

Espansione di una sequenza esanucleotidica nel gene C9ORF72 in un paziente FTD con un fenotipo a esordio precoce e rapida ingravescenza

**VI Convegno “Il contributo delle Unità di Valutazione
Alzheimer nell’assistenza dei pazienti con demenza”**

16 Novembre 2012 – Istituto Superiore di Sanità - Roma

Paola Piscopo

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

Istituto Superiore di Sanità

A Hexanucleotide Repeat Expansion in *C9ORF72* Is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD

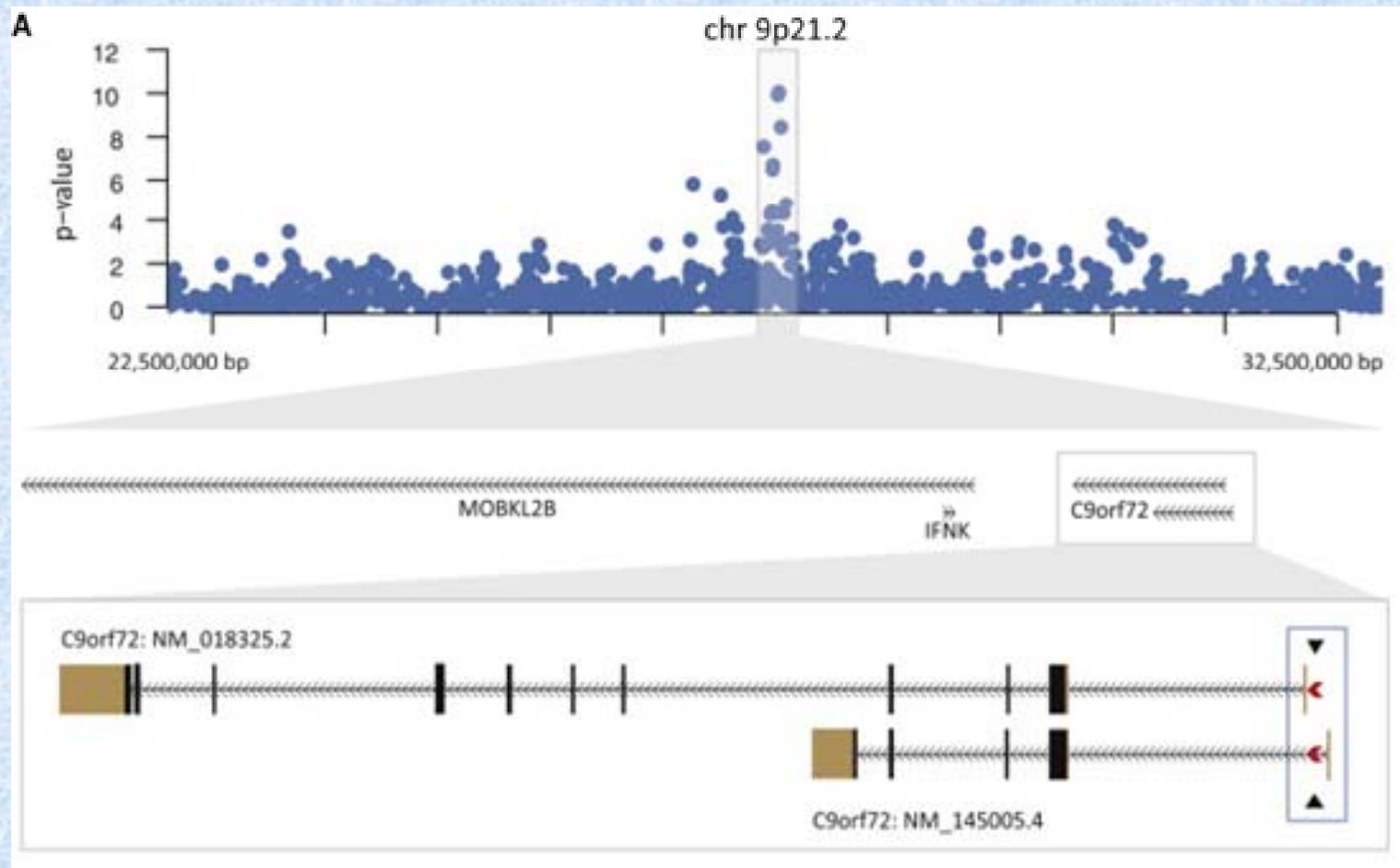
Alan E. Renton,^{1,38} Elisa Majounie,^{2,38} Adrian Waite,^{3,38} Javier Simón-Sánchez,^{4,5,38} Sara Rollinson,^{6,38} J. Raphael Gibbs,^{7,8,38} Jennifer C. Schymick,^{1,38} Hannu Laaksovirta,^{9,38} John C. van Swieten,^{4,5,38} Liisa Myllykangas,¹⁰ Hannu Kalimo,¹⁰ Anders Paetau,¹⁰ Yevgeniya Abramzon,¹ Anne M. Remes,¹¹ Alice Kaganovich,¹² Sonja W. Scholz,^{2,13,14} Jamie Duckworth,⁷ Jinhui Ding,⁷ Daniel W. Harmer,¹⁵ Dena G. Hernandez,^{2,8} Janel O. Johnson,^{1,8} Kin Mok,⁸ Mina Ryten,⁸ Danyah Trabzuni,⁸ Rita J. Guerreiro,⁸ Richard W. Orrell,¹⁶ James Neal,¹⁷ Alex Murray,¹⁸ Justin Pearson,³ Iris E. Jansen,⁴ David Sondervan,⁴ Harro Seelaar,⁵ Derek Blake,³ Kate Young,⁶ Nicola Halliwell,⁶ Janis Bennion Callister,⁶ Greg Toulson,⁶ Anna Richardson,¹⁹ Alex Gerhard,¹⁹ Julie Snowden,¹⁹ David Mann,¹⁹ David Neary,¹⁹ Michael A. Nalls,² Terhi Peuralinna,⁹ Lilja Jansson,⁹ Veli-Matti Isoviiita,⁹ Anna-Lotta Kaivorinne,¹¹ Maarit Hölttä-Vuori,²⁰ Elina Ikonen,²⁰ Raimo Sulkava,²¹ Michael Benatar,²² Joanne Wu,²³ Adriano Chiò,²⁴ Gabriella Restagno,²⁵ Giuseppe Borghero,²⁶ Mario Sabatelli,²⁷ The ITALSGEN Consortium,²⁸ David Heckerman,²⁹ Ekaterina Rogaeva,³⁰ Lome Zinman,³¹ Jeffrey D. Rothstein,¹⁴ Michael Sendtner,³² Carsten Drepper,³² Evan E. Eichler,³³ Can Alkan,³³ Ziedulla Abdullaev,³⁴ Svetlana D. Pack,³⁴ Amalia Dutra,³⁵ Evgenia Pak,³⁵ John Hardy,⁸ Andrew Singleton,² Nigel M. Williams,^{3,38} Peter Heutink,^{4,38} Stuart Pickering-Brown,^{9,38} Huw R. Morris,^{3,36,37,38} Pentti J. Tienari,^{9,38} and Bryan J. Traynor^{1,14,38,*}

Neuron. 2011 October 20; 72(2): 245–256. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.011.

Expanded GGGCC hexanucleotide repeat in non-coding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis

Mariely DeJesus-Hernandez^{1,10}, Ian R. Mackenzie^{2,10,*}, Bradley F. Boeve³, Adam L. Boxer⁴, Matt Baker¹, Nicola J. Rutherford¹, Alexandra M. Nicholson¹, NiCole A. Finch¹, Heather Flynn Gilmer⁵, Jennifer Adamson¹, Naomi Kouri¹, Aleksandra Wojtas¹, Pheth Sengdy⁶, Ging-Yuek R. Hsiung⁶, Anna Karydas⁴, William W. Seeley⁴, Keith A. Josephs³, Giovanni Coppola⁷, Daniel H. Geschwind⁷, Zbigniew K. Wszolek⁸, Howard Feldman^{6,9}, David Knopman³, Ronald Petersen³, Bruce L. Miller⁴, Dennis Dickson¹, Kevin Boylan⁸, Neill Graff-Radford⁸, and Rosa Rademakers^{1,*}

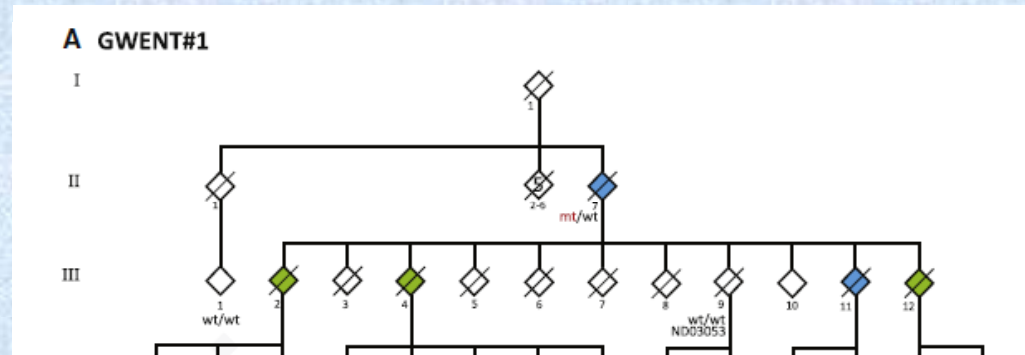
Associazione tra il locus 9p21 e l'ALS/FTD



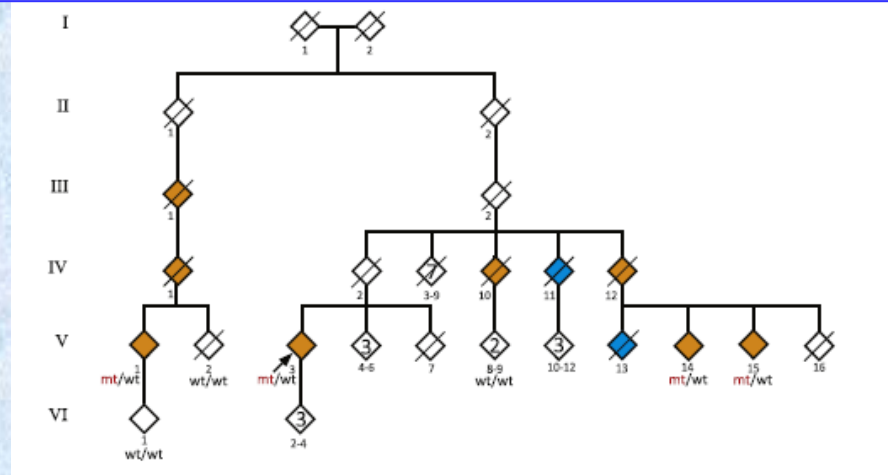
Laaksovirta et al., 2010

Risequenziamento (NGS) della regione 9p21

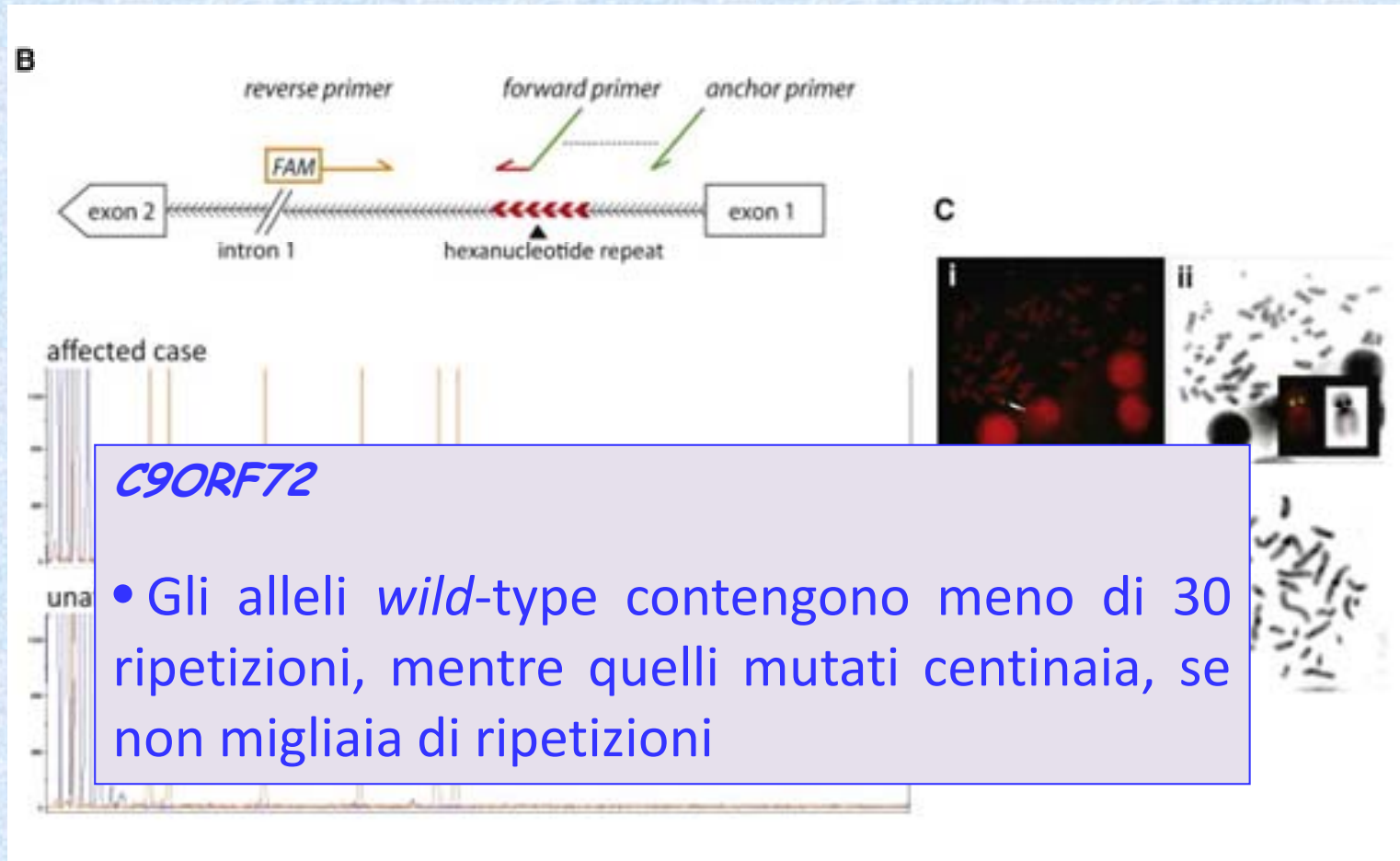
in pazienti e controlli appartenenti a due grandi famiglie



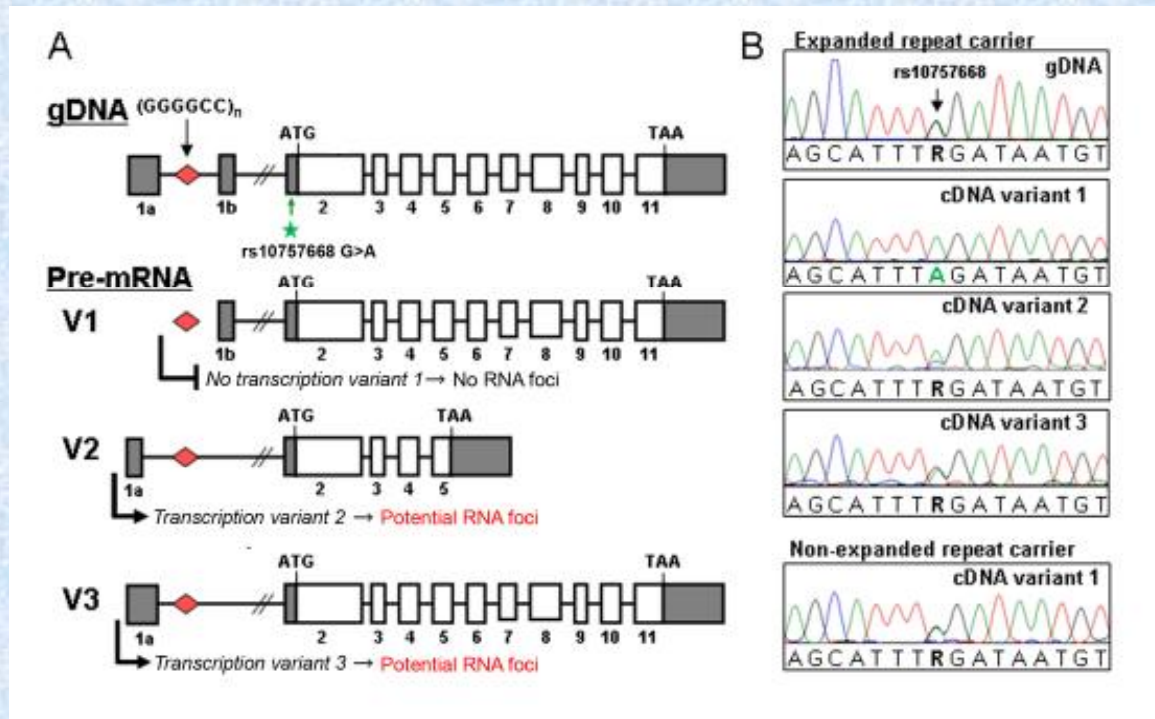
*Individuazione dell'espansione esanucleotidica
GGGGCC sul gene C9ORF72*



Metodo di screening dell'espansione esanucleotidica



Analisi trascrizionale



Questa mutazione causerebbe meccanismi multipli di malattia inclusi un effetto diretto sulla trascrizione (loss-of-function) e un meccanismo “gain-of-function” che porta alla generazione di focus di RNA nucleari tossici

Studi precedenti

DeJesus-Hernandez M et al. 2011

fFTLD 12%
fALS 22.5%

Renton et al. 2011

Finlandia
fALS 46%
sALS 21.1%
FTLD 29.3%

Sabatelli et al., 2012

Italia sALS 3.7%
Sardegna sALS 6.8%

Chiò et al. 2012

ALS: 11%

Van der Zee et al. Novembre 2012

Metanalisi (n= 2688)

FTLD: 9.98%

Sweden: 20.73%

Spain: 25.49%

Germany: 4.82%

Scopo del lavoro

Screening dell'espansione esanucleotidica sul gene C9ORF72 in una popolazione italiana di pazienti affetti da FTLD

Strutture partecipanti allo studio

Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan,
Fondazione Cà Granda, IRCCS Ospedale Policlinico, Milan, Italy

Centro Regionale di Neurogenetica, ASP Catanzaro, Lamezia Terme (CZ), Italy

University of Florence, Florence, Italy

Ospedale S. Raffaele Turro, Milan, Italy

Vita Salute University, S. Raffaele Hospital, Milan, Italy

IRCCS Multimedica, Milan, Italy

University of Turin, Turin, Italy

Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

University "Sapienza", Rome, Italy

Clinica Neurologica I, Dipartimento di Neuroscienze, Padova, Italy

University of Milan, Ospedale Sacco, Milan, Italy

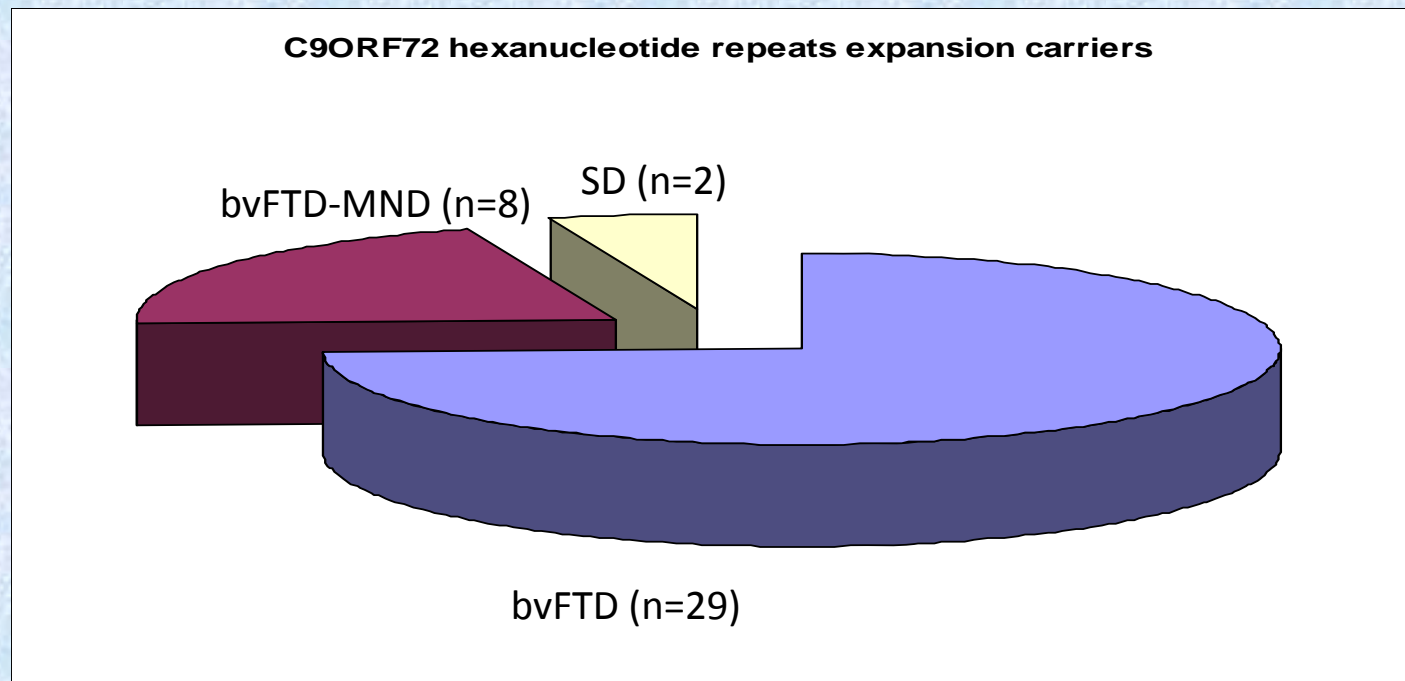
Soggetti arruolati nello studio

	FTLD	CBS	PSP	CTRL
All (numbers)	651	21	31	222
Age at evaluation	66.2±8.6	64.3±7.4	61.2±7.4	67.8±9.3
Sex (Male/Female)	311/340	7/14	16/15	92/130

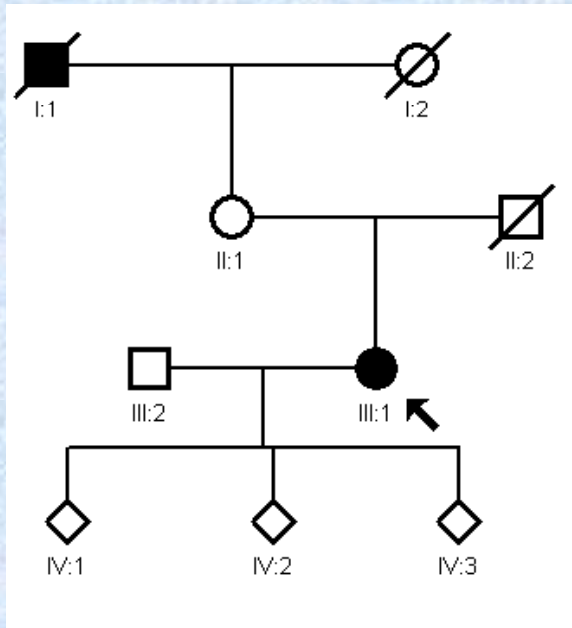
Frequenza della mutazione C9ORF72 nella nostra popolazione

39 FTLD (17 maschi e 22 femmine): 6%

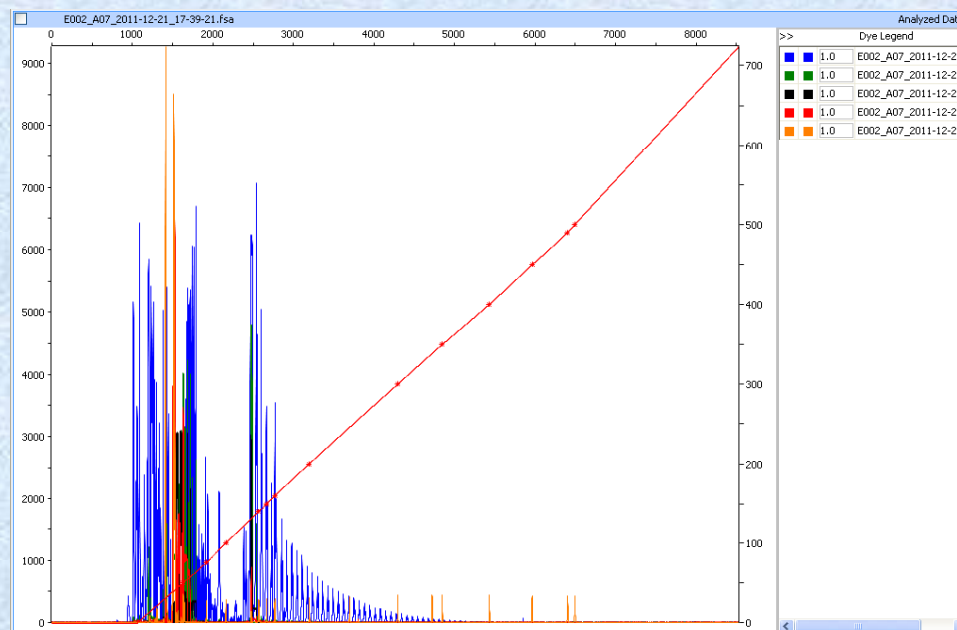
Nessuna mutazione sui CBS, PSP e controlli



Espansione di una sequenza esanucleotidica nel gene C9ORF72 in un paziente FTD con un fenotipo a esordio precoce e rapida ingravescenza



Repeat-Primed PCR e sequenziamento.

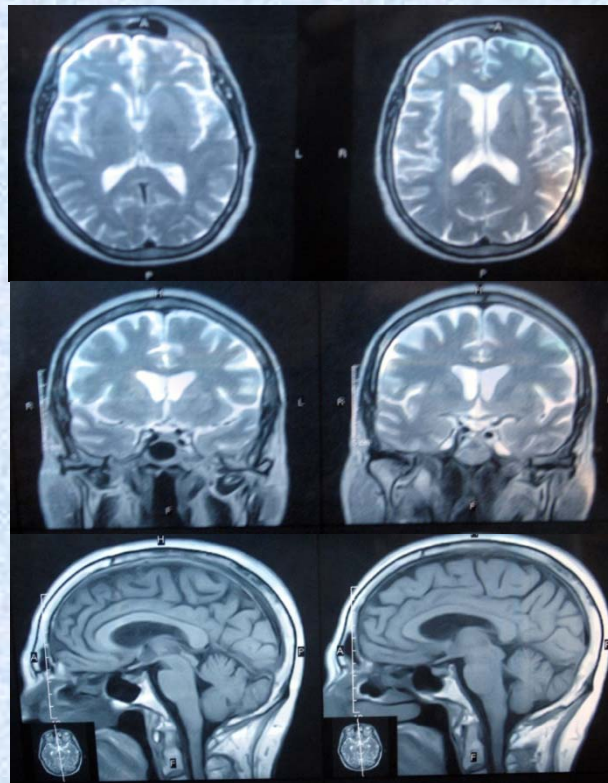


Probando

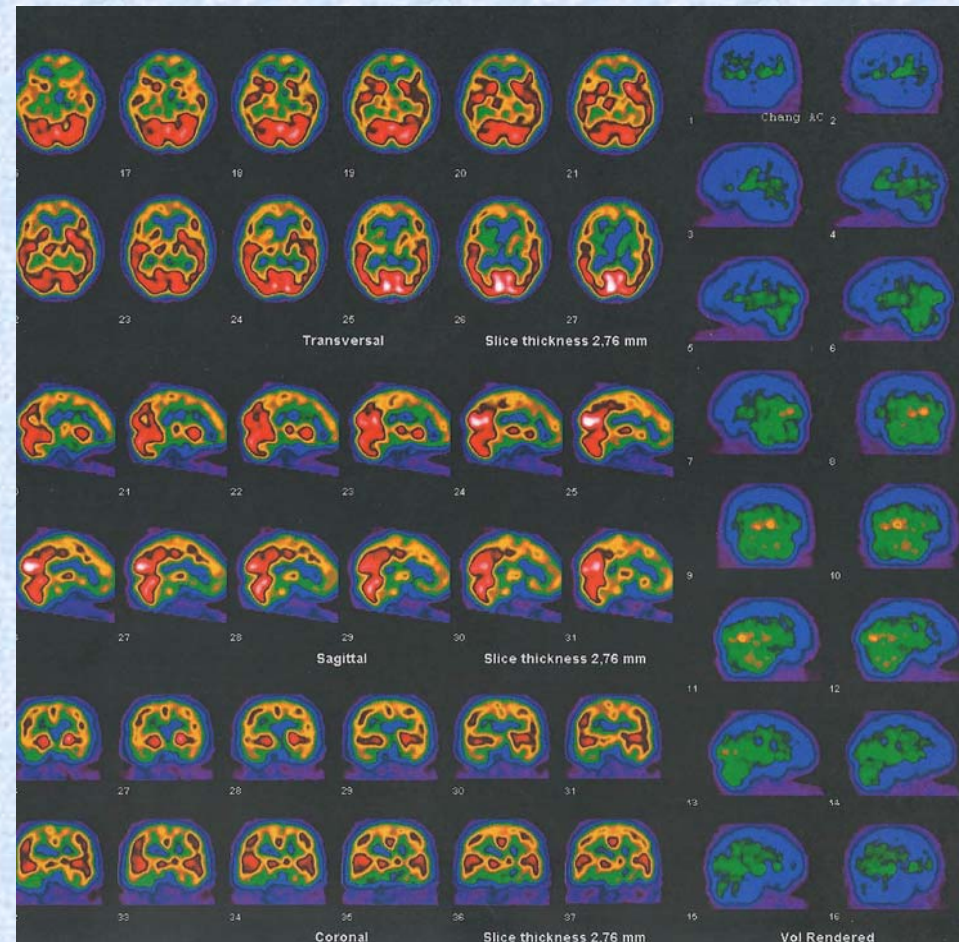
- Il paziente all'età di 60 anni sviluppava un disturbo dell'umore caratterizzato da apatia, astinenza sociale, irritabilità.
- Dopo due anni il paziente lamentava deficit della memoria verbale a breve termine e di attenzione oltre ad un disordine di tipo ossessivo-compulsivo. La valutazione neuropsicologica indicava un deficit nelle funzioni esecutive con valore di MMSE di 26/30. Al paziente veniva quindi prescritta una terapia con AchE-I senza ottenere alcun beneficio.
- il paziente dopo un anno mostrava un rapido peggioramento dei sintomi comportamentali e neurocognitivi. L'esame neuropsicologico riportava un MMSE deteriorato con valori di 20/30.
- Successivamente il soggetto evidenziò un peggioramento dei sintomi comportamentali con sviluppo di aggressività e mancanza di empatia con un MMSE di 15/30.

Espansione di una sequenza esanucleotidica nel gene C9ORF72 in un paziente FTD con un fenotipo a esordio precoce e rapida ingravescenza

MRI: atrofia frontale



SPECT: ipometabolismo dell'area destra prefrontale e delle aree bilaterali temporali



Conclusioni

Lo studio da noi condotto evidenzia la storia clinica di un paziente con mutazione sul gene *C9ORF72* associata allo sviluppo di una bvFTD e caratterizzata da una rapida ingravescenza dei sintomi comportamentali e cognitivi.

RINGRAZIAMENTI



Istituto Superiore di Sanità

**Annamaria Confaloni
Alessio Crestini
Roberto Rivabene
Malvezzi-Campeggi
Nicola Vanacore**



**SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA**

***Policlinico Umberto I
Clinica della memoria***

**Giuseppe Bruno
Giuseppina Talarico
Giuseppe Tosto
Marco Canevelli
Marina Gasparini**



Università di Milano

**Daniela Galimberti
Elio Scarpini**