



## **PROPOSTA DI STUDIO GENETICO DI ASSOCIAZIONE IN SOGGETTI CON EPILESSIA GENERALIZZATA IDIOPATICA**

### **BACKGROUND**

Malgrado le recenti acquisizioni nel campo della genetica molecolare, i fattori genetici responsabili delle epilessie generalizzate idiopatiche (IGE) restano in gran parte sconosciuti. Alla base di questo insuccesso vi è da una parte l'elevata eterogeneità genetica alla base di questo gruppo di epilessie e dall'altra l'inadeguatezza metodologica degli studi condotti fino ad oggi, in particolare la limitatezza del campione studiato e la scarsa efficacia dei metodi di analisi genetica.

In base all'ipotesi dei Common Disease/Common Variants (CDCV) esisterebbe una suscettibilità genetica in grado di predisporre alle comuni forme di IGE. In tal senso, gli studi di genome-wide association (GWA) sono ideali per studiare possibili profili genetici di rischio individuale

### **OBIETTIVI**

Scopo di questo progetto, nell'ambito del Consorzio Europeo EPICURE (coordinato dal Prof. Avanzini), è identificare alleli di suscettibilità comune in grado di predisporre ad IGE. Diversi centri della LICE hanno già contribuito al progetto EPICURE attraverso numerose famiglie con più casi affetti. L'analisi di questi casi familiari è attualmente in corso. La seconda fase del progetto prevede l'analisi dei casi sporadici per gli studi GWA. Lo studio di associazione a livello europeo è stato organizzato come segue:

- 1) FASE 1: Tipizzazione di 1 milione di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) mediante i microchip Affymetrix 6.0 in una popolazione di 1500 soggetti di origine tedesca affetti IGE e analisi di associazione per l'identificazione di alleli suscettibilità. Allo stato attuale tale fase è quasi ultimata.
- 2) FASE 2: Studio di conferma in una popolazione indipendente composta da almeno 1500 casi affetti da IGE mediante le stesse metodiche. Al fine di poter valutare l'effetto del background etnico sulla suscettibilità alle IGE è stata prevista la selezione di almeno 200 casi per popolazione. Il coordinamento dello studio in Italia è affidato al Federico Zara ([federicozara@ospedalegaslini.ge.it](mailto:federicozara@ospedalegaslini.ge.it)) ed Amedeo Bianchi ([bianchi.epigenet@tin.it](mailto:bianchi.epigenet@tin.it)). La gestione dei dati clinici e l'aggiornamento del database sarà affidata a Pasquale Striano ([pstriano@email.it](mailto:pstriano@email.it)). L'obiettivo è quello di selezionare e raccogliere il materiale biologico di 200 casi e dei relativi genitori.

## **RILEVANZA DELLO STUDIO**

Il progetto si propone di identificare fattori genetici di suscettibilità alle IGE e di verificare la presenza effetti popolazione-specifici.

Tale progetto si svolgerà nell'ambito del Consorzio Europeo EPICURE (coordinato dal Prof. Avanzini), finanziato dalla Comunità Europea. In tal senso è importante rimarcare che per la prima volta esistono le risorse necessarie per condurre uno studio su una ampia casistica multicentrica e con tecnologie realmente efficaci.

## **METODI E SELEZIONE DELLA CASISTICA**

### *Criteri di inclusione*

Saranno inclusi nello studio casi familiari (indipendentemente dal grado del familiare affetto) o sporadici IGE con diagnosi di CAE, JAE, JME, GTCS. I criteri clinici per le diverse forme di IGE sono quelli adottati nella Classificazione Internazionale della ILAE. Lo stato di affezione dei genitori o altri parenti di primo grado non costituirà elemento di esclusione. La presenza di convulsioni febbrili in soggetti IGE non costituirà criterio di esclusione.

### *Modalità di prelievo e trattamento del campione*

-Prelievo di 10-20 ml di sangue periferico in EDTA. **E' necessario, ai fini dello studio, prelevare sempre il probando ed i genitori ("trios").**

-Concordare con il Dott. Federico Zara ([federicozara@ospedale-gaslini.ge.it](mailto:federicozara@ospedale-gaslini.ge.it), 010-5636603), o col Dr. Pasquale Striano ([pstriano@email.it](mailto:pstriano@email.it)), l'invio del materiale presso l'Istituto G. Gaslini.

Indirizzo di spedizione: Dott. Federico Zara, Laboratorio di Neurogenetica, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Gaslini, Largo Gaslini 5, 16147 - Genova.

- 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.

- Includere nella spedizione consenso informato e scheda clinica.



## LEGA ITALIANA CONTRO L' EPILESSIA

---

Presidente E. Beghi  
Segretario G. Capovilla  
Coordinatore Commissione Genetica A. Bianchi  
Segreteria M. Stella c/o PTS Congressi Srl, via Nizza 45, Roma tel. 06.85355590

### MODULO INFORMATIVO PER IL PAZIENTE

L'epilessia è una malattia neurologica caratterizzata da episodi critici, talora con perdita di coscienza e convulsioni, che si presentano improvvisamente ed hanno tendenza a ripetersi.

Tali crisi dipendono da una scarica eccessiva, improvvisa e rapida delle cellule del sistema nervoso centrale, cioè del cervello.

Se le cause non sono note, si parla di epilessia idiopatica o primaria; se sono state identificate, si parla di epilessia sintomatica o secondaria. Circa il 30% delle forme di epilessia è di natura ereditaria ed il fattore genetico è determinante nel manifestarsi della malattia.

La genetica molecolare ha il compito di studiare e localizzare nei cromosomi i geni eventualmente interessati da mutazioni nelle diverse forme di epilessia.

Nell'ambito del Consorzio Europeo EPICURE, è stato avviato uno studio mirato ad identificare fattori genetici di suscettibilità responsabili della predisposizione ereditaria di una forma particolare di epilessia, l'epilessia idiopatica generalizzata. Tale studio si propone di selezionare un'ampia popolazione europea di soggetti affetti da epilessia idiopatica generalizzata e dei loro genitori ("trios"), di determinarne il profilo genetico e di identificare alleli genetici comuni.

Le indagini richiedono un semplice prelievo di una piccola quantità di sangue, necessario per l'estrazione del DNA.

Essendo lei affetto da una forma di epilessia genetica o membro non affetto di una famiglia con casi di epilessia genetica le chiedo il suo **consenso** ad effettuare un prelievo di sangue per gli scopi sopra descritti e, successivamente, per lo studio delle eventuali mutazioni dei geni nella forma di epilessia della quale lei o un suo parente risulta affetto.

Il sangue raccolto verrà depositato nella Banca del DNA del Laboratorio di Neurogenetica dell'Istituto Gaslini di Genova e utilizzato solo ed esclusivamente allo scopo di studiare i geni eventualmente interessati da mutazioni.

Le indagini richiedono un semplice prelievo di una piccola quantità di sangue, necessario per l'estrazione del DNA (il nostro codice genetico).

Queste ricerche potranno portare, oltre alla precisazione della diagnosi della sua epilessia e del rischio genetico connesso, ad un miglioramento delle conoscenze necessarie alla prevenzione, alla diagnosi ed alla terapia di questa malattia.

Il materiale conservato nella Banca del DNA ed i dati relativi saranno protetti secondo le norme di legge vigenti in materia di protezione dei dati personali (Decreto Legislativo 30/6/2003 e successive modifiche e Autorizzazione al trattamento dei dati genetici del Garante per la protezione dei dati personali 22/2/2007) e non sarà possibile da parte di terzi alcuna identificazione del soggetto donatore.

I risultati delle ricerche effettuate sul DNA conservato nella Banca rimarranno in ambito rigorosamente scientifico e se pubblicati o presentati a congressi scientifici lo saranno in modo che la segretezza della sua identità sia assolutamente garantita .

La proprietà dei dati e dei suoi risultati appartengono alla Lega Italiana Contro l'Epilessia nella persona del suo Presidente

## DICHIARAZIONE DI CONSENSO PER IL PAZIENTE

Io sottoscritto ....., nato a ..... il ....., residente a ....., in possesso della piena capacità decisionale, avendo compreso le informazioni fornitemi dal dottor..... ed essendo stati soddisfatti i miei altri eventuali dubbi in proposito,

acconsento

non acconsento

alla effettuazione di un prelievo di sangue e all'utilizzo del mio campione di DNA per gli scopi sopra descritti ;

autorizzo

non autorizzo

a comunicare ai familiari che effettuano il prelievo la eventuale patologia della quale sono affetto ;

chiedo di essere

chiedo di non essere

informato sui risultati individuali dei test effettuati grazie al sangue che ho donato ;

chiedo di essere

chiedo di non essere

informato sui risultati scientifici complessivi della ricerca effettuata grazie al sangue che ho donato.

Sono consapevole che questa mia espressione di volontà può essere da me revocata in qualsiasi momento e che potrò richiedere l'eliminazione del mio campione di DNA.

Firma del soggetto .....

Firma del medico che ha fornito le informazioni.....

Luogo e data



## LEGA ITALIANA CONTRO L' EPILESSIA

---

Presidente E. Beghi  
Segretario G. Capovilla  
Coordinatore Commissione Genetica A. Bianchi  
Segreteria M. Stella c/o PTS Congressi Srl, via Nizza 45, Roma tel. 06.85355590

### MODULO INFORMATIVO PER I GENITORI/TUTORE

L'epilessia è una malattia neurologica caratterizzata da episodi critici, talora con perdita di coscienza e convulsioni, che si presentano improvvisamente ed hanno tendenza a ripetersi.

Tali crisi dipendono da una scarica eccessiva, improvvisa e rapida delle cellule del sistema nervoso centrale, cioè del cervello.

Se le cause non sono note, si parla di epilessia idiopatica o primaria; se sono state identificate, si parla di epilessia sintomatica o secondaria. Circa il 30% delle forme di epilessia è di natura ereditaria ed il fattore genetico è determinante nel manifestarsi della malattia.

La genetica molecolare ha il compito di studiare e localizzare nei cromosomi i geni eventualmente interessati da mutazioni nelle diverse forme di epilessia.

Nell'ambito del Consorzio Europeo EPICURE, è stato avviato uno studio mirato ad identificare fattori genetici di suscettibilità responsabili della predisposizione ereditaria di una forma particolare di epilessia, l'epilessia idiopatica generalizzata. Tale studio si propone di selezionare un'ampia popolazione europea di soggetti affetti da epilessia idiopatica generalizzata e dei loro genitori ("trios"), di determinarne il profilo genetico e di identificare alleli genetici comuni.

Le indagini richiedono un semplice prelievo di una piccola quantità di sangue, necessario per l'estrazione del DNA.

Essendo lei affetto da una forma di epilessia genetica o membro non affetto di una famiglia con casi di epilessia genetica le chiedo il suo **consenso** ad effettuare un prelievo di sangue per gli scopi sopra descritti e, successivamente, per lo studio delle eventuali mutazioni dei geni nella forma di epilessia della quale lei o un suo parente risulta affetto.

Il sangue raccolto verrà depositato nella Banca del DNA del Laboratorio di Neurogenetica dell'Istituto Gaslini di Genova e utilizzato solo ed esclusivamente allo scopo di studiare i geni eventualmente interessati da mutazioni.

Queste ricerche potranno portare, oltre alla precisazione della diagnosi della epilessia di suo figlio/a e del rischio genetico connesso, ad un miglioramento delle conoscenze necessarie alla prevenzione, alla diagnosi ed alla terapia di questa malattia.

Il materiale conservato nella Banca del DNA ed i dati relativi saranno protetti secondo le norme di legge vigenti in materia di protezione dei dati personali (Decreto Legislativo 30/6/2003 e successive modifiche e Autorizzazione al trattamento dei dati genetici del Garante per la protezione dei dati personali 22/2/2007) e non sarà possibile da parte di terzi alcuna identificazione del soggetto donatore.

I risultati delle ricerche effettuate sul DNA conservato nella Banca rimarranno in ambito rigorosamente scientifico e se pubblicati o presentati a congressi scientifici lo saranno in modo che la segretezza della sua identità sia assolutamente garantita .

La proprietà dei dati e dei suoi risultati appartengono alla Lega Italiana Contro l'Epilessia nella persona del suo Presidente

## DICHIARAZIONE DI CONSENSO PER I GENITORI/TUTORE

Io sottoscritto ....., nato a ..... il ....., residente a ....., padre/madre/tutore di....., nato a..... il....., residente a..... in possesso della piena capacità decisionale, avendo compreso le informazioni fornitemi dal dottor..... ed essendo stati soddisfatti i miei altri eventuali dubbi in proposito,

acconsento

non acconsento

a far effettuare a mio figlio/a un prelievo di sangue e all'utilizzo del suo campione di DNA per gli scopi sopra descritti ;

autorizzo

non autorizzo

a comunicare agli altri familiari che effettuano il prelievo la eventuale patologia della quale è affetto mio figlio/a ;

chiedo di essere

chiedo di non essere

informato sui risultati individuali dei test effettuati grazie al sangue donato da mio figlio/a ;

chiedo di essere

chiedo di non essere

informato sui risultati scientifici complessivi della ricerca effettuata grazie al sangue donato da mio figlio/a.

Sono consapevole che questa mia espressione di volontà può essere da me revocata in qualsiasi momento e che potrò richiedere l'eliminazione del campione di DNA di mio figlio/a.

Firma dei genitori/tutore .....

Firma del medico che ha fornito le informazioni.....

Luogo e data

## EPICURE Phenotype Documentation: FAMILY MEMBER

CENTER\_ID: \_\_\_\_\_ DATE: \_\_\_\_\_

FAMILY ID: : \_\_\_\_\_ IND\_ID: \_\_\_\_\_

SOURCE of INFORMATION: \_\_\_\_\_ Interview, \_\_\_\_\_ Relatives, \_\_\_\_\_ Notes

---

Please tick appropriate answer (X)

**SEIZURES**  Yes  No

**FOCAL SEIZURES**

**AGE AT ONSET (YEARS)**

Simple \_\_\_\_\_

Complex \_\_\_\_\_

Secondarily generalized \_\_\_\_\_

**GENERALIZED SEIZURES**

Absence, unclassified \_\_\_\_\_

Absence, typical \_\_\_\_\_

Absence, atypical \_\_\_\_\_

Frequency of absences: \_\_\_ Pyknoleptic, \_\_\_ Non-pyknoleptic, \_\_\_ Unknown

Myoclonic \_\_\_\_\_

Atonic \_\_\_\_\_

Clonic \_\_\_\_\_

Tonic \_\_\_\_\_

Tonic-clonic \_\_\_\_\_

**Number of Generalised Tonic-Clonic Seizures:**

one,  2-6,  >6,  unknown

Diurnal pattern of GM:  awakening,  sleep,  random,  unknown

**UNCLASSIFIED SEIZURES**

Incomplete data .....

Other type of seizure .....

**RELIABILITY OF DIAGNOSIS:**  High,  Low

**FEBRILE SEIZURES (FS):**  Yes,  No if present, use dataform for FS

**NEONATAL CONVULSIONS:**  Yes,  No

**EPILEPSY SYNDROME(S):** (According to ICEES 1989)

1.....

2.....

3.....

**PROVEN ETIOLOGY**

- None,  Perinatal,  Inflammation,  Traumatic,  Vascular,
- Malformation,  Tumour,  Metabolic,  Alcohol, drugs,  Unknown
- Situation-related (specify): .....

**NEUROLOGICAL EXAMINATION**

- Not done,  Normal,  Diffuse pathological(except mental retardation)
- Local pathological: .....

**MENTAL RETARDATION**

- Yes,  No,  Unknown

**CCT/MRI**

- Not done,  Normal,  Diffuse pathological,  Local pathological

**EEG (synoptic information of all available EEG examinations)**

Information based on:  Own recording,  External reports

Standard EEG:  Yes,  No,  Unknown

**Normal**

**Bilateral synchronous epileptiform**

(don't rate if occurring exclusively with photostimulation)

Spike waves:

2.5/sec or slower,  3/sec or faster,  Irregular

Poly spike waves  Spikes  Poly Spikes

Paroxysmal slow activity  Diffuse slow

Localized epileptiform

Frontal,  Parietal,  Temporal,  Occipital

Localized slow

Frontal,  Parietal,  Temporal,  Occipital

**Photosensitivity: PPR-Type (I-IV): \_\_\_\_\_ (use dataform for PPR-traits)**

not examined