

Rescuing epilepsy associated with SYN1 gene mutations by inhibiting eEF2K/eEF2 pathway

Proponente: Carlo Sala

Recupero dalla patologia epilettica indotta da mutazioni dei geni SYN1 tramite inibizione dell'attività della chinasi eEF2K.

L'epilessia costituisce una delle malattie neurologiche più comuni. Sebbene siano disponibili un gran numero di farmaci per il trattamento dell'epilessia, tuttavia in una percentuale rilevante di pazienti la malattia non può essere controllata in maniera soddisfacente. Inoltre, i farmaci attualmente a disposizione costituiscono dei trattamenti unicamente sintomatici, ma non modificano il decorso della malattia. Nell'uomo sono state rilevate parecchie mutazioni nei geni per le Synapsina (SYN) che hanno un ruolo causale nel determinare epilessia e/o autismo. La patologia umana viene riprodotta nei topi in cui sono stati inattivati i geni per le sinapsine (topi Syn KO). Questi topi sono gravemente epilettici, a causa di uno sbilanciamento tra trasmissione eccitatoria ed inibitoria nel cervello. La Chinasi del Fattore di Allungamento 2 (eEF2K) è un enzima coinvolto nella traduzione di proteine nelle cellule. I nostri dati preliminari suggeriscono che la via di segnalazione di eEF2K/eEF2 regoli nel cervello l'equilibrio tra eccitazione ed inibizione, e che lo smorzamento di questa via di segnalazione spinga l'equilibrio verso l'inibizione. Incrociando topi Syn I KO con topi in cui il gene per eEF2K è stato inattivato (topi eEF2K KO) siamo riusciti a ridurre l'attività epilettica nell'animale Syn I KO. Questi risultati suggeriscono che la via di segnalazione di eEF2K/eEF2 possa costituire un bersaglio per nuovi farmaci antiepilettici. Useremo topi Syn I in cui eEF2K sarà inibita geneticamente o farmacologicamente per caratterizzare il ruolo della la via di segnalazione di eEF2K/eEF2 nella regolazione della sinapsi inibitoria e per revertire l'epilessia in modelli genetici di topo. Con questo progetto ci proponiamo di verificare nel dettaglio la potenzialità di eEF2K come bersaglio farmacologico innovativo e non canonico per farmaci in grado di controllare forme gravi di epilessia su base genetica.

Finanziamento ottenuto: € 189.500,00 per tre anni