromunda, hastaların yaklaşık %95'inde SCN1A genindeki de novo heterozigot mutasyonlar olur (Claes, L. ve ark. 2001; Meisler, ve ark. 2010).

Epilepside rol aldığı bilinen genler arasında SCN1A geni, en çok mutasyona uğrayan epilepsi genlerinden birini temsil eder. Bunlar süper suçlu gen olarak adlandırılırlar (Lossin, 2009). SCN1A geni nöronal voltaja bağımlı sodyum iyon kanalının α -alt birimi için kodlanır (NAV1.1) (Catterall, 2000). SCN1A genindeki mutasyonlar ilk olarak febril nöbetli jeneralize epilepsili (GEFS +) iki ailede olduğu bildirilmiştir (Escayg ve ark. 2000). Yapılan çalışmalarda mutasyonların çoğunluğunun (>%80) Dravet sendromu (DS) ile bağlantılı olduğunu gösterilmiştir (Fujiwara ve ark. 2003).

Hipokampüs, beyin yapıları arasında kriz ve nöbetlere, kalp ve damar sorunlarına en duyarlı yapıdır (Deweert B, ve ark. 2001; Sendrowski K, ve ark. 2013). Epileptik nöbet için düşük eşik değere sahiptir. Temporal bölgeden başlayan nöbetler genelde jeneralize olmamaktadır. Fakat yapılan çalışmalarda hipokampüs ve medial temporal yapılarının nöbet sonrasında oluşan hipoksi ve nöronal hasarda en aktif bölgeler oldukları gösterilmiştir (Curia G, ve ark. 2008; Löscher W. 2002; Scorza FA, ve ark. 2009). Hipokampüs bölgelerinde hafif elektriksel uyarılar kesildikten sonra saniyeler süren lokal epileptik nöbetlere sebep olur. Hipokampüsün normal koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığını gösterilmiştir (Sloviter RS, 2005).

2. Voltaj Kapılı Sodyum Kanalları

Voltaj kapılı sodyum kanalları, sinir, kas ve nöroendokrin hücre tipleri de dahil olmak üzere uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyeli başlangıcından ve yayılmasından sorumludur (Hille B, 2001).

Sodyum kanalları, 33-39 kDa'lık yardımcı alt birimleri ile ilişkili olarak yaklaşık 260 kDa olan bir α alt biriminden oluşurlar (Catterall WA, 2000). Gözenek oluşturan α alt birimi, fonksiyonel ekspresyon için yeterlidir, fakat kanal geçitinin kinetikleri ve voltaj bağımlılığı, β alt birimleri tarafından modifiye edilir ve bu yardımcı alt birimler, hücre lokalizasyon molekülleri, hücre dışı matris ve hücre içindeki hücre iskeleti ile etkileşiminde görev alır. Alfa-alt birimi, her biri altı trans-membran parçasına (S1-S6 sayılı) sahip dört homolog alandan (D1-D4) oluşur. S5-S6 arasında bulunan kanalın P-döngü bölgesi, yıldız işareti ile tanımlanır (Catterall WA, 2000, Stenson, ve ark. 2009). Her alandaki S4 segmentleri, her üçüncü pozisyonda pozitif yüklü amino asit kalıntıları (genellikle arginin) içerir. Bu kalıntılar, geçitleme yükleri olarak işlev görür ve depolarizasyona yanıt olarak kanal aktivasyonunu başlatmak için zar boyunca hareket eder. Homolog bölgeleri

(III ve IV) bağlayan kısa intraselüler halka, inaktivasyon geçidi olarak görev yapar, kanal yapısına katlanır ve zarın sürekli depolarizasyonu sırasında gözenekleri içeriden bloke eder. Beta alt birimleri, kapılamanın kinetiğini ve voltaj bağımlılığını değiştirir (Isom LL. ve ark. 2002)

Sodyum kanalları, voltaj kapılı potasyum ve kalsiyum kanallarını içeren iyon kanallarının üst ailesinin üyeleridir (Yu FH. ve ark. 2004). Kanalların amino asit dizileri arasındaki benzerliklere dayanarak alt aileleri ve alt türleri tanımlamak için sayısal bir sistem kullanır. Bu isimlendirme sisteminde, tek bir kanalın adı, temel izin veren iyonun (Na) kimyasal sembolünden, bir alt simge (Na V) olarak belirtilen ana fizyolojik düzenleyici (voltaj) ile oluşur. Bunu takip eden sayı, gen alt ailesini gösterir (Na V 1) ve tam noktayı takip eden sayı, spesifik kanal izoformunu tanımlar (örneğin Na V 1.1). Her bir aile üyesinin ekleme varyantları, sayıları takip eden küçük harflerle tanımlanır (örn. Na V 1.1a).

3. NaV1.1 Kanalı

Çok sayıda genetik hastalığa, periyodik felç, kalp ritim bozukluğu, epilepsi, migren, periferik nöropati ve kronik ağrı gibi kalıtsal formlar dahil olmak üzere sodyum kanallarının mutasyonları neden olmaktadır. Çoğu durumda, bunlar mutasyonların hem moleküler hem de hücresele seviyelerde bir işlev kazancı etkisine neden olduğu genetik olarak baskın hastalıklardır. Ortaya çıkan hipereksitabilite (aşırı uyarganlık) hastalığın semptomlarına yol açar (Catterall WA. ve ark. 2008; Escayg A. ve ark. 2010; George AL, 2005).

NaV1.1 kanalı, kanalın daha büyük merkezi gözenekini oluşturan iki alt birimin ve iki küçük yardımcı alt-alt birimin oluşturduğu heteromerik komplekstir (Meisler, ve ark. 2005). A-alt birimi, sodyum iyonu seçiciliğini düzenler (Gordon, ve ark. 1987; Escayg, A. ve ark. 2010; Catterall, WA 2010) Beta alt üniteleri kanalın geçitlerini ve kinetiklerini düzenler ve aynı zamanda hücre proteininin hücre membranına lokalizasyonu için hücre iskeleti ve diğer proteinler ile etkileşime yardımcı olur (Catterall, WA 2010; Moran, O. ve ark. 2003; Aman, ve ark. 2009).

Na kanallarındaki mutasyonlar, çok çeşitli genetik epilepsi sendromlarından sorumludur. Özellikle SCN1A geni tarafından kodlanan NaV 1.1 kanalı mutasyonları çok sık görülmektedir. NaV1.1 kanalında işlev kaybına yol açan mutasyonları şiddetli, inatçı epilepsi, ataksi ve kognitif bozuklukla eşlik eden Dravet sendromunda görülmektedir. Bu mutasyonlar; SMEI nöbetlere katkıda bulunarak, hipokampüsdeki GABAerjik inhibitör nöronlarda ciddi şekilde Na girişi ve aksiyon potansiyelinin başlamasına neden olur. Ayrıca Na girişi ve aksiyon potansiyelinin ateşlenmesinde epileptik atağa katkıda bulunabilecek olan serebellumun GABAerjik purkinje nöronlarında da bozulma görülmektedir (Catterall WA. ve ark. 2010). GABAerjik inhibitör internöronlardaki aksiyon potansiyeli ateşlemesini seçici olarak azaltır, bu da nöral devrelerin disinhibisyonu (uygunsuz, yerinde olmayan) ile fonksiyon kazanımına yol açar ve bu inatçı çocukluk dönemi epilepsi sendromunun çok yönlü fenotiplerine neden olur (Catterall WA, 2014). Ayrıca Dravet sendromu olan çocuklarda SCN1A geninin bir allelinde de novo

mutasyonları taşıdıkları gösterilmiştir (Claes L. ve ark. 2002). SMEI'li hastalarda NaV1.1 kanallarının Missense mutasyonları, proteinin transmembran segmentlerinde yoğunlaşır, burada kanal ekspresyonunu önleyebilir veya kanal fonksiyonunu ciddi şekilde bozabilirler. Yeni çalışmalarda, NaV β 1 alt birimlerindeki homozigot işlev kaybı mutasyonlarının muhtemelen hücre yüzeyindeki NaV1.1 kanallarının ekspresyonunu bozarak, SMEI'ya neden olduğunu göstermektedir (Patino GA. ve ark. 2009).

SCN1A geni, 6030 bp'yi kapsayan 26 eksondan oluşan 2q24 kromozomunda bulunur ve voltaj kapılı sodyum iyonu kanalının büyük α -alt birimini, tip 1'i (NaV 1.1) kodlar (Long, ve ark. 2008). SCN1A genindeki yaklaşık 700 farklı dizi varyasyonunun Dravet Sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve bunların hepsi heterozigot halde bulunmuştur. Bu da homozigot durumunun embriyonik dönemde ölümcül olabileceğini düşündürmektedir. Bu varyasyonlar genin kodlanan bölgelerinde bulunmuş ve ayrıca büyük delesyonlar ve duplikasyonlar içermektedir (Escayg, A. ve ark. 2010; Suls, A.ve ark. 2006). Toplam 786 SCN1A gen varyantının Dravet Sendromu (682), SMEB (69) veya febril nöbetli jeneralize epilepsi (GEFS + (35)) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle Dravet Sendromu, SCN1A geninde bilinen mutasyonların çoğunluğunu (%86) açıklar. Protein düzeyinde, missense mutasyonları, SCN1A genindeki bilinen varyantların yaklaşık % 45'ini oluşturur.

4.Dravet Sendromunda GABAerjik Ara Nöronların Uyarılabilirlik Kaybı ve Hipereksitabilitesi

GABAerjik inhibitör ara nöronlardaki azalmış sodyum akımlarının, Dravet sendromlu hastalarda epilepsiye yol açan hipereksitabiliteye neden olabileceğini düşünülmektedir. GABAerjik inhibitör ara nöronların uyarılabilirliğinin kaybı, dentat granül ve piramidal nöronların hipereksitabilitesine izin verir ve epilepsiye neden olabilir. Serebral korteks ve talamusta ek ara nöronlar sınıfının ateşlenmemesi de bu kompleks nöbet fenotipine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Sausbier M. ve ark. 2004).

NaV1.1 kanallarının, serebellar Purkinje nöronlarının uyarılabilirliğinde, sodyum akımının sürdürülebilir aksiyon potansiyeli ateşlenmesine önemli bir rol oynadığını göstermektedir. SMEI hastalarının Purkinje nöronlarında bu kanalların kaybı, ataksi ve ilgili fonksiyonel eksikliklere neden olmak için yeterli olabilir. Bu bulgular, GABAerjik nöronların farklı sınıflarındaki sodyum akımlarının kaybının, hafif hipersensitivite, değiştirilmiş sirkadiyen ritimler ve kognitif bozukluk dahil olmak üzere SMEI'deki çoklu komorbiditelerin altında yatan hipotezini öne sürmektedir (Kalume F. ve ark. 2007).

GEFS+ ve Dravet sendromu; GABAerjik inhibitör nöronların ateşlenmesini seçici olarak bozan mutasyon etkileri sürekliliğinden kaynaklanabilir. NaV1.1 kanallarında hafif bozulma ve GABAerjik nöronların aksiyon potansiyeli ateşlemesi GEFS+ epilepsiye neden olurken, NaV1.1 kanal fonksiyonunun tamamen kaybı GABAerjik nöronların aksiyon potansiyeli ateşlemesinde daha ciddi bozulmaya neden olur ve Dravet sendromuna yol açar.

Uyarımı ve inhibisyonu yeniden dengelemek için alternatif bir yaklaşım, ilaç tedavisi ile GABAerjik nörotransmisyonu arttırmasına katkıda bulunacağı düşünülmektedir (Oakley JC. ve ark. 2009).

Yapılan çalışmalarda, ailevi olmayan ateşli nöbetlerle birlikte NaV1.1 kanallarındaki genetik değişikliklerin bir birlikteliğini de ortaya koymuştur (Schlachter K. ve ark. 2009). Normal gelişimde, NaV1.1, NaV1.2 ve NaV1.3 kanallarını şifreleyen mRNA'lar, transkripsiyon sırasında ekzon 5'in alternatif birleşiminde düzenlenmiş bir değişikliğe uğrarlar (Gazina EV, ve ark. 2010). Kanal aktivasyonunun gerilim bağımlılığı üzerinde çarpıcı bir etkisi vardır (Auld VJ. ve ark. 1990). Bu alternatif ekleme işleminin düzenlenmesi, tek bir nükleotid polimorfizmi tarafından bozulur (SNP IVS5N + 5 G> A;) (Tate SK, ve ark. 2005, 2006). Bu SNP'nin varlığı, anti-epileptik ilaçlara verilen yanıtla ve Almanya, Avusturya'daki epilepsi hastalarının büyük bir toplumunda febril nöbet riskiyle ilişkilendirilmiştir (Schlachter K, ve ark. 2009). Diğer yandan, Avustralyada epilepsi hastalarının benzer bir çalışmada, bu SNP'nin febril nöbetleri ile korelasyonu gözlenmediği bulunmuştur (Petrovski S, ve ark. 2009).

5.Na V 1.1 Genetik Epilepsiler İçin Birleşik İşlev Kaybı Hipotezi

İnhibitör nöronlar tarafından gerçekleştirilen bu aksiyon potansiyeli kaybının beyinde uyarılma ve inhibisyon dengesizliğine ve sonuç olarak febril nöbetlere ve epilepsiye yol açması muhtemeldir. Embriyonik ve neonatal kemirgen beyinde, hücre içi Cl⁻ konsantrasyonu yüksektir ve GABA-A reseptörlerinin aktivasyonu, Cl⁻ dışı doğru ileterek nöronları depolarize edebilir (Rivera ve ark. 1999; Blaesse ve ark. 2009). Bununla birlikte, doğum sonrası 22 gününe kadar, NaV1.1 epilepsilerin fare modellerinde kendiliğinden nöbetler başladığında, katyon-klorid birlikte taşıyıcılarının ekspresyon ve fonksiyonunun artması ve GABA'nın aktivasyonundan kaynaklanan Cl⁻ iletkenliği nedeniyle hücre içi Cl⁻ konsantrasyonunun azalmasına yol açabilir. GABA-A reseptörleri nöronları hiperpolarize eder ve membran potansiyelini dinlenme seviyesine yakın tutar (Rivera ve ark. 1999; Blaesse ve ark. 2009).

NaV1.1 epilepsileri için kesin genotip-fenotip korelasyonları geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmasına rağmen, NaV1.1 kanallarının fonksiyon kaybı mutasyonlarının şiddetinin artması ve GABAerjik inhibitör nöronlarda aksiyon potansiyeli ateşlenmesinin artmasına yol açmaktadır. NaV1.1 kanal fonksiyonunun hafif düzeyde bozulması febril nöbetlerine neden olur; yanlış-mutasyonlar ve / veya değiştirilmiş mRNA işlemi ile orta veya şiddetli NaV1.1 fonksiyon bozukluğu, GEFS + epilepside gözlenen fenotip aralığına neden olur. İşlev kaybını tamamlamak için çok şiddetli SMEI'ya da neden olur. Bu genetik hastalıklarda fenotipin şiddeti, aynı missense mutasyonları olan GEFS + hastaları, tam işlev kaybı mutasyonları olan SMEI hastalarının farklı hastalık dereceleri arasındaki fenotiplerdeki çarpıcı farklılıklar ile gösterildiği gibi genetik arka plan etkileriyle de güçlü bir şekilde etkilenmektedir (Mulley ve ark. 2005; Harkin ve ark. 2007; Scheffer ve ark. 2009).

Sonuç olarak; voltaj kapılı sodyum kanallarını kodlayan

genlerdeki mutasyonlar, insanlarda SCN1A'da meydana gelen mutasyonların çoğunda çeşitli epilepsi sendromlarına neden olur. Tüm bu mutasyonlar baskındır veya fonksiyon kaybına yol açması en sık Dravet sendromunda gözlemlenir. Ya da değiştirilmiş fonksiyonda en çok GEFS + 'da gözlemlenmesine yol açabilirler. Bu iki sendromun fare modellerinin analizine dayanarak, inhibitör devrenin azalmış aktivitesi, farelerde nöbet oluşumuna ve GEFS + ve Dravet Sendromu hastalarında genişlemeye katkıda bulunan önemli bir faktör olabilir. İnhibisyon bozukluğu, epilepsiye neden olan SCN1A mutasyonlarının genel bir etkisi olabilir, ancak bunun tutarlı bir mekanizma olup olmadığını belirlemek için diğer SCN1A mutasyonlarının fonksiyonel genetik araştırmalarının in vitro ve in vivo yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Aman, T. K., Grieco-Calub, T. M., Chen, C., Rusconi, R., Slat, E. A., Isom, L. L., & Raman, I. M. (2009). Regulation of persistent Na current by interactions between β subunits of voltage-gated Na channels. *Journal of Neuroscience*, 29(7), 2027-2042.
- Auld, V. J., Goldin, A. L., Krafte, D. S., Catterall, W. A., Lester, H. A., Davidson, N., & Dunn, R. J. (1990). A neutral amino acid change in segment IIS4 dramatically alters the gating properties of the voltage-dependent sodium channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(1), 323-327.
- Blaesse, P., Airaksinen, M. S., Rivera, C., & Kaila, K. (2009). Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron*, 61(6), 820-838.
- Catterall, W. A. (2000). From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 26(1), 13-25.
- Catterall, W. A. (2014). Sodium channels, inherited epilepsy, and antiepileptic drugs. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 54, 317-338.
- Catterall, W. A., Dib-Hajj, S., Meisler, M. H., & Pietrobon, D. (2008). Inherited neuronal ion channelopathies: new windows on complex neurological diseases. *Journal of Neuroscience*, 28(46), 11768-11777.
- Catterall, W. A., Kalume, F., & Oakley, J. C. (2010). Nav1.1 channels and epilepsy. *The Journal of physiology*, 588(11), 1849-1859.
- Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C., & De Jonghe, P. (2001). De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *The American Journal of Human Genetics*, 68(6), 1327-1332.
- Curia, G., Longo, D., Biagini, G., Jones, R. S., & Avoli, M. (2008). The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Journal of neuroscience methods*, 172(2), 143-157.
- Deweert, B., Pilon, B., Pochon, J. B., & Dubois, B. (2001). Is the HM story only a 'remote memory'? Some facts about hippocampus and memory in humans. *Behavioural brain research*, 127(1-2), 209-224.
- Dravet, C., Bureau, M., Oguni, H., Fukuyama, Y., & Cokar, O. (2002). Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2, 75-88.
- Escayg, A., & Goldin, A. L. (2010). Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. *Epilepsia*, 51(9), 1650-1658.
- Escayg, A., MacDonald, B. T., Meisler, M. H., Baulac, S., Huberfeld, G., An-Gourfinkel, I., ... & Buresi, C. (2000). Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+ 2. *Nature genetics*, 24(4), 343.
- Fountain-Capal, J. K., Holland, K. D., Gilbert, D. L., & Hallinan, B. E. (2011). When should clinicians order genetic testing for Dravet syndrome?. *Pediatric neurology*, 45(5), 319-323.
- Frank, H. Y., & Catterall, W. A. (2004). The VGL-kanome: a protein superfamily specialized for electrical signaling and ionic homeostasis. *Science Signaling*, 2004(253), re15.
- Fujiwara, T., Sugawara, T., Mazaki-Miyazaki, E., Takahashi, Y., Fukushima, K., Watanabe, M., ... & Inoue, Y. (2003). Mutations of sodium channel α subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. *Brain*, 126(3), 531-546.
- Gazina, E. V., Richards, K. L., Mokhtar, M. B. C., Thomas, E. A., Reid, C. A., & Petrou, S. (2010). Differential expression of exon 5 splice variants of sodium channel α subunit mRNAs in the developing mouse brain. *Neuroscience*, 166(1), 195-200.
- George, A. L. (2005). Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *The Journal of clinical investigation*, 115(8), 1990-1999.
- Goldin, A. L. (2000). Barchi RL, Caldwell JH, Hofmann F, Howe JR, Hunter JC, Kallen RG, Mandel G, Meisler MH, Netter YB, Noda M, Tamkun MM, Waxman SG, Wood JN, and Catterall WA. Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 28, 365-368.
- Gordon, D., Merrick, D., Auld, V., Dunn, R., Goldin, A. L., Davidson, N., & Catterall, W. A. (1987). Tissue-specific expression of the RI and RII sodium channel subtypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(23), 8682-8686.
- Harkin, L. A., McMahon, J. M., Iona, X., Dibbens, L., Pelekanos, J. T., Zuberi, S. M., ... & Connolly, M. (2007). The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*, 130(3), 843-852.
- Hille, B. (2001). *Ion channels of excitable membranes*. Sinauer Associates. Sunderland, MA, 1375.
- Isom, L. L. (2002). The role of sodium channels in cell adhesion. *Front Biosci*, 7(1), 12-23.
- Kalume, F., Frank, H. Y., Westenbroek, R. E., Scheuer, T., & Catterall, W. A. (2007). Reduced sodium current in Purkinje neurons from Nav1.1 mutant mice: implications for ataxia in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Journal of Neuroscience*, 27(41), 11065-11074.
- Long, Y. S., Zhao, Q. H., Su, T., Cai, Y. L., Zeng, Y., Shi, Y. W., ... & Liao, W. P. (2008). Identification of the promoter region and the 5'-untranslated exons of the human voltage-gated sodium channel Nav1.1 gene (SCN1A) and enhancement of gene expression by the 5'-untranslated exons. *Journal of neuroscience research*, 86(15), 3375-3381.
- Lossin, C. (2009). A catalog of SCN1A variants. *Brain and Development*, 31(2), 114-130.
- Löscher, W. (2002). Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs. A comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 50(1-2), 105-123.
- Meisler, M. H., & Kearney, J. A. (2005). Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *The Journal of clinical investigation*, 115(8), 2010-2017.
- Meisler, M. H., O'Brien, J. E., & Sharkey, L. M. (2010). Sodium channel gene family: epilepsy mutations, gene interactions and modifier effects. *The Journal of physiology*, 588(11), 1841-1848.
- Moran, O., Conti, F., & Tammara, P. (2003). Sodium channel heterologous expression in mammalian cells and the role of the endogenous β 1-subunits. *Neuroscience letters*, 336(3), 175-179.
- Mulley, J. C., Scheffer, I. E., Petrou, S., Dibbens, L. M., Berkovic, S. F., & Harkin, L. A. (2005). SCN1A mutations and epilepsy. *Human mutation*, 25(6), 535-542.
- Oakley, J. C., Kalume, F., Frank, H. Y., Scheuer, T., & Catterall, W. A. (2009). Temperature- and age-dependent seizures in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(10), 3994-3999.
- Patino, G. A., Claes, L. R., Lopez-Santiago, L. F., Slat, E. A., Dondeti, R. S., Chen, C., ... & Oyama, F. (2009). A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *Journal of Neuroscience*, 29(34), 10764-10778.
- Petrovski, S., Scheffer, I. E., Sisodiya, S. M., O'Brien, T. J., & Berkovic, S. F. (2009). Lack of replication of association between scn1a SNP and febrile seizures. *Neurology*, 73(22), 1928-1930.
- Rivera, C., Voipio, J., Payne, J. A., Ruusuvuori, E., Lahtinen, H., Lamsa, K., ... & Kaila, K. (1999). The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature*, 397(6716), 251.
- Sausbier, M., Hu, H., Arntz, C., Feil, S., Kamm, S., Adelsberger, H., ... & Korth, M. (2004). Cerebellar ataxia and Purkinje cell dysfunction caused by Ca²⁺-activated K⁺ channel deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(25), 9474-9478.
- Scheffer, I. E., Zhang, Y. H., Jansen, F. E., & Dibbens, L. (2009). Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus?. *Brain and Development*, 31(5), 394-400.
- Schlachter, K., Gruber-Sedlmayr, U., Stogmann, E., Lausecker, M., Hotzy, C., Balzar, J., ... & Wichmann, H. E. (2009). A splice site variant in the sodium channel gene SCN1A confers risk of febrile seizures. *Neurology*, 72(11), 974-978.
- Scorza, F. A., Arida, R. M., Naffah-Mazzacoratti, M. D. G., Scerni, D. A., Calderazzo, L., & Cavalheiro, E. A. (2009). The pilocarpine model of epilepsy: what have we learned?. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 81(3), 345-365.
- Sendrowski, K., & Sobaniec, W. (2013). Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. *Pharmacological Reports*, 65(3), 555-565.
- Stenson PD, Ball E, Howells K, Phillips A, Mort M, Cooper DN. (2008).

Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive central mutation database. *J Med Genet.* 45(2):124-6.

Sugawara, T., Mazaki-Miyazaki, E., Fukushima, K., Shimomura, J., Fujiwara, T., Hamano, S., ... & Yamakawa, K. (2002). Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology*, 58(7), 1122-1124.

Suls, A., Claeys, K. G., Goossens, D., Harding, B., Van Luijk, R., Scheers, S., ... & Smouts, I. (2006). Microdeletions involving the SCN1A gene may be common in SCN1A-mutation-negative SMEI patients. *Human mutation*, 27(9), 914-920.

Tate, S. K., Depondt, C., Sisodiya, S. M., Cavalleri, G. L., Schorge, S., Soranzo, N., ... & Wood, N. W. (2005). Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(15), 5507-5512.

Tate, S. K., Singh, R., Hung, C. C., Tai, J. J., Depondt, C., Cavalleri, G. L., ... & Liou, H. H. (2006). A common polymorphism in the SCN1A gene associates with phenytoin serum levels at maintenance dose. *Pharmacogenetics and genomics*, 16(10), 721-726.

Wolff, M., Cassé-Perrot, C., & Dravet, C. (2006). Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia*, 47, 45-48.