

## Современные достижения в области генетических исследований идиопатических генерализованных эпилепсий

З. АФАВИ<sup>1</sup>, Р.Г. ГАМИРОВА<sup>2, 3</sup>, А.Х. ДЖАКСЫБАЕВА<sup>4</sup>, Р.Г. ЕСИН<sup>2, 3\*</sup>

<sup>1</sup>Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; <sup>4</sup>АО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан

В обзоре представлены современные данные в области генетики идиопатических генерализованных эпилепсий. Идентифицированные гены кодируют различные структуры нейронов, включая вольтажзависимые каналы, рецепторы нейромедиаторов, белок-ассоциированные ионные каналы и синаптические белки. Приведено описание идентифицированных генов, являющихся причинным фактором идиопатических генерализованных эпилепсий, и обсуждаются вопросы дальнейших перспектив использования молекулярно-генетических исследований.

**Ключевые слова:** эпилепсия, генетика эпилепсии, идиопатические генерализованные эпилепсии, молекулярно-генетическое обследование.

### Modern achievements in genetic studies of idiopathic generalized epilepsies

Z. AFAWI, R.G. GAMIROVA, A.KH. JAXYBAYEVA, R.G. ESIN

Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia; Kazan Federal University, Kazan, Russia; Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

The review presents modern data on the genetics of idiopathic generalized epilepsies. Identified genes encode different structures of neurons, including voltage-dependent channels, receptors of neurotransmitters, protein-associated ion channels and synaptic proteins. The authors describe already identified genes, which are a causative factor of idiopathic generalized epilepsies and discuss further prospects of using molecular genetic studies.

**Keywords:** epilepsy, genetics of epilepsy, idiopathic generalized epilepsies, molecular genetic testing.

Научные достижения последних десятилетий отчетливо демонстрируют, что существует генетическая причина или, по крайней мере, ее вклад в развитие многих эпилепсий и эпилептических синдромов. Число генов, роль которых признана как причинный фактор, при разных формах эпилепсии резко возросло. Идентифицированные гены связаны с различными компонентами нейронных связей, включая вольтажзависимые каналы, рецепторы, белок-ассоциированные ионные каналы и синаптические белки. Открытие этих генов позволило получить полезную информацию о молекулярной основе эпилептогенеза.

Термин «генетическая эпилепсия» означает, что основной ее причиной является мутация гена. Некоторые мутации генов, вызывающие эпилепсию, могут возникать *de novo*. В этом случае отсутствует схема наследования, которую можно было бы просле-

дить по родословной. Кроме того, большинство генетически обусловленных эпилепсий имеют сложный, менделевский тип наследования, который подразумевает взаимодействие множества генов. Тем не менее у относительно небольшого числа синдромов определяются менделевские паттерны наследования. Они связаны с мутациями отдельных генов, которые могут быть идентифицированы с помощью генетического тестирования. Достижения в области молекулярной генетики изменили нашу точку зрения относительно генетики эпилепсии. Появление методов массового параллельного секвенирования, так называемого секвенирования следующего поколения (next-generation sequencing — NGS), таких технологий, как секвенирование экзона и целого генома, применение полногеномного поиска ассоциации (Genome-Wide Association Studies — GWAS) и сравнительной геномной гибридизации (CGH) помогли

обнаружить участие большего количества генов в редких расстройствах, наследуемых по менделевскому типу, сложных заболеваниях и хромосомных болезнях и обеспечили одновременно новые методы, ускоряющие геномные исследования при генетических заболеваниях человека [1].

Достижения в области молекулярной генетики генерализованных эпилепсий помогли внести изменения как в классификацию эпилептических синдромов, так и в понимание этиопатогенеза, а также в диагностический алгоритм при определении формы эпилепсии. Рассмотрим некоторые из них.

**Изменения в классификации эпилепсии.** Международная противоэпилептическая лига (ILAE) предложила в 2017 г. новую терминологию и классификацию эпилепсии и эпилептических синдромов. В рамках этих изменений генерализованные приступы в настоящее время рассматриваются как «возникающие в определенной точке с быстрым двусторонним билатеральным распространением по нейронным сетям» [2]. Эти сети включают как корковые, так и подкорковые структуры, такие как таламокортикальные или лимбические нейрональные сети, т.е. не обязательно возникают только в коре головного мозга.

Термин «идиопатическая генерализованная эпилепсия» (ИГЭ), который ранее использовали для описания эпилепсии, не имеющей другой причины, кроме предполагаемой генетической этиологии, теперь заменен более строгим определением «генетическая эпилепсия». Этот термин теперь будет использоваться для описания эпилепсий, которые являются непосредственно следствием известного или предполагаемого генетического дефекта, что можно установить с помощью конкретных молекулярно-генетических исследований (например, *SCN1A* при синдроме Драве) либо исследования семейных эпилепсий. Все остальные эпилепсии относятся либо к структурным/метаболическим, либо к эпилепсиям с неизвестной этиологией.

Однако среди генерализованных эпилепсий выделяется общепризнанная и часто встречающаяся подгруппа с первично генерализованными приступами, к которой относятся детская абсансная эпилепсия (ДАЭ), юношеская абсансная эпилепсия (ЮАЭ), юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ) и эпилепсия с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами, в отношении которой можно сохранять привычную терминологию — ИГЭ [2].

Уточнение генетических маркеров ИГЭ является вызовом настоящего времени. Недавние исследования генетики эпилепсии [3] выявили неожиданные механизмы и новые закономерности наследования заболевания. В целом ИГЭ имеют сложное мультифакторное наследование, в котором участвуют несколько генов. Ранее идентифицированные гены являются компонентами нейронного сигнала, кодируют

вольтажзависимые ионные каналы, лигандзависимые каналы, рецепторы нейромедиаторов, синаптические белки. В семьях, где в разных поколениях прослеживается ИГЭ, фенотип родственников эпилепсии различается. Пока нет доказательств того, что при полигенном наследовании какой-то ген определяет значительный или среднезначительный риск развития эпилепсии. Открытие этих генов также обеспечило полезную информацию о молекулярной основе эпилептогенеза. Вполне вероятно, что существует гораздо больше генов, связанных с эпилепсией, которые еще предстоит открыть.

**ДАЭ.** Типичные абсансы являются первично-генерализованными приступами (PLAE, 2017), которые встречаются у детей школьного возраста, как правило, в возрасте от 4 до 9 лет [4]. Типичные абсансы характеризуются внезапным прекращением движений, замиранием, сопровождаются морганием. Иногда может быть легкая утрата тонуса тела, в результате чего ребенок наклоняется вперед или слегка назад. В отличие от других типов приступов, абсансные приступы не имеют ауры. При диагностике ДАЭ типичные абсансы необходимо дифференцировать от атипичных, которые могут возникать в более раннем возрасте. На ЭЭГ ребенка с ДАЭ регистрируется типичный паттерн, известный как генерализованные разряды из комплексов пик—медленная волна с частотой 3 Гц. Генетические исследования обнаруживают гетерогенные мутации в генах *CACNA1H*, *GABRA1*, *GABRB3*, *GABRG2*, *CHRNA4* [5]. Имеются сообщения [6] о миссенс-мутации в гене *JRK*, которая была связана с ДАЭ, впоследствии трансформировавшаяся в ЮМЭ (см. таблицу). Согласно результатам исследования К. Everett [7] ДАЭ может быть ассоциирована с мутацией гена *CACNG3*.

**ЮАЭ.** Заболевание начинается чаще всего в возрасте от 9 до 13 лет, иногда позднее — в пубертатном периоде, проявляется типичными короткими абсансами юношеского типа и генерализованными тонико-клоническими судорогами, а также ЭЭГ-паттерном генерализованных разрядов из комплексов пик—медленная волна с частотой 3 Гц и более. Генетические мутации обнаруживают в генах *EFHC1* [8] и *CLCN2* [9].

**ЮМЭ.** Заболевание манифестирует в период полового созревания и характеризуется эпилептическими приступами в виде билатеральных одиночных или множественных, ритмичных, нерегулярных вздрагиваний, миоклонических подергиваний в виде рывков, локализующихся преимущественно в руках, мышцах плечевого пояса. У некоторых пациентов такие вздрагивания могут вызывать внезапные падения. Нарушения сознания не наблюдаются. Генерализованные тонико-клонические приступы, являясь вторым типом приступов при этой форме, встречаются более чем у 90% пациентов с ЮМЭ и реже (приблизительно у 30% пациентов с ЮМЭ) может отме-

Гены, ассоциированные с возникновением ИГЭ

Форма ИГЭ	Ген	Локализация на хромосоме	Кодируемые структуры
ДАЭ	<i>GABRG2</i>	5q34	ГАМК(А)-рецепторы
ДАЭ	<i>GABRB3</i>	15q12	ГАМК(А)-рецепторы
ДАЭ	<i>GABRA1</i>	5q34	ГАМК(А)-рецепторы
ДАЭ	<i>CACNG3</i>	16p12.1	Кальциевые каналы
ДАЭ	<i>CACNA1H</i>	16p13.3	Кальциевые каналы
ДАЭ	<i>CHRNA4</i> (?)	20p	Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы
ДАЭ	<i>JRK</i> (?)	8q24.3	Jerk helix-turn-helix протеин
ЮАЭ	<i>EFHC1</i>	6p12.3	Кальциевые каналы
ЮАЭ	<i>CLCN2</i>	3q27.1	Хлорные каналы
ЮМЭ	<i>CACNB4</i>	2q23.3	Кальциевые каналы
ЮМЭ	<i>CASR</i>	3q21.1	Кальциевые каналы
ЮМЭ	<i>GABRA1</i>	5q34	ГАМК-рецепторы
ЮМЭ	<i>GABRD</i>	1p36.33	ГАМК-рецепторы
ЮМЭ	<i>Myoclonin1/EFHC1</i>	6p12	Кальциевые каналы
ЭГСП	<i>CLCN2</i>	3q27.1	Хлорные каналы

чатся третий тип приступов — нечастые типичные абсансы юношеского типа. Приступы обычно возникают вскоре после пробуждения и часто провоцируются депривацией сна. На межприступной и иктальной ЭЭГ регистрируются короткие диффузные разряды из быстрых недостаточно регулярных комплексов пик—медленная волна, полипик—медленная волна. Часто отмечается фоточувствительность. Терапевтический ответ на соответствующие противоэпилептические препараты обычно благоприятный. ЮМЭ является генетически и фенотипически гетерогенным синдромом. Наследование ЮМЭ различно, хотя есть некоторые подтипы, которые имеют менделевский (чаще — аутосомно-доминантный или реже — аутосомно-рецессивный) тип наследования. Для наследования ЮМЭ характерна неполная пенетрантность (степень проявления гена в признаке), т.е. некоторые люди, наследующие мутацию или мутации генов, ответственных за развитие ЮМЭ, не имеют клинической картины заболевания. Согласно данным А. Delgado-Escueta [10] 5 менделевских генов *CACNB4*, *CASR*, *GABRA1*, *GABRD* и *Myoclonin1/EFHC1*, 3 SNP-аллеля в BRD2, Cx-36 и ME2 и микроделеции в 15q13.3, 15q11.2 и 16p13.11 связаны с фенотипом ЮМЭ. Кроме того, при ЮМЭ обнаруживают мутации в гене *SCN1A*. Несмотря на сходство клинической картины фенотип ЮМЭ может различаться среди родственников, даже в случае одной-двойных близнецов (при наследовании одной и той же мутации в одном и том же локусе), среди которых один близнец может иметь миоклонии и генерализованные судорожные приступы, а другой — только типичные абсансы.

*Эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными приступами (ЭГСП).* Этот синдром определяют изолированные первично-генерализованные тонико-клонические приступы, возникающие в лю-

бое время в течение дня, но чаще после пробуждения. Заболевание манифестирует в возрасте от 6 до 20 лет, чаще у мужчин. Приступы могут быть спровоцированы депривацией сна и употреблением алкоголя. Распространенность синдрома неизвестна, и данные о ней значительно различаются. Это, несомненно, является следствием значительного фенотипического перекрытия данного синдрома с ЮАЭ и ЮМЭ. Характеристика ЭЭГ соответствует паттернам генерализованных разрядов из комплексов пик—медленная волна и полипик—медленная волна с частотой 3 Гц и более. При анализе мутаций большого числа семейств с этим синдромом преимущественно выявляли мутации в гене *CLCN2* [11].

**Достижения в области технологий.** Начало XXI века ознаменовалось тем, что в практической медицине стало возможным применение новых молекулярно-генетических методов. К наиболее распространенным методам детекции генетических нарушений можно отнести аллель-специфичную полимеразную цепную реакцию (ПЦР), ПЦР в реальном времени, секвенирование ДНК и гибридизацию с использованием ДНК-чипов. Благодаря развитию технологий в качестве стандартного появился метод массивного параллельного секвенирования NGS для определения нуклеотидного состава молекулы ДНК, секвенирования больших участков белок-кодирующих областей генома человека. Термин «идиопатическая генерализованная эпилепсия» объединяет различные подходы к крупномасштабной расшифровке генетической информации.

*Массивное параллельное секвенирование.* Появление технологий массивного параллельного секвенирования позволило не только увеличить производительность и скорость прочтения до миллиардов пар оснований, но и существенно снизить стоимость анализа. Массивное параллельное секвенирование имеет

пропускную способность обработки миллионов последовательностей, читая ДНК одновременно. На платформах NGS проводят параллельное секвенирование пулированных нуклеиновых кислот, выделенных из большого количества различных образцов. Для дифференцировки исследуемых образцов используют наборы штрих-кодов или индексов (до 96 вариантов), представляющих собой олигонуклеотиды известной последовательности. Для завершения эксперимента могут потребоваться только один или два прохода оборудования. Три платформы доступных секвенаторов включают 454 GS FLX (Roche), Solexa (Illumina) и SOLiD (Life Technologies), которые используют следующие подходы: секвенирование путем синтеза (Sequencing by Synthesis), секвенирование путем лигирования (Sequencing by Oligonucleotide Ligation and Detection). Эти методы имеют исключительно высокую пропускную способность, большую точность и способны обеспечивать более дешевые анализы. Секвенирование на платформах NGS состоит из нескольких этапов. На первом этапе осуществляют процесс подготовки библиотеки ДНК, который включает ферментативное или ультразвуковое фрагментирование ДНК с последующим присоединением к полученным фрагментам ДНК универсальных олигонуклеотидных адаптеров известной последовательности с помощью ПЦР. Адаптеры необходимы для дальнейшей амплификации фрагментов. При проведении анализа необходимо не более 50 нг ДНК на входе для создания библиотеки. Подобный подход может быть использован при определении *de novo* последовательности генома. Платформы NGS производят более короткие отрезки (35–250 пар нуклеотидов в зависимости от платформы), по сравнению с капиллярными секвенаторами (650–800 пар нуклеотидов), что также может иметь значение для их использования при секвенировании *de novo* и ресеквенировании генома. Эти платформы имеют высокую надежность и являются экономически эффективными [12].

Помимо собственно технологии секвенирования методы NGS различаются по объему выполняемого анализа. Так, полногеномное секвенирование подразумевает прочтение практически всей геномной ДНК, включая некодирующие последовательности. Таргетное секвенирование, напротив, позволяет сконцентрировать усилия на анализе определенного набора диагностически значимых генов. Наконец, полноэкзомное секвенирование основано на оценке всех кодирующих последовательностей генома [13].

*Таргетное секвенирование и эпилептическая панель генов.* Специфические панели эпилептических генов стали доступны для определения вариантов последовательностей, полной или частичной делеции гена и дупликации множественных генов. Панели генов создаются лабораториями для упрощения диагностики генетических заболеваний, объединяя гены, специфичные для конкретного синдрома, заболевания или

группы заболеваний (например, в панель «наследственные эпилепсии», как правило, включаются все гены, мутации в которых провоцируют возникновение приступов, а также гены-кандидаты, роль которых вероятна). По сути они представляют собой заранее подготовленные матрицы с нанесенными на них известными последовательностями нуклеотидов выбранных генов. Доступные панели не требуют предтестовой строгой корреляции генотипа фенотипу, что, например, необходимо при анализе одного гена. Преимуществом этих панелей является возможность обнаружить внутригеномную делецию ниже разрешения хромосомного микроматричного анализа, что также может быть пропущено Сенгер-секвенированием.

*Вариация числа копий генов.* Вариация числа копий генов (Copy number variation — CNV) — сегмент ДНК размером не менее 1 кб играет все более признанную роль в генетике эпилепсии. I. Helbig и соавт. [14] сообщили о первом крупном участке, содержащем CNV, предрасполагающем к генетическим генерализованным эпилепсиям. Было подсчитано, что существует около 1500 регионов вариаций числа копий в геноме человека, разбросанных по 360 Мб (примерно 12%). Успех в выявлении моногенных генов эпилепсии основывается прежде всего на традиционном генетическом картировании больших родословных с менделевским наследованием [15]. Однако сложная этиология генерализованных генетических эпилепсий с несколькими значимыми генетическими, но и внешними факторами требует большего объема выборки с достаточной мощностью для выявления ответственных генов. Несколько крупных исследований выявили геномные «горячие точки», которые предрасполагают к идиопатической эпилепсии, включая 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3, 15q11–q13, 16p11.2 и 16p13.11. Вариации числа копий возникают в этих регионах из-за неаллельной гомологичной рекомбинации между фланкирующими сегментными дупликациями. Специфические гены, ответственные за восприимчивость к эпилепсии, не были четко определены в этих CNV, хотя, например, были обнаружены варианты числа копий с участием известных генов эпилепсией, таких как *SCN1A* или *KCNQ2*. Метод хромосомного микроматричного анализа, выявляющий вариации числа копий, может также быть использован при диагностике генетической эпилепсии. Такие подозрения могут возникнуть при наличии у пациента дисморфичных признаков, задержки в психическом развитии, при расстройстве аутистического спектра или отягощенном по эпилепсии семейном анамнезе.

*Полноэкзомное и полногеномное секвенирование.* Несмотря на то что суммарная протяженность экзонов, т.е. участков ДНК, кодирующих белки, составляет всего 1% генома, большинство мутаций, имеющих медицинскую значимость, локализуется имен-

но в экзонах. Полноэкзомное секвенирование в настоящее время доступно клиницистам и может предоставить информацию о предполагаемых патогенных вариантах не только в известных генах, связанных с конкретным синдромом эпилепсии, но и о мутациях в новых, еще не описанных генах, особенно в случаях, если фенотип эпилепсии отличается от ранее наблюдаемых. При применении к трио (пациент и оба биологических родителя) полноэкзомное секвенирование обеспечивает эффективный подход к обнаружению как мутаций *de novo*, так и наследуемых мутаций в кодирующих участках большинства генов в геноме человека. Однако он имеет ряд ограничений, таких как невозможность обнаружить вариации числа копий, аномалии метилирования и мутации в некодирующих областях [16]. Полногеномное секвенирование, которое широко проводится в рамках научных исследований, также становится доступным в клинике и будет обеспечивать средства для анализа как точечных мутаций, так и вариаций числа копий по всему геному. Как полноэкзомное, так и полногеномное секвенирование при широком применении будет решать схожие вопросы. В настоящее время практика применения полноэкзомного и полногеномного секвенирования к трио, несмотря на дороговизну, обеспечивает огромную эффективность при анализе вариантов *de novo*. Применение полно-

экзомного и полногеномного секвенирования наиболее оправдано в случае диагностики редких болезней, а также при заболеваниях, обладающих высокой генетической гетерогенностью, каковыми являются ИГЭ [17]. Полногеномное секвенирование также должно привести к выявлению множества дополнительных вариантов с неопределенной клинической значимостью у больных с эпилепсией и возможной идентификации новых генов, связанных с этим заболеванием, в том числе у пациентов с ИГЭ. В то же время в связи с растущим объемом публично доступных данных все чаще возникает необходимость повторной оценки результатов генетического исследования, особенно в случае их неопределенной клинической значимости. Лаборатории, выполняющие клиническое генетическое тестирование для лечения эпилепсии, как правило, готовы повторно оценить потенциальную патогенность вариантов, но в настоящее время это делается в особых случаях и только по просьбе лечащих врачей.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №17-29-09096.*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Garofalo S, Cornacchione M, Di Costanzo A. From genetics to genomics of epilepsy. *Neurology Research International*. 2012;876234. <https://doi.org/10.1155/2012/876234>
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522-530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Scheffer IE, Zhang YH, Geck Z, Dibbens L. Genetics of the epilepsies: Genetic twists in the channels and other tales. *Epilepsia*. 2010;51(suppl 1):33-36. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02440.x>
- Valentin A, Hindocha N, Osei-Lah A, Fisniku L, McCormick D, Asherson P, Moran N, Makoff A, Nashel L. Idiopathic Generalized Epilepsy with Absences: Syndrome Classification. *Epilepsia*. 2007;48:2187-2190. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01226.x>
- Kaneko S, Iwasa H, Okada M. Genetic Identifiers of Epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43(suppl 9):16-20. PMID: 12383274.
- Moore T, Hecquet S, McLellann A, Ville D, Grid D, Picard F, Moulard B, Asherson P, Makoff AJ, McCormick D, Nashel L, Froguel P, Arzimanoglou A, LeGuern E, Bailleul B. Polymorphism analysis of JRK/JH8, the human homologue of mouse jerky, and description of a rare mutation in a case of CAE evolving to JME. *Epilepsy Res*. 2001;46(2):157-167. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(01\)00275-3](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(01)00275-3)
- Everett KV, Chioza B, Aicardi J, Aschauer H, Brouwer O, Callenbach P, Covanis A, Dulac O, Eeg-Olofsson O, Feucht M, Friis M, Goutieres F, Guerrini R, Heils A, Kjellden M, Lehesjoki AE, Makoff A, Nabbout R, Ols-son I, Sander T, Sirén A, McKeigue P, Robinson R, Taske N, Rees M, Gardiner M. Linkage and association analysis of CACNG3 in childhood absence epilepsy. *European Journal of Human Genetics*. 2007;15(4):463-472. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201783>
- Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C, Bonelli S, Assem-Hilger E, Leutmezer F, Schmied M, Hotzy C, Strom TM, Meitinger T, Zimprich F, Zimprich A. Idiopathic generalized epilepsy phenotypes associated with different EFHC1 mutations. *Neurology*. 2006;67(11):2029-2031. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250254.67042.1b>
- Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramirez A, Poser B, Maljevic S, Hebeisen S, Kubisch C, Rebstock J, Horvath S, Hallmann K, Dullinger JS, Rau B, Haverkamp F, Beyenburg S, Schulz H, Janz D, Giese B, Müller-Newen G, Propping P, Elger CE, Fahlke C, Lerche H, Heils A. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nature Genetics*. 2003;33(4):527-532. <https://doi.org/10.1038/ng1121>
- Delgado-Escueta AV, Koeleman BPC, Bailey JN, Medina MT, Duroán RM. The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy Behav*. 2013;28(suppl 1):52-57. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.06.033>
- Gallentine WB, Mikati MA. Genetic generalized epilepsies. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(5):408-419. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31826bd92a>
- Afawi Z. Genetic (primary) idiopathic generalized epilepsies, in Lisak R. (ed): *International Neurology*, Second Edition. John Wiley & Sons. 2016. <https://doi.org/rg:10.1002/9781118777329.ch33>
- Suspitsin EN, Tyurin VI, Imyanitov EN, Sokolenko AP. Whole exome sequencing: principles and diagnostic capabilities. *Pediatrician (St Petersburg)*. 2016;7(4):142-146. <https://doi.org/10.17816/PED74142-146>
- Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, Muhle H, de Kovel C, Baker C, von Spiczak S, Kron KL, Steinich I, Kleefuss-Lie AA, Leu C, Gaus V, Schmitz B, Klein KM, Reif PS, Rosenow F, Weber Y, Lerche H, Zimprich F, Urak L, Fuchs K, Feucht M, Genton P, Thomas P, Visscher F, de Haan GJ, Möller RS, Hjalgrim H, Luciano D, Wittig M, Nothnagel M, Elger CE, Nürnberg P, Romano C, Malafosse A, Koeleman BP, Lindhout D, Stephani U, Schreiber S, Eichler EE, Sander T. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nature Genetics*. 2009;41(2):160-162. <https://doi.org/10.1038/ng.292>
- Helbig I, Lowenstein DH. Genetics of the epilepsies: where are we and where are we going? *Current Opinion in Neurology*. 2013;26(2):179-185. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3182835ee6ff>
- El Achkar CM, Olson HE, Poduri A, Pearl PL. The genetics of the epilepsies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2015;15:39. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0559-8>
- Ku CS, Cooper DN, Polychronakos C, Naidoo N, Wu M, Soong R. *Ann Neurol*. 2012;71(1):5-14. <https://doi.org/10.1002/ana.22647>