

Dr. Giovanni Battista Pesce
Presidente nazionale AICE ONLUS

Milano, 15 Ottobre 2009

Il laboratorio di Neurofisiologia Sperimentale dell' Istituto Carlo Besta di Milano ha ricevuto dall'AICE, in riferimento al Progetto di ricerca "Epilessie Farmaco-resistenti", un contributo di 30000 Euro. Il contributo è stato utilizzato per l'acquisizione di strumentazione per elettrofisiologia, in particolare per un micromanipolatore Sutter di alta precisione (8976,00 Euro) e un microscopio per registrazione da sezioni sottili (21024,00 Euro)

Il progetto di ricerca per cui gli strumenti suddetti sono stati impiegati intende chiarire gli effetti funzionali di mutazioni a carico dei canali per il sodio che causano fenotipi severi in forme di epilessia geneticamente determinate. Le basi genetiche di alcune epilessie sono state identificate e le mutazioni dei canali ionici ne sono la causa più frequente, in particolare quelle dei canali del sodio a dipendenza di voltaggio. Queste ultime causano epilessie con fenotipo variabile, alcune molto gravi e farmaco resistenti come la sindrome di Dravet, altre relativamente benigne.

Comprendere gli effetti funzionali delle mutazioni è importante per facilitare la diagnosi precoce ed il counselling genetico, per chiarire il meccanismo patogenetico e per contribuire allo sviluppo di terapie efficaci e mirate. Gli effetti funzionali di molte mutazioni non sono però ancora chiari, in quanto sono stati studiati con sistemi sperimentali che non riproducono le reali condizioni fisiopatologiche.

Lo studio in corso è mirato a studiare gli effetti funzionali di mutazioni epilettogene ingegnerizzandole in cDNA umani ed esprimendo i mutanti in neuroni in coltura o utilizzando modelli animali che, in seguito a manipolazioni genetiche, esprimono mutazioni simili a quelle presenti nelle forme severe di epilessia risultante da difetto funzionale dei canali per il sodio.

Risultati ottenuti: Abbiamo individuato la prima mutazione dei canali neuronali del sodio che causa difetti nel folding, identificata in una famiglia affetta da epilessia di tipo GEFS+ caratterizzata da una variabilità fenotipica particolarmente ampia, in quanto comprendente sia fenotipi molto gravi (sindrome di Dravet) che fenotipi lievi (Rusconi et al., 2007, J Neurosci 27(41):11037-11046). Il mutante mostra una perdita completa di funzione, ma interazioni con chaperoni farmacologici e proteine interagenti sono in grado di indurre ripristino funzionale. I fenotipi gravi potrebbero quindi essere dovuti a interazioni non efficaci con proteine accessorie o modulatorie, quindi ad un mancato recupero funzionale in vivo a causa del background genico di specifici pazienti. Interazioni efficaci sarebbero invece alla base dei fenotipi più lievi. La possibilità di ripristino funzionale renderebbe quindi possibile lo sviluppo di terapie farmacologiche per alcune forme gravi e farmacoresistenti.

Questi difetti potrebbero essere effetti comuni tra i mutanti epilettogeni ed il fatto che non siano stati messi in evidenza fino ad ora è dovuto all'utilizzo di condizioni sperimentali non appropriate. Abbiamo infatti identificato un secondo mutante difettivo nel folding in una famiglia con fenotipi GEFS+ omogenei e relativamente lievi (Rusconi et al., 2009, Human Mutation, submitted). Questi risultati sono importanti anche per il counselling genetico in quanto abbiamo



scoperto grazie all'analisi funzionale che nella famiglia studiata la probabilità di sviluppare fenotipi gravi è alta.

Nel prossimo anno è previsto un proseguimento della ricerca secondo le stesse linee per identificare e testare funzionalmente nuove mutazioni associate a forme di epilessia farmacoresistente

Giuliano Avanzini

Prof Giuliano Avanzini
Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta Milano



*Dr. Giovanni Battista Pesce
Presidente nazionale AICE ONLUS*

Milano, 2 dicembre 2008

Il laboratorio di Neurologia Sperimentale dell' Istituto Mario Negri ha ricevuto dall'AICE, in riferimento al Progetto di ricerca "Epilessie Farmaco-resistenti", i seguenti contributi:

- nel 2007 il contributo AICE di € 10.000,00 che è stato utilizzato a parziale copertura del compenso previsto per una borsa di studio da attribuire alla Dottssa A. Frasca frequentatrice della scuola per post-dottorandi dell'Istituto. La Dottssa Frasca contribuisce con 12 mesi/uomo agli studi sulle nuove strategie di terapia genica e di inibizione dei fenomeni infiammatori per il controllo delle crisi farmacoresistenti. Il contributo AICE ha permesso di coprire circa il 55% della sua borsa di studio che ammonta a 18.000 Euro annuali lordi.
- nel 2008 il contributo AICE destinato di € 20.000 sarà utilizzato, a fronte del recente ricevimento dello stesso – 28.10-2008 – a totale copertura della borsa di studio della Dottssa Frasca; il rimanente ammontare di € 2.000 sarà utilizzato per coprire le spese di acquisto di materiali di consumo quali anticorpi per lo studio di espressione di molecole indotte dalle crisi nel cervello e animali (ratti) per gli studi sperimentali.

Gli studi fino ad ora condotti hanno permesso di caratterizzare un nuovo vettore virale per il trasporto ed espressione nel cervello del neuropeptide Y, una sostanza endogena anticonvulsivante, che verrà prossimamente utilizzato nei modelli di epilessia sviluppati nel laboratorio al fine di valutare il suo potenziale effetto terapeutico nei modelli sperimentali.

Annamaria Vezzani

Annamaria Vezzani, PhD

Lab Exp Neurology, Head

Dept Neuroscience

Mario Negri Institute for Pharmacological Research

Via G. La Masa 19

20157 Milano

Tel +39-02-39.014.410

Fax +39-02-35.46.277

e-mail Vezzani@marionegri.it