

OR.S.A: X CONGRESSO NAZIONALE  
14-16 Ottobre 2005, TREVÌ

LE NUOVE FRONTIERE DEI  
FARMACI: SPERANZE E  
RICERCA

Dr. Paolo Bonanni  
IRCCS STELLA MARIS

**Clinica dell'epilessia e trattamento farmacologico**

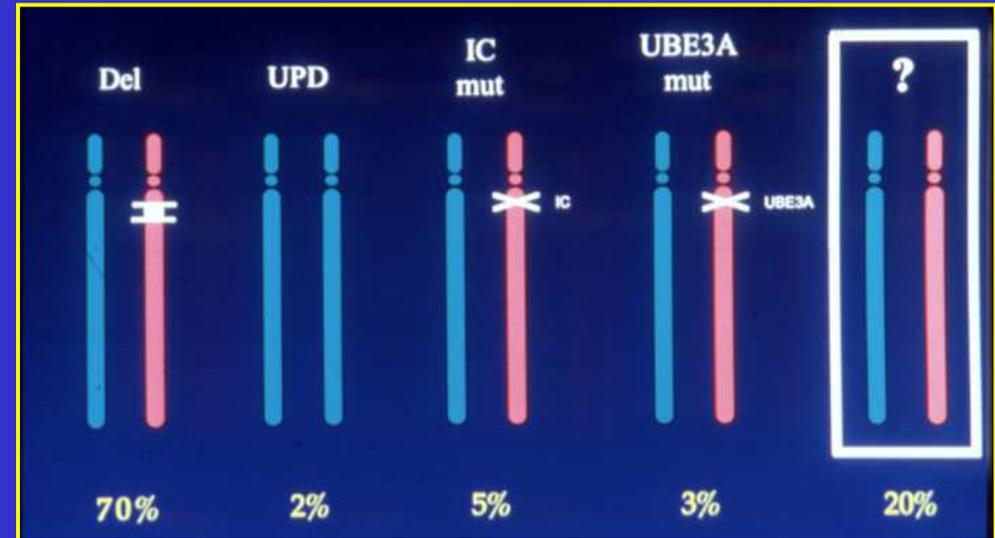
**Correlazioni tra genotipo e fenotipo neurologico**

*Correlazioni tra gravità dell'epilessia e genotipo*

**Ruolo dei recettori *GABAA* nella variabilità del  
fenotipo epilettico**

# Genotipo: classi genetiche

- 70-75% delezione
- 7% UPD
- 2-3% mutazione del CI
- 11% mutazione gene *UBE3A*
- 15-20% no meccanismo genetico



*Delezione: 4 Mb, cromosoma 15q11-13, ereditata dalla madre  
Inclusi si trovano i geni per tre subunità del recettore A per il  $\gamma$  aminobutirrato (*GABAA*), *GABRB3*, *GABRA5* e *GABRG3* (*GABARs*), ed il gene *UBE3A*.*

# ESPERIENZA IRCCS STELLA MARIS

Pazienti in follow-up: 43 (25M/18 F, età media 15 anni  $\pm$  0.8, range 3-38 anni)

35 con delezione (81%),  
5 con disomia uniparentale (UPD) (11.5%),  
1 con mutazione del centro dell' imprinting (ICM) (2.3%),  
2 con mutazione del gene UB3A (4.6%)

## **Epilessia e mioclono**

Nella nostra esperienza, l'epilessia e il mioclono sono due aspetti importanti nella storia naturale → contribuiscono in modo significativo ad aumentare il grado di invalidità

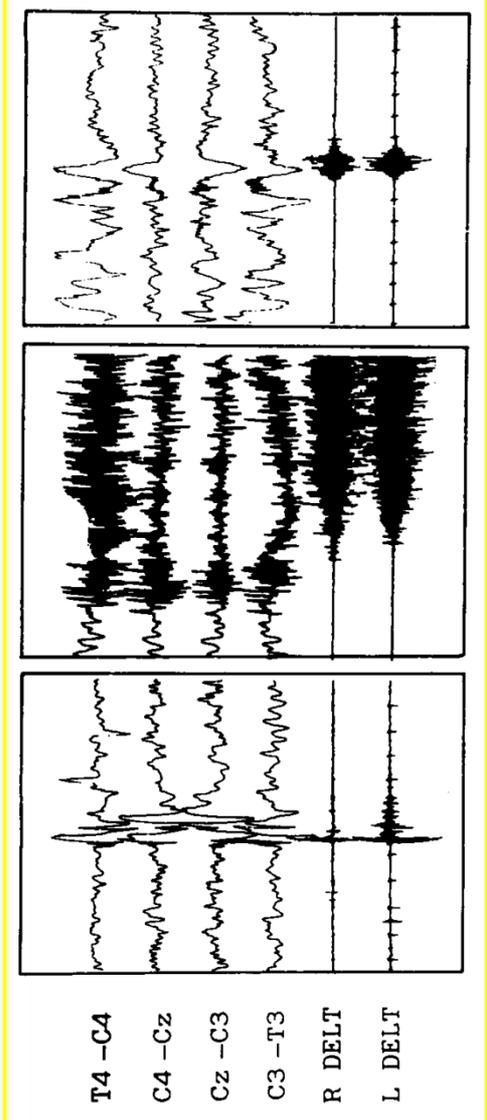
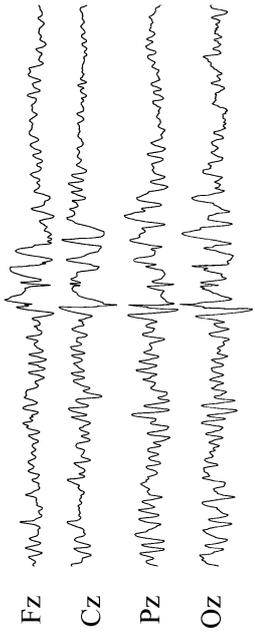
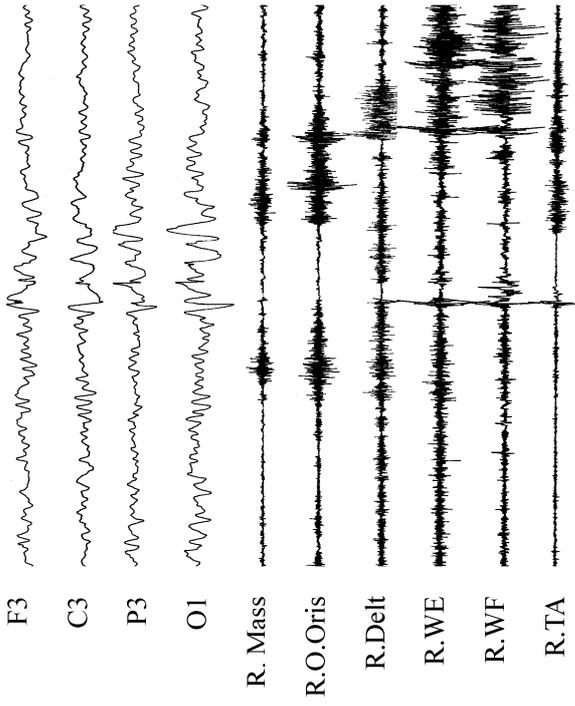
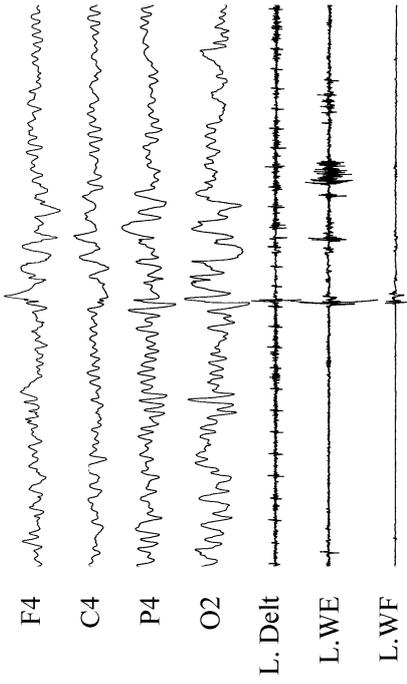
### Epilessia (40/43)

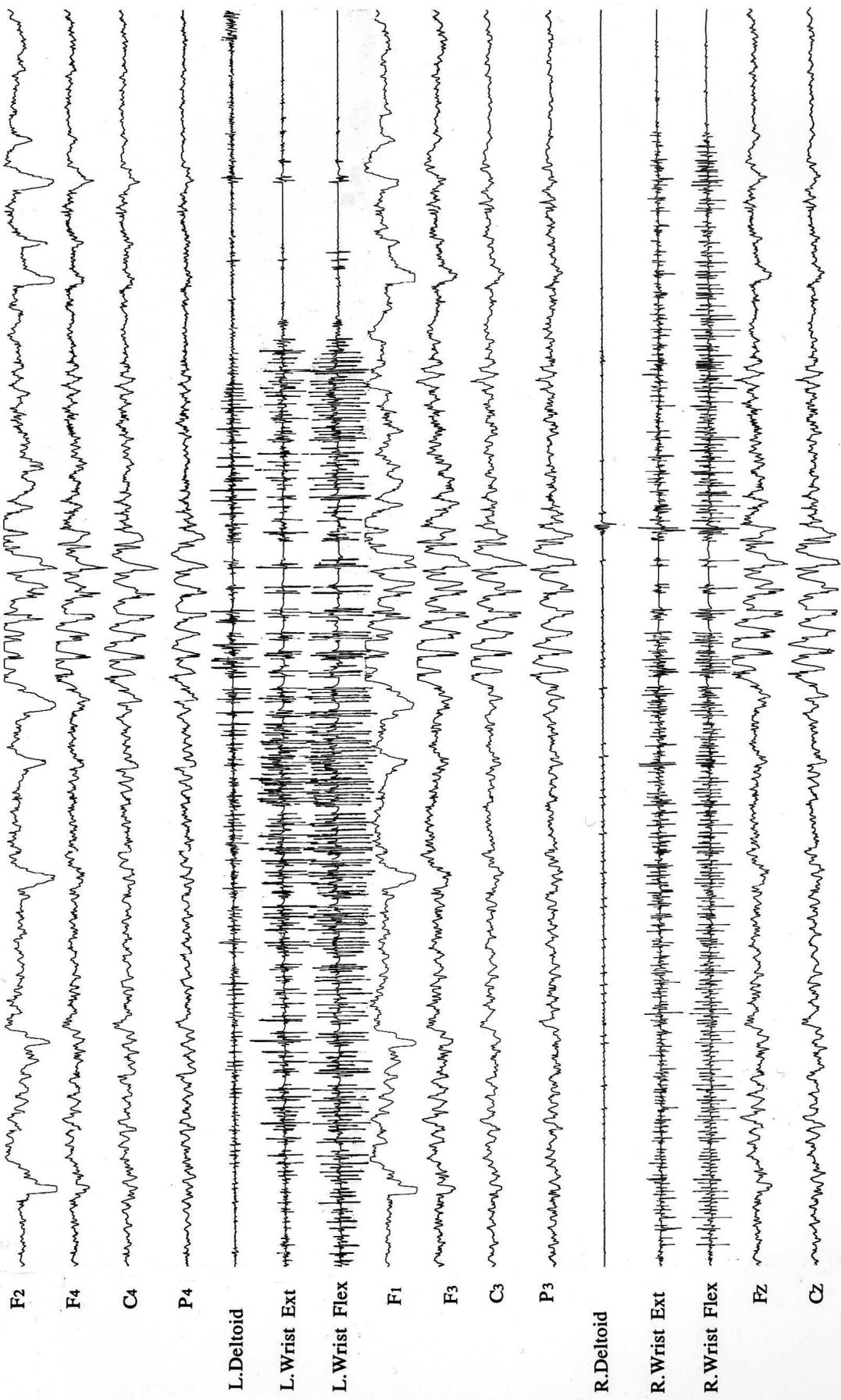
- Età esordio:  $2.2 \text{ anni} \pm 2.3$
- Tipi di crisi: CF (5), AM - AA - SM (27), CM (14), CGTC (10), Ve (6)
- Nessun paziente con spasmi!
- Farmaci utilizzati: VPA, ESM, CZP, LEV, (PB)

### Mioclono (43/43)

- Età esordio:  $2.7 \pm 1.7$

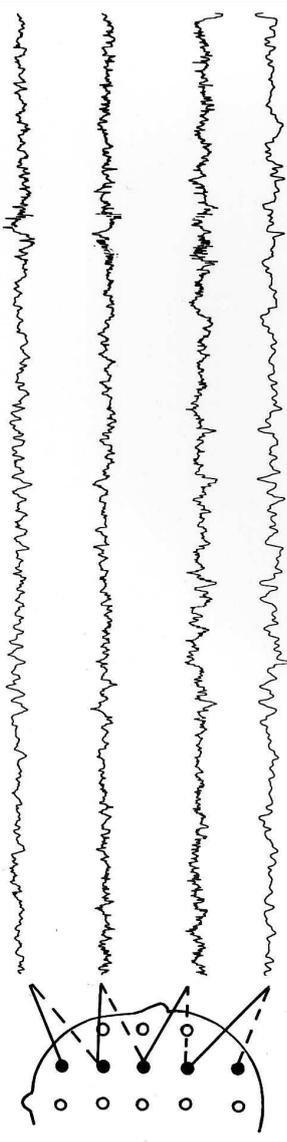
# Esempi clinici





100µV  
1sec

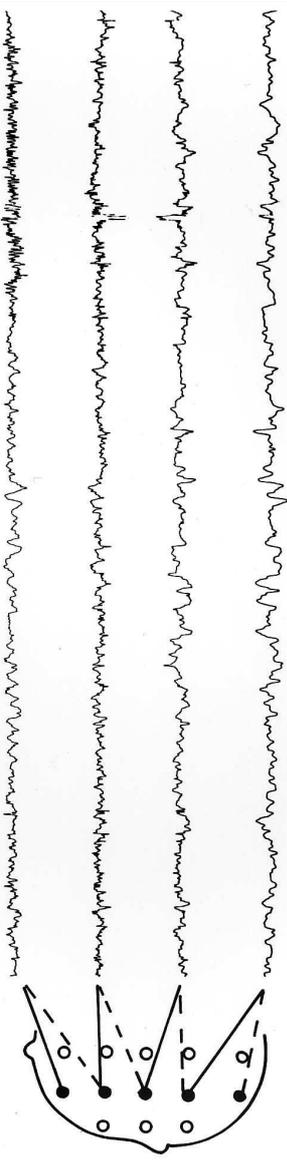
Z.S. 25 yrs INPE-Pisa



Fz-Cz

Cz-Pz

L. Ext

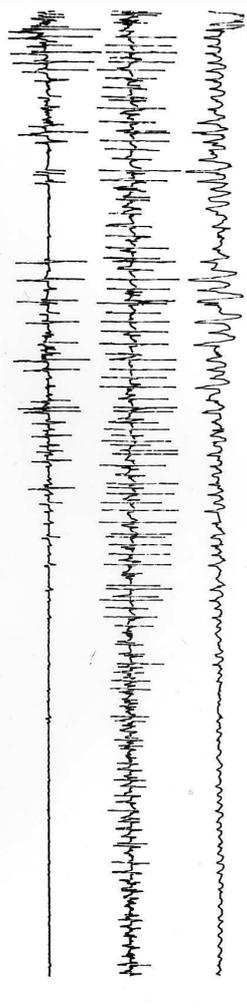


R. Delt

R. Ext

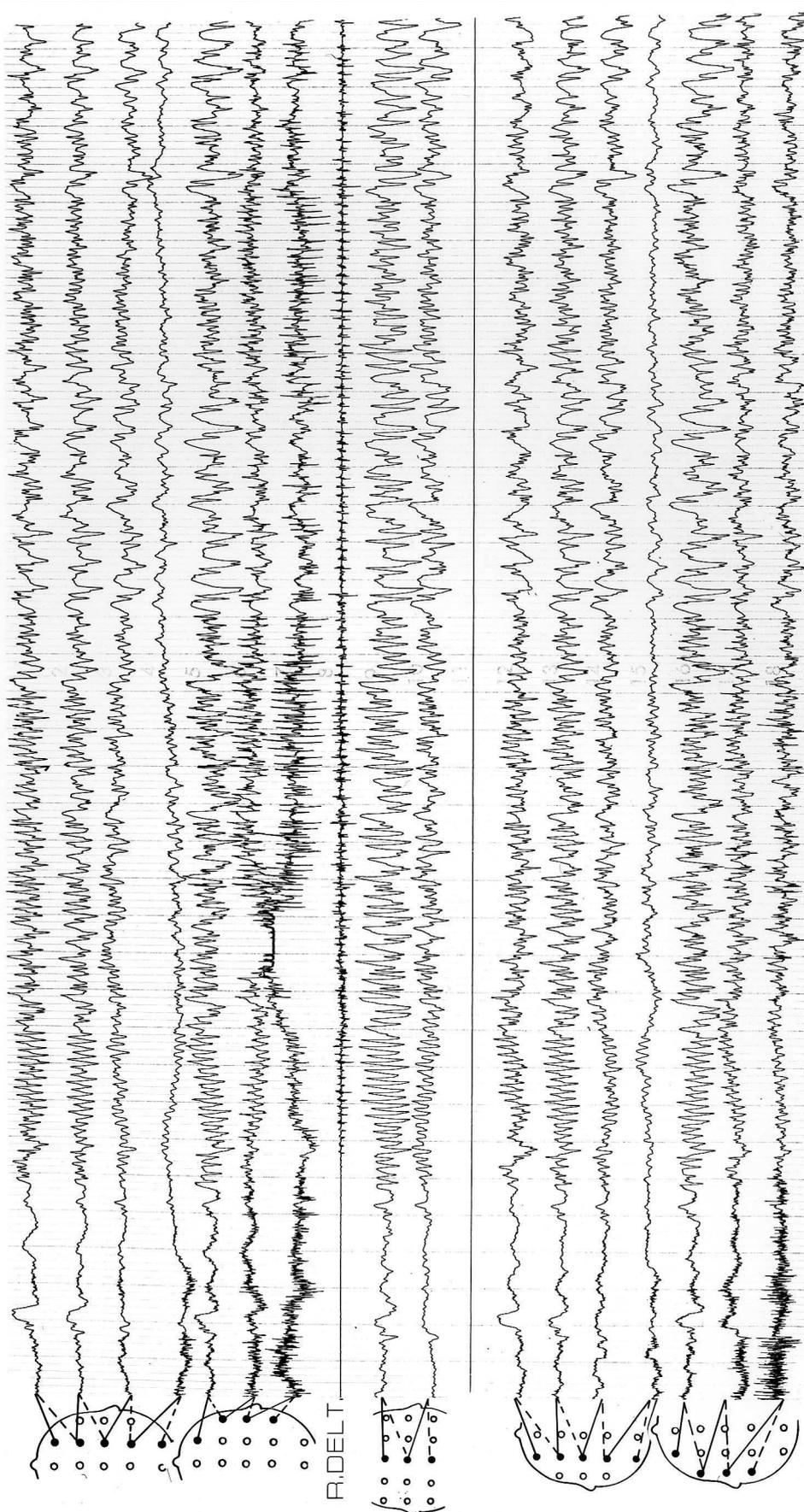
R. Flex

Mech



100µV  
1sec

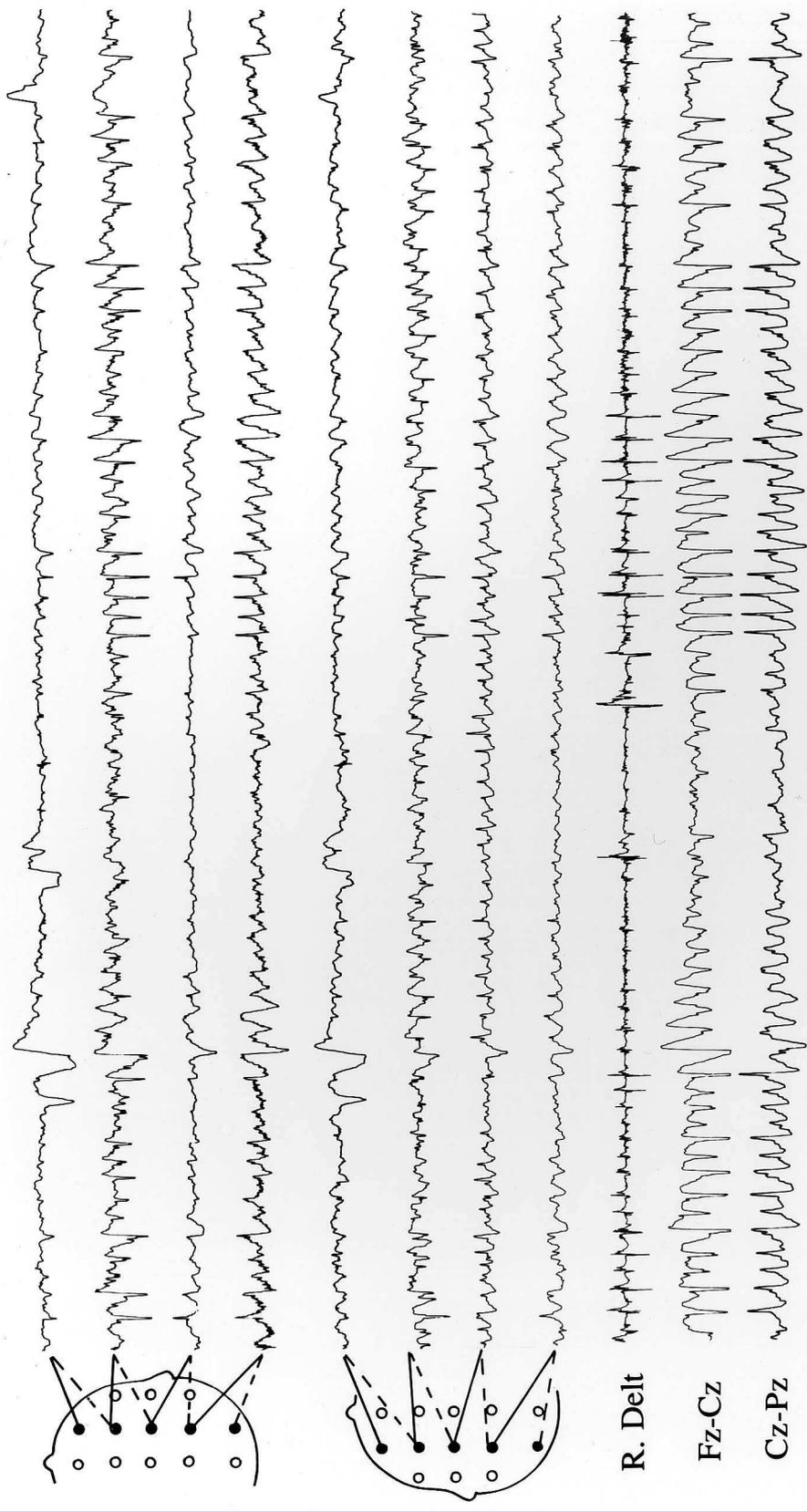
G. M. INPE-PISA, PI3112 14y4m



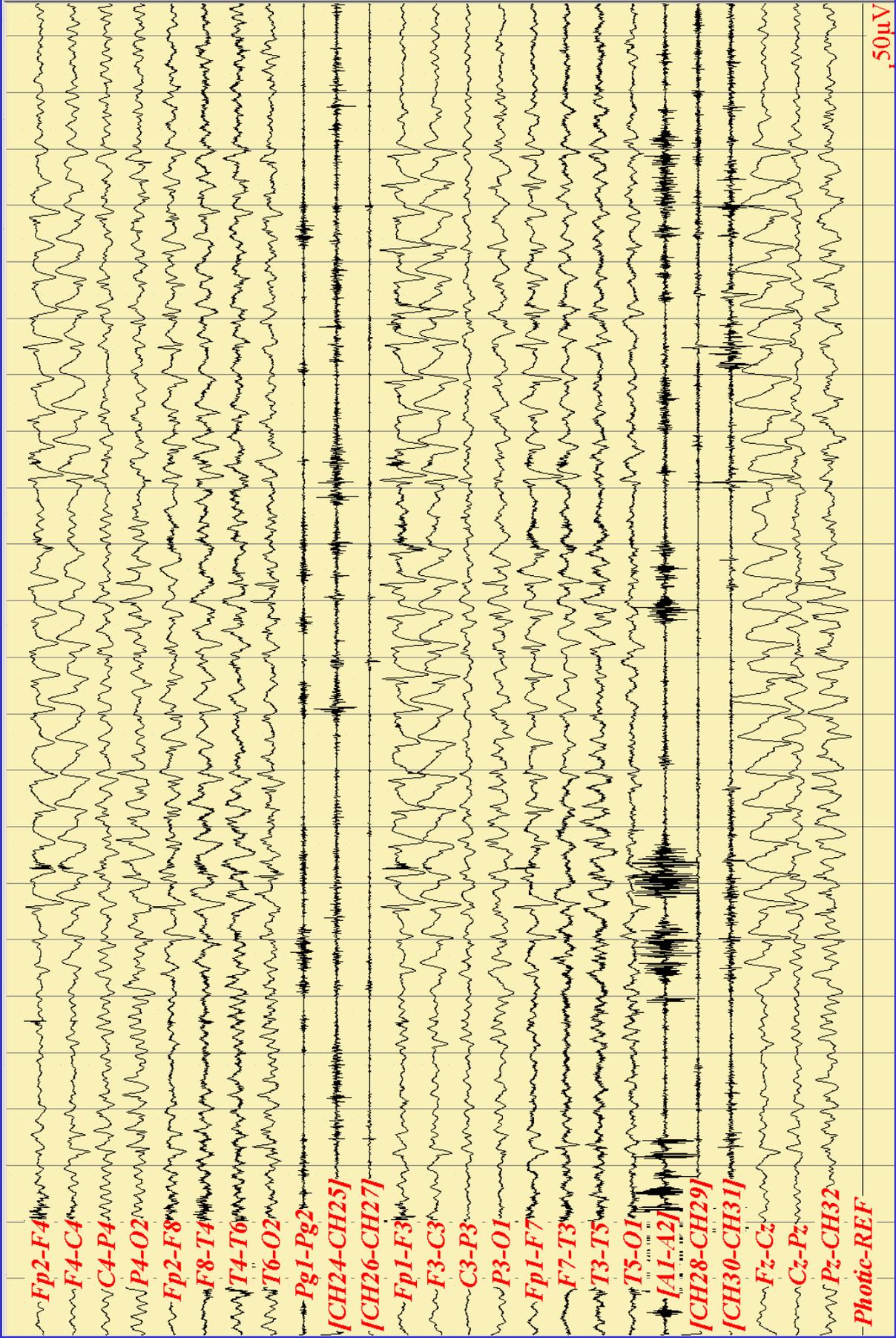
R1 DELT

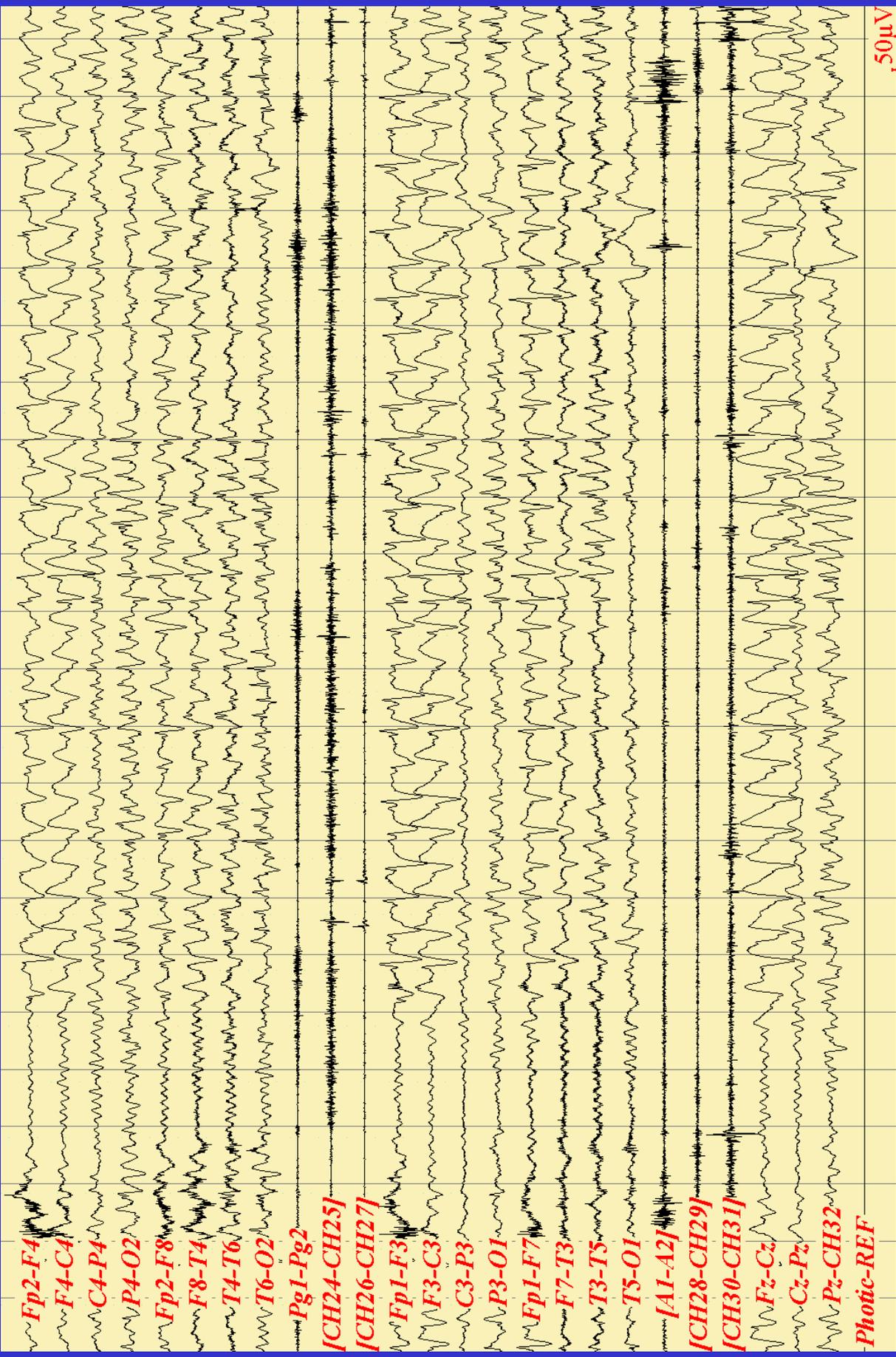
PAS... M. 28 YRS 'CSP 89894 28/10/93

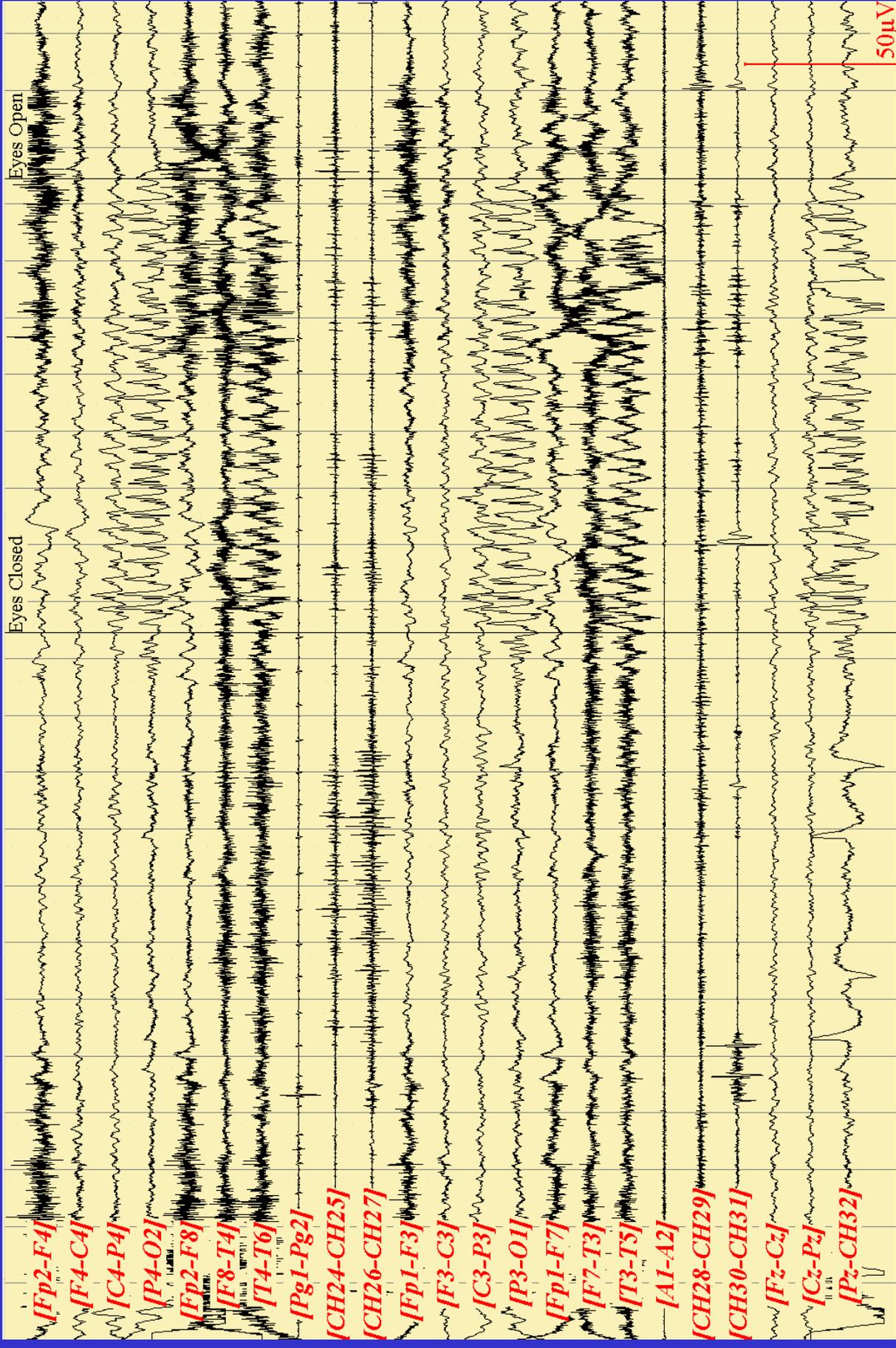
100µV [ ] 1sec

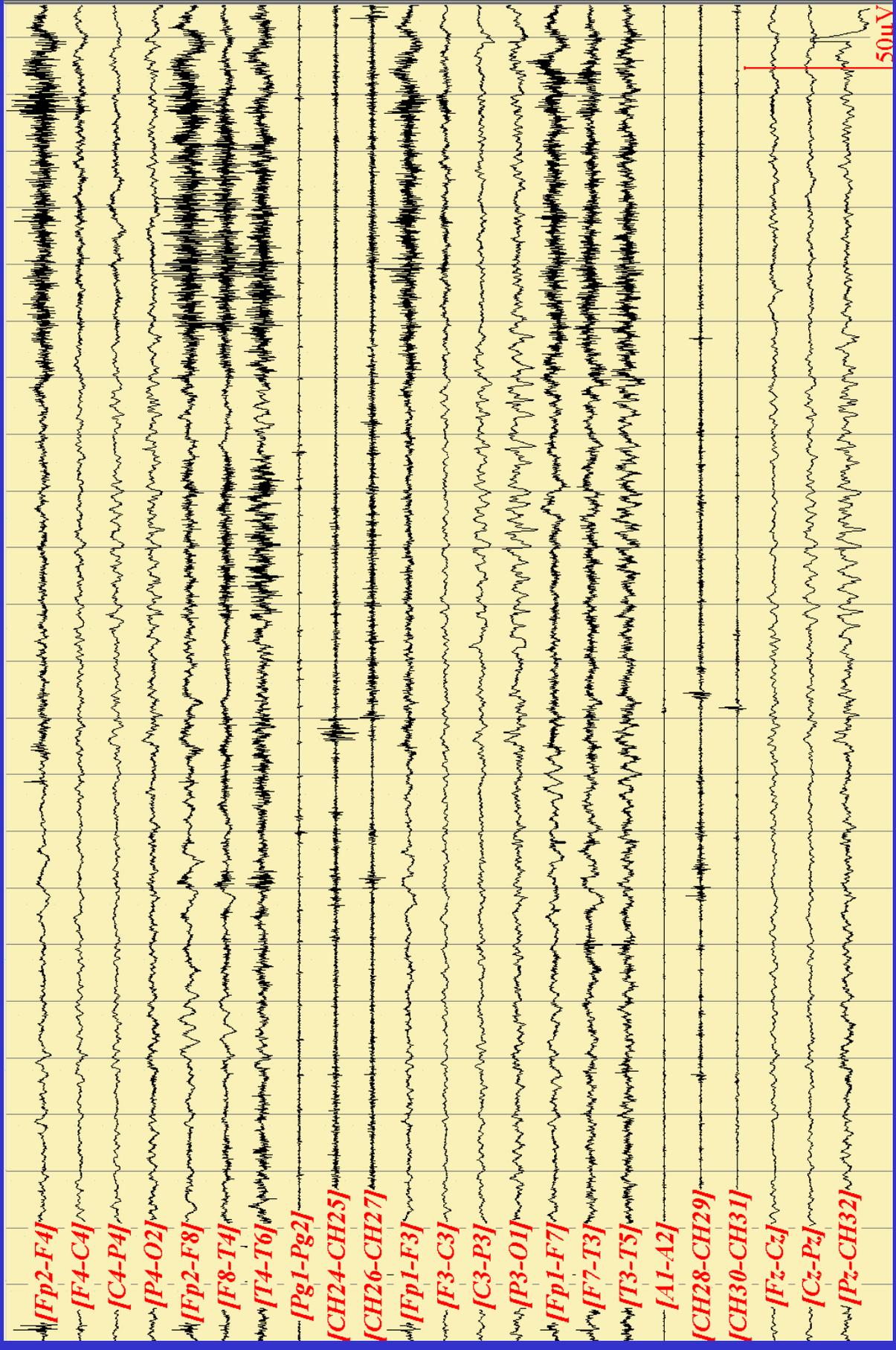


Gi... F. 8y3m INPE-Pisa 10091 10. 7. 90

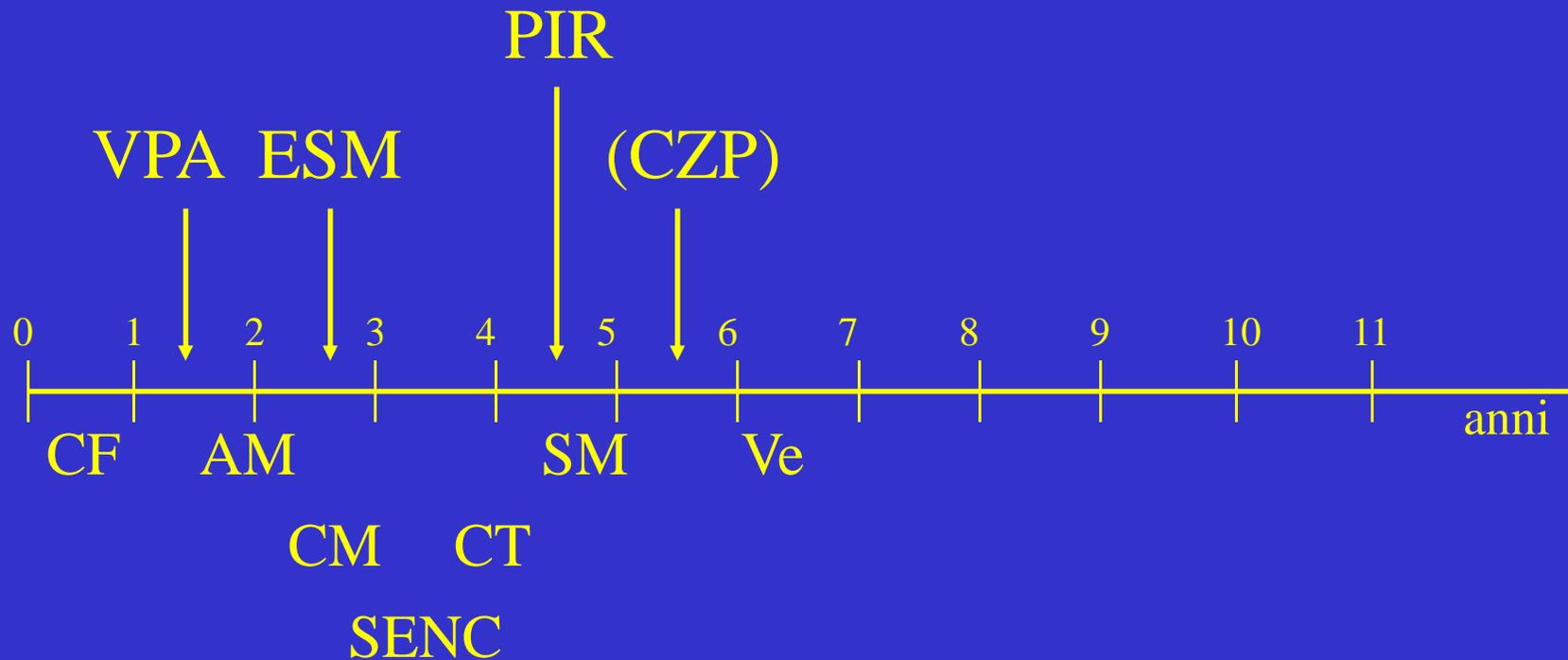








# TRATTAMENTO FARMACOLOGICO



PB → TALVOLTA UTILE PER MIOCLONO E CTCG

LTG → UTILE PER ASSENZE

TPM → DA TESTARE PER LE CRISI FOCALI E ASSENZE

LEV → DA TESTARE NEL MIOCLONO

# FARMACI DA EVITARE

VIGABATRIN → PEGGIORA MIOCLONO, ASSENZE e CGTC

CARBAMAZEPINA → PEGGIORA MIOCLONO E ASSENZE

FENITOINA → PEGGIORA MIOCLONO E ASSENZE

Tutti possono facilitare l'insorgenza di stati di male

## **Pazienti con delezione: crisi epilettiche in 34/35**

Età d'esordio: 2 anni  $\pm$  2

Crisi: CF(5);AM-AA-SM(23); CM(12); CTCG(9); Ve(6)

Nessuno dei pazienti adulti ha crisi epilettiche importanti

EEG: AF lenta (migliore in età adulta), PO posteriori, PO anteriori o diffuse

Tutti i pazienti sono in mono- o politerapia farmacologica con VPA, CZP, ESM → buon controllo delle crisi

Variabilità della gravità  
dell'epilessia all'interno del  
gruppo con delezione

## **UPD, mutazione del IC: crisi rare nel 50%**

Età esordio crisi: 5 anni

Crisi: AM(1); CTCG(1)

EEG: AF meglio organizzata, rare PO posteriori, PO anteriori o diffuse

Trattamento farmacologico con CZP e VPA

## **Mutazione del gene *UB3A*: crisi rare in 2/2**

Età esordio crisi: 2 anni

Crisi: AM(2)

EEG: AF lenta (migliore in età adulta), PO posteriori, PO anteriori o diffuse

Trattamento con VPA

## **Livello cognitivo e linguaggio**

*È generalmente accettato che le capacità cognitive sono maggiori di quelle indicate dai test evolutivi. Molti possono apprendere capacità di autosufficienza, come mangiare, vestirsi, lavarsi*

### **Delezione o mutazione UBE3A:**

- deficit cognitivo di grado grave
- linguaggio assente o 3-4 parole
- intenzionalità comunicativa buona (si avvale del ricorso a modalità alternative per facilitare la comprensione altrui)
- presente un certo grado di comprensione contestuale
- Interesse per la relazione e la condivisione di interessi con capacità di empatia con l'adulto di riferimento

# Livello cognitivo e linguaggio

## UPD o mutazione del IC:

- deficit cognitivo di grado medio-grave
- linguaggio espressivo, utilizzato prevalentemente a scopo richiestivo, semplificato sul piano lessicale e morfo-sintattico (parole singole, in alcuni pazienti semplici frasi)
- intenzionalità comunicativa buona (si avvale di modalità alternative per facilitare la comprensione altrui)
- comprensione contestuale buona
- interesse per la relazione e la condivisione di interessi con capacità di empatia con l'adulto di riferimento
- buone autonomie personali
- alcuni sono inclusi in programmi di lavoro

## *Disturbi della deambulazione*

### **Delezione o mutazione del gene UB3A:**

deambulazione autonoma intorno tra i 2-5 anni, con guardia medio-alta, base allargata e anteropulsione del tronco; solo alcuni salgono e scendono le scale in modo autonomo con schema alternato

raramente i pazienti non raggiungono la deambulazione autonoma

### **UPD o mutazione IC:**

deambulazione autonoma intorno ai 2 anni, con guardia medio-alta, base allargata e anteropulsione del tronco; possibilità di salire e scendere le scale in modo autonomo con schema alternato

## *Iperattività e deficit dell'attenzione*

**Delezione o mutazione del gene UB3A:** il livello di attenzione può essere così ridotto da impedire l'interazione sociale poiché il bambino non riesce a cogliere indizi facciali o sociali di altro genere negli altri.

**UPD o mutazione del IC:** l'attività motoria non è eccessivamente aumentata e l'attenzione può essere sufficiente perché questi bambini possano imparare il linguaggio dei segni e altre tecniche comunicative. Per questi bimbi, i programmi di apprendimento educativo ed evolutivo sono molto più semplici da strutturare e hanno solitamente successo.

## CORRELAZIONI FENOTIPO GENOTIPO

### Fenotipo clinico delezione

1) grave ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio; 2) microbrachicefalia; 3) ritardo cognitivo di grado grave; 4) assenza del linguaggio espressivo; 5) fenotipo epilettico grave con presenza di crisi nel 100% dei pazienti; 6) EEG intercritico con AF lenta e importanti anomalie tipiche  
Tuttavia all'interno di questo gruppo vi sono pazienti con epilessia meno grave e conseguente migliore sviluppo neuropsichico

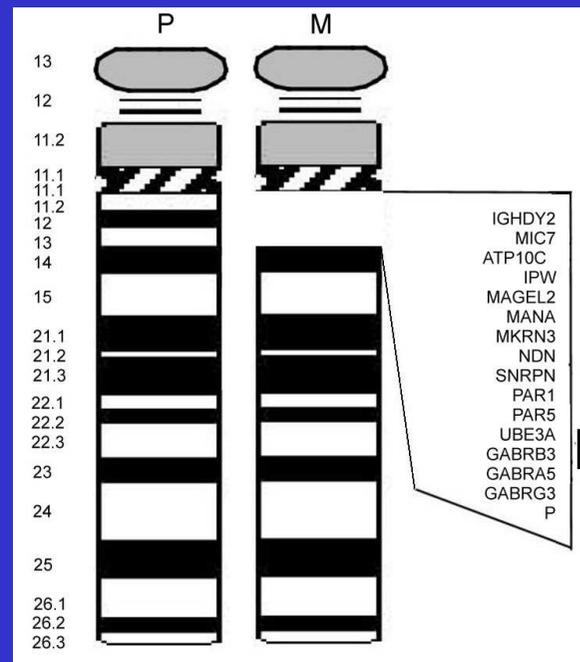
Fenotipo clinico UPD o con mutazione del IC hanno manifestazioni cliniche meno gravi di quelli con ampie delezioni

1) ritardo di acquisizione delle tappe dello sviluppo motorio meno accentuato con deambulazione autonoma entro i 2 anni; 2) circonferenza cranica entri i limiti della norma e assenza di occipite piatto; 3) ritardo cognitivo di grado medio; 4) poche o nessuna crisi epilettica; 5) EEG intercritico con AF meglio organizzata e anomalie più lievi.

### Fenotipo clinico mutazione del gene UB3A

fenotipo intermedio tra quello dovuto a delezioni e quello dovuto a UPD. In particolare il fenotipo epilettico è lieve e l'EEG intercritico mostra scarse anomalie epilettiformi.

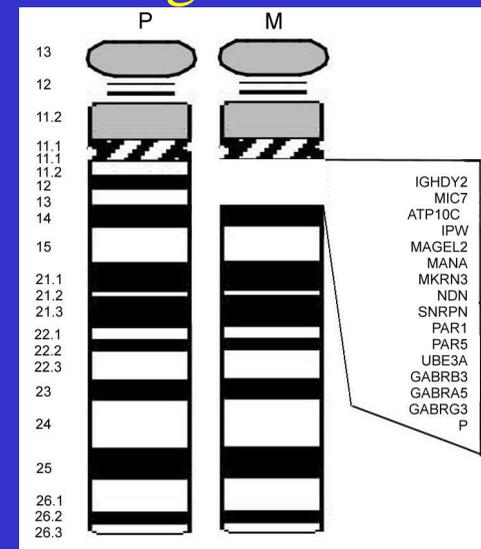
La maggior gravità dell'epilessia nei casi con delezione potrebbe indicare che geni diversi da *UBE3A* possano esserne responsabili. Tra i geni presenti nell'ampia delezione del cromosoma 15q11-13 nei pazienti in classe I esiste un cluster di tre subunità recettoriali GABAA. Alterazioni della funzione di inibizione sinaptica sostenuta dal GABA sono state da tempo ritenute responsabili dell'epilessia e di altri disturbi neurologici



Tuttavia, Pazienti con analoga estensione della regione deleta hanno epilessia di differente gravità e diversa sensibilità al trattamento con farmaci GABAergici

## Ruolo dei recettori *GABAA* nella variabilità del fenotipo epilettico

Il progetto prevede lo studio della correlazione fra la gravità del quadro epilettico in pazienti con SA da delezione per la regione 15q11-q13 e la distribuzione di eventuali single nucleotide polymorphisms (SNPs) nelle porzioni codificanti di geni *GABRA5*, *GABRB3* e *GABRG3*



Il ruolo di varianti nelle sequenze polipeptidiche di *GABRA5*, *GABRB3* e *GABRG3* verrà verificato comparando la distribuzione delle frequenze alleliche per differenti single nucleotide polymorphism (SNPs) localizzati nelle regioni codificanti dei tre geni in un gruppo di pazienti con SA da delezione con un quadro epilettico grave e resistente al trattamento farmacologico (Gruppo I), ed in un gruppo di pazienti con SA da delezione con forme di epilessia “mild”, responsiva al trattamento farmacologico (Gruppo II)

.

Valutazione di “single nucleotide polymorphism (SNPs)”, cioè la ricerca di piccole variazioni di sequenza che potrebbero causare la suscettibilità o determinare variazioni individuali alla risposta ad alcuni farmaci. La variazione del nucleotide di un singolo gene può portare alla formazione di una proteina diversa nella struttura e nella funzione e pertanto ad una modifica della capacità dell'organismo umano di utilizzare e metabolizzare i farmaci

### **Risultati attesi**

fornire un contributo alla comprensione dei meccanismi molecolari delle epilessie, utilizzabile al fine di progettare molecole con meccanismo di azione diretto alla correzione del deficit funzionale, con riduzione degli effetti secondari

Adesione al progetto prevede:

- 1) compilazione del questionario clinico
- 2) invio di 10 cc di sangue in EDTA (del paziente)

Il materiale dovrebbe essere inviato tramite posta prioritaria al seguente indirizzo:

Dr.ssa Elena Parrini  
Laboratorio di Neurogenetica (Pad. A)  
IRCCS Stella Maris  
Via dei Giacinti 2, 56018 Calambrone  
Pisa