29 febrer 2016 DIA MUNDIAL DE LES MALALTIES MINORITÀRIES

La malatia de Lafora, la forma més severa d'epilèpsia.

Joan J. Guinovart

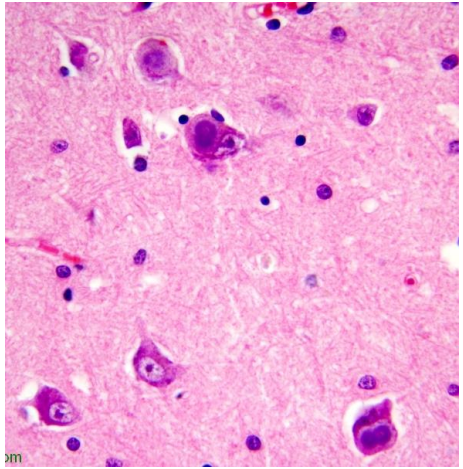
IRB Barcelona – Universitat de Barcelona

La malaltia de Lafora

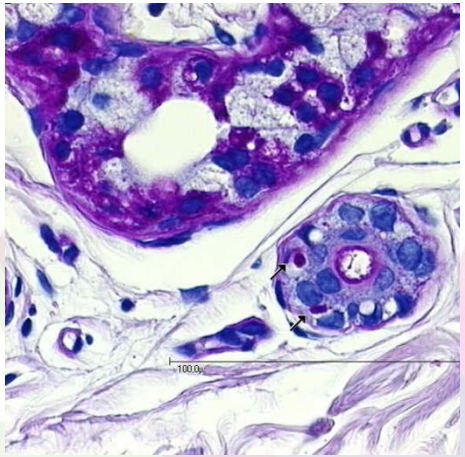
- Epilèpsia progressiva mioclònica de Lafora (EPM2)
  - presència de cossos d'inclusió formats per **glucogen** (cossos de Lafora) a neurones, cor, múscul esquelètic, fetge,pell...
  - onset a la infantesa, amb atacs tonico-clònics generalitzats
  - sever i ràpid deteriorament cognitiu
  - mort 4-10 anys després de l'onset

Dr. Gonzalo Rodríguez Lafora (1886-1971)

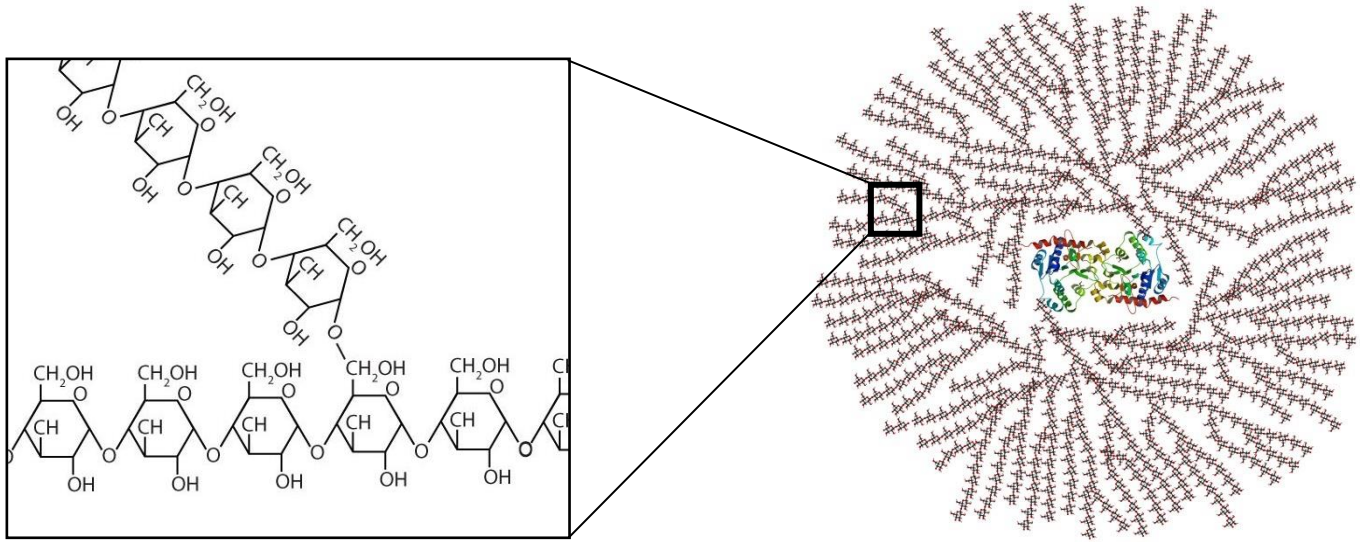
Còrtex frontal



Biòpsia de pell



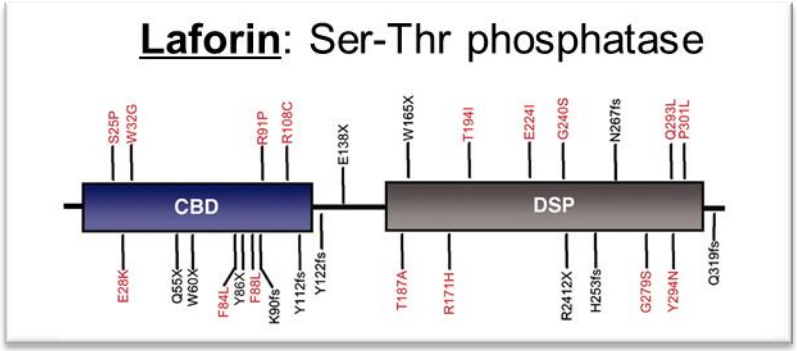
Glucogen

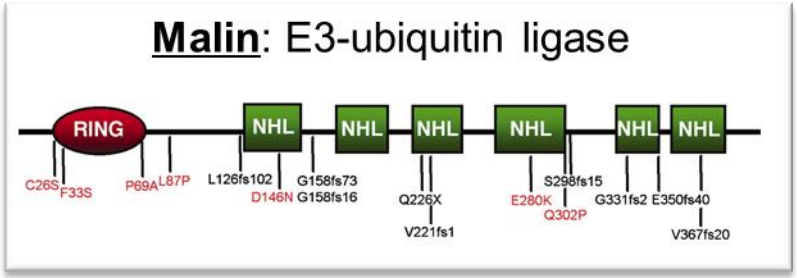


- polímer ramificat de glucosa, reserva energètica
- sintetitzat per la Glucogen Sintasa (GS)

La malaltia de Lafora

- causada per mutacions en 2 gens: *EPM2A* (**Laforina**) i *Nhlrc1* (**Malina**)



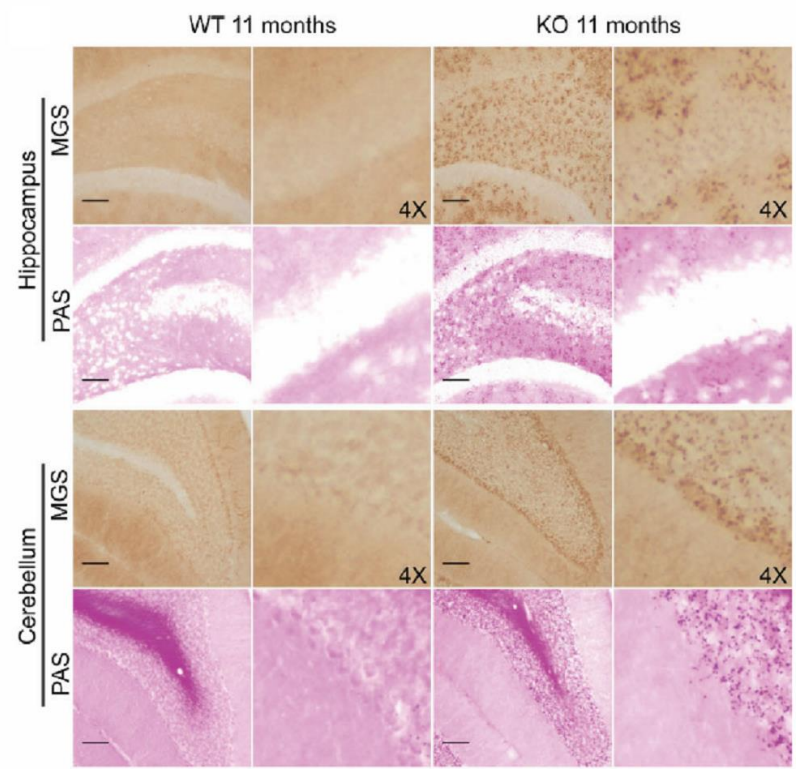


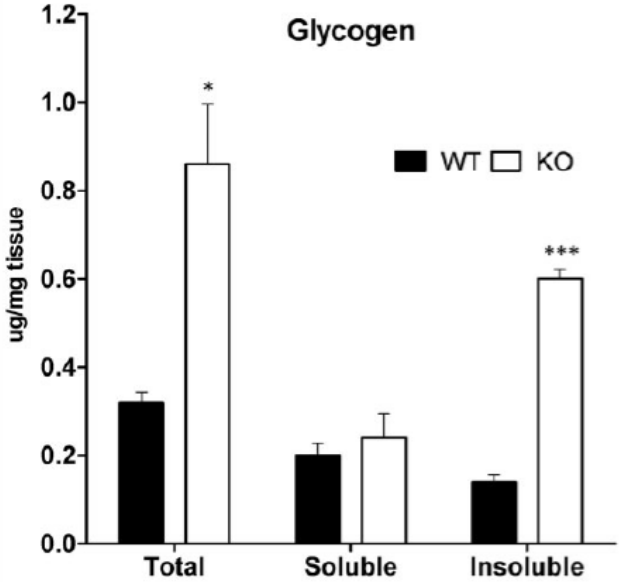
La malaltia de Lafora

Knockout de Malina **(Malin KO)**
com a model de la malaltia de Lafora

Malin KO

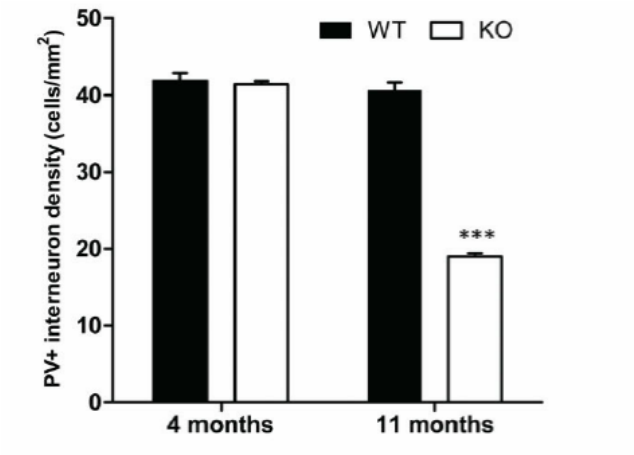
- Acumulació de **glucogen** i **GS** al cervell**:**



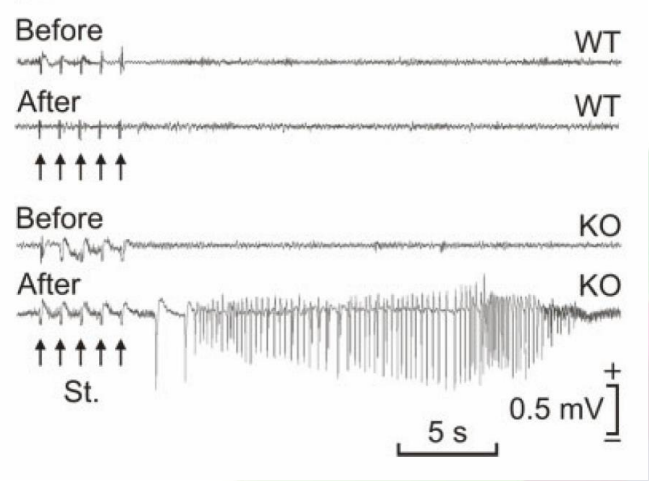


Malin KO

- **Neurodegeneració**: pèrdua d'interneurones PV⁺ a l'hipocamp**:**



- Susceptibilitat incrementada a l'**epilèpsia** induïda per kainat



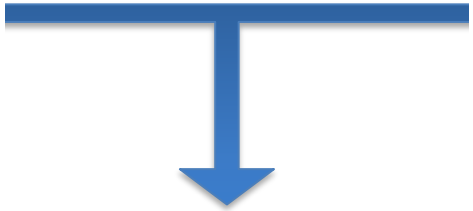
La malaltia de Lafora

- Acúmul de **glucogen**

?

- **Neurodegeneració** i conseqüències funcionals

Malin KO

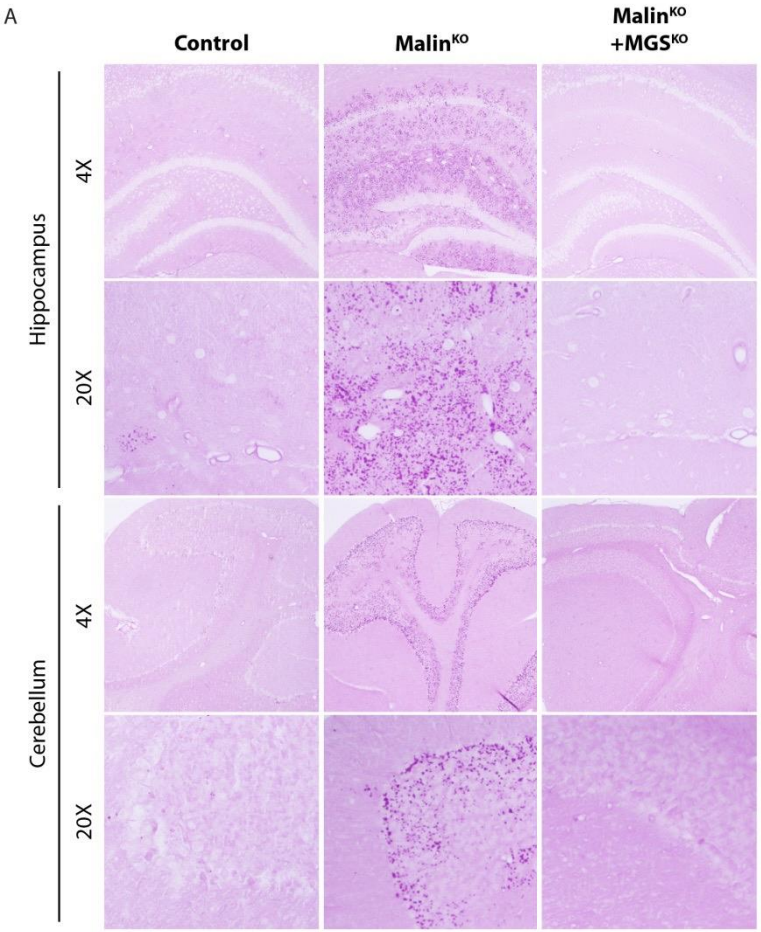


GS KO
(no pot fer glucogen)

Malin KO + GS KO

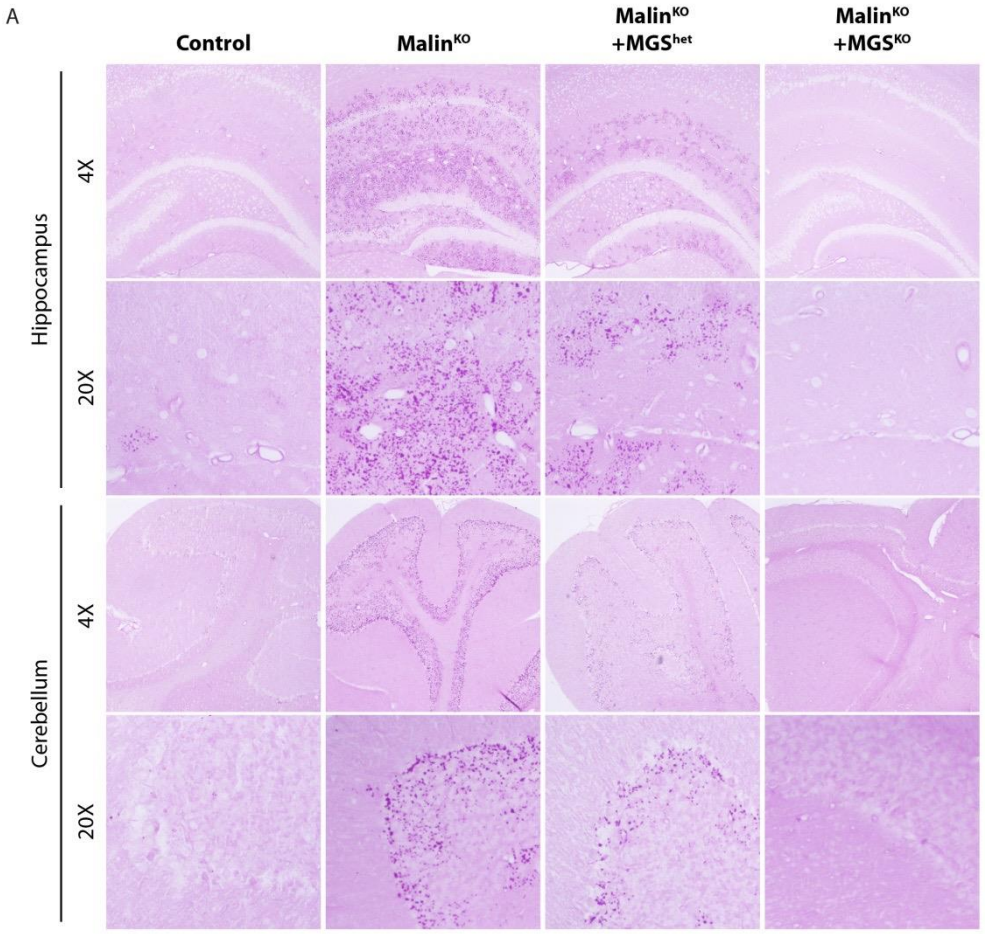
Malin KO + GS KO

- Els **cossos de Lafora** no estan presents al **Malin KO + GS KO**:



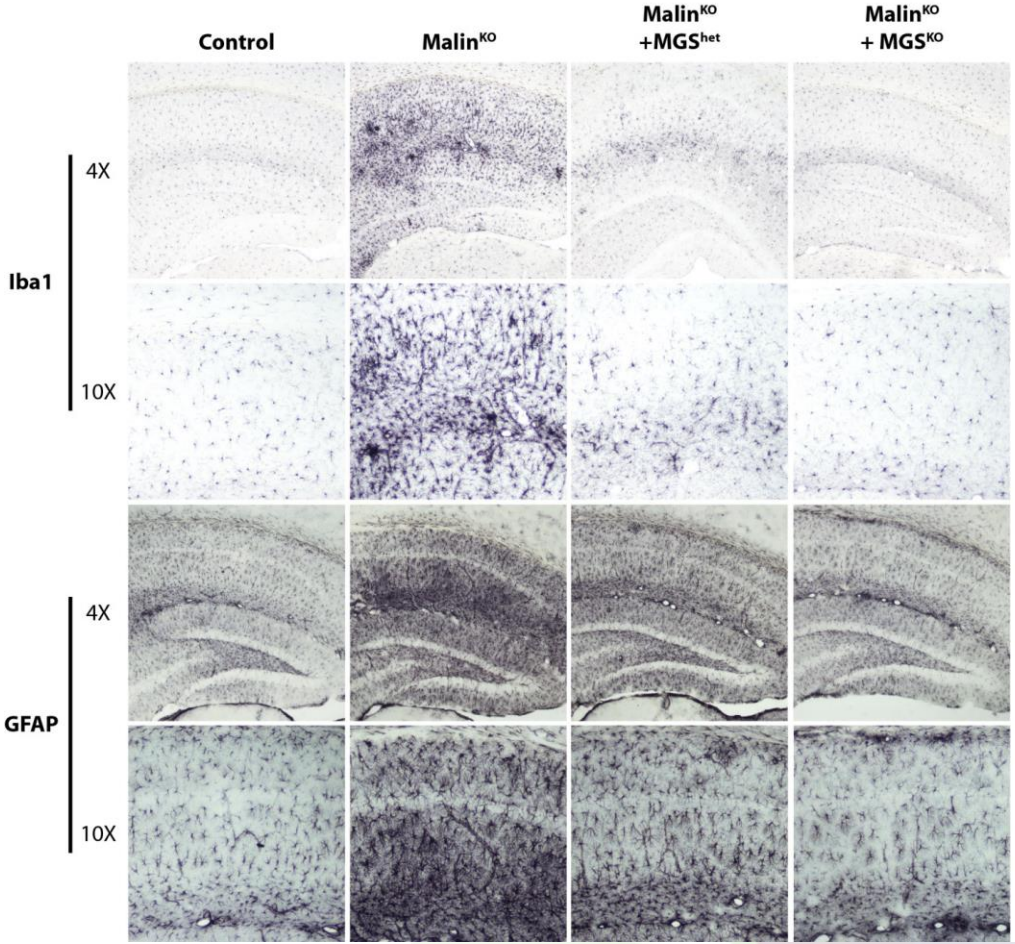
Malin KO + GS KO

- Els **cossos de Lafora** no estan presents al **Malin KO + GS KO**:



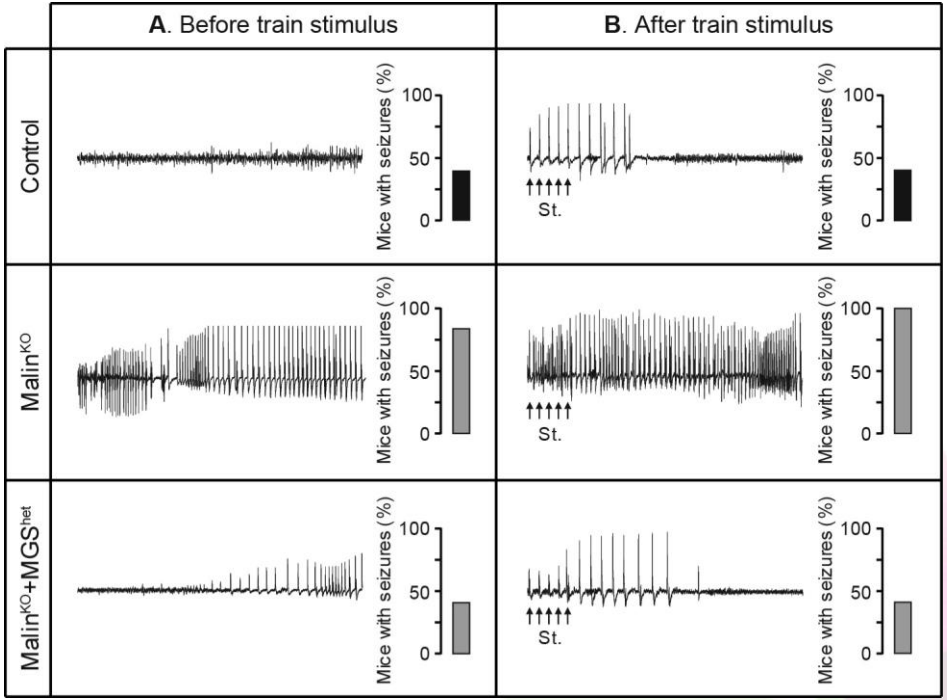
Malin KO + GS KO

- La **neurodegeneració** és rescatada al **<u>Malin KO + GS KO</u>**:



Malin KO + GS KO

- La **susceptibilitat a l'epilèpsia** també està rescatada:



La malaltia de Lafora

- Acúmul de **glucogen**

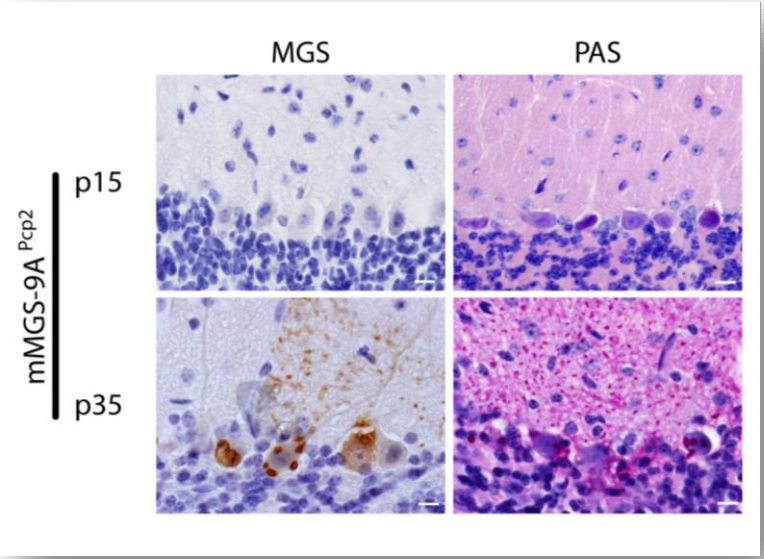
?

- **Neurodegeneració** i conseqüències funcionals

GS superactiva a neurones

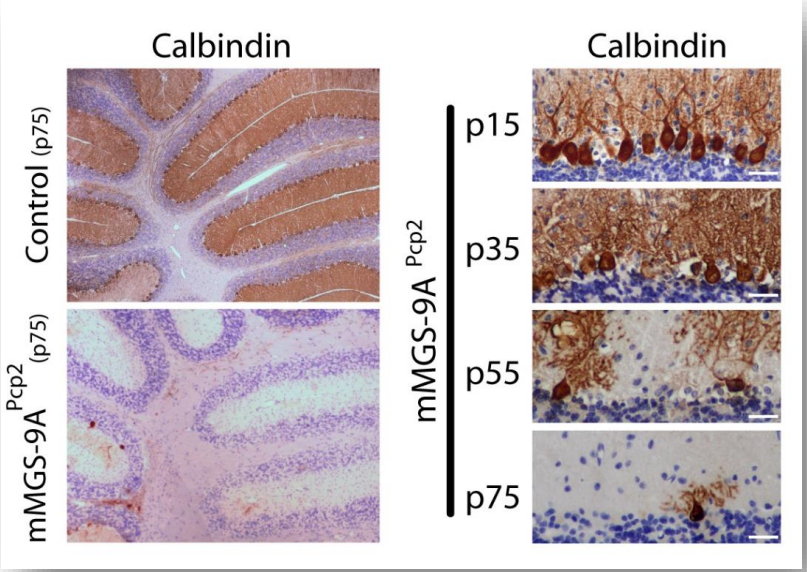
GS superactiva

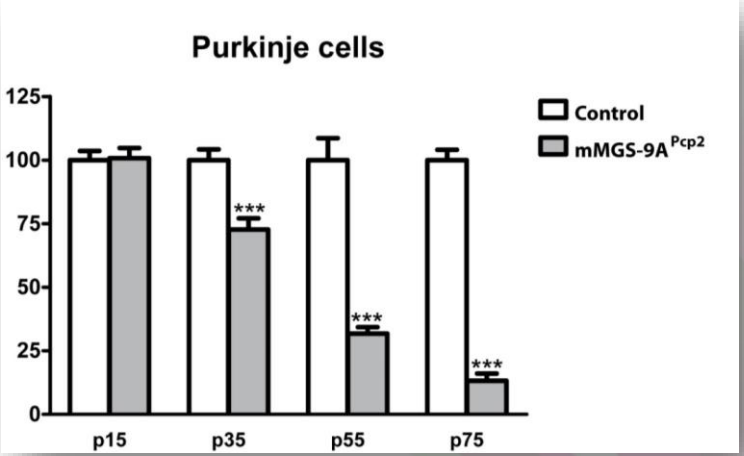
- Model amb expressió de GS superactiva i acumulació de **glucogen a les neurones de Purkinje**.



GS superactiva

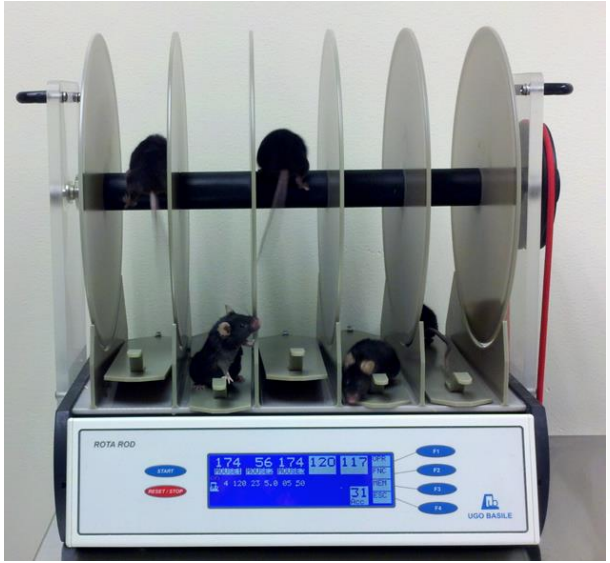
- **Neurodegeneració**: pèrdua progressiva de neurones de Purkinje.

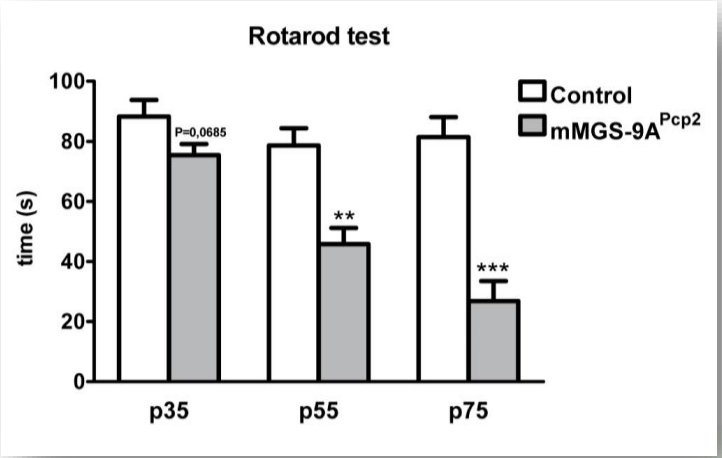


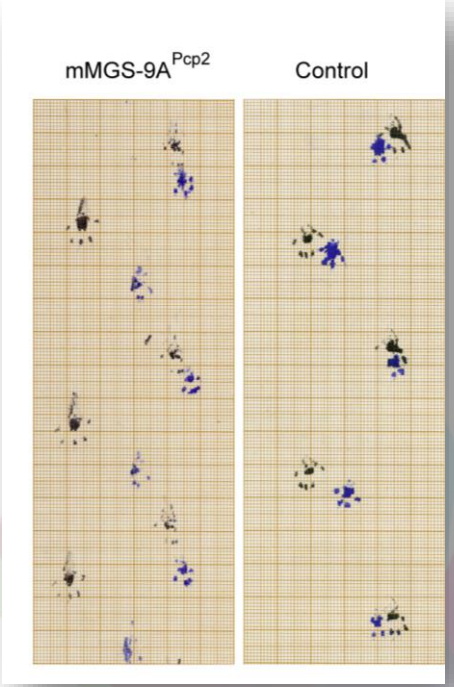


GS superactiva

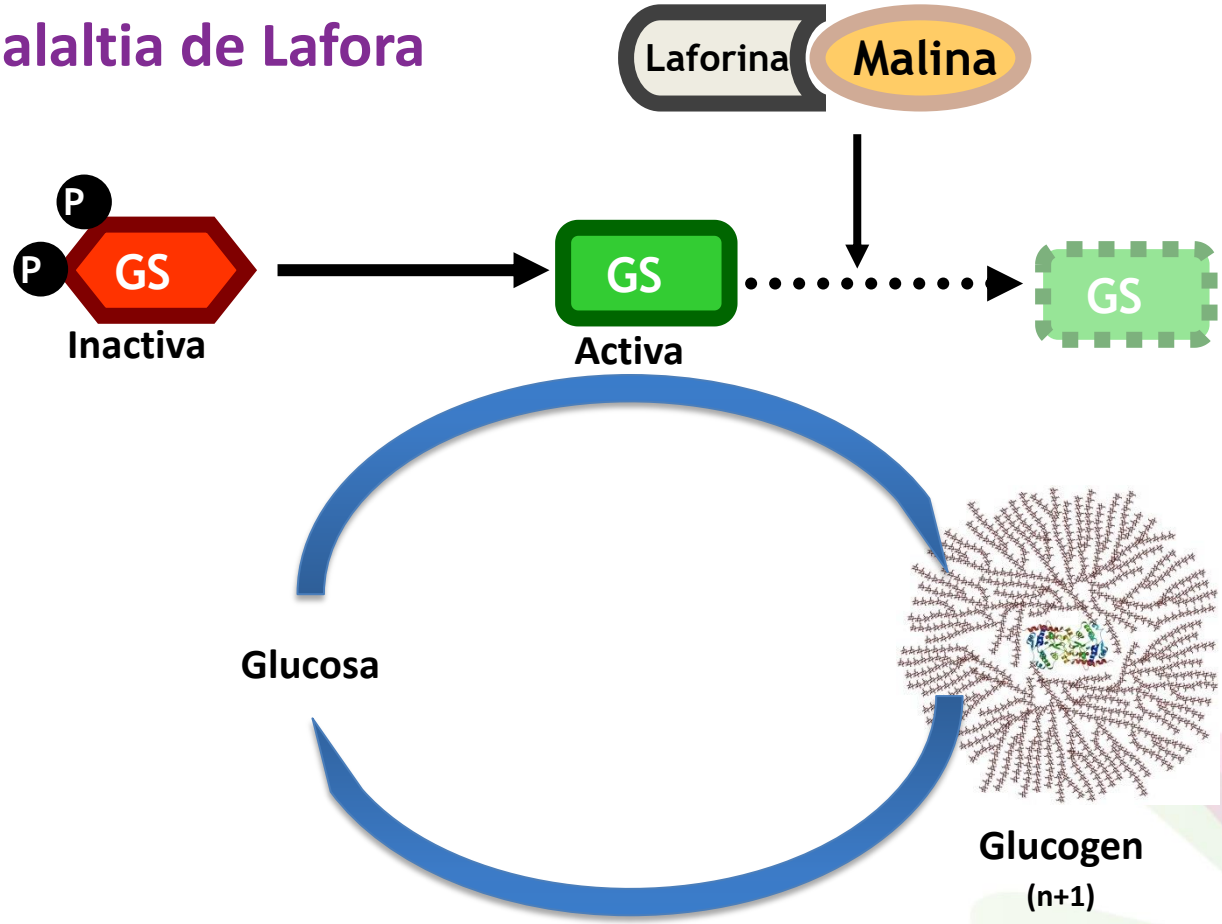
- Conseqüències de la neurodegeneració: **pèrdua de coordinació motora**







La malaltia de Lafora



Conclusions

- La **malaltia de Lafora** és resultat de l'acumulació excessiva de **glucogen** a neurones

- En conseqüència la **inhibició de la GS** és un possible **tractament** per la malaltia