

QUARTO WORKSHOP INTERNAZIONALE SULLA MALATTIA DI LAFORA: OLTRE I PARADIGMI, PROSPETTIVE TERAPEUTICHE E SPERANZE PER I PAZIENTI

M. Kathryn Brewer, Tamar R. Grossman, Tracy R. McKnight, Y. Paul Goldberg, Hal Landy, Matthew S. Gentry

“La Speranza è quella cosa piumata

Che si viene a posare sull’anima

Canta melodie senza parole

E non smette mai”

[— Emily Dickinson]

Il quarto workshop internazionale sulla malattia di Lafora (ML) si è svolto a La Jolla (California, USA), presso il Sanford Consortium for Regenerative Medicine, dal 6 all’8 settembre 2018. Il meeting è stato presieduto dal Dott. Matthew Gentry, direttore della LECI (Lafora Epilepsy Cure Initiative) e professore alla facoltà di medicina dell’Università del Kentucky; i dottori Jim e Kim Rice dell’associazione Chelsea’s Hope; ed i dottori Jack Dixon e Carolyn Worby dell’Università della California-San Diego. Il congresso è stato sponsorizzato da Chelsea’s Hope, National Institute of Neurological Disease and Stroke, Valerion Therapeutics, Ionis Pharmaceuticals, Third Rock Ventures e Dixon Laboratory. Hanno preso parte al meeting circa un centinaio di professionisti tra cui studenti, dottorandi, medici, ricercatori e rappresentanti del National Institute of Health (NIH) dagli Stati Uniti, Canada, Spagna, Turchia, India, Italia e Francia; oltre che all’incirca 25 familiari e amici di persone affette da ML provenienti da USA, Paesi Bassi, Inghilterra e Bahamas.

Per la quarta volta dal 2014, il workshop sulla malattia di Lafora ha permesso di riunire scienziati, medici e famiglie con l’obiettivo di accelerare la ricerca finalizzata all’ottenimento di una cura per la ML, una rara forma di epilessia ad esordio giovanile con prognosi infausta. L’apertura del meeting ha visto protagonisti i genitori dei pazienti affetti da ML insieme ai membri di Chelsea’s Hope, Jim e Kim Rice, e Linda Gerber, che avevano invitato i ricercatori da tutto il mondo a presenziare già al primo workshop supplicando per uno sforzo collettivo teso al ritrovamento di una cura. Attualmente è in corso un progetto internazionale intitolato “Malattia di Lafora: dai meccanismi molecolari alle terapie”, finanziato dall’NIH (9,1 milioni di dollari a disposizione dei centri di ricerca) e diretto dal Dott. Gentry, fondatore della LECI in attività dal 2016. La LECI comprende ricercatori da quattro università americane (Università del Kentucky, Università dell’Indiana, Università del Texas e Università della California-San Diego) e da tre istituti spagnoli (Università Autonoma di Madrid, Istituto della ricerca in Biomedicina di Barcellona e Istituto della Biomedicina di Valencia-Consiglio Spagnolo della Ricerca CSIC). Ad ogni workshop i ricercatori presentano nuovi studi, rendendo sempre più concreta la speranza dell’ottenimento di una strategia terapeutica curativa.

Al workshop di quest’anno, ogni discussione scientifica ha portato alla luce nuove scoperte in ambito molecolare e/o nuove prospettive di applicazione clinica. Valerion Therapeutics e Ionis Pharmaceuticals hanno incoraggiato le famiglie ad aderire allo studio sulla storia naturale della malattia che verrà avviato nel prossimo futuro e hanno fornito informazioni sulle condizioni e i tempi con i quali i nuovi farmaci saranno disponibili per i pazienti.

Il workshop è iniziato giovedì 6 settembre con il saluto del Dott. Gentry che ha ripercorso brevemente la storia della ricerca sulla ML (fig. 2), sottolineando gli innumerevoli progressi ottenuti a partire dal primo incontro del 2016.

In seguito è stato fatto cenno alle quattro potenziali linee terapeutiche per la ML, discusse poi approfonditamente nel cuore dell'incontro:

- 1- Piccole molecole inibitorie (Target therapy),
- 2- Terapia enzimatica,
- 3- Oligonucleotidi antisenso (ASOs),
- 4- Farmaci originariamente utilizzati in altre condizioni cliniche.

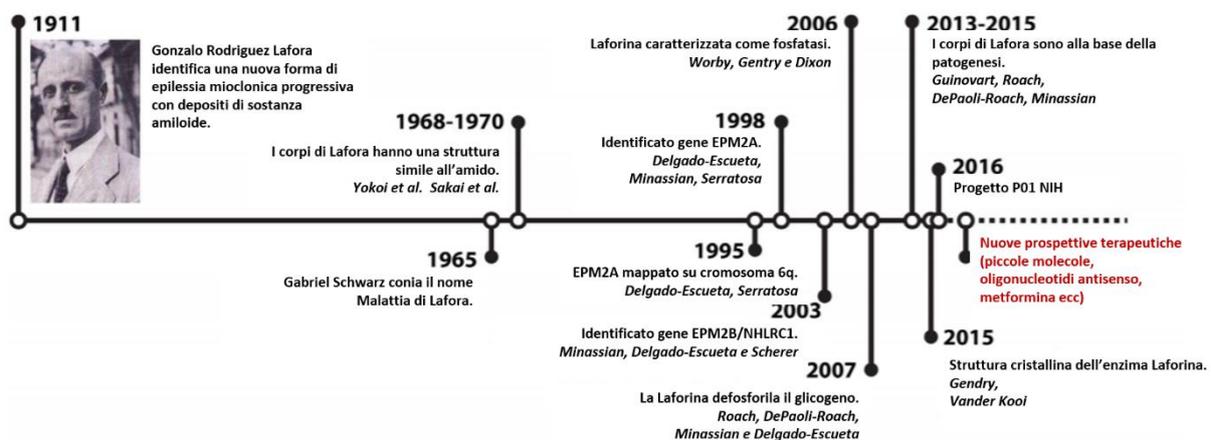


Fig. 2. Linea del tempo delle ricerche scientifiche sulla ML. In rosso le nuove prospettive terapeutiche che i ricercatori LECI stanno sviluppando.

Successivamente il Dott. Frank Harris, presidente di Chelsea's Hope e padre di un ragazzo affetto da ML, ha condiviso la propria personale esperienza a contatto con la malattia e ha tracciato la storia dell'associazione, ricordandone gli obiettivi. Ha descritto il devastante decorso progressivo della patologia, menzionando Adela Richer, una ragazza affetta da ML recentemente scomparsa. Nel corso di ogni workshop, infatti, si rende simbolicamente omaggio ad un singolo paziente.

Il discorso d'apertura tenuto dal Dott. Serratosa, primario della Neurologia e Professore all'Università Autonoma di Madrid, si è concentrato sul nuovo approccio allo studio dell'epilessia basato sulla genetica. Sono state poi descritte le caratteristiche cliniche della ML, la quale inizialmente risulta spesso indistinguibile da altre forme di epilessia a prognosi benigna (in particolare l'epilessia mioclonica giovanile). A tal proposito, il Dott. Serratosa ha mostrato come il quadro elettroencefalografico della ML appaia invece tipico e distinguibile da quello dell'epilessia mioclonica giovanile, e possa di conseguenza avere un ruolo importante nell'indirizzare il processo diagnostico, soprattutto all'esordio. In seguito, sono state evidenziate le caratteristiche cliniche e genetiche delle diverse forme di ML: ad esordio precoce, classica ed a lento decorso. L'osservazione di diverse modalità di progressione ha permesso di rompere il paradigma, mantenuto per decenni, secondo il quale la manifestazione della ML è da considerarsi omogenea.

A conclusione del discorso il Dott. Serratosa ha discusso le nuove prospettive terapeutiche, con particolare riferimento a farmaci utilizzati tradizionalmente in altri ambiti clinici ma che attualmente vengono sperimentati anche nel trattamento di epilessie ad eziologia genetica. A tal proposito ha descritto uno studio su modelli murini di ML nel quale la somministrazione pre e post-natale di metformina, farmaco cardine nel trattamento del diabete, ha determinato il rallentamento del processo neurodegenerativo e la riduzione delle crisi epilettiche associate.

A seguire, il Dott. Kim Rice ha presentato al gruppo di lavoro tutti i membri delle famiglie e gli amici dei pazienti affetti da ML presenti al workshop e reso un toccante tributo ad Adela Richer, con la proiezione di fotografie e pezzi di diario relativi alla vita della ragazza prima e dopo la diagnosi.

Il Dott. Paul Goldberg, vice presidente dello sviluppo clinico alla Ionis Pharmaceuticals, ha spostato poi l'attenzione verso l'imminente avvio dello studio sulla storia naturale della malattia che dovrebbe vedere l'arruolamento dei primi pazienti entro il 2018. Il Dott. Goldberg ha affermato che lo studio sarà in grado di fornire dei dati "di controllo" inerenti al naturale decorso della malattia, permettendo così di definire l'obiettivo primario e identificare biomarcatori, durante la fase di sviluppo preclinico dei nuovi farmaci.

Nel caso di patologie severe ed ultra rare come la ML, è infatti necessario procedere con questo metodo.

A tal fine, il Dott. Goldberg ha invitato tutti i pazienti affetti da ML a partecipare allo studio, indipendentemente dal tipo di terapia in atto. Il progetto coinvolgerà approssimativamente 30 pazienti che verranno seguiti nel corso di 2 anni tramite periodiche visite ogni 6 mesi. Queste ultime comprenderanno valutazione clinica completa con attenzione ai deficit motori e livello di disabilità, monitoraggio delle crisi, esecuzione di test neuropsicologici e registrazioni video-elettroencefalografiche. È stata ricordata, inoltre, l'assoluta importanza di analizzare campioni ematici e di liquor cefalorachidiano (il prelievo dei quali rimane opzionale, a discrezione del paziente), dato che ciò potrebbe permettere di individuare biomarcatori utili nella pratica clinica oltre che nell'ambito della ricerca sulla patogenesi.

A questo punto, le famiglie e le persone vicine ai pazienti hanno avuto la possibilità di porre domande a tutti i clinici, ai rappresentanti delle case farmaceutiche e ai ricercatori. In particolare, il Dott. Hal Landy, Direttore Sanitario alla Valerion Therapeutics, si è unito al Dott. Goldberg nel rispondere alle domande.

La conclusione della serata si è svolta presso The Village at Torrey Pines con una cena alla quale vennero invitati tutti i presenti.

Il secondo giorno del workshop ha compreso sessioni di discussione scientifica estremamente stimolanti.

La Dott.ssa Anna DePaoli-Roach, professoressa all'Università dell'Indiana, ha aperto la sessione descrivendo la ML come una "tempesta perfetta" e ha mostrato la sua ricerca condotta in collaborazione con il Dott. Peter Roach. Grazie alla tecnologia di gene editing, sono stati generati topi portatori della mutazione C265S a carico della laforina con conseguente perdita di funzione dell'enzima (meccanismo classicamente associato alla ML). Tuttavia tale modificazione non ha determinato nei topi la produzione di corpi di Lafora, provando quindi che elevati livelli di glicogeno fosforilato non si associano direttamente allo sviluppo delle classiche lesioni responsabili della progressione della patologia. In effetti, il peso dell'attività enzimatica della laforina nell'ambito della patogenesi della ML era stato già messo in discussione in passato.

Il Dott. Pascual Sanz dell'Istituto di Biomedicina di Valencia (Consiglio di Ricerca Spagnolo, CSIC) ha presentato, in seguito, i risultati del proprio studio sull'accumulo dei corpi di Lafora negli astrociti e nella microglia. In particolare ha notato diverse modificazioni molecolari in modelli murini di ML: livelli elevati di glutammato e di mediatori dell'infiammazione, alterazione del meccanismo di trasporto del glutammato e dell'aspetto morfologico della microglia. Queste osservazioni supportano l'idea che esista un difetto metabolico alla base della ML e suggeriscono che anche le cellule gliali siano implicate nella patogenesi.

Il Dott. Gentry ha poi parlato della sua scoperta riguardo a difetti metabolici cerebrali in modelli murini di ML, ottenuta tramite la tecnica di sequenziamento dell'RNA e la metabolomica. Egli ha osservato che nel cervello dei topi mutati si riscontra un significativo difetto della glicosilazione, nonostante altre vie metaboliche si presentino iperfunzionanti. Inoltre, ha ritrovato la glucosamina, un metabolita necessario proprio al processo di glicosilazione, sia nel glicogeno che nei corpi di Lafora. Ciò significa che il glicogeno probabilmente fornisce alcuni elementi necessari al processo di glicosilazione e che quindi un difetto di tale via potrebbe contribuire a sviluppare la malattia.

Successivamente, il Dott. Jordi Duran, ricercatore del gruppo del Dott. Joan Guinovart presso l'IRB di Barcellona, ha sviscerato il tema "Malattia di Lafora come malattia astrocitica", mettendo in discussione il caposaldo secondo il quale i corpi di Lafora vengono riscontrati solo nelle cellule neurali. Egli ha mostrato come i corpi di Lafora neuronali e astrocitari si differenzino da un punto di vista morfologico ed immunologico e come, in topi con ML, la maggior parte degli accumuli venga efficacemente eliminata in seguito alla delezione selettiva del gene per la glicogeno sintasi a livello delle cellule astrocitarie. Anche il Dott. Berge Minassian, Professore di Neurologia dell'età evolutiva presso la UT-Southwestern e uno dei maggiori ricercatori mondiali sulla ML, ha puntualizzato che, dopo aver analizzato gli articoli sul tema presenti in letteratura, è giunto alla conclusione che l'accumulo dei corpi di Lafora, da sempre ritenuto prerogativa neuronale, si verifichi invece perlopiù a livello astrocitario.

La Dott.ssa Carolyn Worby dell'UC-San Diego e direttrice del LECI Biological Core, ha poi presentato i risultati di uno studio riguardo a specifiche mutazioni responsabili della ML, svolto su modelli murini e cellulari. Lo straordinario lavoro della Dott.ssa Worby ha permesso di individuare importanti strumenti paziente-specifici che potranno essere analizzati in ulteriori studi traslazionali e pato-molecolari. A conclusione della sessione mattutina, il Dott. Tamar Grossman, Direttore dell'area della Medicina Traslazionale presso la Ionis Pharmaceuticals, e il Dott. Minassian hanno aggiornato il gruppo sui tentativi di sopprimere la produzione di glicogeno sintasi tramite l'impiego di ASOs (Oligonucleotidi Antisenso).

Dopo il pranzo e la sessione poster, ricca di stimolanti discussioni, la Dott.ssa Belén Molla, ricercatrice presso il laboratorio Sanz, ha presentato i risultati del proprio studio finalizzato ad individuare un test in grado di rivelare deficit neurologici in modelli murini di ML.

Successivamente, il Dott. Tom Hurley, biologo molecolare presso l'Università dell'Indiana ed esperto nella funzione della glicogeno sintasi, ha descritto i più recenti progressi realizzati in collaborazione con il laboratorio del Dott. Peter Roach e della Dott.ssa Anna DePaoli-Roach nell'individuazione di piccole molecole in grado di inibire la funzione dell'enzima glicogeno sintasi.

La Dott.ssa Marina Sánchez del gruppo di ricerca diretto dal Dott. Serratos, ha presentato, in seguito, i suoi studi di neuroimaging svolti su modelli murini di ML che hanno evidenziato anomalie cerebrali inaspettatamente differenti rispetto a quelle usualmente riscontrate nei pazienti affetti.

Successivamente, il Dott. Joan Guinovart dell'IRB di Barcellona ha parlato della sua ricerca finalizzata ad ampliare le prospettive terapeutiche per la ML. Utilizzando la tecnologia Cre/lox, sono stati generati modelli murini di ML con una delezione della glicogeno sintasi Tamoxifene-inducibile. In questo modo, nei topi che assumevano il farmaco (Tamoxifene), è stato ottenuto l'arresto della formazione dei corpi di Lafora, oltre che del processo di neurodegenerazione e gliosi. Questo studio si è rivelato cruciale nel dimostrare la potenziale efficacia dell'utilizzo sugli umani di terapie mirate al blocco della glicogeno sintasi.

Ha seguito il Dott. Felix Nitschke del gruppo di ricerca diretto dal Dott. Minassian, con una rigorosa descrizione della struttura degli accumuli di poliglucosano riscontrati nei modelli murini di ML e nella malattia da corpi di poliglucosano dell'adulto.

Katy Brewer, una dottoranda ricercatrice presso il laboratorio del Dott. Gentry, e la Dott.ssa Tracy McKnight, Direttrice della Ricerca Traslazionale presso Valerion Therapeutics, hanno concluso la parte scientifica della giornata con la presentazione di risultati entusiasmanti. In particolare, hanno mostrato che, grazie all'impiego di una tecnologia di fusione anticorpo-enzima (AEF), è stata ottenuta una riduzione degli accumuli di poliglucosano in modelli murini di ML. Uno di questi farmaci AEF risulta già in fase di sperimentazione clinica per la Malattia di Pompe e fornisce ulteriori speranze per la terapia della ML nel futuro prossimo.

Il discorso conclusivo è stato tenuto dal Dott. Antonio Delgado-Escueta, neurologo e ricercatore dell'Università della California (Los Angeles) ed esperto della ML, che ha sottolineato l'importanza dello

studio sulla storia naturale della malattia di Lafora e della disponibilità di un trial clinico finalizzato alla cura. La serata è terminata con una cena presso il Bella Vista Social Club and Cafe.

Sabato 8 settembre si è svolto un meeting organizzativo sul progetto P01 dell'NIH, durante il quale i ricercatori LECl hanno discusso i dettagli del piano, si sono scambiati materiali e dati, e hanno definito gli obiettivi per l'anno a venire.