



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Fondi 5 per mille ANNO 2015  
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente:

Associazione La Nostra Famiglia – IRCCS “Eugenio Medea”

Codice fiscale: 00307430132

Sede legale: Via Don Luigi Monza n. 1 – Ponte Lambro (Co)

Indirizzo di posta elettronica dell’ente: [segreteria.scientifica@pec.emedeas.it](mailto:segreteria.scientifica@pec.emedeas.it)

Dati del rappresentante legale: Luisa Minoli nata il 14.01.1968 a Busto Arsizio (Va)

CF: MNLLSU68A54B300V

**Titolo del progetto:** Caratterizzazione genetica di specifici quadri malformativi cerebrali mediante sequenziamento dell’esoma.

**Abstract dei risultati ottenuti:**

Un ampio numero di soggetti (sia sporadici che familiari) con malformazioni cerebrali isolate o inserite in quadri sindromici complessi, seguiti nel corso degli anni presso l’UO NR1 dell’Istituto, e risultati negativi a indagini di primo livello (cariotipo, arrayCGH, analisi Next Generation Sequencing (NGS) di pannelli di geni noti responsabili), rimangono ancora non diagnosticati. Lo studio neuroradiologico di questi soggetti ha consentito di individuare pattern clinici/ neuroradiologici comuni per i quali non è ancora noto il difetto genetico responsabile. Circa 27 pazienti sono stati sottoposti all’analisi dell’esoma, di cui due casi famigliari: per quanto riguarda i casi sporadici è stato analizzato il trio, per i casi famigliari sono stati raccolti e analizzati i membri affetti e non affetti della famiglia. Questo progetto si è inserito inoltre nell’ambito di un attività avviata nel 2018 di discussione e valutazione dei casi clinici complessi, quali quelli descritti, in riunioni periodiche di un team multidisciplinare afferente a tutti gli IRCCS della rete pediatrica-IDEA, coperta da finanziamenti forniti dal ministero della salute. I casi presentati da ciascun IRCCS vengono periodicamente valutati e discussi da tutti gli specialisti presenti negli istituti partecipanti alla rete e nell’ambito di tali incontri vengono valutati i test genetici a cui sottoporre questi casi in modo da delineare un percorso ordinato ed efficace per la diagnostica genetica di casi complessi. Questa attività si integra nella selezione dei casi più promettenti dal punto di vista genetico e contribuisce alla definizione dell’iter diagnostico genetico più appropriato e alla valutazione e discussione di variante identificate nel caso di esomi già disponibili.

Sono state individuate 2 varianti in eterozigosi nel gene SPTBN2 (p.Thr62Asn e 551Lys\_Gln1426del) in due pazienti rispettivamente con il seguente quadro neuradiologico: severa atrofia cerebellare e riduzione del volume del ponte ad esordio precoce (16 mesi) (1); lieve atrofia degli emisferi cerebellari ad esordio più tardivo (2). In entrambi i casi, veniva documentata iperintensità a carico dei nuclei dentati. Dal punto di vista clinico entrambe presentavano ritardo neuropsicomotorio, segni cerebellari tra cui ipotonia ed atassia e segni piramidali agli arti inferiori (referenza 1 sottoriportata)

Sono state individuate varianti in eterozigosi nei geni delle tubuline in 3 pazienti sporadici (p.Val49Met in TUBB2A (1); c.175G>A, p.G59S e p.Phe296Cys in TUBA1A (2) e un caso familiare (padre e due gemelle affette) in TUBA1A (c.161G>A, p.S54N). I pazienti presentavano: "marcato dismorfismo del corpo calloso, agenesia della commissura anteriore, anomalo orientamento e decorso dei fornici, irregolare rappresentazione dell'ippocampo di sinistra che non è correttamente ruotato, lieve ipoplasia del verme cerebellare" e ritardo neuropsicomotorio (c.175G>A, p.G59S in TUBA1A); "grossolana morfologia a otto degli emisferi con aspetto liscio della corteccia encefalica e alcuni solchi irregolari unicamente a livello temporale e occipitomesiale. Presenza di spessa banda sottocorticale che a livello craniale presenta morfologia giriforme improntando le pareti laterali dei ventricoli. Le regioni nucleocapsulari sono scarsamente differenziabili nelle loro diverse componenti, il corpo calloso e' dismorfo e marcatamente assottigliato soprattutto nel terzo anteriore. Riconoscibili la commissura anteriore e posteriore. Verticalizzazione degli ippocampi. Presenza di formazioni cistiche lateralmente ai corni frontali bilateralmente. Dismorfo il tronco encefalico. I peduncoli cerebellari superiori appaiono ispessiti. Il verme e' parzialmente ruotato e ipoplasico. Dismorfo il IV ventricolo. Nervi ottici assottigliati" e ritardo neuropsicomotorio, deficit visivo, sospetta ipoacusia, microcefalia (p.Phe296Cys in TUBA1A); epilessia, ritardo neuropsicomotorio con sostanziale assenza di linguaggio, ipotonia (p.Val49Met in TUBB2A); "dismorfismo globale degli emisferi cerebrali e dei ventricoli senza apparenti anomalie focali corticali, con aspetto particolarmente dismorfo e grossolano della regione dei nuclei della base, e dismorfismo di orientamento dei folia cerebellari mesiali" disabilità intellettiva (.161G>A, p.S54N in TUBA1A) (referenza 2 sottoriportata).

Sono state inoltre riscontrate:

-una variante in eterozigosi (p.Arg262Cys) nel gene TUBB3 in un soggetto con "Fibrosi congenita dei muscoli extraoculari (CFEOM)".

-varianti in eterozigosi composta (c.2625+5G>A e c.2999A>T (p.Glu1000Val) nel gene CC2D2A in un soggetto con disabilità intellettiva, aprassia oculomotoria, nistagmo in sindrome di Joubert.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

**Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate**

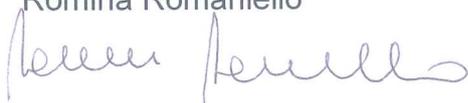
1. Romina Romaniello, Andrea Citterio, Elena Panzeri, Filippo Arrigoni, Marta De Rinaldis, Antonio Trabacca, Maria Teresa Bassi. Novel SPTBN2 gene mutation and first intragenic deletion in early onset spinocerebellar ataxia type 5. Ann Clin Transl Neurol 2021; 8(4): 956-963. doi: 10.1002/acn3.51345

2. Romina Romaniello, Claudio Zucca, Filippo Arrigoni, Paolo Bonanni, Elena Panzeri, Maria T Bassi, Renato Borgatti. Epilepsy in Tubulinopathy: Personal Series and Literature Review. Cells 2019;8(7):669. doi: 10.3390/cells8070669.

Data, 29 Novembre 2021

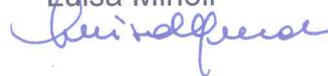
Il Responsabile del Progetto

Romina Romaniello



Il Legale Rappresentante

Luisa Minoli



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante

Luisa Minoli

