

## ***Commissione Genetica LICE- Sintesi attività 2015-2017***

*Amedeo Bianchi, Pasquale Striano*

La recente cosiddetta ‘rivoluzione molecolare in medicina’ ha avuto un importante impatto anche nella diagnosi e nel trattamento delle epilessie, in particolare quelle su base genetica. Infatti, la ricerca genetica nell’epilessia rappresenta al momento una frontiera di studio altamente suggestiva e promettente di risultati e dal punto di vista della diagnostica, l’avvento delle nuove tecnologie di sequenziamento massivo rappresenta una sfida da affrontare per il trattamento dei dati e l’interpretazione dei risultati. Infine, negli ultimi anni sono stati fatti enormi progressi grazie allo sviluppo delle tecniche di genetica molecolare. Oltre alla continua scoperta di nuovi geni, si intravedono importanti prospettive attraverso il disegno di nuovi farmaci mirati a specifici meccanismi patogenetici, oppure ad azione specifica su proteine mutate, fino ad una terapia genica sostitutiva nelle forme più gravi. Sulla base di queste premesse, la Commissione Genetica della LICE si è posta l’obiettivo di un significativo rinnovamento nei contenuti e nelle modalità di interazione coi Soci LICE e con i collaboratori delle altre Società Scientifiche. L’obiettivo di tale “modernizzazione” della Commissione non è da considerarsi un obiettivo *per se*, ma piuttosto uno strumento per aumentare il coinvolgimento e la partecipazione dei Soci. Di seguito, un breve report delle attività svolte nell’ultimo triennio:

- Incontri annuali nell’ambito del Policentrico di Epilettologia. In tali occasione, vengono presentate nuove famiglie con più membri affetti da epilessia eleggibili per studi genetici, famiglie con gemelli con epilessia e vi è la possibilità di discutere ed aggiornare sugli studi in corso nonché di proporre nuovi studi collaborativi. Fanno parte della Commissione Genetica, la Sottocommissione Cromosomopatie ed Epilessia e la Sottocommissione Malformazioni Cerebrali ed Epilessia (Referenti: D. Pruna e M. Elia).
- Una significativa novità introdotta nell’ultimo triennio è stata l’istituzione di Workshops a tema organizzati nell’ambito del Congresso Nazionale LICE. Tra le tematiche affrontate, la medicina ‘personalizzata’ e il percorso diagnostico nelle Epilessie genetiche
- Promozione e facilitazione di progetti di ricerca collaborativi finalizzati alla individuazione ed allo studio dei geni implicati nelle sindromi epilettiche. Tradizionalmente, la Commissione ha dato un impulso forte all’attività di ricerca della LICE. Il lavoro della Commissione Genetica si articola attraverso sottoprogetti che

hanno talora un più ampio respiro e proseguono per anni e talora sono finalizzati a realizzare una singola ipotesi o valutazione genetica. Ogni sottoprogetto è svolto da uno specifico gruppo di studio aperto alla collaborazione di chi desideri fattivamente contribuire. Importati contributi sono stati forniti per numerose sindromi epilettiche, tra cui le crisi infantili benigne familiari, le crisi piridossino-dipendenti, le epilessie generalizzate idiopatiche, la sindrome di Jeavons, le epilessie del lobo temporale e le epilessie frontali, le epilessie miocloniche progressive. Ulteriori argomenti di studio sono stati la SUDEP e la farmacogenomica delle epilessie farmaco-resistenti.

- Coordinamento di progetti collaborativi su scala Europea ed Internazionali (Consorti). Sono state messe a disposizione per lo studio genetico europeo numerose famiglie italiane estratte dal patrimonio storico della LICE e sono state raccolte famiglie di nuova individuazione ed un consistente numero di casi sporadici. L'Italia e la LICE ha fornito il maggior contributo della ampia casistica EPICURE con oltre il 50% dei casi e delle famiglie raccolte in Europa. Da citare, inoltre, lo studio dei fattori genetici di predisposizione alla farmaco-resistenza, tramite il gruppo di studio Europeo 'EpiPGX' e l'identificazione di nuovi geni responsabili di encefalopatie epilettiche, tramite il network Europeo 'Euroepinomics'/Epi25K.
- Attività formativa. La Commissione Genetica partecipa attivamente a tutte le iniziative formative della LICE. Nel sito web è inoltre possibile scaricare la Scheda aggiornata relativa ai geni implicati nelle diverse forme di epilessia. Inoltre, un importante obiettivo raggiunto nell'ultimo triennio è stato il 'Percorso diagnostico nelle Epilessie genetiche', presentato a Giugno 2016, molto apprezzato dai soci, con lo scopo di aggiornamento sulle epilessie genetiche e di fornire elementi utili per indirizzare il percorso della diagnostica genetica in persone con epilessia. E' auspicabile che tale prodotto venga costantemente aggiornato e che la sua applicabilità clinica venga accertata dall'utilizzo 'sul campo' di tutti coloro che gestiscono pazienti con epilessia.
- Coordinamento della banca dati LICE con gli alberi e le notizie cliniche delle famiglie con più membri affetti. Attualmente sono archiviate circa 300 famiglie e 80 coppie di gemelli con epilessia. Inoltre, per facilitare l'operatività della ricerca genetica nei diversi studi, altre famiglie LICE con specifiche forme di epilessia sono depositate nelle Banche del DNA dell'Istituto Gaslini, dell'Ospedale Galliera, dell'Ospedale Meyer, dell'Istituto Mondino e del CNR di Cosenza.

- Implementazione sito web. Per dare maggiore visibilità al lavoro della Commissione è stato predisposta una home-page della Commissione Genetica che permettesse con facilità di consultare i vari Documenti della Commissione e delle Sottocommissioni. E' quindi possibile a tutti i soci accedere con facilità ai reports delle Riunioni della Commissione , Attività della Commissione, Protocolli dei diversi studi in corso, Documenti relativi al Consenso Informato per studi genetici e l'Update relativo ai geni implicati nelle epilessie. E' inoltre predisposta la Scheda della Sottocommissione sulle Cromosomopatie e Sindromi Dismorfiche (M. Elia) per poter inserire i diversi casi con tutti i dati clinici, EEG e Video.

## Elenco delle principali pubblicazioni collaborative LICE

1. Michelucci R, Pulitano P, Di Bonaventura C, Binelli S, Luisi C, Pasini E, Striano S, Striano P, Coppola G, La Neve A, Giallonardo AT, Mecarelli O, Serioli E, Dazzo E, Fanciulli M, Nobile C. The clinical phenotype of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy related to reelin mutations. *Epilepsy Behav.* 2017 Mar;68:103-107.
2. Lal D, Reinthaler EM, Dejanovic B, May P, Thiele H, Lehesjoki AE, Schwarz G, Riesch E, Ikram MA, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Hofman A, Steinböck H, Gruber-Sedlmayr U, Neophytou B, Zara F, Hahn A; **Genetic Commission of the Italian League against Epilepsy**; EuroEPINOMICS CoGIE Consortium., Gormley P, Becker F, Weber YG, Cilio MR, Kunz WS, Krause R, Zimprich F, Lemke JR, Nürnberg P, Sander T, Lerche H, Neubauer BA. Evaluation of Presumably Disease Causing SCN1A Variants in a Cohort of Common Epilepsy Syndromes. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150426.
3. Mumoli L, Tarantino P, Michelucci R, Bianchi A, Labate A, Franceschetti S, Marini C, Striano P, Gagliardi M, Ferlazzo E, Sofia V, Pennese L, Annesi G, Aguglia U, Guerrini R, Zara F, Gambardella A; **Genetic Commission Italian League Against Epilepsy**. No evidence of a role for cystatin B gene in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2015 Apr;56(4):e40-3.
4. Franceschetti S, Michelucci R, Canafoglia L, Striano P, Gambardella A, Magaudda A, Tinuper P, La Neve A, Ferlazzo E, Gobbi G, Giallonardo AT, Capovilla G, Visani E, Panzica F, Avanzini G, Tassinari CA, Bianchi A, Zara F; **Collaborative LICE study group on PMEs**. Progressive myoclonic epilepsies: definitive and still undetermined causes. *Neurology.* 2014 Feb 4;82(5):405-11.
5. Partemi S, Vidal MC, Striano P, Campuzano O, Allegue C, Pezzella M, Elia M, Parisi P, Belcastro V, Casellato S, Giordano L, Mastrangelo M, Pietrafusa N, Striano S, Zara F, Bianchi A, Buti D, La Neve A, Tassinari CA, Oliva A, Brugada R. Genetic and forensic implications in epilepsy and cardiac arrhythmias: a case series. *Int J Legal Med.* 2015 May;129(3):495-504.
6. Dazzo E, Fanciulli M, Serioli E, Minervini G, Pulitano P, Binelli S, Di Bonaventura C, Luisi C, Pasini E, Striano S, Striano P, Coppola G, Chiavegato A, Radovic S, Spadotto A, Uzzau S, La Neve A, Giallonardo AT, Mecarelli O, Tosatto SC, Ottman R, Michelucci R, Nobile C. Heterozygous reelin mutations cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2015 Jun 4;96(6):992-1000.
7. Dazzo E, Santulli L, Posar A, Fattouch J, Conti S, Lodén-van Straaten M, Mijalkovic J, De Bortoli M, Rosa M, Millino C, Pacchioni B, Di Bonaventura C, Giallonardo AT, Striano S, Striano P, Parmeggiani A, Nobile C. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE): novel structural and single-nucleotide LGI1 mutations in families with predominant visual auras. *Epilepsy Res.* 2015 Feb;110:132-8.
8. Zara F, Specchio N, Striano P, Robbiano A, Gennaro E, Paravidino R, Vanni N, Beccaria F, Capovilla G, Bianchi A, Caffi L, Cardilli V, Darra F, Bernardina BD, Fusco L, Gaggero R, Giordano L, Guerrini R, Incorpora G, Mastrangelo M, Spaccini L, Laverda AM, Vecchi M, Vanadia F, Veggiotti P, Viri M, Occhi G, Budetta M, Tagliatela M, Coviello DA, Vigevano F, Minetti C. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia.* 2013 Mar;54(3):425-36.
9. EPICURE Consortium.; EMINet Consortium., Steffens M, Leu C, Ruppert AK, Zara F, Striano P, Robbiano A, Capovilla G, Tinuper P, Gambardella A, Bianchi A, La Neve A, Crichiutti G, de Kovel CG, Kasteleijn-Nolst Trenité D, de Haan GJ, Lindhout D, Gaus V, Schmitz B, Janz D, Weber YG, Becker F, Lerche H, Steinhoff BJ, Kleefuß-Lie AA, Kunz WS, Surges R, Elger CE, Muhle H, von Spiczak S, Ostertag P, Helbig I, Stephani U, Møller RS, Hjalgrim H, Dibbens LM, Bellows S, Oliver K, Mullen S, Scheffer IE, Berkovic SF, Everett KV, Gardiner MR, Marini C, Guerrini R, Lehesjoki AE, Siren A, Guipponi M, Malafosse A, Thomas P, Nabbout R, Baulac S,

- Leguern E, Guerrero R, Serratosa JM, Reif PS, Rosenow F, Mörzinger M, Feucht M, Zimprich F, Kapser C, Schankin CJ, Suls A, Smets K, De Jonghe P, Jordanova A, Caglayan H, Yapici Z, Yalcin DA, Baykan B, Bebek N, Ozbek U, Gieger C, Wichmann HE, Balschun T, Ellinghaus D, Franke A, Meesters C, Becker T, Wienker TF, Hempelmann A, Schulz H, Rüschenhoff F, Leber M, Pauck SM, Trucks H, Toliat MR, Nürnberg P, Avanzini G, Koeleman BP, Sander T. Genome-wide association analysis of genetic generalized epilepsies implicates susceptibility loci at 1q43, 2p16.1, 2q22.3 and 17q21.32. *Hum Mol Genet.* 2012 Dec 15;21(24):5359-72.
10. Schubert J, Paravidino R, Becker F, Berger A, Bebek N, Bianchi A, Brockmann K, Capovilla G, Dalla Bernardina B, Fukuyama Y, Hoffmann GF, Jurkat-Rott K, Anttonen AK, Kurlemann G, Lehesjoki AE, Lehmann-Horn F, Mastrangelo M, Mause U, Müller S, Neubauer B, Püst B, Rating D, Robbiano A, Ruf S, Schroeder C, Seidel A, Specchio N, Stephani U, Striano P, Teichler J, Turkdogan D, Vigeveno F, Viri M, Bauer P, Zara F, Lerche H, Weber YG. PRRT2 mutations are the major cause of benign familial infantile seizures. *Hum Mutat.* 2012 Oct;33(10):1439-43.
11. EPICURE Consortium., Leu C, de Kovel CG, Zara F, Striano P, Pezzella M, Robbiano A, Bianchi A, Bisulli F, Coppola A, Giallonardo AT, Beccaria F, Trenité DK, Lindhout D, Gaus V, Schmitz B, Janz D, Weber YG, Becker F, Lerche H, Kleefuss-Lie AA, Hallman K, Kunz WS, Elger CE, Muhle H, Stephani U, Møller RS, Hjalgrim H, Mullen S, Scheffer IE, Berkovic SF, Everett KV, Gardiner MR, Marini C, Guerrini R, Lehesjoki AE, Siren A, Nabbout R, Baulac S, Leguern E, Serratosa JM, Rosenow F, Feucht M, Unterberger I, Covanis A, Suls A, Weckhuysen S, Kaneva R, Caglayan H, Turkdogan D, Baykan B, Bebek N, Ozbek U, Hempelmann A, Schulz H, Rüschenhoff F, Trucks H, Nürnberg P, Avanzini G, Koeleman BP, Sander T. Genome-wide linkage meta-analysis identifies susceptibility loci at 2q34 and 13q31.3 for genetic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2012 Feb;53(2):308-18.