

19. Luglio

Il fascicolo cinereum un promettente bersaglio nella medicina di precisione dell'epilessia

Se il bersaglio è buono, la freccia colpisce meglio.
Proverbio tibetano



Nel VI capitolo del **Molecular biology and translational science** Ryan James McGinn del *Dipartimento di Neurologia e Scienze Neurologiche, Stanford* sviluppa il ruolo della medicina di precisione nell'epilessia

L'epilessia è un disturbo neurologico comune che colpisce circa l'1% della popolazione e oltre 50 milioni di persone in tutto il mondo. Sebbene negli ultimi tre decenni la FDA abbia approvato più di 20 nuovi farmaci anticonvulsivanti, circa un terzo dei pazienti soffre ancora di crisi ricorrenti.

L'obiettivo del trattamento dell'epilessia è di ottenere la remissione delle crisi senza causare reazioni avverse e di migliorare la qualità della vita complessiva dei pazienti.

La medicina di precisione tende ad un approccio personalizzato di trattamento medico tenendo conto delle caratteristiche individuali di ogni paziente.

Per molti aspetti, è stata presente per molti anni in passato con la localizzazione di focolai epilettici e trattamenti chirurgici per l'epilessia eseguiti in modo altamente selettivo e individuale.

Man mano che la nostra comprensione della patogenesi molecolare dell'epilessia e della genomica umana migliora, migliora anche la capacità di definire la natura causale di mutazioni specifiche in varie epilessie e anche la natura del patrimonio genetico di una persona nel conferire il rischio di intolleranza ai farmaci ed effetti avversi.

Allo stesso tempo, man mano che la nostra comprensione dell'organizzazione del cervello e delle sue connessioni funzionali e strutturali è migliorata, è migliorata anche la nostra capacità di modulare queste reti per migliorare il controllo delle crisi, che finora ha assunto la forma della neurostimolazione.

È stato dimostrato che i fattori genetici contribuiscono in modo sostanziale all'epilessia o la causano.

Con l'avanzamento del sequenziamento di nuova generazione e le enormi riduzioni dei suoi costi, lo sviluppo della medicina di precisione basata sulla genetica è stato sostenuto nei pazienti epilettici tipizzati attraverso test genetici specifici

Sebbene i dati di farmacogenomica rimangano piuttosto limitati nell'epilessia, esistono diversi esempi ben noti che coinvolgono enzimi metabolici, trasportatori e siti bersaglio del farmaco, ad esempio la famiglia degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP) è responsabile della maggior parte del metabolismo dei farmaci anticonvulsivanti. CYP2C9 e CYP2C19, in particolare, mostrano un polimorfismo caratteristico.

Attualmente i pazienti con epilessia refrattaria ai farmaci possono prendere in considerazione la resezione chirurgica o la neuromodulazione per aggredire la zona di insorgenza delle crisi o i nodi critici nella propagazione della rete.

La neuromodulazione è emersa un approccio non distruttivo ed efficace rispetto alla resezione tradizionale e offre una potenziale opportunità di fornire un trattamento personalizzato

McGinn RJ et al. Precision medicine in epilepsy. Prog Mol Biol Transl Sci. 2022;190(1):147-188.

Per un terzo dei pazienti con epilessia che non sperimentano un adeguato controllo delle crisi con i farmaci anticonvulsivanti esistenti, la resezione chirurgica o l'ablazione del tessuto epilettico sottostante è lo standard di cura.

L'epilessia del lobo temporale mesiale (TLE) è una forma comune di epilessia farmaco-resistente e il tipo più comune trattato con intervento chirurgico, che ablazione dell'ippocampo anteriore e dell'amigdala

Vakharia VN et al. Automated trajectory planning for laser interstitial thermal therapy in mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2018 Apr;59(4):814-824.

Tuttavia, circa un terzo dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico non riceve ancora un'adeguata libertà dalle crisi. Ciò solleva la questione se un focus delle crisi rimanga nell'ippocampo posteriore.

Wu C et al. Effects of surgical targeting in laser interstitial thermal therapy for mesial temporal lobe epilepsy: A multicenter study of 234 patients. Epilepsia. 2019 Jun;60(6):1171-1183.



neurochirurghi del Dipartimento di Neurochirurgia, Università di Stanford, Stanford, nel report

Jamiolkowski RM et al

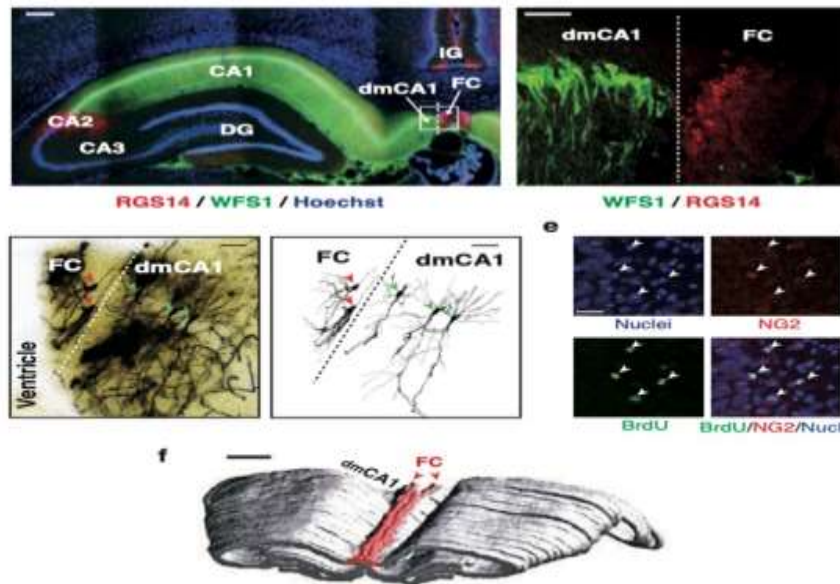
**The fasciola cinereum of the hippocampal tail
as an interventional target in epilepsy.**

Nat Med. 2024 May;30(5):1292-1299.

Hanno identificato i neuroni del **fasciola cinereum (FC)** della coda posteriore dell'ippocampo come un importante nodo convulsivo sia nei topi che negli esseri umani con epilessia.

Il fasciola cinereum (FC) è una sottoregione dell'ippocampo che ha ricevuto relativamente poca attenzione rispetto ad altre sottoregioni dell'ippocampo per quanto riguarda le caratteristiche anatomiche e il significato funzionale.

fasciola cinereum (FC)



Presenta chiari confini anatomici con la regione più distale del CA1. I neuroni principali nella FC assomigliano alle cellule granulari nel giro dentato (DG). Tuttavia, la neurogenesi adulta non è stata riscontrata diversamente dal DG. La FC riceve input principalmente dalla corteccia entorinale laterale e dalla corteccia peririnale mentre proietta esclusivamente sulla cresta del DG all'interno dell'ippocampo. Le lesioni neurotossiche nella FC che utilizzano la colchicina hanno compromesso l'acquisizione, ma non il recupero, della memoria contestuale visiva nei ratti. Le lesioni della FC hanno anche compromesso il riconoscimento del luogo e la memoria dell'oggetto in posizione. Mentre il ratto eseguiva il compito di memoria contestuale sul labirinto a T, le cellule di luogo nella FC mostravano campi di luogo robusti ed erano indistinguibili da quelle in CA1 rispetto alle proprietà di attivazione di base. Tuttavia, le cellule di luogo nella FC si attivavano solo transitoriamente nei loro campi di luogo sul labirinto rispetto a quelle in CA1.

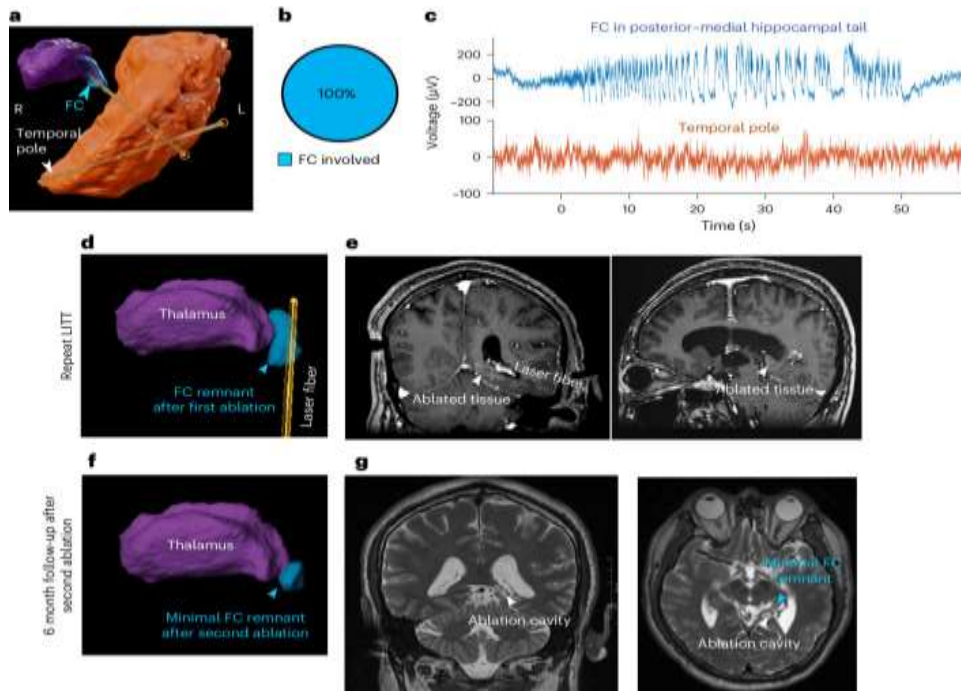
I **neuroni FC** geneticamente definiti sono altamente attenti durante le crisi spontanee nei topi epilettici e **l'inibizione optogenetica** a circuito chiuso di questi neuroni ha ridotto in modo potente la durata delle crisi.

Inoltre, i **neuroni FC** sono risultati direttamente coinvolti durante episodi di crisi epilettiche in una coorte di sei pazienti con epilessia

In particolare, un'lesione mirata di FC in un paziente ha ridotto il carico convulsivo presente dopo l'ablazione delle strutture temporali mesiali anteriori.

Pertanto, FC può essere un promettente bersaglio di intervento nell'epilessia.

La FC è un bersaglio terapeutico valido per gli esseri umani.



a, Ricostruzione degli elettrodi sEEG (giallo) nei resti della coda dell'ippocampo (blu), così come nel polo temporale (arancione) del paziente 6 che aveva subito una precedente amigdaloipsectomia. Il talamo è mostrato in viola.

b, Tutte le crisi registrate da questo paziente avevano un coinvolgimento della FC ($n = 117$ su 117 crisi).

c, Traccia LFP per una crisi rappresentativa originata dal residuo della coda dell'ippocampo postero-mediale (tempo di insorgenza a 0 s), come registrato dagli elettrodi nella FC (blu) e nel polo temporale (arancione).

d, **e**, Ricostruzione tridimensionale (**d**) e sezione intraoperatoria in linea e ortogonale della RM T1 post-contrasto (**e**) che mostra una fibra laser inserita nel bordo laterale della coda dell'ippocampo per evitare la diffusione del calore nel talamo. La lesione con contrasto sembra includere l'intero residuo.

f, **g**, Ricostruzione tridimensionale

f basata su risonanza magnetica coronale e assiale pesata in T2 (**g**) a 6 mesi dalla seconda ablazione, con una piccola FC residua adiacente al nucleo genicolato laterale del talamo.



TIME100.Health

Le 100 persone più influenti nel mondo della salute

I giornalisti e gli editori del Time hanno trascorso mesi a consultare esperti in tutto il mondo per selezionare le 100 persone più influenti nel campo della salute in questo momento. L'elenco finale include scienziati, medici, sostenitori, educatori, decisori politici e altro ancora. I partecipanti sono stati suddivisi in categorie di innovatori, titani, pionieri, leader e catalizzatori.

BAEDEKER racconta le "storie essenziali" delle persone e delle idee che plasmano e migliorano il mondo

John Leonard

Genetic editor



La tecnologia di editing ena CRISPR ha solo 12 anni, è ancora agli inizi in termini scientifici. Ma dopo decenni di lavoro con l'HIV, dopo aver capito come quel virus si integrava nelle cellule e aver trovato modi per rimuoverlo, il dott. **John Leonard** era nella posizione perfetta per usare questa tecnologia rivoluzionaria per tagliare fuori le versioni di un gene che causano la malattia, in modo permanente. Leonard è presidente e CEO di Intellia, un'azienda biotecnologica fondata nel 2014 per sfruttare CRISPR, che apporta modifiche precise ai genomi delle cellule. Lo scorso ottobre, la FDA ha approvato i piani dell'azienda per iniziare test umani avanzati di un trattamento basato su CRISPR per una condizione ereditaria che colpisce il cuore e provoca dolori frequenti e debilitanti. È il primo studio a testare CRISPR sulle persone; le precedenti terapie CRISPR per l'anemia falciforme prevedevano la modifica delle cellule dei pazienti al di fuori del corpo e la loro reinfusione nei pazienti per seminare popolazioni di cellule sane.

La sperimentazione è un potenziale punto di svolta in molti modi. *"Abbiamo raccolto sufficienti informazioni sulla sicurezza e l'efficacia per vedere se questo sarà un farmaco disponibile per le persone. È una cosa importante", afferma Leonard. "Per il campo delle terapie CRISPR e anche per noi come azienda"*.

Se la sperimentazione avrà successo, genererà un'ondata di terapie basate su CRISPR nei prossimi anni, aprendo la possibilità di curare alcune malattie genetiche. *"Possiamo fare tutte le cose interessanti in laboratorio e questo è meraviglioso, ma la prova del nove è ottenere l'approvazione di una terapia e farla prescrivere ai pazienti dai dottori", afferma Leonard. "Siamo alla fase precedente per le terapie CRISPR"*.

