

## GENETICA MOLECOLARE/ Gli ultimi studi hanno evidenziato il ruolo decisivo del Dna

# Così i geni decidono l'epilessia

### Presto le linee guida per la corretta "gestione" dei vari test diagnostici

**L**e scoperte e acquisizioni della genetica molecolare degli ultimi vent'anni hanno determinato una rivoluzione nelle conoscenze dei meccanismi eziopatologici delle malattie, aprendo nuove prospettive non solo nella diagnosi, ma anche nella terapia. Questo vale anche per l'epilessia, poiché le forme geneticamente determinate rappresentano circa il 30% del totale.

Le alterazioni sono variabili, e vanno dalle grossolane modificazioni strutturali dei cromosomi, ai riarrangiamenti submicroscopici con perdita o duplicazione di piccole parti, fino alle mutazioni di singoli nucleotidi del Dna. In relazione a ciò, abbiamo forme più gravi o più benigne di epilessia.

Prima dell'avvento della rivoluzione molecolare, la ricerca di genetica clinica avveniva con gli studi sui gemelli con epilessia e sulle famiglie con più membri affetti, permettendo di individuare famiglie con casi di epilessia su più generazioni, secondo un modello di trasmissione cosiddetto mendeliano. Tuttavia, nelle forme di epilessia più comuni, si confermava che questa patologia è prevalentemente caratterizzata da una modalità di trasmissione complessa, dove ai fattori genetici si aggiungono quelli ambientali ed epigenetici.

La raccolta di ampie famiglie multigenerazionali aveva permesso di delineare nuove forme cliniche di epilessia e di individuare le prime mutazioni specifiche codificanti in particolare per i canali ionici, consentendo di definirle come canalopatie. I progressi tecnologici degli ultimi anni hanno permesso di poter individuare piccole anomalie cromosomiche (*ArrayCGH*) e di effettuare un'analisi sequenziale del Dna per individuare singole mutazioni (*Next Generation Sequencing*) analizzando o l'intero genoma (*whole genome sequencing*) o la parte del genoma che codifica per le proteine (*whole exome sequencing*).

Al momento sono state scoperte oltre 50 mutazioni geniche implicate nelle diverse forme di epilessia, a trasmissione mendeliana o con nuove mutazioni-malattia. In questo ampio movimento di ricerca sulla genetica delle epilessie, la Lega italiana contro l'epilessia, Lice), con la sua Commissione genetica, è sempre stata uno dei punti di riferimento internazionale. La peculiarità della ricerca italiana è rappresentata soprattutto dall'aver creato una rete collaborativa tra tutti i Centri italiani, contribuendo negli anni alla individuazione e raccolta di famiglie e casi con epilessia genetica, ponendo sempre particolare

attenzione alla descrizione di tutti i segni e sintomi che caratterizzano il soggetto con epilessia individuato.

La Commissione genetica si riunisce periodicamente e collabora costantemente con tutti i gruppi di ricerca internazionali. Ha direttamente contribuito alla individuazione delle mutazioni geniche in diverse forme di epilessia quali le convulsioni infantili familiari, la sindrome di Dravet, l'epilessia piridossina-dipendente, le epilessie generalizzate idiopatiche, le epilessie temporali e le epilessie miocloniche progressive.

A dimostrazione della vivacità della scuola epilettologica italiana, è proprio di questi giorni la individuazione di una nuova mutazione, causativa della epilessia temporale laterale (una rara forma familiare, generalmente non grave, caratterizzata clinicamente dalla insorgenza di crisi a prevalente componente uditiva) nella Reelina, un gene che ha un'importante funzione nello sviluppo strutturale cerebrale (*American Journal of Human Genetic* 96: 992-1000, 2015).

Le acquisizioni genetiche stanno dando un forte contributo alla comprensione dei meccanismi di base, ma al contempo hanno evidenziato scenari di notevole complessità che mostrano quanto ancora la strada della ricerca sia lunga. Infatti, abbiamo l'evidenza di mutazioni di un singolo gene in forme di epilessia molto diverse tra loro per gravità, come osserviamo nelle mutazione del gene *Scn1a* che codifica per un canale voltaggio-dipendente del sodio che è causativo delle semplici convulsioni febbrili, ma anche di una encefalopatia grave quale la sindrome di Dravet o al contrario abbiamo forme ben definite di epilessia come l'epilessia frontale notturna dove sono stati individuati diversi geni-malattia mutati che possono causarla. L'individuazione delle numerose mutazioni geniche conosciute

ha permesso di predisporre dei pannelli diagnostici contenenti diversi geni-malattia. Questo nuovo strumento diagnostico è sicuramente prezioso per arrivare a una corretta diagnosi, e, anche, in taluni casi, per una più corretta terapia.

Le nuove possibilità di testistica genetica si prestano, anche per i loro alti costi, a un utilizzo non corretto e talora fuorviante per il paziente, quando tutto il percorso diagnostico non sia adeguatamente seguito dal proprio epilettologo, che può adeguatamente interpretare i risultati del test, spesso non conclusivi e talora scarsamente definiti. Proprio per superare i limiti di queste nuove metodiche diagnostiche, la Lice e la sua Commissione Genetica

stanno approntando specifiche Linee guida finalizzate a indicare il corretto percorso da seguire nella richiesta dei diversi test genetici che attualmente abbiamo a disposizione.

**Commissione Genetica  
Lega Italiana contro l'Epilessia**

**Nella patologia  
implicate oltre  
50 mutazioni  
geniche**

