

## Poster P.04.20

### MODULATING NEUREGULIN-1 SIGNALS TO TREAT HEREDITARY DEMYELINATING NEUROPATHIES

Bolino A.<sup>[1]</sup>, Previtali S.C.<sup>[1]</sup>, D'Antonio M.<sup>[2]</sup>, Taveggia C.\*<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>Division of Neuroscience and INSPE, Fondazione Centro San Raffaele ~ Milano ~ Italy, <sup>[2]</sup>Division of Genetics and Cell Biology, Fondazione Centro San Raffaele ~ Milano ~ Italy

Charcot Marie Tooth neuropathies are a group of rare disorders of the peripheral nervous system that affects the development and the integrity of myelin, the fatty sheath surrounding the nerves. The most severe forms of the disease can affect children, while the most common forms usually manifests after the third decade of life. CMT neuropathies can be as severe as to shorten lifespan. Many genes responsible for CMT neuropathies have been identified together with their mechanism of action. However, due to their high number and the fact that several different mechanisms causes CMT neuropathies, it is not possible to envisage a common therapeutic strategy for all these disorders.

The Coordinator of this grant teamed up with other groups working at the San Raffaele Institute in Milan, Italy, who have extensive experience in studying hereditary neuropathies. Their goal is to develop a common treatment that might be suitable to treat all forms of CMT neuropathies. The Coordinator has identified a growth factor, present on the surface of the axons that can control the amount of myelin. In addition she found that the activity of this factor could be increased or decreased by using specific drugs.

The multidisciplinary and collaborative approach used by all participants, have contributed to show that these drugs could effectively modulate the extent of myelination in some pre-clinical models of CMT. Though promising, further studies are required to extend these analyses to other forms of CMT, given the high heterogeneity of this class of neuropathies.

Modulazione della Neuregulina 1 come approccio terapeutico per il trattamento di neuropatie ereditarie.

Le neuropatie della famiglia delle Charcot Marie Tooth sono un gruppo di patologie ereditarie dovute ad un danno dello sviluppo e dell'integrità della mielina, l'involucro isolante dei nervi. Le forme più severe della malattia colpiscono i bambini, mentre quelle più comuni, insorgono in genere dopo i trent'anni. Queste neuropatie possono essere così severe da ridurre l'aspettativa di vita. Sono stati identificati molti dei geni che provocano le neuropatie ereditarie, e si è scoperto che le diverse mutazioni colpiscono la funzionalità del nervo con meccanismi differenti. Per questo motivo non è ancora disponibile una cura, ma soprattutto è difficile immaginare una terapia comune che possa essere di beneficio a tutte queste malattie.

Il Coordinatore di questo finanziamento ha riunito diversi gruppi che lavorano al San Raffaele di Milano e che da anni si occupano di studiare le neuropatie ereditarie. Il loro obiettivo in questo studio è di sviluppare una strategia terapeutica che sia comune a tutte le forme di CMT.

Recentemente il Coordinatore ha scoperto un fattore di crescita che controlla la quantità di mielina che si forma attorno ai nervi. Non solo, ha anche scoperto che l'azione di questo fattore può essere aumentata o diminuita usando dei farmaci specifici. L'approccio multidisciplinare e complementare usato dai gruppi partecipanti a questo studio, ha dimostrato che l'utilizzo di questi farmaci possa effettivamente controllare la quantità di mielina che si forma in alcuni modelli animali di CMT. Sebbene i risultati ottenuti siano promettenti, sono necessari studi ulteriori che consentano di ampliare queste analisi in altri modelli di CMT.

Bolino A., Piguet F., Alberizzi V., Pellegatta M., Rivellini C., Guerrero-Valero M., Nosedà R., Brombin C., Nonis A., D'Adamo P., Taveggia C., Previtali S.C. Niacin-mediated TACE activation ameliorates CMT neuropathies with focal hypermyelination. *EMBO Mol Med* 2016. 8:1438-1454.

Pareyson D, Stojkovic T, Reilly MM, Leonard-Louis S, Laurà M, Blake J, Parman Y, Battaloglu E, Tazir M, Bellatache M, Bonello-Palot N, Lévy N, Sacconi S, Guimarães-Costa R, Attarian S, Latour P, Solé G, Megarbane A, Horvath R, Ricci G, Choi BO, Schenone A, Gemelli C, Geroldi A, Sabatelli M, Luigetti M, Santoro L, Manganelli F, Quattrone A, Valentino P, Murakami T, Scherer SS, Dankwa L, Shy ME, Bacon CJ, Herrmann DN, Zambon A, Tramacere I, Pisciotta C, Magri S, Previtali SC, Bolino A.,

A multicentre retrospective study of Charcot-Marie-Tooth disease type 4B (CMT4B) due to mutations in Myotubularin-related proteins (MTMRs). *Annals of Neurology* 2019 May 9. doi: 10.1002/ana.25500.

Zambon A, Natali Sora MG, Cantarella G, Cerri F, Quattrini A, Comi G, Previtali SC, Bolino A. Vocal cord paralysis in Charcot-Marie-Tooth type 4B1 disease associated with a novel mutation in the myotubularin-related protein 2 gene: a case report and review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 2017 Jan 16. pii: S0960-8966(16)30977-4. doi: 10.1016/j.nmd.2017.01.006.

Scapin C., Ferri C., Pettinato E., Zambroni D., Bianchi F., Del Carro U., Caruso D., Mitro N., Belin S., Pellegatta M., Taveggia C., Schwab M., Nave K.A., Feltri M.L., Wrabetz L., D'Antonio M., "Enhanced Neuregulin-1 type-III signaling ameliorates neurophysiology and hypomyelination in a Charcot-Marie-Tooth type 1B mouse model" *Hum. Mol. Genetics*, 28(6): 992-1006, 2019, doi: 10.1093/hmg/ddy411 PMID: 30481294

Volpi V.G., Ferri C., Fregno I., Del Carro U., Bianchi F., Scapin C., Pettinato E., Solda T., Feltri M.L., Molinari M., Wrabetz L., D'Antonio M. "Schwann cells ER-associated degradation contributes to myelin maintenance in adult nerves and limits demyelination in CMT1B mice" *PLoS Genetics*, 15(4):e1008069, 2019 doi: 10.1371/journal.pgen.1008069, PMID: 30995221

Pellegatta M. Taveggia C. The complex work of proteases and secretases in Wallerian Degeneration: beyond Neuregulin-1. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2019. 20;13:93. doi: 10.3389/fncel.2019.00093. eCollection 2019.

## Neuropatie ereditarie Charcot Marie Tooth

Coordinator: Carla Taveggia

Partners: Alessandra Bolino, Stefano C. Previtali, Maurizio D'Antonio

Duration (N. Years): 4

Startin year: 2015

### Telethon Project (nr):

GGP15012

### Disease Name:

Charcot Marie Tooth Hereditary Neuropathies

### Keywords:

Charcot-Marie-Tooth (CMT), Nerve regeneration, Drug therapy

