



PROPOSTA DI STUDIO GENETICO SULLA MORTE IMPROVVISA IN EPILESSIA (SUDEP)

C.A. Tassinari, A. Oliva, F. Zara, P. Striano e gruppo collaborativo LICE

BACKGROUND

Per SUDEP si intende un “decesso improvviso ed inaspettato in soggetti con epilessia, non causato da cause accidentali o da stato di male, e con un esame autoptico e tossicologico che non ne spiegano la causa” (Nashef, 1997). Malgrado le recenti acquisizioni nel campo della medicina molecolare, i fattori genetici di suscettibilità alla SUDEP restano in gran parte sconosciuti. Alla base di questo insuccesso vi è da una parte l’elevata eterogeneità genetica dei pazienti, nonché l’inadeguatezza metodologica degli studi condotti fino ad oggi, in particolare la limitatezza dei metodi di analisi genetica. Le attuali scoperte della biologia molecolare hanno permesso di identificare alla base delle morti improvvise, dei difetti genetici a carico dei canali ionici cardiaci, che provocano alterazioni “elettriche” in grado di scatenare aritmie ventricolari maligne, in assenza di altri substrati patologici sottostanti. Tra queste patologie si inseriscono le sindromi del QT lungo (LQTS), QT corto (SQTS), Brugada (SB), Wolff-Parkinson White e la Tachicardia Ventricolare Catecolaminergica (CPVT). Queste entità nosologiche, responsabili di sincope e morte cardiaca improvvisa soprattutto in bambini o giovani, in assenza di anomalie strutturali del cuore, sono state descritte come malattie caratterizzate da quadri clinici ben distinti e riconoscibili. Le nuove evidenze sperimentali hanno recentemente segnalato la presenza di un ampio spettro di mutazioni e/o di polimorfismi responsabili di una percentuale ancora non ben definita di decessi legati a tali forme patologiche anche nei casi di morti improvvise in soggetti affetti da epilessia. Alla base dei fenomeni aritmici che conducono è svolto dai canali cardiaci del sodio, potassio e calcio. La nostra ipotesi di partenza è che difetti genetici a carico dei canali ionici cardiaci possano determinare una suscettibilità genetica alla SUDEP.

OBIETTIVI

Scopo di questo progetto è identificare possibili fattori genetici in grado di predisporre alla SUDEP. Allucini centri LICE (Bologna, Napoli) hanno già collezionato alcuni casi sporadici o familiari, la cui analisi è in corso.

Il progetto di lavoro è articolato in due fasi principali:

- 1) FASE 1: Ricerca di mutazioni puntiformi di canali ionici in soggetti con storia personale o familiari di SUDEP or “near-miss”, tramite screening genetico PCR-based.
- 2) FASE 2: Ricerca di microdelezioni o microduplicazioni di canali ionici in soggetti con storia personale o familiari di SUDEP or “near-miss”, tramite “custom array-CGH”.

Il coordinamento dello studio in Italia è affidato al Prof. Tassinari. La gestione dei DNA e del materiale biologico sarà affidata al Dr. Antonio Oliva (antonio.oliva@rm.unicatt.it).

POSSIBILI COLLABORAZIONI

E' possibile in futuro l'eventuale coinvolgimento le seguenti Istituzioni o Società:

1. La Società per lo Studio del Sonno e di Neonatologia in quanto la morte negli epilettici avviene il più spesso nel sonno ed in quanto il problema SUDEP si collega a quello delle morti improvvise dei neonati (crib death);
2. Attraverso uno dei proponenti (Dr. Oliva) si attuerà la collaborazione con le Strutture o Società di Medicina Legale;

RILEVANZA DELLO STUDIO

Il progetto si propone di identificare fattori genetici di suscettibilità alla SUDEP. Tale argomento è di estremo interesse per la crescente sensibilizzazione al problema da parte dell'opinione pubblica e soprattutto per la possibilità di utilizzare recenti conoscenze genetiche in tema di morte improvvisa .

METODI E SELEZIONE DELLA CASISTICA

Criteri di inclusione

Saranno inclusi nello studio:

- Casi con familiarità per epilessia e turbe della conduzione cardiaca*
- Casi sporadici con epilessia e turbe della conduzione cardiaca
- Casi con epilessia ed anamnesi familiare positiva per morte improvvisa
- Casi con epilessia ed anamnesi positiva per e turbe della conduzione cardiaca
- Casi autoptici di soggetti affetti da epilessia deceduti improvvisamente
- Familiari di primo grado dei soggetti arruolati

*Aritmie cardiache includibili: Short and Long QT, Brugada syndrome, Wolf-Parkinson-White, Cardiomiopatia aritmogena del ventricolo destro.

Modalità di prelievo e trattamento del campione

- Prelievo di 10-20 ml di sangue periferico in EDTA, per ciascun soggetto.
- Concordare con il Dott. Antonio Oliva (antonio.oliva@rm.unicatt.it), o il Dr. Federico Zara (federicozara@ospedale-gaslini.ge.it, 010-5636603), o col Dr. Pasquale Striano (pstriano@email.it), l'invio del materiale.

- I prelievi possono essere stoccati in freezer ed inviati cumulativamente con un'unica spedizione mediante corriere espresso a temperatura ambiente. Non è necessario il ghiaccio secco.