

Janette Monzillo, Francesca Scicchitano, Mariarosanna De Fina, Maria Ernestina Faggiano, Daniela Scala  
Area Informazione Scientifica, Counseling e Farmacia Narrativa

## La medicina di precisione: focus su Epilessia

### INTRODUZIONE

I medici praticano da sempre una medicina personalizzata, intesa come utilizzo dell'esperienza professionale per adattare i migliori dati di letteratura al singolo paziente.<sup>1</sup> A fine ottocento il medico canadese William Osler, considerato il padre della medicina moderna, definì la medicina come la scienza dell'incertezza e l'arte della probabilità, affermando il concetto con il celebre motto: "È molto più importante sapere quale tipo di paziente ha una malattia che quale malattia ha un paziente".<sup>2,3</sup>

Fino a qualche decennio fa l'approccio utilizzato era quello One Size Fits All, ovvero un approccio di popolazione, privilegiando, soprattutto in ambito farmacologico, la risposta del "paziente medio" rispetto al caso particolare.<sup>1</sup>

I risultati sono stati complessivamente di grande valore, anche se ogni giorno milioni di persone assumono farmaci che hanno, nel loro caso, scarsa o nessuna efficacia, mentre sono esposti al rischio di eventi avversi.<sup>3-5</sup>

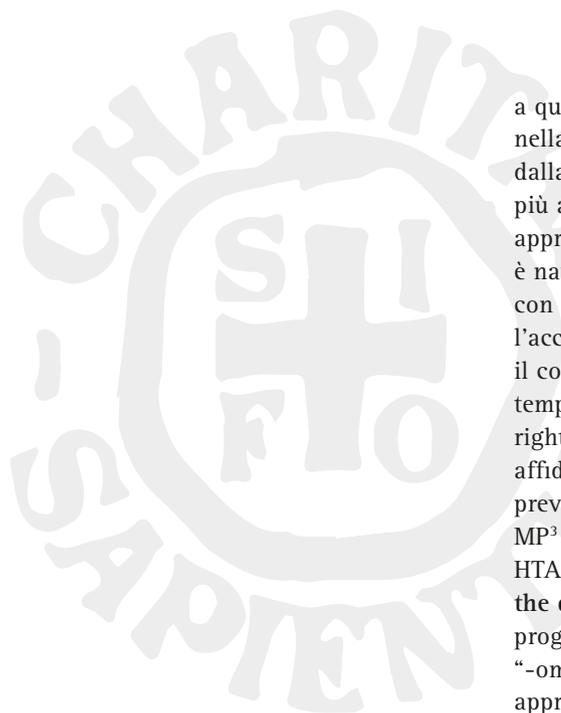
Secondo la rivista Nature, i dieci farmaci con il maggiore fatturato negli Stati Uniti funzionano, nel migliore dei casi, in un paziente su quattro, nel peggiore in uno su cinquanta, tanto che si parla di "medicina dell'imprecisione".<sup>6</sup>

La visione del XXI secolo della scienza medica è, invece, cercare di fornire "il farmaco giusto, con la dose giusta, al momento giusto al paziente giusto".<sup>1</sup> Questo minuzioso processo di individuazione di terapie e cure in modo così soggettivo prende il nome di medicina di precisione (MP).<sup>5</sup>

La MP, rappresenta, quindi, un'estensione completa dell'approccio tradizionale, proponendo di analizzare tutte le dimensioni del singolo individuo, in modo da "cucire" il trattamento in base alle caratteristiche individuali.<sup>1,6</sup> Secondo il National Institute of Health (NIH)<sup>4</sup> statunitense, la MP è un approccio emergente per il trattamento e la prevenzione di patologie che tiene in considerazione sia della variabilità genetica, sia ambientale che degli stili di vita del singolo paziente. Essa può, infatti, avvalersi degli enormi sviluppi della biologia molecolare, che consente di oggettivare e quantificare la natura eterogenea della maggior parte delle malattie e la variabilità fenotipica dei singoli individui a livello di genomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica e metabolomica.<sup>6-8</sup>

L'interesse intorno a questo tema è esploso negli anni 2000 e in particolare nel 2014, quando si è registrato un aumento del 66% delle pubblicazioni scientifiche inerenti all'argomento. Uno dei primi ad assumersi l'impegno per lo sviluppo della medicina di precisione è stato il governo americano. Nel gennaio 2015, l'amministrazione Obama ha istituito la Precision Medicine Initiative coinvolgendo pazienti, medici, ricercatori, avvocati e leader dell'industria farmaceutica e definendo nuove sfide per la ricerca. Per l'anno 2016 il governo statunitense ha stanziato 215 milioni di dollari, suddivisi tra National Institutes of Health,<sup>4</sup> NIH National Cancer Institute<sup>10</sup> e Food and Drug Administration.<sup>11</sup> In Europa, le riflessioni sulla medicina personalizzata sono iniziate nel 2010 con una serie di workshop su diverse aree di ricerca che possono contribuire





a questo nuovo modello di pratica della medicina, i cui risultati sono confluiti nella conferenza “Perspectives in Personalized Medicine” organizzata nel 2011 dalla Commissione Europea. Nel 2012, come risposta alla necessità di una più ampia comprensione delle priorità nella medicina personalizzata e di un approccio più integrato tra le diverse parti interessate, laiche e professionali, è nata l’associazione **European Alliance for Personalised Medicine (EAPM)**,<sup>9</sup> con l’obiettivo di migliorare l’assistenza ai pazienti accelerando lo sviluppo e l’accesso alla medicina personalizzata e alla diagnostica precoce, attraverso il consenso. Gli stakeholders di EAPM si impegnano non solo a fornire tempestivamente al paziente il trattamento giusto (the right treatment for the right patient at the right time), ma a garantire anche un’assistenza sanitaria affidabile e sostenibile attraverso la predisposizione delle giuste misure di prevenzione<sup>9</sup>, nonché proponendo emendamenti sui principali strumenti della MP<sup>3</sup> (Big Data, Dispositivi Medico-Diagnostici in vitro (IVD), studi clinici e HTA).<sup>9</sup> Nel 2013 è stato pubblicato il report “Use of ‘-omics’ technologies in the development of personalised medicine”, che ha fornito una panoramica dei progressi nella medicina personalizzata, con un focus specifico sulle tecnologie “-omics”, nonché una discussione sulle opportunità e le sfide che questo nuovo approccio presenta per i sistemi sanitari in Europa.<sup>12</sup>

Gli obiettivi a lungo termine della medicina di precisione sono:

- migliore delineazione e stratificazione della malattia;
- individuazione e monitoraggio dei sintomi della malattia il prima possibile;
- identificazione di individui pre-sintomatici;
- monitoraggio e modellizzazione delle dinamiche dell’evoluzione della malattia;
- migliore sorveglianza e gestione della malattia.

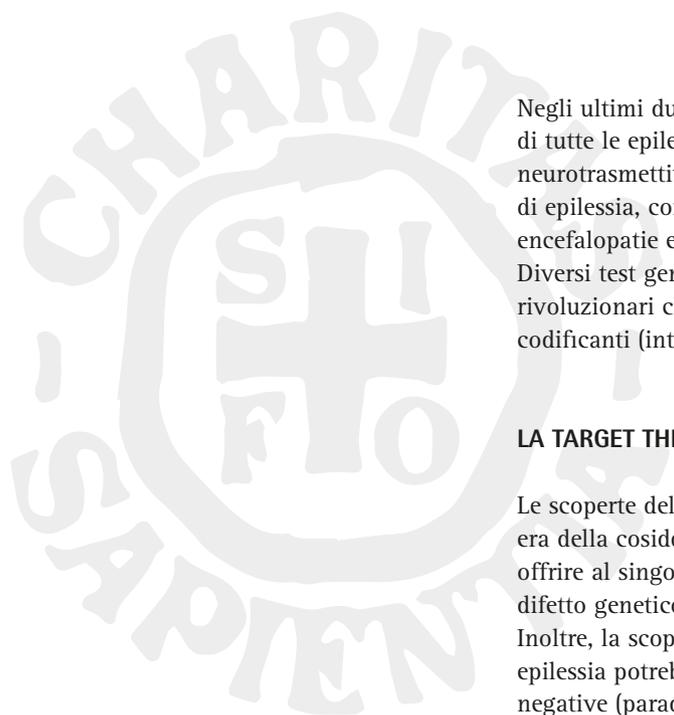
Tra questi obiettivi spiccano quelli di fornire misure e terapie di sorveglianza personalizzate e ritardare in modo significativo l’insorgenza della malattia e, ove possibile, prevenirla.<sup>13</sup> Di conseguenza, si può prevedere che l’obiettivo principale dell’assistenza sanitaria si sposterà progressivamente, in modo sicuro, efficiente ed economico, dal trattamento delle malattie alla gestione della salute. Per raggiungere questi obiettivi generali, sarà necessario collegare l’attuale pratica medica basata sull’evidenza con la medicina di precisione e condividere, in un formato e in una modalità standardizzati, i dati tra centri ospedalieri e Paesi.

La capacità di produrre e interpretare i Big Data,<sup>3</sup> prodotti dalle recenti innovazioni tecnologiche e scientifiche, ha già profondamente modificato il panorama scientifico, compresa la nostra comprensione della biologia, e continuerà a farlo, contribuendo a creare una “farmacologia di precisione” capace di integrare enormi moli di dati provenienti da diversi strumenti migliorando l’appropriatezza prescrittiva.<sup>14-17</sup>

In particolare bisogna considerare che il **sequenziamento del genoma umano** ha avviato un nuovo modo di indagare i meccanismi cellulari. Epigenetica, trascrittomica, proteomica e metabolomica hanno prodotto una vasta quantità di informazioni, che permettono una sempre più precisa caratterizzazione del paziente.

Il **sequenziamento del DNA** ha proprio l’ambizione di andare nella direzione della prevenzione, interpretando il codice genetico personale e anticipando l’insorgere di eventuali malattie già “scritte”. L’affidabilità dei dati della sequenza genetica è completa soprattutto nell’esprimere gli aumentati fattori di rischio ma il carattere previsionale che discende dall’interpretazione del DNA è centrato solo se la genetica si incrocia con le informazioni epidemiologiche di riferimento.<sup>15</sup>





Negli ultimi due decenni, un'etiologia genetica è stata rivelata in più della metà di tutte le epilessie e difetti di un singolo gene nei canali ionici o nei recettori dei neurotrasmettitori sono stati associati alla maggior parte delle forme ereditarie di epilessia, comprese alcune forme focali e lesionali così come specifiche encefalopatie epilettiche dello sviluppo.<sup>18,19</sup>

Diversi test genetici sono ora disponibili, dalle analisi mirate agli strumenti rivoluzionari che hanno reso possibile il sequenziamento di tutte le regioni codificanti (intero esoma) e non codificanti (intero genoma) del genoma umano.

### LA TARGET THERAPY NELL'EPILESSIA

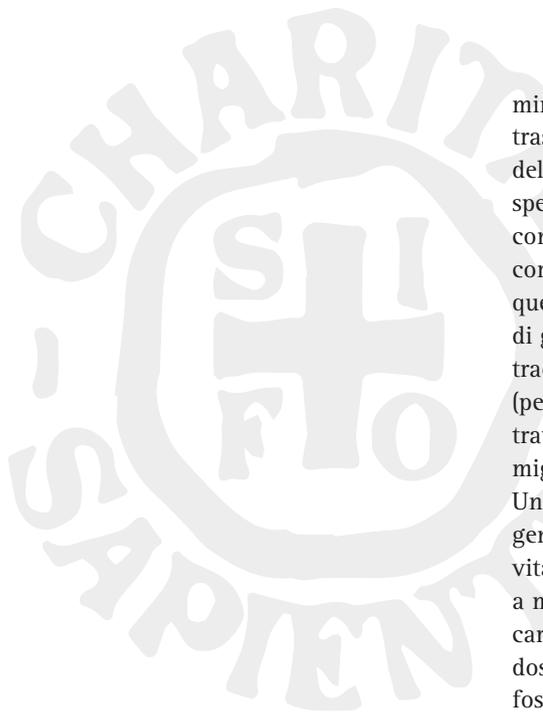
Le scoperte della genetica nel campo dell'Epilessia ci hanno introdotto alla nuova era della cosiddetta "medicina di precisione" che ha come obiettivo quello di offrire al singolo paziente un trattamento che interviene non solo sullo specifico difetto genetico ma a volte sulla specifica mutazione causativa della sua Epilessia. Inoltre, la scoperta del difetto genetico alla base di una specifica forma di epilessia potrebbe spiegare completamente o parzialmente le risposte positive o negative (paradossali) a specifici farmaci antiepilettici.

La sindrome di Dravet, causata da mutazioni di perdita di funzione nel gene SCN1A che codifica la subunità  $\alpha 1$  del gene del canale del sodio, è caratterizzata da crisi prolungate legate alla febbre intorno all'età di 6 mesi, che evolvono in una grave encefalopatia dello sviluppo con molteplici tipi di crisi febbrili e afebrili. In questa sindrome, il peggioramento clinico può verificarsi con il trattamento con bloccanti dei canali del sodio come la carbamazepina o la fenitoina, che dovrebbero quindi essere evitati.<sup>20</sup> Al contrario, l'uso del blocco del canale del sodio è la principale strategia terapeutica nei pazienti con encefalopatia epilettica dello sviluppo associata a mutazioni in SCN2A e SCN8A, che codificano per le subunità  $\alpha 2$  e  $\alpha 8$  del canale neuronale del sodio.<sup>21,22</sup>

Un altro buon esempio di MP nell'epilessia è l'uso di retigabina (ezogabina), un modulatore allosterico positivo dei canali ionici KCNQ2-5 (Kv7.2-7.5), nell'encefalopatia KCNQ2-associata.<sup>23</sup> La retigabina è il primo farmaco usato per il trattamento dell'epilessia che agisce sull'apertura dei canali neuronali del potassio. Studi in vitro dimostrano che la retigabina determina l'apertura dei canali del potassio Kv7.2 e Kv7.3, quindi nell'iperpolarizzazione della cellula, ripristinando così la normale funzione dei canali dell'encefalopatia KCNQ2 associata a mutazioni di perdita di funzione, con una buona efficacia contro le crisi refrattarie.<sup>24</sup>

Un altro bloccante del canale del potassio proposto per un potenziale trattamento di medicina di precisione nei pazienti con epilessia è la chinidina. Si tratta di un farmaco antimalarico e antiaritmico con un effetto inibitorio specifico sul KCNT1, che stabilizza la membrana neuronale inibendo l'afflusso di sodio, necessario per l'inizio e la conduzione degli impulsi.<sup>25</sup> Studi funzionali hanno dimostrato che la chinidina potrebbe contrastare e invertire la disfunzione delle mutazioni attivanti KCNT1 in pazienti con epilessia intrattabile dell'infanzia con crisi focali migranti.<sup>26,27</sup> Tuttavia, gli studi a lungo termine hanno riportato il fallimento del trattamento in questa grave condizione, probabilmente a causa dell'incapacità del farmaco di raggiungere concentrazioni adeguate ed efficaci nel liquido cerebro-spinale.

Tuttavia, la rilevanza dei test genetici e le eventuali implicazioni per il trattamento vanno oltre il ruolo delle mutazioni dei canali ionici. Per esempio, l'epilessia è un sintomo frequente negli errori congeniti del metabolismo e, in alcuni casi, la diagnosi tempestiva può fornire la possibilità di un trattamento



mirato.<sup>28</sup> L'efficacia della dieta chetogenica nella sindrome da carenza del trasportatore del glucosio di tipo 1 è un eccellente esempio di come la conoscenza del difetto genetico alla base di un disordine epilettico possa suggerire una specifica strategia di trattamento. La dieta chetogenica è una dieta ad alto contenuto di grassi e basso contenuto di carboidrati che fornisce al cervello i corpi chetonici come fonte di energia alternativa al glucosio. Di conseguenza, questo regime dietetico dovrebbe essere efficace in condizioni di ridotto apporto di glucosio al cervello. Infatti, la correzione appropriata di questa carenza si traduce in un miglioramento sia dell'epilessia che dei sintomi neurologici associati (per esempio, disturbi del movimento e disabilità intellettuale).<sup>29</sup> Tuttavia, questo trattamento dovrebbe essere iniziato rapidamente, poiché un trattamento precoce migliora significativamente la prognosi a lungo termine nei bambini affetti.<sup>30</sup> Un'ulteriore applicazione della strategia terapeutica razionale nelle epilessie genetiche metaboliche si applica ai bambini con epilessia dipendente dalla vitamina B6. Si tratta di un gruppo eterogeneo di disturbi trattabili dovuti a mutazioni in diversi geni (ALDH7A1, PNPO, ALPL/ALDH4A1, PROSC), caratterizzati da convulsioni resistenti ai farmaci antiepilettici ma controllati da dosi farmacologiche giornaliere di piridossina o integrazione di piridossal-5'-fosfato.<sup>31,32</sup>

In conclusione, l'epilessia offre un'eccellente, seppur impegnativa, opportunità per la personalizzazione dei trattamenti, dato il gran numero di geni scoperti - coerentemente con il fatto che, tra tutti gli organi, il cervello utilizza di gran lunga il maggior numero di geni per il suo sviluppo e funzionamento.<sup>33</sup>

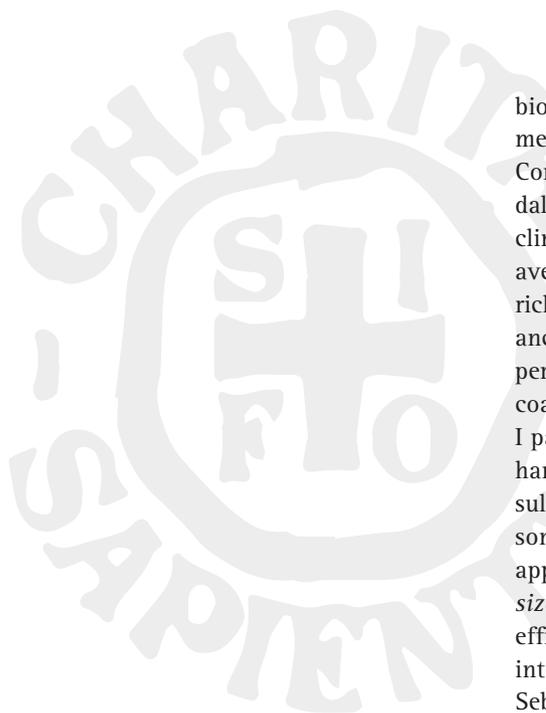
## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Poiché le tecnologie di sequenziamento del DNA ed altre tecnologie «omiche» avanzate per l'individuazione di biomarcatori multipli stanno evolvendo rapidamente, ci si attende che tali sviluppi possano rendere possibile l'uso di profili di rischio particolareggiati come ulteriore strumento per interventi mirati, che dovrebbero potenzialmente migliorare i risultati in campo sanitario e consentire nel tempo un impiego dell'assistenza sanitaria più efficiente in termini di costi.<sup>8</sup>

I fattori ambientali, sociali e comportamentali sono altrettanto importanti o, addirittura, più importanti dei fattori genetici nelle malattie più complesse e la loro gestione costituisce una parte importante della MP. Infine, l'integrazione della precisione con la prevenzione e la salute pubblica rende la MP un prodotto finale completo che cambierà il modo in cui verrà praticata la medicina in futuro.<sup>3</sup>

Secondo i **National Institutes of Health**, applicare tali approcci alla medicina potrebbe estendere le possibilità di trattamento anche a molte patologie ancora intrattabili, di cui non è stato ancora individuato un marcatore bersaglio da colpire in modo specifico con un farmaco.<sup>4</sup>

La disponibilità del **sequenziamento genetico di nuova generazione** (Next generation sequencing, NGS) nell'assistenza sanitaria ha favorito lo sviluppo di protocolli universali/da condividere come le linee guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) e dell'Associazione per la patologia molecolare (AMP) per la segnalazione di varianti clinicamente attuabili e hanno inoltre portato alla generazione di enormi database. Inoltre, le tecnologie NGS hanno portato allo sviluppo di nuovi algoritmi e strumenti che facilitano l'estrazione e l'interpretazione dei dati attraverso collaborazioni interdisciplinari tra clinici, patologi molecolari, biologi computazionali, genetisti medici,



bioinformatici, statistici e tecnici di laboratorio, realizzando un *ecosistema* di medicina di precisione.<sup>34,35</sup>

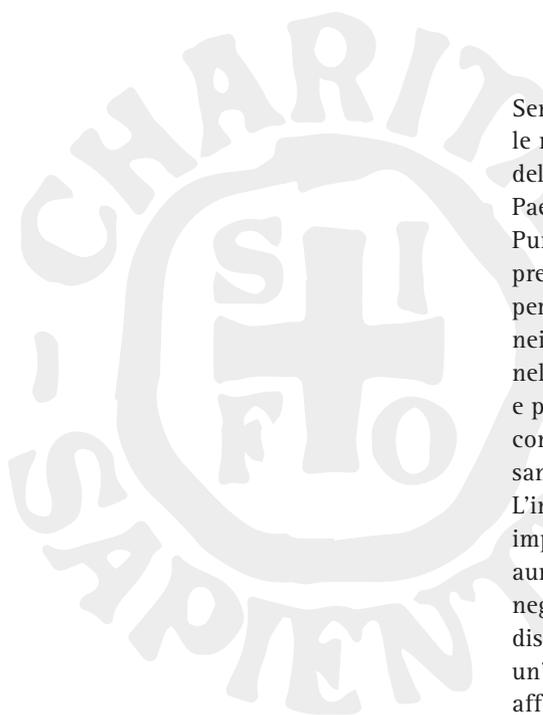
Con l'aumento del rapporto costo-efficacia, l'NGS sta passando rapidamente dall'essere essenzialmente uno strumento di ricerca all'adozione nella pratica clinica. Alcuni sostengono che, nel prossimo futuro, ogni individuo potrebbe avere il proprio genoma sequenziato almeno una volta nella vita. Ciò, tuttavia, richiederà non solo l'ulteriore diminuzione dei costi di sequenziamento, ma anche un'adeguata gestione del potenziale danno iatrogeno nonché nuovi metodi per restituire le informazioni agli individui testati con strategie di consulenza e coaching efficaci.<sup>36</sup>

I paradigmi della medicina basata sull'evidenza e della medicina di precisione hanno entrambi punti di forza e di debolezza. Nella medicina basata sull'evidenza, i dati sono raccolti da popolazioni o grandi coorti, da cui sono derivati valori medi o cifre per dedurre raccomandazioni<sup>36</sup>, che saranno applicate a tutti, ricorrendo pertanto a quello che è definito approccio "*one-size-fits-all*" ossia strategie di trattamento e/o prevenzione delle malattie efficaci nell'individuo medio, con una minore considerazione alle differenze interindividuali.<sup>13</sup>

Sebbene, per la maggior parte dei casi, ogni persona possa rientrare nelle stime medie della medicina basata sull'evidenza, è comunque probabile che qualsiasi individuo sia un *outlier* per una o più condizioni per le quali potrebbe non rispondere adeguatamente alle pratiche mediche basate sull'evidenza raccomandate e pertanto non fornire una risposta adeguata.<sup>35</sup>

Ciò è in contrasto con la medicina di precisione, che si concentra sull'individuo, per la quale sono stati raccolti enormi dati. Tuttavia, anche la medicina di precisione ha i suoi limiti. Pur avendo a disposizione milioni di dati per individuo, ogni caso potrebbe essere così particolare o unico che si potrebbero affrontare sempre più situazioni "N-of-one" (Uno studio N di 1 è uno studio clinico in cui un singolo paziente è l'intero studio). In considerazione della scala dei dati e dell'alto livello di complessità, ciò può limitare notevolmente il potere statistico necessario per impostare e definire appropriate linee guida basate sull'evidenza, anche se, per alcuni pazienti, un'indagine funzionale dettagliata potrebbe risolvere questo problema.<sup>13-38</sup>

Affinché la pratica medica passi sempre più dall'approccio "*one-size-fits-all*" al trattamento personalizzato, sarà necessario conciliare medicina basata sull'evidenza e medicina di precisione poiché, nonostante i rispettivi limiti, possono e devono essere visti come reciprocamente complementari. Il valore aggiunto ottenuto dall'unione dei punti di forza di entrambi gli approcci si basa sulla capacità di un team multidisciplinare di eseguire indagini approfondite su ampie coorti di pazienti. Ciò consentirà analisi dettagliate di questi campioni di popolazione molto ampi, consentendo, ove possibile, l'aggregazione di dati da casi simili "N-of-one", risultando in paradigmi "N-of-many", in modo da poter trarre inferenze robuste e affidabili per i sottogruppi stratificati.<sup>13-38</sup> La transizione verso una medicina di precisione basata sull'evidenza, tuttavia, richiederà la standardizzazione, nonché la condivisione e la interconnessione tra numerosi archivi di dati clinici. Seguendo la stessa logica, anche i numerosi registri e le grandi biobanche disponibili in tutto il mondo dovrebbero essere costruiti in modo tale da garantire questa esigenza di interoperabilità.<sup>13</sup> Per consentire l'accesso a questo enorme set di dati, sarà necessario creare database sicuri che, nelle condizioni appropriate, saranno accessibili a tutti, facilitando così la cura e la condivisione responsabile dei dati nel rispetto di tutte le regole etiche e legali e tutelando pienamente la privacy dei contributori.<sup>39</sup>

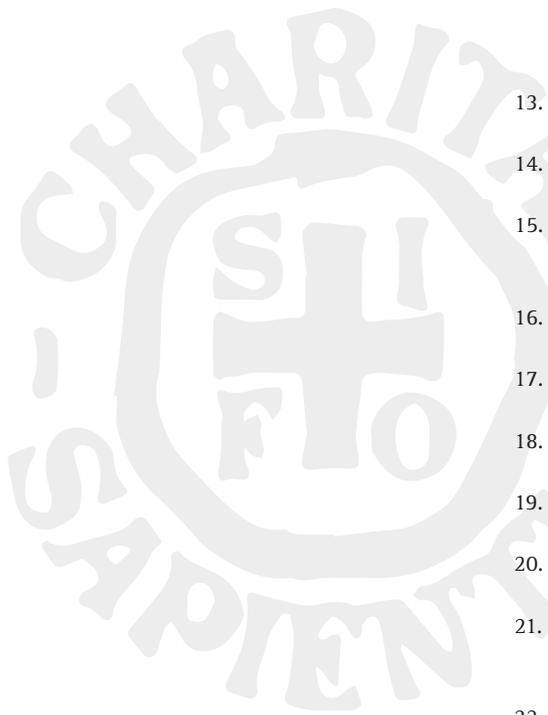


Senza dubbio le scoperte scientifiche offrono nuove opportunità per affrontare le malattie e migliorare i risultati sanitari per molte comunità in molte parti del mondo. Spesso, tuttavia, questi progressi hanno un costo notevole e alcuni Paesi non possono beneficiare dei miglioramenti nell'assistenza sanitaria<sup>7</sup>. Purtroppo, infatti, non tutti i pazienti hanno accesso a metodi innovativi di prevenzione, diagnosi e terapie di tipo più mirato, pertanto una sfida importante per gli Stati membri dell'UE consiste nel promuoverne un inserimento adeguato nei sistemi di assistenza sanitaria, in modo da garantire la loro integrazione nella pratica clinica in linea con i principi della solidarietà e dell'universalità e parità di accesso ad un'assistenza di qualità elevata, nel pieno rispetto delle competenze degli Stati membri e garantendo la sostenibilità dei loro sistemi sanitari nazionali.<sup>8</sup>

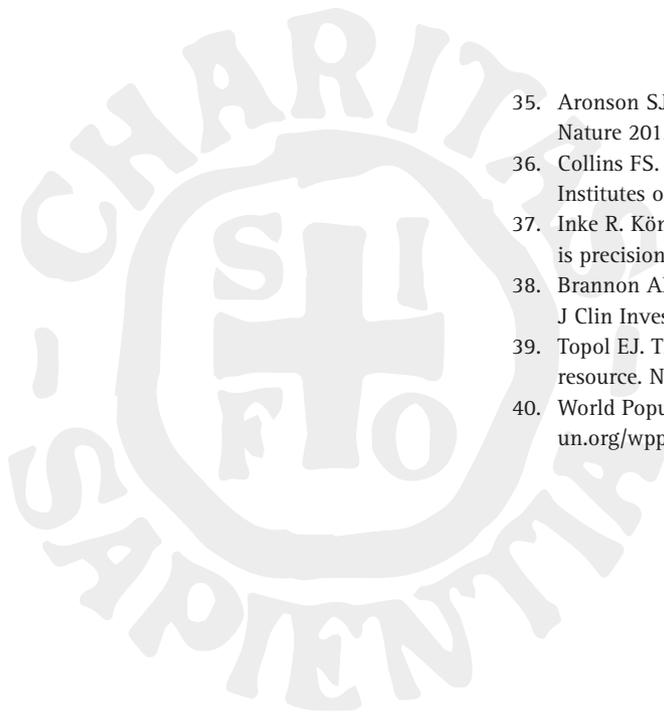
L'invecchiamento della popolazione<sup>40</sup> e le malattie croniche sono sfide importanti, che non riguardano solo le società dei paesi più ricchi, ma sono in aumento in tutto il mondo. Nonostante gli enormi progressi medici compiuti negli ultimi decenni, resta ancora molto da fare e per molte malattie non disponiamo di interventi efficaci. La MP dovrebbe, quindi, essere vista come un'evoluzione della medicina, piuttosto che una rivoluzione, e possiamo affermare con certezza che essa sia nata come un mezzo per aiutare ad affrontare queste sfide con strategie di prevenzione, diagnosi e trattamento su misura per individui o gruppi di individui, e nel prossimo futuro assicurerà trattamenti personalizzati e mirati efficaci, senza rischiare di sprecare tempo e risorse economiche per tentativi ed errori,<sup>7</sup> orientata alla persona con un'integrazione sempre più forte tra ospedale e territorio.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mathur S. Personalized medicine could transform healthcare (Review). *Biomed Rep* 2017; 7: 3-5.
2. Hong KW, Oh B. Overview of personalized medicine in the disease genomic era. *BMB Rep* 2010;43: 643-8.
3. Naithani N, Sinha S, Misra M, Vasudevan B, Sahu R. Precision medicine: Concept and tools. *Med J Armed Forces India* 2021;77:249-57.
4. National Institutes of Health. Disponibile online all'indirizzo: [www.nih.gov](http://www.nih.gov) (Ultimo accesso 21/11/2021).
5. Annovi G. Cos'è la medicina di precisione. Forward. 2016. Disponibile online all'indirizzo: <https://forward.recentiproggressi.it/it/rivista/numero-1-medicina-di-precisione/articoli/cos-e-la-medicina-di-precisione/> (Ultimo accesso 21/11/2021).
6. Schork NJ. Personalized medicine. Time for one-person trials. *Nature* 2015; 520: 609-11.
7. Nimmegern E, Benediktsson I, Norstedt I. Personalized Medicine in Europe *Clin Transl Sci* 2017; 10: 61-3.
8. Council conclusions on personalised medicine for patients (2015/C 421/03) Official Journal of the European Union C 421, 17.12.2015. Disponibile online all'indirizzo: [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217\(01\)](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52015XG1217(01)). (Ultimo accesso 21/11/2021).
9. European Alliance for Personalised Medicine (EAPM). Disponibile online all'indirizzo: <https://www.euapm.eu/who-we-are.html>. (Ultimo accesso 21/11/2021).
10. NIH National Cancer Institute. Disponibile online all'indirizzo: [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov). (Ultimo accesso 21/11/2021).
11. Food and Drug Administration. Disponibile online all'indirizzo: [www.fda.gov](http://www.fda.gov). (Ultimo accesso 21/11/2021).
12. Barh D, Dhawan D, Kumar Ganguly N. *Omics for Personalized Medicine*. Eds Springer. 2013. ISBN : 978-81-322-1183-9.



13. Beckmann JS, Lew D. Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: challenges and opportunities. *Genome Med* 2016; 8: 134.
14. Auffray C, Balling R, Barroso I, Bencze L, Benson M, Bergeron J, et al. Making sense of big data in health research: towards an EU action plan. *Genome Med* 2016; 8:71.
15. Il potenziale contributo dei big data alla "medicina di precisione. Disponibile online all'indirizzo: [www.aifa.gov.it/-/il-potenziale-contributo-dei-big-data-alla-medicina-di-precisione](http://www.aifa.gov.it/-/il-potenziale-contributo-dei-big-data-alla-medicina-di-precisione). (Ultimo accesso 21/11/2021).
16. Mandl KD, Kohane IS. Escaping the EHR trap—the future of health IT. *N Engl J Med* 2012; 366: 2240-2.
17. Rosenbaum L. Transitional chaos or enduring harm? The EHR and the disruption of medicine. *N Engl J Med*. 2015;373: 1585-8.
18. Møller RS, Dahl HA, Helbig I. The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15: 1531-8.
19. Orsini A, Zara F, Striano P. Recent advances in epilepsy genetics. *Neurosci Lett* 2018;667:4-9.
20. Wirrell EC, Nabbout R. Recent Advances in the Drug Treatment of Dravet Syndrome. *CNS Drugs* 2019;33(9):867-81.
21. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain* 2017;140(5):1316-36.
22. Johannesen KM, Gardella E, Encinas AC, Lehesjoki AE, Linnankivi T, Petersen MB, et al. The spectrum of intermediate SCN8A-related epilepsy. *Epilepsia* 2019;60(5):830-44.
23. Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, Van Coster R, Hjalgrim H, Møller RS, et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology* 2013;81(19):1697-703.
24. Millichap JJ, Park KL, Tsuchida T, Ben-Zeev B, Carmant L, Flamini R, et al. KCNQ2 encephalopathy: Features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet* 2016;2(5):e9.
25. Dilena R, DiFrancesco JC, Soldovieri MV, Giacobbe A, Ambrosino P, Mosca I, et al. Early Treatment with Quinidine in 2 Patients with Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures (EIMFS) Due to Gain-of-Function KCNT1 Mutations: Functional Studies, Clinical Responses, and Critical Issues for Personalized Therapy. *Neurotherapeutics* 2018;15(4):1112-26.
26. Numis LA, Nair U, Datta AN, Sands TT, Oldham MS, Patel A, et al. Lack of response to quinidine in KCNT1-related neonatal epilepsy. *Epilepsia* 2018; 59(10):1889-98.
27. Passey CC, Erramouspe P, Castellanos P, O'Donnell EC, Denton DM. Concurrent Quinidine and Phenobarbital in the Treatment of a Patient with 2 KCNT1 Mutations. *Curr Ther Res Clin Exp* 2019; 90: 106-8.
28. Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, Nardecchia F, Nicita F, Ursitti F et al. Metabolic epilepsy: an update. *Brain Dev* 2013;35(9):827-41.
29. Winesett SP, Bessone SK, Kossoff EH. The ketogenic diet in pharmacoresistant childhood epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2015;15(6):621-8.
30. Kass HR, Winesett SP, Bessone SK, Turner Z, Kossoff EH. Use of dietary therapies amongst patients with GLUT1 deficiency syndrome. *Seizure* 2016;35:83-7.
31. Yeghiazaryan NS, Zara F, Capovilla G, Brigati G, Falsaperla R, Striano P. Pyridoxine-dependent epilepsy: an under-recognised cause of intractable seizures. *J Paediatr Child Health* 2012;48(3): E113-5.
32. Plecko B, Zweier M, Begemann A, Mathis D, Schmitt B, Striano P, et al. Confirmation of mutations in PROSC as a novel cause of vitamin B6-dependent epilepsy *J Med Genet* 2017; 54:809-814.
33. Helbig I, Riggs ER, Barry CA, Klein KM, Dymont D, Thaxthton C, et al. The ClinGen Epilepsy Gene Curation Expert Panel-Bridging the divide between clinical domain knowledge and formal gene curation criteria. *Hum Mutat* 2018; 39(11):1476-84.
34. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30



35. Aronson SJ, Rehm HL. Building the foundation for genomics in precision medicine. *Nature* 2015;526(7573):336-42. doi:10.1038/nature15816
36. Collins FS. Exceptional opportunities in medical science: a view from the National Institutes of Health. *JAMA* 2015; 313:131-2.
37. Inke R. König, Oliver Fuchs, Gesine Hansen, Erika von Mutius, Matthias V. Kopp What is precision medicine? *Eur Resp JI* 2017 50: 1700391.
38. Brannon AR, Sawyers CL. 'N of 1' case reports in the era of whole-genome sequencing. *J Clin Invest* 2013; 123:4568-70.
39. Topol EJ. The big medical data miss: challenges in establishing an open medical resource. *Nat Rev Genet* 2015; 16:253-4.
40. World Population Perspective. Disponibile on line all'indirizzo: <https://population.un.org/wpp/Maps> (ultimo accesso 10/11/21).