

Commissione Genetica LICE: programma di lavoro 2018-2020

Pasquale Striano

Premessa

La rivoluzione molecolare in medicina ha avuto un importante impatto 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. Oltre alla scoperta di nuovi geni, si intravedono importanti prospettive attraverso il disegno di nuovi farmaci o terapie mirati a specifici meccanismi patogenetici, oppure ad azione specifica. Inoltre, dal punto di vista diagnostico, l'avvento delle nuove tecnologie di sequenziamento massivo rappresenta una sfida da affrontare per il trattamento dei dati genomici e l'interpretazione dei risultati. Sulla base di queste premesse, la Commissione Genetica della LICE si pone l'ambizioso obiettivo di un significativo rinnovamento nei contenuti e nelle modalità di interazione coi Soci nonché 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 di tutti gli interessati alla materia. Di seguito, un breve report delle attività che ci si prefigge di svolgere nel triennio 2018-2020.

Metodologia

La Commissione Genetica ha la finalità di promuovere in Italia la ricerca genetica nelle epilessie.

Tutti i soci LICE possono partecipare alle attività e ai progetti promossi o supportati dalla Commissione Genetica che è formalmente **costituita per il triennio 2018-2020 dai seguenti membri**: Pasquale Striano (Coordinatore), Amedeo Bianchi (membro permanente), Francesca Bisulli, Laura Canafoglia, Antonietta Coppola, Maurizio Elia, Antonio Gambardella, Roberto Michelucci, Carlo Nobile, Tommaso Pippucci, Dario Pruna, Marina Trivisano. Come stabilito dall'ultimo CD, sono state formalmente abolite le sottocommissioni Cromosomopatie ed Epilessia e Malformazioni Cerebrali ed Epilessia.

Tuttavia le attività svolte in tali ambiti, proseguiranno regolarmente, anche in considerazione della presenza dei precedenti referenti (Dr. Elia e Dr. Pruna) in quanto membri della Commissione.

Il lavoro della Commissione si articola secondo specifiche metodologie operative, tra cui le principali sono:

- **Incontri annuali nell'ambito della Riunione Policentrica di Epilettologia e del Congresso Nazionale LICE.** In tali occasioni, vengono presentate 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 e di proporre nuovi studi collaborativi.
- **Promozione di progetti di ricerca finalizzati alla individuazione ed allo studio dei geni implicati nelle diverse sindromi epilettiche.** In questo contesto, da annoverare per gli importanti contributi scientifici pubblicati su casistiche di pazienti con: Crisi infantili benigne familiari, Crisi piridossino-dipendenti, E. rolandica, E. idiopatiche generalizzate, E. con mioclonie palpebrali, E. familiare del lobo temporale, E. miocloniche progressive. A titolo esemplificativo, è riportata in appendice una lista di pubblicazioni collaborative della Commissione negli ultimi anni.
- **Partecipazione a progetti collaborativi su scale europea od internazionale.** Sono state messe a disposizione per lo studio genetico europeo numerose famiglie italiane estratte dal patrimonio della LICE e sono state raccolte famiglie di nuova individuazione ed un consistente numero di casi sporadici. In particolare, da ricordare che la LICE ha fornito il maggior contributo della ampia casistica EPICURE con oltre il 50% dei casi e delle famiglie raccolte in Europa. Sono in corso studi collaborativi sulle E. generalizzate idiopatiche, sulle E. con fotosensibilità e sulla Farmacogenomica della farmacoresistenza.
- **Promozione di attività formative.** 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. Una significativa novità introdotta nell'ultimo triennio è stata l'organizzazione di workshops *ad hoc* in cui vengono approfondite tematiche di particolare attualità (terapia genica, nuove tecniche di sequenziamento genetico, etc.).

Principali obiettivi del triennio

- **Implementazione del percorso clinico-diagnostico per lo studio delle Epilessie Genetiche.** Nel 2016, la Commissione Genetica ha presentato il "Testing genetico nelle epilessie" che ha lo scopo di fornire un aggiornamento sulle epilessie genetiche e fornire elementi utili per indirizzare il percorso della diagnostica genetica in persone con epilessia. Le analisi genetiche attualmente a disposizione sono numerose ed includono sia indagini mirate, fondate su un preciso sospetto clinico, sia indagini "a tappeto" che si richiedono quando non si ha un preciso sospetto clinico e che hanno solitamente un costo più elevato. Inoltre, dal momento che i risultati talvolta possono avere significato non univoco o ancora sconosciuto, occorre delucidare i contenuti del referto alla famiglia e per garantire la corretta gestione delle indagini genetiche nei pazienti con sindromi epilettiche è indispensabile una stretta collaborazione tra il genetista e l'epilettologo. È auspicabile che tale percorso venga regolarmente aggiornato e che la sua applicabilità clinica venga accertata dall'utilizzo "sul campo" di tutti coloro che gestiscono pazienti con epilessia.
- **Mappatura dei Centri per la Diagnosi Genetica.** Nel corso delle precedenti riunioni della Commissione si è convenuto sulla necessità di attuare una dettagliata mappatura dei test genetici disponibili in Italia in modo da rendere più semplice ai Soci la possibilità di effettuare test mirati per i pazienti con epilessia ed encefalopatie epilettiche.
- **Ottimizzazione di piattaforme integrate di ricerca** che consentirà l'espansione delle popolazioni campione di pazienti con epilessia geneticamente definita in modo da tradurre le nuove scoperte in un beneficio sul piano clinico. Infatti, i recenti progressi in settori quali la genetica, neuroimaging, biologia delle cellule staminali, e sistemi modello hanno fornito nuove interessanti informazioni sulle cause di epilessia, ed iniziali indicazioni sia alla scelta delle terapie esistenti o lo sviluppo di nuove terapie. Questi progressi in combinazione con la crescente facilità con cui i medici, ricercatori di base, i pazienti e gli altri soggetti interessati possono lavorare insieme in modo collaborativo, hanno posto le basi per una nuova era nella cura dell'epilessia in cui molti più pazienti potranno beneficiare di una diagnosi altamente accurata e, di conseguenza, un piano di trattamento mirato (Medicina di Precisione).
- **Ricerca e formazione.** 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. Si intende proseguire in questa direzione, potenziare i filoni di ricerca già avviati e aprirne degli altri, creando una forte sinergia anche con le Società Affiliate. Inoltre, una delle principali indicazioni statuarie della LICE è quella di occuparsi di formazione e questo aspetto rientra certamente tra le priorità della Commissione Genetica. A tal fine, si intende utilizzare le elevate potenzialità scientifiche della Commissione per dare rapido impulso alla neonata rivista scientifica della LICE (Clinical Cases and Reviews in Epilepsy) al fine di ottenere □auspichiamo in tempi rapidi - un Impact Factor. In tal senso, si potrebbero selezionare i contributi del policentrico per dei case reports singoli da pubblicare sulla stessa rivista. Particolarmente importante sarà, inoltre, promuovere la presenza di specializzandi all'interno dei sub-progetti della Commissione.

- **Implementazione piattaforma web.** Per dare maggiore visibilità al lavoro della Commissione è stata predisposta una home page della Commissione Genetica che permettesse con facilità di consultare i vari Documenti della Commissione e delle Sottocommissioni. È 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. Si propone di rendere accessibile anche ai non soci LICE i contenuti relativi alla Commissione al fine di aumentare le persone coinvolte nei rispettivi studi.
- **Ottimizzare i rapporti e le attività con altre Commissioni e Società Scientifiche affini.** Ci si propone di implementare la collaborazione con iniziative comuni con la Commissione Neuroimmagini (Progetto ENIGMA) e la Commissione Nuove Sindromi. È auspicabile la realizzazione di almeno un incontro annuale tra Commissione Genetica ed una delle seguenti Società Affini (SINP, SINPIA, SINC, SIN) per identificare progetti comuni da svolgere nel corso dell'anno nonché di creare le massime sinergie possibili per una razionalizzazione dei momenti formativi, convegnistici e congressuali.

Appendice. Principali lavori collaborativi della Commissione Genetica (2012-2016).

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 18;11(3):e0150426.

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.

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. 2015y;129(3):495-504.

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.

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.

Møller RS, Weber YG, Klitten LL, Trucks H, Muhle H, Kunz WS, Mefford HC, Franke A, Kautza M, Wolf P, Dennig D, Schreiber S, Rückert IM, Wichmann HE, Ernst JP, Schurmann C, Grabe HJ, Tommerup N, Stephani U, Lerche H, Hjalgrim H, Helbig I, Sander T; EPICURE Consortium. Exon-disrupting deletions of NRXN1 in idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia. 2013 Feb;54(2):256-64.

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, Crichton 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, Tolia 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.

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, Kurlmann 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.

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, Serratos 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.