

特约综述



沈颖教授, 浙江大学求是特聘教授和博士生导师, 国家杰出青年基金获得者, 教育部新世纪优秀人才。沈颖教授实验室发现了影响神经信息传递、整合和功能的多个重要分子和机制, 受到科技部973项目、国家重大科学研究计划、国家自然科学基金、浙江省自然科学基金人才/重点等项目的资助, 作为通讯作者或第一作者在*PNAS*、*Nat Neurosci*、*Neuron*、*J Neurosci*等顶尖杂志上发表多篇论文, 他引起1 000次。担任中国细胞生物学学会和中国神经科学学会多个分会的委员, *Sci Rep*、*Cerebellum*、*Neurochem Int*、*Neurobiol Dis*等杂志的编委和编辑。

亮氨酸富集蛋白LGI1在癫痫发生中的作用及机制

周琳 沈颖*

(浙江大学医学院神经生物学系, 卫生部医学神经生物学重点实验室, 杭州 310058)

摘要 LGI1在中枢神经系统中具有多种生理和病理作用。LGI1可以调节神经胶质瘤的发生和发展, 对大脑分层和小脑发育具有重要的调控作用, 还能通过离子通道调节细胞兴奋性。LGI1可以结合细胞膜上的跨膜受体, 改变神经递质谷氨酸的释放, 并影响癫痫的发病过程。总体来说, LGI1在中枢神经系统中的作用机制仍有待阐明。该文将从介绍颞叶癫痫入手, 简要综述LGI1在癫痫相关疾病中的最近进展, 并讨论可行的治疗手段。

关键词 LGI1; 癫痫; 常染色体显性侧颞叶癫痫; 边缘性脑炎

The Roles of Leucine Enriched Protein LGI1 in the Occurrence of Epilepsy

Zhou Lin, Shen Ying*

(Key Laboratory of Medical Neurobiology of Ministry of Health, Department of Neurobiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Abstract Leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) has a variety of physiological and pathological roles in the central nervous system. LGI1 can regulate the occurrence and development of glioma, modulate the development of cortical lamination and cerebellar foliation, and affect neuronal excitability through ion channels. It also combines transmembrane receptors on neuronal surface to change the release of glutamate neurotransmitter and affects the pathogenesis of epilepsy. However, the mechanisms of LGI1 functions have not been fully understood. In this review, we will introduce recent progresses in the study of LGI1 in epilepsy-related diseases, and discuss possible therapeutics for these diseases.

Keywords LGI1; epilepsy; autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy; marginal encephalitis

*通讯作者。Tel: 0571-88208240, E-mail: yshen@zju.edu.cn

*Corresponding author. Tel: +86-571-88208240, E-mail: yshen@zju.edu.cn

网络出版时间: 2018-05-15 18:11:54

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20180515.1811.016.html>

癫痫是目前发病率最高的神经系统疾病之一,属于慢性中枢神经系统疾病,以脑内异常癫痫神经网络形成为基础,其影响超过1%的世界人口。根据病因,癫痫可分为原发性癫痫和继发性癫痫两大类。癫痫发病机制及其治疗方案一直是神经科学研究的热点问题之一。

颞叶是原发性癫痫中最常累及的区域。颞叶癫痫是最常见的难治性癫痫类型,按发生部位可分为内侧颞叶癫痫(mesial temporal lobe epilepsy, MTE)和外侧颞叶癫痫(lateral temporal lobe epilepsy, LTE)。MTE主要涉及海马、杏仁核、海马旁回、颞叶等脑区,而LTE主要涉及颞上、颞中、颞下回等。MTE是公认的难治性癫痫之一,海马硬化是其突出的病理特征,其治疗主要通过手术切除硬化的病变海马,进而控制癫痫发作,减少惊厥造成的损害。与MTE相比,LTE的发病率较低,占颞叶癫痫的10%左右^[1]。由于发生位置的特殊性,LTE除了具有颞叶癫痫的常见症状外,还具有一些特性。例如,LTE患者会出现幻听和失语性癫痫发作,常常从局灶癫痫发展为全身性癫痫。一般来说,临床诊断检测不到LTE患者明显的脑部病变区域,即病灶性癫痫在LTE中并不常见^[2]。LTE按累及人群可分为家族性聚集性发作和散发病例,前者称为常染色体显性侧颞叶癫痫(autosomal dominant lateral temporal epilepsy, ADLTE)或常染色体显性局灶癫痫伴随听觉性状(autosomal dominant partial epilepsy with auditory features, ADPEAF),后者称为散发性局灶癫痫伴随听觉形状(idiopathic partial epilepsy with auditory features, IPEAF)。这两种LTE的共同表现是局灶性震颤发作伴随显著的突发性听觉症状,核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)并不能检测到这些癫痫病人的病灶区。虽然LTE难以治愈,但有意思的是通常病人预后良好^[3-5]。

临床研究发现,脑部肿瘤和自身免疫性脑炎可以引起继发性癫痫。这种癫痫可在原发性疾病确诊前发生,也会在疾病发展的后期出现。人群大数据分析表明,超过17%的边缘性脑炎(limbic

encephalitis, LE)患者会出现癫痫症状^[6-8]。LE会引起各种类型的继发性癫痫,其中最常见的是LTE:大约27%的LE患者伴有LTE的出现^[7]。

近来研究表明,亮氨酸富集蛋白LGI1可能与癫痫,特别是颞叶癫痫的发生发展有密切联系。在超过一半的ADLTE和部分IPEAF的病人中,检测到了LGI1的突变^[4-5,9-10],同时也确诊了超300例的抗LGI1脑炎病例,年发病率达0.83/1 000 000^[11]。

LGI1是一个约60 kDa的分泌蛋白,主要包括两个功能性结构域:靠近N-端的是高度保守的亮氨酸富集区(leucine-rich repeat, LRR),该结构域被认为介导蛋白-蛋白间的相互作用;C-端是与癫痫相关的重复结构域(epilepsy-associated repeat/Epitempin repeat, EAR/EPTP)。

LGI1有一个信号肽(signal peptide, SP),但会被切除,没有在最终蛋白中。红色交叉线表示LGI1蛋白的糖基化位点(图1)。

LGI1的四重LRR结构域与Slit蛋白非常相似,两者具有33%的系列相似性。Slit也是神经元分泌蛋白,并通过与Robo受体相互作用控制轴突导向和神经元迁移。LGI1的LRR结构使得其可能与其他含有LRR的蛋白形成聚合体。目前未知LRR与EPTP结构域如何在三维结构上联系起来,需要冷冻电镜等晶体结构分析的结果。基础和临床研究已经证实,LGI1基因突变可以造成小鼠或人类听觉相关癫痫的产生。

1 LGI1与ADLTE

1.1 临床症状

ADLTE(或ADPEAF)属于罕见的家族性神经系统疾病,准确的流行率至今未知。据现有的病例报告,ADLTE可能占有家族性散发性局灶性癫痫的19%左右。自1995年首次发现这种特殊的癫痫形式以来^[3],已经陆续报道了约40个家庭和超200个病例。ADLTE综合征中的常染色体分离显性遗传模式具有不完全外显率(70%~80%),其发病年龄介于4至60岁间,平均发病年龄是18岁,即幼儿期、青少年



图1 LGI1蛋白的结构

Fig.1 The structure of LGI1 protein

期、成年后均有概率出现该疾病的发作,但最常见的发病年龄是青少年期或成年后早期^[4,12-14]。

ADLTE的临床症状包括颞叶癫痫、听觉症状、失语症以及其他不典型体征,如视觉改变、精神症状、自主行为的出现和眩晕等^[4,10,12-13,15-17]。其中,最典型的症状是局灶性癫痫发作(常为初次症状),且常发展为全身性强直-阵挛性震颤发作。一些患者在受到特殊的声音刺激(如电话铃声)可以导致癫痫的发生^[4,18]。强直-阵挛性震颤发作在ADLTE患者中发生率很高,可达90%以上。由于ADLTE初次发作为局灶性震颤发作,往往会由于临床症状不显著被忽略,或被误诊为其他类型的癫痫发作。ADLTE后期的强直-阵挛性震颤发作程度强烈,对患者造成损伤较大。通常ADLTE发生后,可以通过病史回忆及临床诊断来辅助确诊ADLTE。ADLTE患者在清醒或睡眠状态下均会出现强直-阵挛性震颤发作。幻听是ADLTE患者最常出现的症状。根据感觉到的声音类型的不同,幻听可分为单纯音节性幻听和复杂性幻听。前者出现概率较高可达74%,而后者发生率在11%左右。单纯音节性幻听是指患者会听到一些单音节的聲音,比如嗡嗡声和铃声。复杂性幻听患者会听到音乐声和其他声响。部分患者(发生率在28%左右)还有更复杂的情况,比如声音扭转,表现为声音逐渐增大或者突然变小。失语症常表现为突然丧失对语言的理解能力,几个不同家系的病例均证实了失语症在ADLTE中的存在^[4,10,14,19-21]。但是,失语症在ADLTE患者中并不常见,发病率约为17%。同时,失语性癫痫的发生和听觉症状的出现没有密切联系^[4]。

1.2 诊断手段

ADLTE的确诊需要以下条件:(1)该家族两代人中至少存在两例及以上癫痫病人的出现;(2)患者发病症状表现为明显的侧颞叶癫痫体征,即自发性的局部癫痫,并可进展为全身性震颤发作。

除了以上体征外,ADLTE的临床诊断还有两种手段,即脑电图(electroencephalography, EEG)和核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI),特别是患者癫痫发作时记录到的EEG具有重大意义。47%的患者可以通过EEG发现颞叶的特征性改变,表现为记录到的波形呈现轻微慢/尖波型。ADLTE累及区域是颞叶,但部分病例的诊断结果表明,左右两侧颞叶中间存在明显差异。一些家族聚集性患者的EEG

记录表明,左侧颞叶更易受累及,可能与患者的两耳不对称听觉有紧密联系^[22]。一般而言,MRI检测不到大多数病患家系中的颞叶异常,一个特例是来自巴西的一个ADLTE家族,其大多数受影响的个体均显示左颞叶“畸形”^[23]。另有研究发现,8例ADLTE患者的非常规MRI显示病人的左侧颞叶皮层具有差异性,表明存在左侧颞叶异常^[24]。

1.3 遗传特征及致病基因

遗传学研究发现,超过50%的ADLTE家族存在LGI1基因突变。对美国 and 欧洲一些ADLTE家族的深入研究表明,携带何种LGI1突变对ADLTE患者的表型没有相关性^[4,12-13]。也存在一个特例:Ottman等^[10]报道,在一个不携带LGI1突变的ADLTE家族中,发生自发性癫痫的频率更高,且出现幻听的概率更低。

已经报道的ADLTE相关的LGI1突变分为两类,即LGI1蛋白质截断或缺失和无义突变^[25-27]。两者可能出现在同一基因突变病例中,即不存在突变的结构特异性。在已知病例中,两种突变造成的ADLTE临床症状没有显著性差异,且在LRR或EPTP结构域上出现的突变对疾病表型没有明显差别。

1.4 LGI1相关癫痫的发生机制

总体来说,目前的实验数据和临床病例报道不足以确定LGI1突变如何造成ADLTE。

LGI1蛋白在中枢神经系统中主要以分泌蛋白或膜蛋白的形式存在。体外细胞转染实验证实野生型LGI1是分泌型的,其基因突变会影响其分泌功能,从而导致疾病的发生^[28]。进一步的研究发现,LGI1存在两个同源异构体^[29],较长的LGI1是分泌型的,而较短的存在于细胞内^[30]。如果LGI1的LRR或EPTP结构域产生突变,都会影响其分泌,提示这两个结构域对于LGI1的分泌是不可或缺的^[25,27-28,31]。分泌到细胞间隙的LGI1可以与其受体结合,并影响下游信号传导和功能。已有研究发现,LGI1可作为一个配体,与突触后ADAM22受体特异性结合,并与PSD95形成复合物,调节AMPA受体介导的突触传递^[31-34]。因此,分泌后的LGI1与细胞膜受体的相互作用在维持神经元正常生理功能具有重要意义。

虽然已知分泌的LGI1可以与细胞膜受体相互作用,但LGI1在ADLTE中作用机制仍未解决。一个可能被忽视的问题是,突变后滞留在神经元中的LGI1是否行使某种生理功能? Boillot等^[35]建立了

条件性*LGII*敲除小鼠,明确了谷氨酸能神经元来源的*LGII*缺失是造成自发性癫痫发作的关键因素,而中间神经元来源的*LGII*缺失不会造成癫痫症状。这个结果表明,分泌型*LGII*可能不是唯一的致病因素,因为即使谷氨酸能神经元缺失*LGII*,中间神经元和胶质细胞也能合成并分泌*LGII*。为何这部分*LGII*不能起到代偿作用?我们推测如下几种可能性。(1)*LGII*与受体的作用是一种自体作用方式,其他细胞分泌的*LGII*不能起作用。然而,已有研究证实,*LGII*是以旁分泌方式起作用的^[34]。(2)*LGII*仅在谷氨酸能神经元中特异性表达。然而,已有研究发现,*LGII*至少表达在Parvalbumin阳性的中间神经元中^[35]。我们的实验结果也表明,*LGII*表达在星型胶质细胞和少突胶质细胞中(未发表数据)。(3)*LGII*大量表达在谷氨酸能神经元中,其表达量远高于其他细胞类型,这样,其他细胞分泌的*LGII*就起不到补偿作用。(4)神经元胞质内的*LGII*可以调节细胞兴奋性,并在癫痫发生中有关键性作用,这样,无论其他细胞是否能分泌足量的*LGII*,都不能对谷氨酸能神经元缺失的*LGII*起到代偿作用。事实上,我们的初步实验结果表明,滞留在神经元中的*LGII*可以直接调控神经元离子通道的活性并影响神经元的兴奋性(未发表结果)。一个有意思的问题是,在这种情形下,神经元兴奋性是否完全依赖于*LGII*与ADAM22受体结合的调节?

目前还没有ADLTE患者关于离子通道表达的检测报告。但是,动物研究表明,*LGII*可以显著调节电压敏感钾通道(Kv)的表达和活性,提示这可能是*LGII*突变导致ADLTE发生的关键因素。已有研究发现,*LGII*可以与Kv1.1通道形成紧密复合物^[36]。含有Kv1.1的A型电压依赖的钾离子通道能影响神经元动作电位的传递并调节神经元兴奋性。Kv1.1介导非失活性延迟整流电流,含有Kv1.1的A型电压依赖的钾离子通道的失活主要是依赖于其与Kv1.4或Kvβ1的结合。生理情况下,正常的*LGII*能特异性阻断Kvβ1的结合,使该通道快速失活。疾病状态下,突变的*LGII*蛋白不能阻断Kvβ1与Kv1.1的结合,Kv通道复合物始终处于激活状态,提高了神经元的兴奋性,最终导致癫痫及相关疾病的发生^[36]。

也有研究表明,*LGII*可能通过另一种A型钾离子通道参与调节神经系统兴奋性^[37]。该研究发现,药物诱导小鼠震颤后,下丘脑神经元中A型钾离子

通道Kv4.2亚型上膜,从而增加钾离子内流,降低神经元兴奋性,维持神经系统稳定性,阻止下一次震颤的发生,这是一种神经系统的自稳定机制。突变的*LGII*会阻碍Kv4.2的上膜,导致神经系统的稳态机制被打破,因此推测这可能是携带突变*LGII*的病人反复出现癫痫发作的原因^[37]。

1.5 治疗及预后

在大部分患者中,ADLTE是一种良性的疾病综合征。虽然局灶癫痫常发展为全身性发作,但发病率较低(每年发作1~2次)。局灶性癫痫发作的频率相对高一些,为每年2次到每个月几次不等。癫痫发作一般能被抗癫痫药物,如卡马西平(carbamazepine)、苯巴比妥(phenobarbital)和苯妥英(phenytoin)控制,且预后良好。但是,长期服用这些药物会给患者带来严重的全身性副作用,如低钠血症、红斑狼疮样综合征和腺体病等。因此,迫切需要寻找ADLTE的新治疗靶点。

2 *LGII*与IPEAF

IPEAF是侧颞叶癫痫的另一种形式,发病率远高于ADLTE。*LGII*在IPEAF中作用的研究较少。Bisulli等^[5]对53个IPEAF患者进行分析发现,IPEAF平均发病年龄在19岁左右,并且没有明确的发病家族史。患者会出现局部癫痫发作并伴随幻听的出现。绝大部分病人(79%)会出现全身性的强直-痉挛性癫痫,但癫痫发作频率较ADLTE低^[5],同时EEG或MRI记录不到异常症状。已经有报道IPEAF患者中存在*LGII*突变,其中一个无义突变在ADLTE患者中同样存在。虽然抗癫痫药物治疗IPEAF患者效果佳,但停药后常出现复发^[2]。

3 *LGII*与抗*LGII*脑炎

3.1 临床症状

抗*LGII*脑炎的主要发病人群是男性(65%),年龄超过50岁,主要表现为边缘性脑炎,涉及海马、杏仁核、下丘脑、岛叶和扣带回等脑区。抗*LGII*脑炎的典型临床症状包括急性或亚急性失忆症、意识模糊、睡眠障碍和癫痫的发作,不常见的体征包括冷漠、自我中心和强迫症等^[38-39],可分为认知障碍和癫痫两类。

抗*LGII*边缘性脑炎患者中癫痫的发作包括面部和臂肌张力障碍震颤(faciobrachial dystonic seizures,

FBDS)和颞叶癫痫^[38-40]。超过70%的抗LGI1边缘性脑炎患者中出现局灶性癫痫,随后进展为全身性癫痫发作,也有部分患者直接出现全身性强直-阵挛性震颤^[11,41-48]。FBDS是抗LGI1边缘性脑炎患者的特异性体征,但也仅在一半患者中发生^[11,49-52]。FBDS常早于癫痫和认知障碍出现^[53],具体表现为不自主的面部和四肢单侧或双侧收缩,每次持续几秒钟(<3 s),每天最多可发作超过100次(平均50次)。部分患者会发展成发作时间更长,影响更严重的FBDS。绝大部分的抗LGI1边缘性脑炎患者会出现亚急性、进展性的认知障碍综合征,发生率高达95%。FBDS和认知障碍的发展之间具有相关性。70%的患者在经历第一次FBDS后一个月左右(平均35天)会出现认知障碍,20%的患者在认知障碍发生后才出现FBDS;10%的患者出现FBDS后经抗癫痫药物治疗后,不会出现认知障碍^[11,41,49,54]。LGI1抗体阳性自身免疫性脑炎是近年来才逐渐被神经学界所认知的一种疾病,目前对于抗LGI1抗体如何造成抗LGI1脑炎的机制研究没有任何进展。

3.2 诊断手段

除了上述疾病体征,抗LGI1边缘性脑炎的一些辅助诊断技术不可或缺。大约60%的抗LGI1边缘性脑炎患者中,MRI能检测到单侧或双侧的海马结构异常^[42,55-56]。这种改变符合边缘性脑炎的特征,即病灶首先出现在海马和杏仁核,随后扩散到岛叶等边缘结构。最新研究报道了基底节和下丘脑在抗LGI1边缘性脑炎患者中会出现MRI信号异常^[44,49,57],但40%的患者检测不到任何MRI信号的改变,给抗LGI1边缘性脑炎的确诊带来难题。当然,检测患者体内LGI1抗体是确诊该类疾病的金标准,检测样本包括患者的血清和脑脊液^[11,54]。

3.3 治疗及预后

目前对抗LGI1边缘性脑炎的发病机制研究并不深入。临床上治疗手段主要是常规的免疫治疗方案。包括一线和二线免疫治疗,前者包括高剂量的糖皮质激素和免疫球蛋白的使用,少数会采用血浆透析疗法,后者为安道生(cyclophosphamide)和利妥昔单抗(rituximab)的使用。

目前大部分抗LGI1边缘性脑炎患者对免疫疗法的预后相对良好^[11,38,40,58-62]。患者在使用一线免疫疗法后,癫痫的发作能被缓解或终止,但是免疫疗法对于认知障碍的作用非常有限和缓慢。最近的研究

表明,大约70%的患者在治疗后仍然存在长期的不同程度的认知障碍^[11,41,52,54],25%~35%的抗LGI1边缘性脑炎患者治疗后出现复发^[11,54]。

4 结语与展望

尽管动物模型显示,LGI1功能缺失导致癫痫发作,这种非离子通道的分泌蛋白如何参与癫痫还不明确。LGI1具有多种结构域和功能,因此可能在不同的细胞环境中具有特定功能。LGI1在胚胎期影响神经前体细胞的发育,其失活导致脊柱发育异常、生长锥崩溃和树突修剪失败,也影响肌动蛋白细胞骨架的功能,这些都参与诱发青少年期的癫痫发作。事实上,突触数目和树突分支异常往往是尸检时LGI1相关的癫痫患者的唯一形态缺陷^[63]。LGI1缺失也影响成熟大脑的突触功能,比如边缘叶脑炎LGI1抗体只是在大脑发育完成后的患者中产生,其中LGI1可能调节了成熟突触的功能失活或神经元兴奋性。因此,在大脑发育和癫痫疾病中,LGI1可能在时间和空间层次上扮演了多重角色。目前迫切需要探明LGI1在癫痫发生和发展中的细胞分子机制,为临床治疗提供新思路。

参考文献 (References)

- 1 Michelucci R, Pasini E, Nobile C. Lateral temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 5): 52-4.
- 2 Florindo I, Bisulli F, Pittau F, Naldi I, Striano P, Striano S, *et al.* Lateralizing value of the auditory aura in partial seizures. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 5): 68-72.
- 3 Ottman R, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Lee JH, Barker-Cummings C, *et al.* Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Genet* 1995; 10(1): 56-60.
- 4 Michelucci R, Poza JJ, Sofia V, de Feo MR, Binelli S, Bisulli F, *et al.* Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epitempin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. *Epilepsia* 2003; 44(10): 1289-97.
- 5 Bisulli F, Tinuper P, Avoni P, Striano P, Striano S, d'Orsi G, *et al.* Idiopathic partial epilepsy with auditory features (IPEAF): a clinical and genetic study of 53 sporadic cases. *Brain* 2004; 127(Pt6): 1343-52.
- 6 Bajjens LW, Manni JJ. Paraneoplastic syndromes in patients with primary malignancies of the head and neck. Four cases and a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263(1): 32-6.
- 7 Soeder BM, Gleissner U, Urbach H, Clusmann H, Elger CE, Vincent A, *et al.* Causes, presentation and outcome of lesional adult onset mediotemporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80(8): 894-9.
- 8 Ong MS, Kohane IS, Cai T, Gorman MP, Mandl KD. Population-

- level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol* 2014; 71(5): 569-74.
- 9 Michelucci R, Mecarelli O, Bovo G, Bisulli F, Testoni S, Striano P, *et al.* A de novo LGI1 mutation causing idiopathic partial epilepsy with telephone-induced seizures. *Neurol* 2007; 68(24): 2150-1.
 - 10 Ottman R, Winawer MR, Kalachikov S, Barker-Cummings C, Gilliam TC, Pedley TA, *et al.* LGI1 mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology* 2004; 62(7): 1120-6.
 - 11 Van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, *et al.* Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology* 2016; 87(14): 1449-56.
 - 12 Winawer MR, Martinelli BF, Barker-Cummings C, Lee JH, Liu J, Mekios C, *et al.* Four new families with autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: clinical description and linkage to chromosome 10q24. *Epilepsia* 2002; 43(1): 60-7.
 - 13 Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, Pedley TA. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology* 2000; 54(11): 2173-6.
 - 14 Brodtkorb E, Gu W, Nakken KO, Fischer C, Steinlein OK. Familial temporal lobe epilepsy with aphasic seizures and linkage to chromosome 10q22-q24. *Epilepsia* 2002; 43(3): 228-35.
 - 15 Poza JJ, Saenz A, Martinez-Gil A, Cheron N, Cobo AM, Urtasun M, *et al.* Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical and genetic study of a large Basque pedigree linked to chromosome 10q. *Ann Neurol* 1999; 45(2): 182-8.
 - 16 Hedera P, Abou-Khalil B, Crunk AE, Taylor KA, Haines JL, Sutcliffe JS. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: two families with novel mutations in the LGI1 gene. *Epilepsia* 2004; 45(3): 218-22.
 - 17 Dazzo E, Santulli L, Posar A, Fattouch J, Conti S, Lodén-van Straaten M, *et al.* Autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE): novel structural and single-nucleotide LGI1 mutations in families with predominant visual auras. *Epilepsy Res* 2015; 110: 132-8.
 - 18 Michelucci R, Gardella A E, De Haan GJ, Bisulli F, Zaniboni A, Cantalupo G, *et al.* Telephone-induced seizures: a new type of reflex epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(3): 280-3.
 - 19 Brodtkorb E, Michler RP, Gu W, Steinlein OK. Speech-induced aphasic seizures in epilepsy caused by LGI1 mutation. *Epilepsia* 2005; 46(6): 963-6.
 - 20 Kanemoto K, Kawasaki J. Familial aphasic episodes: another variant of partial epilepsy with simple inheritance? *Epilepsia* 2000; 41(8): 1036-8.
 - 21 Di Bonaventura C, Carni M, Diani E, Fattouch J, Vaudano EA, Egeo G, *et al.* Drug resistant ADLTE and recurrent partial status epilepticus with dysphasic features in a family with a novel LGI1 mutation: electroclinical, genetic, and EEG/fMRI findings. *Epilepsia* 2009; 50(11): 2481-6.
 - 22 Pisano T, Marini C, Brovedani P, Brizzolara D, Pruna D, Mei D, *et al.* Abnormal phonologic processing in familial lateral temporal lobe epilepsy due to a new LGI1 mutation. *Epilepsia* 2005; 46(1): 118-23.
 - 23 Kobayashi E, Santos NF, Torres FR, Secolin R, Sardinha LA, Lopez-Cendes I, *et al.* Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol* 2003; 60(11): 1546-51.
 - 24 Tessa C, Michelucci R, Nobile C, Della Nave R, Testoni S, Bianucci D, *et al.* Structural anomaly of left lateral temporal lobe in epilepsy due to mutated LGI1. *Neurol* 2007; 69(12): 1298-300.
 - 25 Chabrol E, Popescu C, Gourfinkel-An I, Trouillard O, Depienne C, Senechal K, *et al.* Two novel epilepsy-linked mutations leading to a loss of function of LGI1. *Arch Neurol* 2007; 64(2): 217-22.
 - 26 Gu W, Brodtkorb E, Piepoli T, Finocchiaro G, Steinlein OK. LGI1: a gene involved in epileptogenesis and glioma progression? *Neurogenetics* 2005; 6(2): 59-66.
 - 27 Striano P, De Falco A, Diani E, Bovo G, Furlan S, Vitiello L, *et al.* A novel loss-of-function LGI1 mutation linked to autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Arch Neurol* 2008; 65(7): 939-42.
 - 28 Senechal KR, Thaller C, Noebels JL. ADPEAF mutations reduce levels of secreted LGI1, a putative tumor suppressor protein linked to epilepsy. *Hum Mol Genet* 2005; 14(12): 1613-20.
 - 29 Furlan S, Roncaroli F, Forner F, Vitiello L, Calabria E, Piquer-Sirerol S, *et al.* The LGI1/epitempin gene encodes two protein isoforms differentially expressed in human brain. *J Neurochem* 2006; 98(3): 985-91.
 - 30 Sirerol-Piquer MS, Ayerdi-Izquierdo A, Morante-Redolat JM, Herranz-Pérez V, Favell K, Barker PA, *et al.* The epilepsy gene LGI1 encodes a secreted glycoprotein that binds to the cell surface. *Hum Mol Genet* 2006; 15(23): 3436-45.
 - 31 Yokoi N, Fukata Y, Kase D, Miyazaki T, Jaegle M, Ohkawa T, *et al.* Chemical corrector treatment ameliorates increased seizure susceptibility in a mouse model of familial epilepsy. *Nat Med* 2015; 21(1): 19-26.
 - 32 Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Bredt DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. *Science* 2006; 313(5794): 1792-5.
 - 33 Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, *et al.* Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(8): 3799-804.
 - 34 Lovero KL, Fukata Y, Granger AJ, Fukata M, Nicoll RA. The LGI1-ADAM22 protein complex directs synapse maturation through regulation of PSD-95 function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(30): E4129-37.
 - 35 Boillot M, Huneau C, Marsan E, Lehongre K, Navarro V, Ishida S, *et al.* Glutamatergic neuron-targeted loss of LGI1 epilepsy gene results in seizures. *Brain* 2014; 137(Pt 11): 2984-96.
 - 36 Schulte U, Thumfart JO, Klockner N, Sailer CA, Bildl W, Biniossek M, *et al.* The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron* 2006; 49(5): 697-706.
 - 37 Smith SE, Xu L, Kasten MR, Anderson MP. Mutant LGI1 inhibits seizure-induced trafficking of Kv4.2 potassium channels. *J Neurochem* 2012; 120(4): 611-21.
 - 38 Van Sonderen A, Schreurs MW, Wirtz PW, Sillevs Smitt PA, Titulaer MJ. From VGKC to LGI1 and Caspr2 encephalitis: The evolution of a disease entity over time. *Autoimmun Rev*

- 2016; 15(10): 970-4.
- 39 Bakpa OD, Reuber M, Irani SR. Antibody-associated epilepsies: clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions. *Seizure* 2016; 41: 26-41.
- 40 Gao L, Liu A, Zhan S, Li L, Guan L, Zhao X, *et al.* Clinical characterization of autoimmune LGII antibody limbic encephalitis. *Epilepsy Behav* 2016; 56: 165-9.
- 41 Finke C, Pruss H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner F, *et al.* Evaluation of cognitive deficits and structural hippocampal damage in encephalitis with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibodies. *JAMA Neurol* 2017; 74(1): 50-9.
- 42 Vincent A, Buckley C, Schott JM, Dewar BK, Detert N, Clover L, *et al.* Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127(Pt 3): 701-12.
- 43 Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, *et al.* Investigation of LGII as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9(8): 776-85.
- 44 Newey CR, Appleby BS, Shook S, Sarwal A. Patient with voltage-gated potassium-channel (VGKC) limbic encephalitis found to have Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) at autopsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; 25(3): E05-7.
- 45 Brenner T, Sills GJ, Hart Y, Howell S, Waters P, Brodie MJ, *et al.* Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(6): 1028-35.
- 46 Mcknight K, Jiang Y, Hart Y, Cavey A, Wroe S, Blank M, *et al.* Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology* 2005; 65(11): 1730-6.
- 47 Quek AM, Britton JW, Mckee A, So E, Lennon VA, Shin C, *et al.* Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012; 69(5): 582-93.
- 48 Suleiman J, Brenner T, Gill D, Brilot F, Antony J, Vincent A, *et al.* VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology* 2011; 76(14): 1252-5.
- 49 Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, *et al.* Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69(5): 892-900.
- 50 Andrade DM, Tai P, Dalmau J, Wennberg R. Tonic seizures: a diagnostic clue of anti-LGII encephalitis? *Neurology* 2011; 76(15): 1355-7.
- 51 Ismail FS, Popkirov S, Wellmer J, Grönheit W. Faciobrachio-crural dystonic seizures in LGII limbic encephalitis: A treatable cause of falls. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; 2(5): e146.
- 52 Malter MP, Frisch C, Schoene-Bake JC, Helmstaedter C, Wandinger KP, Stoecker W, *et al.* Outcome of limbic encephalitis with VGKC-complex antibodies: relation to antigenic specificity. *J Neurology* 2014; 261(9): 1695-705.
- 53 Irani SR, Buckley C, Vincent A, Cockerell OC, Rudge P, Johnson MR, *et al.* Immunotherapy-responsive seizure-like episodes with potassium channel antibodies. *Neurology* 2008; 71(20): 1647-8.
- 54 Arino H, Armangue T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martinez-Hernandez E, Hara M, *et al.* Anti-LGII-associated cognitive impairment: Presentation and long-term outcome. *Neurology* 2016; 87(8): 759-65.
- 55 Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, *et al.* Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133(9): 2734-48.
- 56 Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004; 62(7): 1177-82.
- 57 Hiraga A, Kuwabara S, Hayakawa S, Ito S, Arimura K, Kanai K, *et al.* Voltage-gated potassium channel antibody-associated encephalitis with basal ganglia lesions. *Neurology* 2006; 66(11): 1780-1.
- 58 Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, *et al.* Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol* 2011; 69(2): 303-11.
- 59 Bien CG, Mirzadjanova Z, Baumgartner C, Onugoren MD, Grunwald T, Holtkamp M, *et al.* Anti-contactin-associated protein-2 encephalitis: relevance of antibody titres, presentation and outcome. *Eur J Neurol* 2017; 24(1): 175-86.
- 60 Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, *et al.* Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain* 2013; 136(Pt 10): 3151-62.
- 61 Shin YW, Lee ST, Shin JW, Moon J, Lim JA, Byun JI, Kim TJ, *et al.* VGKC-complex/LGII-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2013; 265(1/2): 75-81.
- 62 Sunwoo JS, Lee ST, Byun JI, Moon J, Shin JW, Jeong DE, *et al.* Clinical manifestations of patients with CASPR2 antibodies. *J Neuroimmunol* 2015; 281: 17-22.
- 63 Dierssen M, Ramakers GJ. Dendritic pathology in mental retardation: from molecular genetics to neurobiology. *Genes Brain Behav* 2006; 5 Suppl 2: 48-60.