

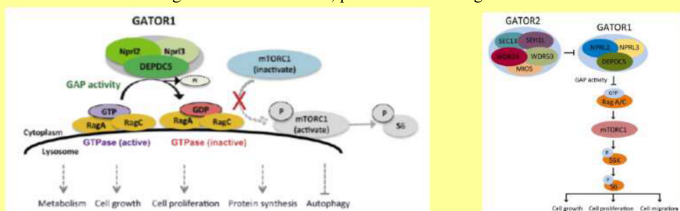
## EPILESSIA FOCALE CRIPTOGENETICA e PARZIALE DELEZIONE del GENE DEPDC5

**R. Epifanio**, **M. C. Bonaglia\***, **N. Zanotta**, **C. Zanchi**, **S. Marelli\***, **C. Zuca**.  
**Servizio di Neurofisiopatologia IRCCS «E. Medea», Bosisio Parini (LC).**  
**\* Laboratorio di Citogenetica IRCCS «E. Medea», Bosisio Parini (LC).**

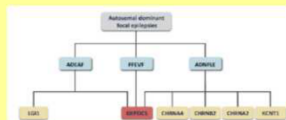


### INTRODUZIONE

Il gene DEPDC5 fa parte del complesso GATOR1, regolatore negativo della via mTORC1 (1). Tale cascata ha una funzione regolatoria nella crescita, proliferazione e migrazione cellulare.



Mutazioni di questo gene sono state recentemente riconosciute come un'importante causa di epilessia focali familiari con espressioni elettrocliniche differenti (epilessia focale a foci variabili, epilessia focale notturna, epilessia del lobo temporale sia mesiali che laterali).



La frequenza di mutazione stimata nelle diverse coorti di pazienti varia da 5 a 37% (2). In realtà le nuove conoscenze sul gene stanno progressivamente ampliando il quadro clinico ad esso associato andando da forme benigne (epilessia rolandica, 3) fino a situazioni cliniche più complesse (spasmi infantili, 4) con talvolta associato ritardo intellettivo, disturbo dello spettro autistico e patologie psichiatriche (5). Sono state inoltre riscontrate, nelle famiglie descritte, un aumentato numero di displasie corticali focali connesse ai quadri di epilessia, che potrebbero anche essere sottostimate come frequenza (6). Infine è stata riscontrata una maggiore frequenza di SUDEP (7).

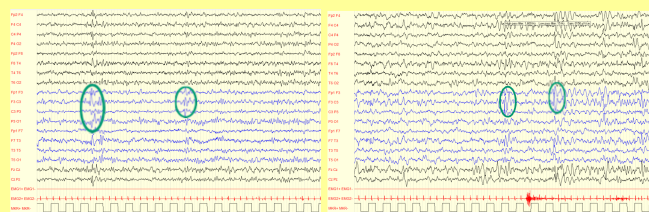
La maggior parte delle mutazioni conosciute fino ad ora determinano una terminazione prematura dei codoni suggerendo che la sintomatologia correlata derivi da un meccanismo di aploinsufficienza (2,8). Tenendo comunque in considerazione la penetranza ridotta (50-82%) e la suddetta variabilità di espressione fenotipica è stata ipotizzata la possibile contemporanea partecipazione di altre mutazioni genetiche a spiegare le manifestazioni cliniche (il cosiddetto «second hit», 5).

In questo lavoro vogliamo descrivere un caso di epilessia focale infantile e discutere il ruolo causativo di una microdelezione di 32 Kb, all'interno del gene DEPDC5, riscontrata mediante a-CGH in un bambino di 4 anni con crisi focali, livello intellettivo borderline ed in particolare lieve ritardo del linguaggio.

### PAZIENTE E METODI

**Paziente maschio di 4 anni e 7 mesi.** Familiarità nel ramo paterno per emicrania con aura. Non segnalata familiarità per CF ed epilessia. Fecondazione tramite ICSI da ovodonazione, gravidanza normodecorsa, parto alla 36 w, PN: 2550 g, L: 48 cm, CC: 33 cm. Fototerapia per 24 ore per iperbilirubinemia, per il resto periodo neonatale regolare. **Sviluppo psicomotorio:** primi passi a 18 mesi, a 2 anni (prima visita presso il nostro Centro) rari vocaboli, non frasi. **Esordio epilessia:** a circa 18 mesi; improvviso ipotono all'emisoma di destra, «sguardo perso», talvolta caduta a terra, non pdc, di durata < 1 minuto. Frequenza all'esordio settimanale/quindicinale. RM encefalo all'esordio: negativa. **EEG all'esordio (non c/o nostro centro):** anomalie epilettiformi fronto-centrali a sinistra sia in veglia che in sonnolenza. Effettua trattamento psicomotorio.

**EEG a 2 anni (c/o il ns Servizio):** buona organizzazione adf veglia e sonno, anomalie epilettiformi in addormentamento e sonno prevalenti sulle regioni centrali di sinistra. In addormentamento gruppi parossistici diffusi. Mioclonie non epilettiche.



Impostata **terapia** con acido valproico con riduzione della frequenza (anche mesi liberi) e intensità degli episodi.

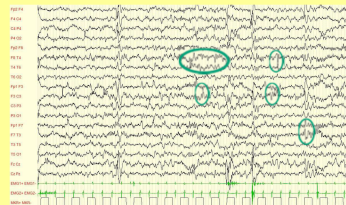
Test di livello (Griffiths) a 2 anni: QS 83 (armonico a parte scala udito-linguaggio 59).  
a 3 anni: QS 74 (sempre armonico a parte s. udito-linguaggio 57)

A 3 anni ½ esegue a-CGH con riscontro di **delezione in 22q13.2 di circa 32.4 Kb** che coinvolge parzialmente ed unicamente il gene DEPDC5.

Il DNA è stato estratto da sangue periferico, dopo acquisizione di consenso informato. L'analisi aCGH è stata effettuata utilizzando il 180K Agilent kit in accordo con i protocolli standard.

All'ultimo controllo (**4 anni -7 mm**) non presenta episodi critici da circa 3 mesi è in trattamento con VPA a 34 mg/Kg, con dosaggio plasmatico a 94.5 γ.

**EEG:** permane buona organizzazione adf, rare anomalie epilettiformi in sonno asincrone bilaterali, sulle regioni centrali e temporali.



### RISULTATI

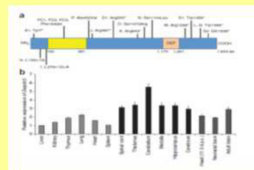
L'analisi a-CGH (kit 180k, Agilent) ha rilevato una delezione di 32 Kb sul cromosoma 22q12.3 compresa tra 32,239,190 e 32,271,611bp (hg19). La delezione emersa comprende una parte di DEPDC5. L'indagine effettuata nel paziente e nel padre ha permesso di escludere che il riarrangiamento sia stato ereditato dal padre. La delezione eterozigote coinvolge tutte le isoforme alternative del gene DEPDC5. Sono stati determinati i boundaries della delezione ed è stato dimostrato che un trascritto mancante degli esoni da 28 a 38, che presumibilmente determina un prodotto proteico mancante dell'intero dominio DEP, viene sintetizzato nei linfociti del paziente.

### DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

I fenotipi associati a mutazioni del gene DEPDC5 si sono progressivamente ampliati e diversificati nei dati finora pubblicati. Con la descrizione del nostro paziente aggiungiamo un quadro clinico associato a delezione. Il tipo di epilessia non rientra appieno in nessuna delle forme focali geneticamente determinata descritte finora. Infatti il nostro paziente presenta nell'ultimo EEG caratteristiche, nell'organizzazione generale e nelle minime anomalie epilettiformi, compatibili con un quadro di tipo idiopatico. Viceversa l'esordio della sintomatologia, il valore del QI, la compromissione linguistica non permettono di confermare appieno tale diagnosi.

Quello che invece rimane confermato in tutti i casi descritti fino ad ora e ci appare il punto costante di tale fenotipo è la presenza di un'epilessia focale, tanto da ritenere che il gene DEPDC5 possa essere in qualche modo responsabile nel controllo dell'attività elettrica cerebrale, essendo espresso a livello dei neuroni e verosimilmente coinvolto nella trasduzione del segnale elettrico (9). Rimane da comprendere con maggiore precisione tale meccanismo di azione non possedendo il gene domini transmembrana e non presentando analogie funzionali con i canali ionici (10).

Da questo punto di vista la nostra è la prima descrizione di una sindrome epilettica dovuta a microdelezione del gene DEPDC5. Abbiamo anche dimostrato che la delezione interessa gli esoni 28-38 determinando la comparsa di una proteina caratterizzata dalla assenza della trascrizione degli amminoacidi 840-1344 che includono l'intero dominio DEP.



Diversamente le mutazioni finora riscontrate determinavano una terminazione prematura della proteina (con una loss of function) suggerendo che l'aploinsufficienza sia il principale meccanismo d'azione della patologia (2,8). Pertanto il nostro riscontro porterebbe a definire l'importanza del dominio DEP sulla funzione di DEPDC5 in particolare sulla funzione legata all'attività elettrica cerebrale.

Abbiamo inoltre confermato l'importanza dell'a-CGH come metodica diagnostica da proporre in quelle situazioni di epilessia focale criptogenica associata o meno ad altri sintomi specifici per poter tentare di giungere ad una diagnosi eziologica.

### BIBLIOGRAFIA

1. Bar-Peled et al., A tumor suppressor complex with GAP activity for the rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1. Science 2013; 340:1100-1106.
2. Baulac S. et al. Genetics advances in autosomal dominant focal epilepsies: Focus on DEPDC5. Prog Brain Res 2014;213:123-139.
3. Lal et al. DEPDC5 mutations in genetic focal epilepsies of childhood. Ann Neurol 2014;75:788-792.
4. Carvill et al. Epileptic spasms are a feature of DEPDC5 mTORopathy. Neuro Genet 2015;1:e17.
5. Sheffer et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. Ann Neurol 2014;75:782-787.
6. Baulac et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. Ann Neurol 2015;77: 675-683.
7. Weckhuysen et al. Involvement of GATOR complex genes in familial focal epilepsies and focal cortical dysplasia. Epilepsia 2016; 1-10.
8. Picard et al. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Neurology 2014;82:2101-2106.
9. Dibbens et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. Nat Genet 2013;45:546-551.
10. Ishida et al. Mutations of DEPDC5 cause autosomal dominant focal epilepsies. Nat Genet 2013;45:552-555.