

## **THE 3RD INTERNATIONAL LAFORA EPILEPSY WORKSHOP: EVIDENCE FOR A CURE**

M. Kathryn Brewer, Matthew S. Gentry

Il terzo workshop internazionale sulla ML si è svolto a Barcellona dall'1 al 3 settembre 2017. Il meeting è stato presieduto dal Dott. Matthew Gentry, direttore di Lafora Epilepsy Cure Initiative (LECI) e Professore all'Università del Kentucky; Joan Guinovart, Direttore dell'Istituto per la Ricerca Biomedica di Barcellona e Professore all'Università di Barcellona; e Jose Serratosa, Primario di Neurologia e Professore all'Università Autonoma di Madrid. Il workshop è stato sponsorizzato dal National Institute of Neurological Disease and Stroke, Chelsea's Hope Lafora Children's Research Fund, Valerion Therapeutics, Ionis Pharmaceuticals. Hanno partecipato circa 50 ed i ML tra cui studenti, dottorandi, medici, ricercatori, rappresentanti del National Institute of Health (NIH) dagli Stati Uniti, Canada e Spagna; e all'incirca 35 portatori di interesse, ovvero familiari e amici di persone affette da ML provenienti da Spagna, Italia, Francia, USA, Polonia, Belgio, Bosnia-Herzegovina, Paesi Bassi e Romania.

Il primo workshop sulla ML si svolse nel Giugno 2014 e fu sponsorizzato da Chelsea's Hope, associazione che si occupa del supporto alle famiglie nel territorio del Nord America. Jim e Kim Rice, membri di Chelsea's Hope, persero la figlia maggiore Kristen affetta da ML, ed idearono questo evento assieme al Dr. Jack Dixon, un premiato ricercatore in biochimica dell'Università della California-San Diego, il cui laboratorio svolge analisi sulla malattia. Per puro caso, la figlia minore dei Rice sposò il figlio di Dixon, consolidando il legame tra le due famiglie.

Con l'aiuto di Linda Gerber, anch'essa parente di un paziente con ML, e al fondatore di Chelsea's Hope, le famiglie Rice e Dixon inaugurarono il primo workshop sulla ML, che riunì, per la prima volta, ricercatori e famiglie da tutto il mondo.

Questo incontro permise ai ricercatori di presentare e discutere le loro scoperte più recenti sul tema, scoprirsi in accordo sul meccanismo patogenetico della ML e realizzare maggiore connessione tra scienziati e famiglie.

In più venne stanziato un finanziamento per lo studio P01 del National Institute of Health, dal titolo "Epilessia di Lafora: dai meccanismi di base alle terapie" ("Lafora Epilepsy: basic mechanisms to therapies"), approvato dal National Institute of Health. Questo premio di 9,1 milioni di dollari rese possibile la fondazione di LECI: Lafora Epilepsy Cure Initiative.

Nel secondo workshop, organizzato ancora una volta da Chelsea's Hope e dal Dr. Dixon a San Diego nel 2016, i ricercatori si ricongiunsero alle famiglie. In tale occasione si annunciò che era stato ottenuto il finanziamento al programma P01, vennero inoltre presentate le ultime scoperte della ricerca sulla ML, e si pianificarono i passi per identificare una cura alla malattia dando così speranza alle famiglie.

In seguito all'approvazione della proposta del Dr. Serratosa di ospitare la nuova sessione di lavoro al 32° Congresso Internazionale sull'Epilessia a Barcellona, venne stabilito che il terzo workshop sulla ML si sarebbe tenuto parallelamente al congresso.

Il terzo workshop è iniziato il 1 settembre 2017 presso il Palau de Congressos de Catalunya con un sentito discorso di Frank Harris, in veste di presidente di Chelsea's Hope e genitore di un paziente con ML.

Seguì il Dr. Gentry, con una panoramica sulla storia delle ricerche inerenti la ML, l'aggiornamento sui fondi stanziati e lo stato del LECI, oltre che la presentazione dei piani futuri di sovvenzione finalizzati alla transizione dalla ricerca scientifica di base all'applicazione delle conoscenze nella pratica clinica.

Il Dr. Joan Guinovart ha posto l'accento sulle ultime importanti scoperte ottenute grazie ad un nuovo modello animale murino. In particolare, ha spiegato come la soppressione della produzione della glicogenina nel topo, determini un simile effetto a quello che risulta dalla soppressione dell'enzima

glicogeno sintasi. In entrambi i casi, infatti, si è osservata una riduzione dell'accumulo di glicogeno nelle cellule e quindi la remissione della ML. Tuttavia, il gruppo di Guinovart, nel corso delle ricerche, è stato sorpreso nell'osservare che, il modello murino con soppressione della glicogenina, presenta un aumento dell'accumulo di glicogeno nel tessuto muscolare e una riduzione della performance di esercizio fisico; una scoperta di grande valore nell'ambito delle malattie da accumulo di glicogeno, che apre nuove prospettive e ipotesi sul funzionamento del metabolismo della molecola.

La sessione di lavoro mattutina, moderata dal Dr. Serratosa e il Dr. Gentry, è continuata con un'appassionante presentazione del Dr. Felix Nitschke, un ricercatore del laboratorio diretto dal Dr. Minassian all'università di Toronto. Il brillante lavoro del Dr. Nitschke descrive la transizione da glicogeno solubile a poliglucosano insolubile, che ha un ruolo primario nella patogenesi della ML.

In seguito il Dr. Gentry ha mostrato il lavoro svolto nel suo laboratorio, che definisce gli effetti delle mutazioni patogene della Laforina, un enzima adibito alla fosforilazione del glicogeno, mutato in circa la metà dei casi di ML. Il gruppo del dr. Gentry ha analizzato e descritto la struttura cristallina della proteina enzimatica, con l'intento di svolgere, in futuro, analisi personalizzate per i pazienti che presentano mutazione del gene della Laforina.

Successivamente, il Dr. Pascual Sanz, dell'Istituto di Biomedicina di Valencia (Spanish Research Council, CSIC), ha presentato dati affascinanti sulle disfunzioni metaboliche in modelli cellulari di ML. Ha osservato che i fibroblasti presentano stress ossidativo e difetti nella rimozione dei mitocondri danneggiati presenti nel citoplasma nelle fasi precedenti alla morte cellulare ("mitophagy"). Ha inoltre discusso i tentativi terapeutici sui topi affetti, utilizzando Acido 4-fenilbutirrico e Metformina, recentemente approvata in Europa come "farmaco orfano" per il trattamento della ML.

La Dr.ssa Gentzane Sanchez-Elexpuru e la Dr.ssa Marina Sanchez, del laboratorio del Dr. Serratosa, hanno poi fatto un'eccellente comunicazione congiunta. La prima ha descritto importanti scoperte riguardanti l'ipertrofia cardiaca e la disfunzione sistolica in un modello murino di ML, che suggeriscono un coinvolgimento del metabolismo cardiaco nella ML. La seconda ha presentato dati derivanti dall'analisi in vivo di modelli murini di ML, grazie all'utilizzo di tecniche di imaging quali la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) e la Positron emission tomography (PET); concludendo che il metabolismo cerebrale nei topi analizzati risulta alterato.

Il Dr. Peter Roach, illustre Docente di Biochimica e Biologia Molecolare all'Università dell'Indiana, ha concluso la sessione della mattina con una revisione dei principali punti dell'attuale dibattito sul ruolo della fosforilazione del glicogeno nella patogenesi della malattia, e i progressi nell'individuazione di molecole in grado di inibire l'enzima glicogeno sintasi che potrebbero essere utilizzate, in linea teorica, per ridurre la sintesi di glicogeno nei soggetti affetti da ML.

Dopo la pausa pranzo, il Dr. Serratosa ha presentato uno studio clinico sugli effetti modificatori in pazienti con ML. Egli ha osservato che, sebbene spesso il decorso della malattia appaia simile tra fratelli affetti, in alcuni casi può divergere. Questa osservazione suggerisce l'esistenza di complesse interazioni geniche o meccanismi epigenetici.

Seguirono due presentazioni congiunte: la Dr.ssa Tracy McKnight, Direttrice del dipartimento di Ricerca Trasazionale presso Valerion Therapeutics e Katy Brewer, Dottoranda, ricercatrice presso il laboratorio del Dr. Gentry, descrissero i loro lavori su un enzima che sembrerebbe in grado di degradare i corpi di Lafora, le caratteristiche inclusioni cellulari che si riscontrano nei tessuti di soggetti affetti.

La Dr.ssa Tamar Grossman, Direttrice di Antisense Drug Discoveries presso la Ionis Pharmaceuticals e Saija Ahonen, dottoranda ricercatrice presso il laboratorio del Dr. Minassian, mostrarono come gli oligonucleotidi antisenso (ASOs) potrebbero essere utilizzati allo scopo di ridurre il metabolismo del glicogeno, assumendo così valenza terapeutica nella ML. In effetti, lo studio permise di riscontrare nei topi

affetti un'eccezionale diminuzione della quantità di corpi di Lafora, a seguito dell'iniezione di ASOs diretti contro l'enzima glicogeno sintasi.

I dati mostrati dalla Dr.ssa Ahonen furono accolti con grande entusiasmo dal pubblico uditore, in quanto indicativi della prima validazione in vivo di un farmaco utilizzabile a scopo curativo sulla ML.

In un secondo tempo, i ricercatori e gli altri membri del pubblico disquisirono sulla possibilità che la terapia enzimatica e quella con Oligonucleotidi antisense divengano complementari: la prima eliminerebbe i corpi di Lafora, e la seconda ne impedirebbe la formazione.

La Dr.ssa Anna de Paoli-Roach, professoressa all'Università dell'Indiana, presentò il suo lavoro mirato all'identificazione di composti in grado di inibire la sintesi di glicogeno, in particolare grazie alla creazione di un modello cellulare che consenta di testare molecole sopprimenti l'azione dell'enzima glicogeno sintasi.

Questi studi appaiono estremamente rilevanti in quanto permettono, inoltre, di valutare eventuali effetti tossici e avere una prima idea delle caratteristiche farmacocinetiche dei composti sviluppati.

Nel corso del pomeriggio, il Dr. Jordi Duran, del laboratorio di Guinovart, descrisse il suo avvincente lavoro sul metabolismo cerebrale del glicogeno e sull'utilizzo di specifici modelli murini con l'intento di comprendere i meccanismi tramite i quali si realizzano, all'interno del sistema nervoso, la formazione e la dismissione dei corpi di Lafora.

Il Dr. Delgado-Escueta, uno dei principali neurologi e scienziati ricercatori di ML, appartenente all'Università della California a Los Angeles, svolse un'ultima appassionante presentazione intitolata "Il trattamento della Malattia di Lafora ai nostri giorni e nel prossimo futuro".

Gli eventi del venerdì si conclusero con la proiezione di un documentario sulla storia di una famiglia Bosniaca. Snjezana Gajic, pediatra, dedicò la propria vita al raccoglimento di fondi e alla sensibilizzazione sul tema della malattia in questione, dopo aver appreso che le figlie, Milana e Tatjana, fossero risultate affette da ML. Il film fu prodotto e diretto da Denis Bojic.

Dopo il documentario gli scienziati e le famiglie furono invitati alla tradizionale cena Catalana nello storico ristorante "7 Portes".

Il secondo giorno di workshop iniziò con un aggiornamento sul progetto P01 e una sessione di pianificazione, al Barcelona Institute of Science and Technology. I ricercatori LECl si riunirono per discutere sui rispettivi progressi raggiunti per ognuno dei quattro obiettivi principali del P01: definire meccanismi patogenetici specifici per il singolo paziente e trattamenti finalizzati al mantenimento di un'adeguata "proteostasis" (metabolismo proteico); strategie genetiche in grado di inibire l'accumulo di glicogeno; sviluppo di piccole molecole inibitorie; e definizione della spazio d'azione terapeutico nel trattamento della ML. Dopo il pranzo i ricercatori tornarono al Congress Center per prendere parte al Lafora Symposium nel corso del Congresso Internazionale sull'Epilessia ILAE del 2017. Il Dr. Delgado-Escueta ed il Dr. Serratosa moderarono la sessione durante la quale il Dr. Gentry, Minassian, Roach, Guinovart, Delgado-Escueta e Serratosa stessi fornirono i più recenti aggiornamenti sui loro lavori.

Numerosi esperti mondiali in epilettologia assistettero alla sessione ed espressero piacevole stupore venendo a conoscenza dei grandi progressi e apprezzando l'alta qualità delle discussioni.

L'ultimo giorno del workshop fu particolarmente importante per le famiglie dei pazienti affetti. Genitori, fratelli, cugini e amici provenienti da tutto il mondo poterono incontrare direttamente i ricercatori, porre loro domande e condividere le proprie storie personali. Joan Tibau e Edmund Richer offrirono un racconto particolarmente commovente sull'esperienza delle loro figlie, costrette a combattere contro la malattia.

Philip Gattone, presidente e CEO della North American Epilepsy Fundation, espresse il suo sostegno alla causa della ML.

I dottori Deb Ramsdell, Hal Landy e Dustin Armstrogn, tutti della Valerion Therapeutics, e Tamar Grossman con Marc Gleichmann, della Ionis Pharmaceuticals, affermarono il loro impegno a rendere disponibili delle terapie ai clinici, e annunciarono che le due compagnie sarebbero state in procinto di iniziare uno studio sulla storia naturale della malattia, prendendo in considerazione una piccola coorte di pazienti.

Tradotto a cura della dott.ssa Federica Pondrelli