

# Studio di nuovi farmaci anti-epilettici per la Sindrome Ring14 utilizzando un modello murino giovanile

Responsabile della Ricerca Vezzani Annamaria

Ente ospitante IRCCS-Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Milan (Italy)

Durata 1 year

Data d'inizio January 2017

Importo Finanziato € 50.000

Stato Project in activity

Ring14 indica un'alterazione genetica a carico del cromosoma 14, che acquisisce una conformazione "ad anello" in quanto le due estremità si fondono insieme. L'alterazione cromosomica Ring14 si associa ad una serie di segni e sintomi ricorrenti ed è dunque causa di una malattia sindromica caratterizzata da anomalie fenotipiche multiple (1). In genere, l'epilessia è un segno clinico costante, a esordio precoce (anche nelle primissime settimane/mesi di vita), e si manifesta con complesse crisi generalizzate o parziali, di sospetta origine frontotemporale e solitamente risulta di difficile controllo farmacologico.

In genere, l'epilessia non sembra essere correlata ad anomalie strutturali a livello encefalico e si manifesta con crisi epilettiche spesso ripetute e prolungate. Dal momento che l'epilessia insorge in bambini di solito sviluppati normalmente da un punto di vista psicomotorio, è probabile che l'attività epilettica influenzi negativamente lo sviluppo psicomotorio del bambino stesso, secondo la recente teoria dell' "effetto encefalopatico dell'epilessia" (2). Pertanto si ipotizza che farmaci in grado di rallentare o impedire la progressione epilettica potrebbero da un lato precludere lo sviluppo di crisi farmaco-resistenti e allo stesso modo avere un impatto positivo sulle disfunzioni neurologiche associate. Inoltre le infezioni febbrili aggravano il quadro clinico nella sindrome Ring 14 il che implica un potenziale ruolo patogenetico del sistema immunitario. Sulla base di queste evidenze, ci proponiamo di caratterizzare la risposta immunitaria innata nel cervello di un modello di ratto neonato con crisi epilettiche indotte e valutare le correlazioni tra la gravità della malattia e le infezioni febbrili. In particolare, il modello nel ratto che verrebbe usato sviluppa le principali caratteristiche sintomatiche della sindrome Ring 14: l'età d'insorgenza del modello corrisponde alla età infantile nell'uomo (3) e gli animali sviluppano convulsioni frontotemporali e declino cognitivo progressivo durante la crescita. Inoltre, vi è evidenza dell'attivazione della risposta immunitaria innata nel cervello indotta dalle crisi epilettiche.

Lo scopo principale del progetto è quello di caratterizzare questo modello in modo approfondito per testare se farmaci antinfiammatori specifici arrestino la progressione delle crisi epilettiche e possano prevenire deficit cognitivi e atrofia cerebrale, come abbiamo recentemente ipotizzato anche nell'epilessia ad insorgenza in età adulta. Il progetto avrà infatti ricadute potenziali anche su altre forme di epilessia farmaco-resistenti, sia nelle varianti congenite che acquisite, e che colpiscono una porzione significativa della popolazione generale.