



## **Commissione Genetica LICE**

### **Breve sintesi attività anni 2009-2010**

#### **A . Riunioni Commissione Genetica**

A.1 Negli anni 2009-2010 la Commissione ha tenuto le tradizionali riunioni allargate nell'ambito del Policentrico LICE a Roma ( gennaio 2009-2010) e dei Congressi LICE a Sorrento 2009 ed a Mantova 2010. In tali occasioni, molto partecipate, sono state presentate nuove famiglie con più membri affetti da epilessia, 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 Sottocommissioni ( R. Guerrini per le Malformazioni Corticali e M. Elia per le Cromosomopatie e per le Sindromi Dismorfiche ) hanno presentato e discusso nuovi casi che sono andati ad allargare i rispettivi Data Base

A 2 La Commissione Genetica più 'ristretta' ha tenuto a Bologna Ospedale Bellaria il 17-4-2009, il 26-3-2010 e l' 8-10-2010 tre specifici incontri con una intera giornata di discussione di aggiornamento sugli studi in corso e sulla strategia complessiva della Commissione genetica.

#### **B. Aggiornamento sito web della LICE e Banca Dati LICE**

Per dare maggiore visibilità al lavoro della Commissione è stato predisposta una nuova home page della Commissione Genetica che permettesse con facilità di consultare i vari Documenti della Commissione e delle Sottocommissioni . Aprendo il sito LICE è possibile con facilità evidenziare : 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, Elenco dei lavori scientifici dove la LICE appare nei Ringraziamenti per il contributo fornito economico o di casistica ed alcune Schede predisposte da poter scaricare quali la Scheda per la raccolta dati delle Famiglie con Epilessia, la Scheda dello Studio Farmacogenomico sulla farmacoresistenza delle epilessie focali. In questo ultimo anno sono stati inserite tre nuove schede : le Schede dei pazienti con casi parziali e con casi familiari con epilessia parziale e sintomi uditivi e la Scheda sulle Epilessie Miocloniche progressive.

Nel 2010 è stata inoltre predisposta e sarà concretamente operativa dal 2011 la Scheda predisposta dalla Sottocommissione sulle Cromosomopatie e Sindromi Dismorfiche (M. Elia) per poter inserire i diversi casi con tutti i dati clinici, EEG e Video .

Continua l'aggiornamento della Banca Dati LICE, con gli alberi delle famiglie con più casi affetti e con gemelli con epilessia . Al momento abbiamo nella Banca Dati circo 300 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 dell'Istituto Besta di Milano . Il materiale biologico di diversi casi e famiglie, anche in relazione agli specifici studi nel tempo, sono altresì depositati nelle Banche del DNA del Gaslini (F.Zara), del CNR di Cosenza (A. Gambardella) e del CNR di Padova (C. Nobili).



## 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 ( S. Franceschetti, M. 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. Tra l'altro vanno segnalate le relazioni nel corso degli incontri della Commissione di R. Rusconi su : “ Mutanti folding defective di Nav1.1” e di G. Bechi su “ Identificazione di nuovi mutanti di Nav 1.1 (SCN1A) difettivi nel folding “. Da segnalare i lavori :

- *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*
- *A rescuable folding defective Na1.1 (SCN1A) sodium channel mutant cause GEFS+: ommon mechanism in Nav 1.1 related epilepsies?*  
*Human Mutation, 30 : 747-760, 2009*

### C 2 Epilessia familiare e sporadica del Lobo Temporale (C. Nobile- R. Michelucci- F. Bisulli)

Il gruppo, anche con il contributo economico diretto da parte della LICE (mediamente 20.000 Euro l'anno) ha continuato lo studio genetico e di biologia funzionale sul gene LGII e la raccolta di famiglie e casi sporadici nella forma laterale e di famiglie nella forma mesiale.

In particolare va segnalato che sono state approntate due Schede specifiche dei pazienti e delle famiglie con crisi uditive , una per i casi sporadici ed una per i casi familiari, da poter scaricare dal sito LICE

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

- *Analysis of LGII promoter sequence, PDYN and GABBR1 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*
- *LGII mutations in Autosomal Dominant and Sporadic Lateral Temporal Epilepsy*  
*Human Mutation, 30 : 530-536, 2009*
- *Distribution of the epilepsy-related LGII protein in rat cortical neurons*



*Histochem Cell boil*, 132 : 505-513, 2009

- *Drug resistant ADLTE and recurrent partial status epilepticus with dysphasic features in a family with a novel LGII mutation : electroclinical, genetic and EEG/fMRI findings*  
*Epilepsia*, 50 : 2481-2486, 2009
- *Association of intronic variants of the KCNAB1 gene with lateral temporal epilepsy*  
*Epilepsy Research*, 2011 , in press

C 3 Epilessia con mioclonie palpebrali con o senza assenze (G. Capovilla- G. Rubboli- S. Striano-V. 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. Questa forma è tra le candidate per l'inserimento in futuro per la Exome analysis. Va ricordato il lavoro :

- *Eye lid fluttering, typical EEG pattern and impaired intellectual function : a homogeneous epileptic condition among the patients presenting with eye lid myoclonia*  
*Epilepsia*, 50: 1536-1541, 2009

C 4 Crisi piridossino-dipendenti (P. Striano)

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* , 50 : 933-936, 2009

C 5 Angiomi cavernosi familiari ed Epilessia ( S. Penco- L. 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
- *Genetic variations within KRIT1/CCM1, MGC4607/CCM2 and PDCD10/CCM3 in large Italian family harbouring a Krit1/CCM1 mutation*  
*J Mol Neurosci*, 42 : 235-242, 2010

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



## C6 Studio farmacogenomico sulla farmacoresistenza ( E. Perucca- A. Gambardella- A. Bianchi)

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***

e più recentemente un lavoro in corso di pubblicazione su Epilepsia :

- ***A functional polymorphisms in the SCN1A gene does not influence antiepileptic drug responsiveness in Italian patients with focal epilepsy***  
***Epilepsia, 2011, in press***

La raccolta di casi sta proseguendo all'interno del progetto europeo EPICURE ( E. Perucca- R. Tozzi ) in collaborazione con gruppi tedeschi ed è attualmente in corso una genome-wide analisi di tutti i casi raccolti..

E' stata realizzata ed inserita nel sito LICE una scheda dati informatizzata per pazienti con epilessia focale farmacoresistenti e farmacosensibili

## C7 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 estratte dal patrimonio storico della Banca del DNA della LICE, sono state raccolte famiglie di nuova individuazione ed un consistente numero di casi sporadici. L'Italia e la LICE ha fornito il maggior contributo della ampia casistica EPICURE con oltre il 50% dei casi e delle famiglie raccolte in Europa. Lo studio attualmente in corso prevede analisi di associazione genome-wide e per geni candidati. I risultati verranno presentati al congresso ILAE di Roma; i primi risultati emersi presentati nelle diversi incontri della Commissione evidenziano l'importanza del gene SCN1A nelle epilessie generalizzate idiopatiche

## C 8 Studio Epilessie Miocloniche Progressive (S. Franceschetti, R. Michelucci)

Si è formato un gruppo di lavoro molto attivo che ha coinvolto tutti i gruppi italiani che hanno attivamente lavorato su queste forme (Franceschetti, Canafoglia, Michelucci, Magaouda, Striano, Gambardella, Capovilla ...).

E' stata predisposta dopo ampia e condivisa discussione una Scheda Clinica molto articolata ed analitica da poter scaricare dal sito LICE. Il progetto prevede la raccolta epidemiologica di tutti i casi 'certi' e di quelli ' non classificabili'.

Nell'arco di pochi mesi di lavoro sono stati raccolti oltre 100 casi di casi 'certi' e circa 30 'non classificabili'.



I primi risultati del lavoro sono stati presentati nel Convegno : *Progressive Myoclonus Epilepsies in the new millenium : Venice San Servolo – 28/4-1/5 .2010 .*

#### C 9 Studio Epilessia Rolandica Tipica ed Atipica ( D. Pruna, G. Gobbi )

Il progetto prevede per la Epilessia Rolandica Tipica la raccolta di famiglie con su due generazioni (preferibilmente) o di famiglie su di una generazione, compreso il tratto EEG e la raccolta di casi sporadici con Epilessia Rolandica Atipica (o Pseudo Lennox Syndrome).

I relativi protocolli dello studio sono inseriti nel sito della Commissione.

Sono stati già raccolti un numero limitato, ma significativo, di circa 20 famiglie e siamo in attesa di poter iniziare lo studio genetico ( forma candidata per l'Exome analysis)

#### C 10 Studio genetico sulla morte improvvisa nell'epilessia (SUDEP) (CA Tassinari, A. Oliva, P. Striano, A. La Neve, F. Zara)

Lo studio inizialmente proposto da CA Tassinari ha l'obiettivo di identificare mutazioni associate ad aumentato rischio di SUDEP e la possibile correlazione con comorbilità cardiaca. Vengono raccolti casi sporadici o con familiarità con epilessia e turbe della conduzione cardiaca, casi con epilessia ed anamnesi familiare positiva per morte improvvisa e casi autoptici di soggetti con epilessia deceduti improvvisamente. Inoltre è stato approntato un apposito questionario per familiarità per morte improvvisa. Sono state al momento raccolte circa 10 famiglie con casi di SUDEP e stanno emergendo risultati genetici importanti (nuove mutazioni dei canali del potassio)

#### C 11 Proposte di nuovi studi : Proposta di studio epigenetico su gemelli monozigoti con fenotipo epilettico discordante ( A. Bianchi, P. Striano, A. Gambardella, F. Zara)

Lo studio si propone di aprire una nuova frontiera nella genetica delle epilessie andando a valutare l'importanza delle modificazioni epigenetiche (metilazione e modifiche istoniche) nel determinare il fenotipo epilettico. Il modello dei gemelli discordanti può rappresentare un primo terreno utile per testare questa ipotesi analizzando le varianti della metilazione e della acetilazione istonica.

Questo progetto è stato recentemente considerato molto innovativo ed una lettera da noi inviata a Epilepsy&Behaviour per commentare un lavoro sui gemelli discordanti è stato immediatamente accettato e pubblicato :

- *Similar but not identical : clinical implications for molecular studies in monozygotic discordant twins with epilepsy*  
*Epilepsy&Behaviour 20 : 419, 2011*