



Riepilogo della tavola rotonda sulla ricerca di aprile:

Il glicogeno come target terapeutico per la Malattia di Lafora e per la Malattia da corpi di poliglucosano dell'adulto

Il 27 aprile 2023 Chelsea's Hope ha presentato la sua prima Tavola rotonda virtuale sulla ricerca, con oltre 60 partecipanti in rappresentanza delle comunità di ricerca, di pazienti e della comunità clinica. L'argomento di discussione riguardava il glicogeno come target terapeutico per la Malattia di Lafora (abbreviata in LD, dall'inglese Lafora Disease) e per la Malattia da corpi di poliglucosano dell'adulto (abbreviata in APBD, dall'inglese Adult Polyglucosan Body Disease). Gli ospiti relatori sono stati: la Dott.ssa Kia Markussen, il Dott. Pascual Sanz e il Dott. Or Kakhlon.

La Dott.ssa Kia Markussen ha completato di recente la sua tesi di dottorato presso l'università del Kentucky, nel laboratorio del Dott. Matthew Gentry. Con la sua dissertazione ha esaminato i tratti distintivi metabolici in diverse malattie da accumulo di glicogeno. Alla tavola rotonda, la Dott.ssa Markussen ha discusso i diversi profili metabolici osservati nel tessuto cerebrale di topi LD, in cui molti dei metaboliti "turbati" erano direttamente connessi al glucosio e al consumo di energia. La dott.ssa Markussen ha mostrato, in modo appassionato, i dati metabolici provenienti dal fluido cerebro spinale (FCS) nei pazienti LD, che mostrava lo stesso tratto distintivo metabolico riscontrato nei modelli murini. Questo suggerisce che i modelli murini sono un buono strumento per capire il metabolismo del glicogeno nei pazienti LD.

Inoltre, la Dott.ssa Markussen ha mostrato dati provenienti da colture primarie di neuroni e astrociti in topi LD, rivelando che hanno profili metabolici diversi. Questo evidenzia il bisogno continuo di studiare regioni cerebrali specifiche e tipi di cellule per meglio comprendere la progressione della LD e il potenziale impatto della riduzione dell'accumulo di glicogeno nel cervello. Al termine della sua presentazione, la dott.ssa Markussen ha evidenziato i vari strumenti terapeutici in fase di sviluppo per trattare la LD. Dei quattro strumenti terapeutici presentati, tre hanno come bersaglio l'enzima glicogeno sintasi per ridurre la sintesi di glicogeno nel cervello, rallentando in questo modo l'accumulo di glicogeno e l'aggregazione dei corpi di Lafora. Nessuna di queste tre tecniche terapeutiche ha raggiunto la fase della sperimentazione clinica, tuttavia ne è stata testata l'efficacia *in vivo* utilizzando modelli animali.

Il secondo speaker ospite è stato il Dott. Pascual Sanz dell'Istituto di Biomedicina di Valencia. Il Dott. Sanz è stato membro della Lafora Epilepsy Cure Initiative (LECI) e continua a studiare i meccanismi della LD. Le aree delle sue ricerche comprendono neuroinfiammazione, proteostasi e patofisiologia della LD. Alla tavola rotonda, il Dott. Sanz ha presentato i dati di una recente pubblicazione: Decifrare l'accumulo di poliglucosano presente nella LD utilizzando un modello cellulare astrocitario. Il laboratorio di Sanz ha selezionato astrociti primari derivati da un modello murino knockout malina, che hanno permesso di studiare i fattori che contribuiscono all'accumulo di glicogeno negli astrociti nella LD. Durante la sua relazione, il Dott. Sanz ha

presentato dati che mostravano che i primi corpi di poliglucosano (PGB) negli astrociti erano sensibili alla degradazione da parte della diastasi, un enzima che riduce i granuli di amido in unità di maltosio. Tuttavia, i PGB maturi non potevano essere degradati dalla diastasi. Inoltre, l'applicazione di AICAR, un analogo di AMP, poteva ridurre l'accumulo di PGB in fase iniziale incrementando l'attività di glicogeno fosforilasi. Ciò suggerisce che la metformina rechi benefici ai pazienti LD perché aumenta i livelli di AMP endogeni, aumentando l'attività di glicogeno fosforilasi.

L'ultimo speaker ospite è stato il Dott. Or Kakhlon, del Centro Medico Universitario Hadassah di Gerusalemme. La ricerca del Dott. Kakhlon esamina lo sviluppo e l'uso di piccole molecole per trattare la APBD. Nella APBD i pazienti subiscono la perdita di funzionalità dell'enzima ramificante del glicogeno (GBE) che è cruciale per sintetizzare il glicogeno solubile. In conseguenza di ciò, i pazienti con APBD sviluppano PGB simili ai corpi di Lafora che si osservano nei pazienti LD. Il Dott. Kakhlon ha discusso dell'impegno nell'identificazione di piccole molecole che potrebbero essere efficaci nel ridurre l'accumulo di PGB nei modelli murini APBD e ha parlato della loro potenziale efficacia per ridurre l'accumulo dei corpi di Lafora in modelli LD.

Grazie per aver letto il nostro Riepilogo della tavola rotonda. Non esitare a metterti in contatto con il nostro Direttore Scientifico, Dott.ssa Kit Donohue, se hai domande o suggerimenti: katherine@chelseashope.org