

Poster P.08.47

RESCUING EPILEPSY ASSOCIATED WITH SYN1 AND SCN1A GENE MUTATIONS BY INHIBITING EEF2K/EEF2 PATHWAY

Beretta S.^[1], Gritti L.^[1], Ponzoni L.^[2], Scalmani P.^[3], Mantegazza M.^[4], Sala M.^[1], Verpelli C.^[1], Sala C.^[1]

^[1]CNR Neuroscience Institute, Milano ~ Milano ~ Italy, ^[2]Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, Università degli Studi di Milano ~ Milano ~ Italy, ^[3]U.O. of Neurophysiopathology and Diagnostic Epileptology, Fondazione Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Neurological Institute Carlo Besta ~ Milano ~ Italy, ^[4]Institute of Molecular and Cellular Pharmacology, CNRS UMR7275 and University of Nice-Sophia Antipolis ~ Valbonne ~ France

Eukaryotic Elongation Factor 2 Kinase (eEF2K) is a ubiquitous Ca²⁺/Calmoduline-dependent kinase that regulates protein translation by catalyzing the phosphorylation of eEF2 at Thr56. In neurons, eEF2K is activated by Ca²⁺ influx via glutamate receptors stimulation and modulates the expression of certain proteins involved in synapse formation and plasticity.

We recently demonstrated that eEF2K activity regulates the excitation/inhibition ratio in the brain. In particular, eEF2K^{-/-} mice display enhanced GABAergic transmission and tonic inhibition and are less susceptible to epileptic seizures. Accordingly, we propose eEF2K/eEF2 pathway as a possible target for antiepileptic therapies.

Importantly, we found that both genetic deletion and pharmacological inhibition of eEF2K can reduce epilepsy in two models of human genetic epilepsy, the Synapsin I knock-out mice (Syn1^{-/-}) (Heise et al, 2017) and the voltage-gated sodium channel (Scn1a) knock-out mice (Scn1a^{+/-}), the animal model of Dravet syndrome. We also found that the activity of eEF2K/eEF2 pathway (measured by the levels of phospho-eEF2) is enhanced in these two genetic mouse models of epilepsy and also in a pharmacologically induced model of epilepsy. Therefore, the alteration of this pathway might represent a common molecular epileptogenic mechanism responsible for the hyperexcitability of the neuronal network described in epilepsy.

Using the Scn1a^{+/-} mice, we also found that motor coordination defect, memory impairments, and stereotyped behavior are reverted by eEF2K deletion. The analysis of spontaneous inhibitory postsynaptic currents (sIPSCs) suggested that the rescue of the pathological phenotype was driven by the potentiation of the GABAergic synapses. Thus our data indicate that the pharmacological inhibition of eEF2K could represent a novel therapeutic strategy for treating epilepsy and related comorbidities.

RECUPERO DALLA PATOLOGIA EPILETTICA INDOTTA DA MUTAZIONI DEI GENI SYN1 E SCN1A TRAMITE INIBIZIONE DELL'ATTIVITÀ DELLA CHINASI eEF2K.

La chinasi eucariotica del fattore di allungamento 2 (eEF2K) è una chinasi Ca²⁺/calmodulina dipendente che regola la traduzione delle proteine catalizzando la fosforilazione di eEF2. Nei neuroni, eEF2K viene attivata dall'afflusso di Ca²⁺ attraverso la stimolazione dei recettori del glutammato e modula l'espressione di alcune proteine coinvolte nella formazione e plasticità delle sinapsi. Abbiamo recentemente dimostrato che l'attività di eEF2K regola il rapporto di eccitazione/inibizione nel cervello. In particolare, i topi eEF2K^{-/-} mostrano una migliore trasmissione GABAergica e sono meno sensibili alle convulsioni epilettiche. Di conseguenza, i nostri dati suggeriscono eEF2K come possibile target farmacologico per le terapie antiepilettiche. Abbiamo, infatti, dimostrato che sia la delezione genetica che l'inibizione farmacologica di eEF2K possono ridurre l'epilessia in due modelli murini di epilessia genetica umana, i topi knock-out per Synapsin I (Syn1^{-/-}) (Heise et al, 2017) e i topi knock-out per il canale al sodio voltaggio dipendente Scn1a (Scn1a^{+/-}). Abbiamo anche scoperto che l'attività di eEF2K (misurata dai livelli di fosfo-eEF2) è potenziata in questi due modelli murini di epilessia.

Usando i topi *Scn1a +/-*, abbiamo anche scoperto che il difetto di coordinazione motoria, i problemi di memoria e il comportamento stereotipato sono ripristinati dalla inibizione di eEF2K. L'analisi delle correnti postsinaptiche inibitorie spontanee (sIPSC) ha suggerito che il recupero del fenotipo patologico è mediato dal potenziamento delle sinapsi GABAergiche. Pertanto, i nostri dati indicano che l'inibizione farmacologica di eEF2K potrebbe rappresentare una nuova strategia terapeutica per il trattamento dell'epilessia e delle co-morbilità correlate.

Heise C, Taha E, Murru L, Ponzoni L, Cattaneo A, Guarnieri FC, Montani C, Mossa A, Vezzoli E, Ippolito G, Zapata J, Barrera I, Ryazanov AJ, Cook J, Poe M, Stephen M, Kopanitsa M, Benfante R, Rusconi F, Braida D, Francolini M, Proud CG, Valtorta F, Passafaro M, Sala M, Bachi A, Verpelli C, Rosenblum K, Sala C (2017) eEF2K/eEF2 pathway controls the excitation/inhibition balance and susceptibility to epileptic seizures *Cereb Cortex Cereb Cortex*, 27: 2226-2248

Epilessia, disabilità intellettiva

Coordinator: Carlo Sala

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2018

Telethon Project (nr):

GGP17176

Disease Name:

Epilepsy, Intellectual Disability

Keywords:

Synaptic Transmission, Protein Translation, Epilepsy