

# Lega Italiana contro l'Epilessia



## Update relativo ai geni implicati nelle epilessie

La Commissione Genetica della Lega Italiana contro l'Epilessia ha ritenuto importante rinnovare questa pratica sintesi, quale utile strumento scientifico relativo alla modalità di trasmissione, alla localizzazione cromosomica, ai geni individuati ed alle voci bibliografiche principali nelle Epilessie Idiopatiche, nelle Epilessie Miocloniche Progressive, nelle Malformazioni Corticali ed un capitolo relativo alle più comuni Cromosomopatie associate all'epilessia.

Considerati i numerosi lavori, spesso tra loro contraddittori e non confermati, relative alle individuazioni di possibili localizzazioni cromosomiche ed ai diversi studi di associazione tra epilessia e geni candidati o altri polimorfismi genetici è stato deciso di inserire unicamente le forme cliniche dove sono state evidenziate mutazioni geniche.

La sintesi è stata curata da A. Bianchi, P. Striano, M. Elia, A. Gambardella, R. Guerrini, E. Parrini, R. Michelucci e F. Zara ed aggiornata al 15 maggio 2012.

Questo update è inserito nel sito web della **LICE – Commissione Genetica** ( [www.lice.it](http://www.lice.it) ).

### EPILESSIE IDIOPATICHE

|   | Trasmissione | Locus | Gene   | Referenza |
|---|--------------|-------|--------|-----------|
| Crisi Neonatali Benigne Familiari   | AD           | 20q13 | KCNQ2  | 1         |
|   |              | 8q24  | KCNQ3  | 2         |
| Crisi Neonatali-Infantili Benigne Familiari                                 | AD           | 2q24  | SCN2A  | 3         |
| Crisi Infantili Benigne Familiari<br>(con o senza coreo atetosi/discinesia) | AD           | 16p11 | PRRT2  | 4,5       |
|   |              | 2q24  | SCN2A  | 6         |
| Crisi Infantili Benigne Familiari e<br>Emicrania Emiplegica Familiare       | AD           | 1q23  | ATP1A2 | 7         |
| E Autosomica Dominante Notturna<br>del Lobo Frontale                        | AD           | 20q13 | CHRNA4 | 8         |
|   |              | 1p21  | CHRN2  | 9         |
|   |              | 8p12  | CHRNA2 | 10        |
| E Familiare del Lobo Temporale Laterale                                     | AD           | 10q24 | LGI1   | 11,12     |

|  | Trasmissione | Locus | Gene    | Referenza |
|--|--------------|-------|---------|-----------|
| E Genetica con Convulsioni<br>Febbrili Plus (GEFS+)                          | AD           | 2q24  | SCN1A   | 13,14     |
|  |              | 19q13 | SCN1B   | 15,16     |
|  |              | 2q24  | SCN2A   | 17        |
|  |              | 5q    | GABRG2  | 18,19     |
| Epilessia mioclonica familiare infantile (FIME)                              | AR           | 16q13 | TBC1D24 | 20        |
| E Mioclonica Giovanile (Sindrome di Janz)                                    | AD           | 5q34  | GABRA1  | 21        |
|  |              | 6p12  | EFHC1   | 22        |
| E Generalizzata Idiopatica con fenotipi<br>variabili (incl. assenze precoci) | AD           | 1q35  | SLC2A1  | 23        |
| E Generalizzata Idiopatica e<br>Atassia Episodica                            | AD           | 2q22  | CACNB4  | 24        |
|  | AD           | 19q   | CACNA1A | 25        |

### Encefalopatie Epiletiche

|  |          |       |          |    |
|--|----------|-------|----------|----|
| Encefalopatia epiletica ad esordio precoce<br>(neonatale/primo anno) | AR       | 11p15 | SLC25A22 | 26 |
|  | de novo  | 9q34  | STXBP1   | 27 |
|  | AR       | 16p13 | TBC1D24  | 28 |
|  | de novo  | 20q13 | KCNQ2    | 29 |
| Spasmi infantili e fenotipo Rett-like                                | X-linked | Xp22  | CDKL5    | 30 |
| E Mioclonica Severa dell'Infanzia /<br>Sindrome di Dravet            | de novo  | 2q24  | SCN1A    | 31 |
|  | X-linked | Xq22  | PCDH19   | 32 |
| Epilessia e ritardo mentale nelle femmine                            | X-linked | Xq22  | PCDH19   | 33 |

## EPILESSIE MIOCLONICHE PROGRESSIVE

|  | Trasmissione | Locus     | Gene                              | Referenza |
|--|--------------|-----------|-----------------------------------|-----------|
| Malattia di Unverricht-Lundborg (EPM1)           | AR           | 21q22.3   | EPM1 (Cistatina B)                | 34,35     |
| Malattia di Lafora (EPM2)                        | AR           | 6q24      | EPM2A (Laforina)                  | 36        |
|  | AR           | 6q22      | EMP2B (Malina)                    | 37        |
| MERRF/MELAS                                      | Mat          | mt-DNA    | t-RNA <sup>(8344,8356,8363)</sup> | 38        |
|  | AR           | n-DNA     | POLG1                             | 39        |
| <b>Sialidosi</b>                                 |              |           |                                   |           |
| • Tipo 1, 2                                      | AR           | 6p21.3    | Neuraminidasi (NEU)               | 40        |
| • Galattosialidosi                               | AR           | 20q13.1   | PPCA                              | 41        |
| <b>Ceroidolipofuscinosi</b>                      |              |           |                                   |           |
| • Infantile tardiva di Jansky-Bielschowsky       | AR           | 11p15     | CLN2                              | 42        |
| "Finlandese"                                     | AR           | 13q21     | CLN5                              | 43        |
| "Variante"                                       | AR           | 15q21     | CLN6                              | 44        |
| • Giovanile di Spielmeyer-Vogt-Sjogren           | AR           | 16p       | CLN3                              | 45        |
| • Adulta di Kufs                                 | AR           | 15q21     | CLN6                              | 46        |
|  | AD           | 20q13.33  | DNAJC5                            | 47        |
| AMRF (action myoclonus-renal failure syndrome)   | AR           | 4q21      | SCARB2                            | 48        |
| • variante simil-ULD senza interessamento renale | AR           | 4q21      | SCARB2                            | 49        |
| PME con atassia precoce                          | AR           | 12q12     | PRICKLE1                          | 50        |
| Atrofia Dentato-Rubro-Pallido-Luisiana           | AD           | 12p13     | B37 (Atrofina)                    | 51        |
| Malattia di Gaucher tipo III                     | AR           | 1p21      | Glucocerebrosidasi                | 52        |
| Malattia di Huntington Giovanile                 | AD           | 4p16      | Huntingtina                       | 53        |
| Gangliosidosi GM2                                | AR           | 15q23-q24 | Hexa                              | 54        |
| EMP con inclusion di neuroserpina                | AD           | 3q26      | PI12                              | 55        |
| EMP ad esordio precoce                           | AR           | 7q11      | KCTD7                             | 56        |

## MALFORMAZIONI CEREBRALI SU BASE GENETICA

|  | Trasmissione | Locus        | Gene       | Referenza |
|--|--------------|--------------|------------|-----------|
| <b>Malformazioni dovute a proliferazione neuronale anomala</b>               |              |              |            |           |
| Sclerosi Tuberosa  | AD           | 9q32         | TSC1       | 57        |
| Sclerosi Tuberosa  | AD           | 16p13        | TSC2       | 57        |
| <b>Malformazioni dovute a migrazione neuronale anomala</b>                   |              |              |            |           |
| Lissencefalia Isolata (ILS)/eterotopia sottocorticale (SBH)                  | AD           | 17p13.3      | LIS1       | 58        |
| Lissencefalia Isolata (ILS)/eterotopia sottocorticale (SBH)                  | AD           | Xq22.3-q23   | DCX        | 59        |
| Lissencefalia Isolata (ILS)/eterotopia sottocorticale (SBH)                  | AD           | 12q13.12     | TUBA1A     | 60        |
| Sindrome di Miller-Dieker  | AD           | 17p13.3      | LIS1+YWHAE | 61        |
| Lissencefalia X-linked con genitali ambigui (XLAG)                           | X-linked     | Xp22.1       | ARX        | 62        |
| Lissencefalia con ipoplasia cerebellare (LCH)                                | AR           | 7q22.1       | RELN       | 63        |
| Lissencefalia con ipoplasia cerebellare (LCH)                                | AR           | 9p24.2       | VLDLR      | 64        |
| Eterotopia periventricolare bilaterale classica                              | X-linked     | Xq28         | FLNA       | 65        |
| Eterotopia periventricolare e syndrome di Ehlers-Danlos                      | X-linked     | X28          | FLNA       | 65        |
| Eterotopia periventricolare, dimorfismi facciali e costipazione severa       | X-linked     | X28          | FLNA       | 65        |
| Eterotopia periventricolare  | AD           | 5p15.1       | -          | 66        |
| Eterotopia periventricolare  | AD           | 5p15.33      | -          | 67        |
| Eterotopia periventricolare e syndrome di Williams                           | AD           | 7p11.23      | -          | 68        |
| Eterotopia periventricolare  | AD           | 4p15         | -          | 69        |
| Eterotopia periventricolare  | AD           | 5p14.3-15    | -          | 70        |
| Eterotopia periventricolare e agenesia del corpo calloso                     | AD           | 1p36.22-pter | -          | 71        |
| Eterotopia nodulare periventricolare (PNH) e microcefalia                    | AR           | 20p13        | ARFGEF2    | 72        |
| Distrofia muscolare congenita di Fukuyama o sindrome di Walker-Warburg (WWS) | AR           | 9q31.2       | FKTN       | 73        |
| "Muscle-eye-brain disease (MEB)" o WWS                                       | AR           | 19q13.32     | FKRP       | 74        |
| "Muscle-eye-brain disease (MEB)"   | AR           | 22q12.3      | LARGE      | 75        |
| "Muscle-eye-brain disease (MEB)"   | AR           | 1p34.1       | POMGnT1    | 76        |
| "Muscle-eye-brain disease (MEB)" o WWS                                       | AR           | 9q34.13      | POMT1      | 77        |
| "Muscle-eye-brain disease (MEB)" o WWS                                       | AR           | 14q24.3      | POMT2      | 78        |
| Sindrome CEDNIK  | AR           | 22q11.2      | SNAP29     | 79        |
| <b>Malformazioni dovute a organizzazione corticale anomala</b>               |              |              |            |           |
| Polimicrogiria bilaterale perisilviana (BPP)                                 | X-linked     | Xq22         | SRPX2      | 80        |
| Polimicrogiria bilaterale fronto-parietale (BFPP)                            | AR           | 16q13        | GPR56      | 81        |
| Polimicrogiria asimmetrica   | AD           | 6p25.2       | TUBB2B     | 82        |
| Polimicrogiria con agenesia del corpo calloso e microcefalia                 | AD           | 3p21.3-p21.2 | TBR2       | 83        |
| Polimicrogiria (con anidria)   | AD           | 11p13        | PAX6       | 84        |
| Polimicrogiria   | AD           | 1p36.3-pter  | -          | 85        |
| Polimicrogiria e microcefalia  | AD           | 1q44-qter    | -          | 86        |
| Polimicrogiria, PNH e agenesia del corpo calloso                             | AD           | 6q26-qter    | -          | 87        |

|   |    |            |          |    |
|---|----|------------|----------|----|
| Polimicrogria e dimorfismi facciali             | AD | 2p16.1-p23 | -        | 88 |
| Polimicrogria, microcefalia e idrocefalo        | AD | 4q21-q22   | -        | 89 |
| Polimicrogria                                   | AD | 21q2       | -        | 90 |
| Polimicrogria e sindrome di Di George           | AD | 22q11.2    | -        | 91 |
| Polimicrogria e sindrome di Goldberg-Shprintzen | AR | 10q21.3    | KIAA1279 | 92 |
| Polimicrogria e sindrome di Warburg Micro       | AR | 2q21.3     | RAB3GAP1 | 93 |

## ANOMALIE CROMOSOMICHE ED EPILESSIA

|              |   |                   |
|--------------|---|-------------------|
| Cromosoma 1  | Delezione 1p36  | 94                |
| Cromosoma 4  | Delezione 4p16.3 (Sindrome di Wolf-Hirshhorn)   | 95                |
| Cromosoma 6  | Delezione 6q terminale  | 96                |
| Cromosoma 12 | Trisomia 12p  | 97                |
| Cromosoma 14 | Cromosoma 14 ad Anello  | 98                |
| Cromosoma 15 | Delezione 15q11-13<br>Disomia Uniparentale<br>Mutazioni "Imprinting Center"<br>Mutazioni Gene UBE3A<br>(Sindrome di Angelman)<br>Inv dup 15 | 100               |
| Cromosoma 17 | Delezione 17p13.3 (Sindrome di Miller-Dieker)   | 101               |
| Cromosoma 20 | Cromosoma 20 ad Anello  | 102               |
| Cromosoma X  | Sindrome del Cromosoma X fragile<br>Sindrome di Klinefelter (XXY)<br>Duplicazione (X) (p11.22-p11.23)                                       | 103<br>104<br>105 |
| Cromosoma Y  | 47, XYY   | 106               |

# Bibliografia

---

1. Singh et al. *Nature Genetics*, 18: 25-29, 1998
2. Lewis et al. *Am J Hum Genet*, 53 : 670-675, 1993
3. Heron et al. *The Lancet*, 360 : 85 1-852, 2002
4. Chen et al. *Nature Genetics*, 43 :1252-1255, 2011
5. Shubert et al. *Hum Mut*, in press
6. Striano et al. *Epilepsia*, 47 :218-220, 2006
7. Szepetowski et al. *Am J Med Genet*, 61 : 889-898, 1997
8. Steinlein et al. *Nature Genetics*, 11 : 201-203, 1995
9. De Fusco et al. *Nature Genet*, 26 : 275-276, 2000
10. Aridon et al. *Am J Hum Genet*, 79 : 342-350, 2006
11. Ottman et al. *Nature Genetics*, 10 : 56-60, 1995
12. Kalachikov et al. *Nature Genetics*, 30 : 335-341, 2002
13. Escayg et al. *Nature Genetics*, 24: 343-345, 2000
14. Colosimo et al. *Epilepsia*, 48: 1691-1696, 2007
15. Wallace et al. *Nature Genet* 19: 366-370, 1998
16. Scheffer et al. *Brain*, 130: 100-109, 2007
17. Sugawara et al. *PNAS*, 98 : 6384-6389, 2001
18. Baulac et al. *Nature Genetics*, 28 : 46-48, 2001
19. Wallace et al. *Nature Genet*, 28: 49-52, 2001
20. Falace et al. *Am J Hum Gen*, 87: 365-370, 2010
21. Cossette et al. *Nat Genet*, 31: 184-189, 2002
22. Suzuki et al. *Nature Genetics*, 36 : 842-849, 2004
23. Striano et al. *Neurology*, 78: 557-562, 2012
24. Escayg et al. *Am J Hum Gen*, 66 : 1531-1539, 2000
25. Jouvenceau et al. *Lancet*, 358 : 801-807, 2001
26. Molinari et al. *Am J Hum Gen*, 76: 334-339, 2005
27. Deprez et al. *Neurology*, 75: 1159-1165, 2010
28. Corbett et al. *Am J Hum Gen*, 83: 371-375, 2010
29. Weckhuysen et al. *Ann Neurol*, 71: 15-25, 2012
30. Tao et al. *Am J Hum Genet*, 75: 1149-1154, 2004
31. Claes et al. *Am J Hum Genet*, 68: 1327-1332, 2001
32. Depienne et al. *PLoS Genet*, 5: e1000381, 2009
33. Dibbens et al. *Nat Genet*, 40: 776-781, 2008
34. Lehesjoki et al. *PNAS*, 88: 3696-3699, 1991
35. Pennacchio et al. *Science*, 271: 1731-1734, 1996
36. Minassian et al. *Nature Genetics*, 20: 271-278, 1998
37. Chan et al. *Nat Genet*, 35: 125-127, 2003
38. Shoffner et al. *Cell*, 61:931-937, 1990
39. Van Goethem et al. *Neurology*, 61 : 1811-1813, 2003
40. Pshzhetsky et al. *Nature Gen*, 15 : 316-320, 1997
41. Zhou et al. *Hum Molec Genet* 5 :1977-1987, 1996
42. Sleat et al. *Science* 277 :1802-1805, 1997
43. Sakuvoski et al. *Nature Genetics* 19 :286-288, 1998
44. Kousi et al. *Hum Mutat*, 33: 42-63, 2012
45. Koide et al, *Nature Genet*, 6 : 9-13, 1994
46. Arsov et al. *Am J Hum Genet*, 88:566-573,2011
47. Noskova et al. *Am J Hum Gen*, 89:241-252, 2011
48. Berkovic et al. *Am J Hum Gen*,82: 673-684, 2008
49. Dibbens et al. *Arch Neurol*, 68: 812-813, 2011
50. Bassuk et al. *Am j Hum Genet*, 83: 572-581,2008
51. Ginns et al. *PNAS* 82: 7101-7105, 1985
52. Macdonald et al. *Cell*, 72: 971-983, 1993
53. Zhou et al. *Nature Genetics*. 28 :345-349, 2001
54. Paw et al. *Am J Hum Genet* 47 :698-705, 1990
55. Davis et al. *Am J Pathol*,155:1901-1913, 1999
56. Van Bogaert et al. *Ann Neurol*,61: 579-586, 2007
57. Dabora et al. *Am J Hum Genet*. 68:64-80, 2001
58. Cardoso et al. *Hum Mutat.*, 19:4-15,2002
59. Matsumoto et al. *Eur J Hum Genet*, 9:5-12, 2001
60. Poirier et al. *Hum Mutat*, 28:1055-64, 2007
61. Cardoso et al. *Am J Hum Genet*.72: 918-30, 2003
62. Kato et al. *Hum Mutat*. 23: 147-59, 2004
63. Zaki et al. *Am J Med Genet A*,143:939-44, 2007
64. Boycott et al. *Am J Hum Genet*. 77:477-83, 2005
65. Parrini et al. *Brain*.129:1892-906, 2006
66. Hehr et al. *J Med Genet*, 43: 541-44,2006
67. Sheen et al. *Neurology*. 60:1033-36, 2003
68. Ferland et al. *Am J Med Genet A*. 140:1305-11, 2006
69. Gawlik-kuklinska et al. *Eur J Med Gen*, 51:165-171,2008
70. Cardoso et al. *Neurology*, 7: 784-792, 2009
71. Neal et al. *Am J Med Genet*, 140:1692-95, 2006
72. Sheen et al. *Nat Genet*. 36: 69-76, 2004
73. Kondo-lida et al. *Hum Mol Genet*. 8: 2303-9, 1999
74. Beltrán-Valero de Bernabé et al. *J Med Genet*. 41 :æ61, 2004
75. Longman et al. *Hum Mol Genet*.12:2853-61, 2003
76. Beltrán-Valero de Bernabé et al. *Am J Hum Genet*.71:1033-43,2002
77. van Reeuwijk et al. *Hum Mutat*. 27:453-9, 2006
78. van Reeuwijk et al. *J Med Genet*.42:907-12, 2005
79. Sprecher et al. *Am J Hum Genet*. 77: 242-51, 2005
80. Roll et al. *Hum Mol Genet*.1 5: 1195-207,2006
81. Piao et al. *Ann Neurol*. 58: 680-7, 2005
82. Jaglin et al. *Nat Genet*, 41: 746-52, 2009
83. Baala et al. *Nat Genet*. 39:454-6, 2007
84. Glaser et al. *Nat Genet*. 7:463-71, 1994
85. Ribeiro Mdo et al. *Pediatr Neurol*. 36:418-20, 2007
86. Zollino et al. *Am J Med Genet A*. 117:65-71, 2003
87. Eash et al. *Clin Genet*. 67:396-403, 2005
88. Dobyns et al. *Am J Med Genet A*, 146A:1637-54, 2008
89. Nowaczyk et al. *Am J Med Genet*, 69: 400-5, 1997
90. Yao et al. *Genet Med*. 8: 1-7, 2006
91. Robin et al. *Am J Med Genet A*. 140:2416-25, 2006
92. Brooks et al. *Am J Hum Genet*. 77:120-6, 2005

93. Aligianis et al. Nat Genet. 37:221-3, 2005  
94. Heilstedt et al, Epilepsia, 42 : 1103-1111, 2001  
95. Sgro et al, Epilepsia, 36 : 1206-1214, 1995  
96. Elia et al. Epilepsia. 47:830-8, 2006  
97. Elia et al. Epilepsia , 39 : 660-663, 1998  
98. Morimoto et al. Epilepsia, 44 :1245-1249, 2003  
99. Minassian et al, Ann Neurol, 43 : 485-493, 1998

100. Battaglia et al, Neurology, 48 : 1081-1086, 1997  
101. Ledbetter et al, Am J Hum Genet, 59 :182-189, 1992  
102. Inoue et al, Brain, 120 : 939-953, 1997  
103. Musumeci et al, Epilepsia, 40 : 1092-1099, 1999  
104. Tatum et al, Pediatr Neurol, 19 : 275-278, 1998  
105. Broli et al. Epileptic Disord, 13: 240-51, 2011  
106. Tomiero et al. Brain Dev, 33: 384-9, 2011

---

**Lega Italiana  
contro l'Epilessia**



*A cura di : A. Bianchi, P. Striano, M. Elia, A. Gambardella, R. Guerrini, E. Parrini,  
R. Michelucci e F. Zara*