

Poster P.08.46

TOWARD GENE THERAPY FOR DRAVET SYNDROME: UNCOVERING DYNAMICS OF REVERSIBILITY AND MECHANISMS OF SCN1A GENE MODULATION

Valassina N.^[2], Brusco S.^[2], Indrigo M.^[2], Broccoli V.^[2], Colasante G.^{*[1]}

^[1]Ospedale San Raffaele ~ Coordinator ~ Italy, ^[2]Ospedale San Raffaele ~ Milan ~ Italy

Broad objectives: The project aims to investigate the degree of symptomatic reversibility in a new mouse model of Dravet Syndrome (DS) and to deepen the knowledge on factors and chromatin dynamics regulating Scn1a gene expression.

Background/Rationale: DS is a severe infantile epilepsy that begins during the first year of life and leads to severe cognitive and social interaction deficits. It is mostly caused by heterozygous loss-of-function mutations in the SCN1A gene, which encodes for the alpha-subunit of the voltage-gated sodium channel (Nav1.1) and is responsible of GABAergic interneuron excitability. To date, no effective cure is available for DS patients. Innovative therapeutic approaches based on up-regulation of healthy allele of Scn1a to re-establish sufficient levels of GABAergic inhibition are being developed. However, important information on the degree of reversibility of DS, upon restoration of Nav1.1 physiological level, are lacking. Also, poor knowledge on the molecular events regulating Scn1a gene expression is available.

Research design and methods for achieving the stated objectives

We will exploit a recently developed reversible DS mouse model to investigate the degree of reversibility of the syndrome upon restoration of the effective physiological levels of Nav1.1 after symptom onset. We will systemically deliver different titers of adeno-associated vectors (AAV) expressing CRE recombinase under different neuronal subtypes specific promoters in Scn1a flox-STOP/+ mice and assess the severity of DS phenotype.

Moreover, we will perform in-situ capture of chromatin interactions by biotinylated dCas9 on Scn1a promoter before and after the expression of the gene in murine interneurons.

Anticipated output: We will collect observations on the reversibility of DS and set the minimal number/subtype of transduced neurons and time-window useful for therapy delivery. Also, we will highlight new modulators of Scn1a transcription that may become target of new therapeutic approaches.

Verso la terapia genica per la sindrome di Dravet: reversibilità della malattia e meccanismi di modulazione del gene Scn1a

La Sindrome di Dravet (DS) è una grave epilessia infantile che inizia durante il primo anno di vita e porta a serie alterazioni cognitive e sociali. È causata da mutazioni eterozigoti nel gene SCN1A, che codifica per la subunità alfa del canale del sodio voltaggio (Nav1.1) ed è responsabile dell'attività degli interneuroni inibitori (GABAergici). Ad oggi, non è disponibile una cura efficace per i pazienti con DS. Si stanno sviluppando approcci terapeutici innovativi basati sulla super attivazione dell'allele sano di Scn1a per ristabilire livelli sufficienti di inibizione nei circuiti. Tuttavia, mancano importanti informazioni sul grado di reversibilità della sindrome dopo il ripristino del livello fisiologico di Nav1.1. Inoltre, i meccanismi che regolano l'espressione del gene Scn1a sono poco conosciuti.

Sfrutteremo un nuovo modello di topo della Sindrome di Dravet recentemente sviluppato per studiare il grado di reversibilità della patologia dopo il ripristino dei livelli fisiologici di Nav1.1, quando i sintomi sono già presenti. Inoltre, eseguiremo studi d'avanguardia sul promotore del gene per chiarire le interazioni e i fattori che regolano l'espressione del gene Scn1a negli interneuroni.

Questo studio permetterà di raccogliere osservazioni sulla reversibilità della DS e chiarire la finestra temporale utile per l'erogazione della terapia. Inoltre, definiremo nuovi modulatori della trascrizione Scn1a che potrebbero diventare bersaglio di nuovi approcci terapeutici.

-

Sindrome di Dravet

Coordinator: Gaia Colasante

Duration (N. Years): 3 years

Starting year: 2019

Telethon Project (nr):

GGP19249

Disease Name:

Dravet Syndrome

Keywords:

Gene therapy, epilepsy, Dravet Syndrome