

## Commissione Genetica LICE. Breve sintesi attività 2008

### A . Riunioni Commissione Genetica

A.1 Nell'anno 2008 la Commissione ha tenuto le due tradizionali riunioni allargate nell'ambito del Policentrico LICE a Roma (17 gennaio 2008) e del Congresso LICE a Venezia (4 giugno 2008). In tali occasioni, molto partecipate, sono state presentate nuove famiglie con più membri affetti da epilessia, famiglie con gemelli con epilessia e vi è stata la possibilità di discutere ed aggiornare sugli studi in corso e di proporre nuovi studi collaborativi (Allegati programmi)

Nel corso di queste riunioni i Responsabili delle tre Sottocommissioni ( R. Guerrini per le Malformazioni Corticali, M. Elia per le Cromosomopatie e G. Capovilla per le Sindromi Dismorfiche ) hanno presentato e discusso nuovi casi che sono andati ad allargare il rispettivo Data Base

A 2 La Commissione Genetica più 'ristretta' ha tenuto a Bologna Ospedale Bellaria il 17-10-2007 una intera giornata di discussione ed aggiornamento sugli studi in corso e sulla strategia complessiva della Commissione genetica.

### B. Aggiornamento Banca Dati e Banca DNA LICE

Nell'anno in corso con un finanziamento specifico LICE (drssa B. Calchetti) è stato possibile aggiornare la Banca Dati, con gli alberi delle famiglie con più casi affetti e con gemelli con epilessia e confrontarlo con la Banca del DNA dell'Istituto Besta di Milano. Al momento abbiamo nella Banca Dati oltre 280 famiglie con più casi affetti, di queste 80 con gemelli mono o dizigoti con epilessia e circa 150 famiglie con materiale biologico depositato presso la Banca del DNA.

E' stata creata in questo anno una nuova Scheda appositamente informatizzata e con possibilità di essere scaricata dal Sito LICE, in modo che possa essere utilizzata autonomamente da ogni singolo Centro e che possano essere inviate le famiglie eleggibili per implementare la nuova Banca Dati LICE. La nuova Scheda informatizzata è stata presentata durante il Congresso di Venezia.

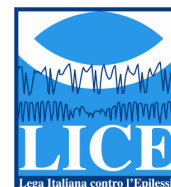
### C. Studi in corso o progettuali

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. Per ogni sottoprogetto vi sono dei Responsabili spesso 'spontanei' in relazione al reale desiderio di lavorare .

#### C 1 Studio funzionali canali mutati ( Franceschetti, Mantegazza)

Il sottogruppo è in stretta relazione con la Commissione Scienze di Base della LICE e di fatto rappresenta il necessario completamento alle ricerche degli altri gruppi. Da segnalare i lavori :

- *Modulatory proteins can rescue a trafficking defective epileptogenic Nav1.1 Na<sup>+</sup> channel*  
*J Neurosci, 27: 11037-46, 2007*
- *Self-limited hyperexcitability: functional effect of familial hemiplegic migraine mutation of the Nav1.1 (SCN1A) Na<sup>+</sup> channel .*  
*J Neurosci 28, 7273-83, 2008*



## C 2. Epilessia Mioclonica Severa dell'Infanzia.

Lo studio su questa forma ha avuto un forte sviluppo negli scorsi anni ed attualmente in considerazione dell'alta prevalenza di mutazioni di SCN1A nei pazienti, questa analisi va effettuata all'interno della consulenza genetica in caso di sospetto diagnostico o conferma diagnostica, attraverso il SSN.

Più recentemente va segnalato lo studio di ricerca di delezioni o duplicazioni esoniche del gene SCN1A mediante tecnica MPLA in pazienti con sequenziamento del DNA negativo (Guerrini- Mei) presentato nei diversi appuntamenti della Commissione.

Vanno segnalati due studi uno relativo al follow up neuroradiologico negli SMEI ( P. Striano) :

- ***Brain MRI findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations***

***Epilepsia 48 : 1092-6, 2007***

ed uno relativo alle mutazioni SCN1A nelle crisi precipitate dalla febbre (C. Marini) :

- ***Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities***

***Epilepsia 48 : 1678-85, 2007***

## C 3 Epilessia familiare del Lobo Temporale (Nobile- Michelucci- Bisulli)

Il gruppo ha continuato lo studio genetico e di biologia funzionale sul gene Epitempina e la raccolta di famiglie e casi sporadici nella forma laterale e di famiglie nella forma mesiale.

Tra le numerose pubblicazioni prodotte dal gruppo vanno ricordate le recenti :

- ***Analysis of LGII promoter sequence, PDYN and GABBRI polymorphisms in sporadic and familial lateral temporal lobe epilepsy***

***Neurosci Lett 436 : 23-6, 2008***

- ***Familial mesial temporal lobe epilepsy (FMTLE) : a clinical and genetic study of 15 italian families***

***J Neurol 255 : 16-23, 2008***

- ***A novel loss-of-function LGII mutation linked to autosomal dominant lateral temporal epilepsy***

***Arch Neurol, 65 : 939-42, 2008***

- ***Autosomal dominant lateral temporal epilepsy : absence of mutations in ADAM22 and Kv1 channel genes encoding LGII-associated proteins***

***Epilepsy Res, 80 :1-8, 2008***

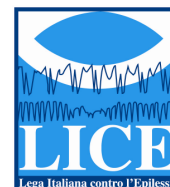
## C 4 Epilessia Mioclonica Giovanile (Gambardella)

E' stato possibile raccogliere in tempi molto brevi ben 27 famiglie con almeno due casi con JME .L'analisi genetica ha permesso di confermare e individuare nuove mutazioni del gene EFHC1 :

- ***Mutation analysis of EFHC1 in italian families with juvenile myoclonic epilepsy***

***Epilepsia , 48 : 1686-90, 2007***

## C 5 Epilessia con mioclonie palpebrali con o senza assenze (Capovilla-Rubboli-Striano-Sofia)



Il gruppo ha molto lavorato sulle modalità di definizione del fenotipo con la preparazione di una apposita scheda inserita nel sito LICE e sono stati raccolti casi sporadici e familiari per futuri studi genetici. E' in corso di pubblicazione su Epilepsia il lavoro :

- ***Eyelid fluttering, typical EEG pattern and impaired intellectual function : a homogeneous epileptic condition among the patients presenting with eyelid myoclonia***

C 6 Crisi piridossino-dipendenti (Striano- Jakobs)

Sono stati raccolti casi con tale forma per analizzare mutazioni del gene ALDH7A1 . Va segnalato il lavoro :

- ***Two novel ALDH7A1 (antiquitin) splicing mutations associated with pyridoxine-dependent seizures***  
***Epilepsia , Online publ June :1-4 , 2008***

C 7 Angiomi cavernosi familiari ed Epilessia ( Penco- Tassi)

Il gruppo ha proposto una scheda clinica e neuroradiologica, inserita nel sito LICE, utile per lo studio delle famiglie con cavernomi. Si propone di raccogliere ed analizzare le mutazioni geniche nelle famiglie con cavernomi. Si segnalano i seguenti lavori :

- ***Different spectra of genomic deletions within the CCM genes between Italian and American CCM patient cohorts***  
***Neurogenetics, 9 : 25-31, 2008***
- ***Molecular screening test in familial forms of cerebral cavernous malformation : the impact of the multiplex ligation-dependent probe amplification approach***  
***J Neurosurg, 23 : 1-6, 2009***

e recentemente il gruppo allargato ha prodotto un  
***Consensus Diagnostico-Terapeutico sugli Angiomi Cavernosi (o Cavernomi) Cerebrali*** sottoposto all'attenzione delle diverse Società Scientifiche Neurologiche

C8 Studio farmacogenomico sulla farmacoresistenza (Bianchi- Zara- Perucca- Gambardella)

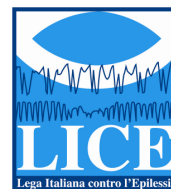
Si è realizzata una formidabile collaborazione con coinvolgimento di oltre 20 gruppi italiani che ha permesso di raccogliere oltre 800 casi con epilessia focale sintomatica o criptogenica farmacoresistente o farmacosensibile. Completata l'estrazione del DNA e la catalogazione di tutti i casi, è stato realizzato un primo studio sulla casistica italiana (A.Gambardella) presentato al Congresso della SIN a Napoli :

- ***A common SCN1A polymorphism does not influence drug responsiveness in italian epilepsy patients***  
***Neurological Sciences, Suppl, 29 : S57, 2008***

La raccolta di casi sta proseguendo all'interno del progetto europeo EPICURE ( E. Perucca- R. Tozzi ) in collaborazione con gruppi tedeschi e turchi finalizzato alla analisi di geni candidati e ad un genome-wide. E' stata realizzata ed inserita nel sito LICE una scheda dati informatizzata per pazienti con epilessia focale farmacoresistenti e farmacosensibili

C9 Studio genetico EPICURE sulla epilessia idiopatica generalizzata (F.Zara-C.Marini-P.Striano)

Sono state messe a disposizione per lo studio genetico europeo numerose famiglie italiane (l'Italia ha dato il contributo maggiore) estratte dal patrimonio storico della Banca del DNA della LICE e di



nuova individuazione. Lo studio attualmente in corso prevede analisi di associazione genome-wide e per geni candidati.

#### C 10 Proposte di nuovi studi

Nell'arco dell'anno sono stati proposti durante le riunioni della Commissione diversi progetti di studio ed in particolare per il loro rilevante interesse scientifico e per lo stato di avanzamento nella definizione del protocollo applicativo vorrei segnalare :

- Epilessie Miocloniche Progressive. Si è formato un gruppo di lavoro che comprende tutti i gruppi italiani che hanno attivamente lavorato su queste forme (Franceschetti, Michelucci, Magaudo, Striano, Gambardella, Capovilla...). Il progetto prevede la raccolta epidemiologica di tutti i casi tipici e non tipici mediante Scheda clinica specifica e l'analisi genetica delle forme con mioclonia con caratteristiche non tipiche di idiopaticità
- Epilessia Rolandica (Pruna, Gobbi, Capovilla, Bianchi..). Prevede la raccolta di famiglie con epilessia rolandica o con tratto EEG centro-temporale per futuri studi genetici e propone uno studio di associazione con geni candidati nelle epilessie focali idiopatiche
- Studio genetico nella morte improvvisa nell'epilessia (SUDEP) proposto da CA Tassinari e A. Oliva prevede una raccolta retrospettiva dei casi di SUDEP per analisi genetica nei familiari ed una raccolta prospettica per nuovi casi o casi di epilettici a rischio di morte cardiaca.