

## Poster P.04.22

### **MITMED CONSORTIUM: FROM THE IDENTIFICATION AND CHARACTERIZATION OF NUCLEAR GENES RESPONSIBLE FOR HUMAN MITOCHONDRIAL DISORDERS TOWARDS POTENTIAL THERAPEUTIC APPROACHES IN EXPERIMENTAL MODELS**

Nasca A.<sup>[1]</sup>, Legati A.<sup>[1]</sup>, Lamantea E.<sup>[1]</sup>, Lamperti C.<sup>[1]</sup>, Baruffini E.<sup>[2]</sup>, Dallabona C.<sup>[2]</sup>, Lodi T.<sup>[2]</sup>, Goffrini P.<sup>[2]</sup>, Brischigliaro M.<sup>[3]</sup>, Corrà S.<sup>[3]</sup>, De Pittà C.<sup>[3]</sup>, Martorano L.<sup>[3]</sup>, Tiso N.<sup>[3]</sup>, Argenton F.<sup>[3]</sup>, Donnini C.<sup>[2]</sup>, Costa R.<sup>[3]</sup>, Ghezzi D.\*<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Besta ~ Milano ~ Italy, <sup>[2]</sup>University of Parma ~ Parma ~ Italy, <sup>[3]</sup>University of Padova ~ Padova ~ Italy

The genetic cause of mitochondrial disorders (MD) includes mutations in either mitochondrial DNA (mtDNA) or nuclear DNA. The broad genetic heterogeneity of MD is a problem not only to identify new responsible genes, but also to achieve molecular diagnosis by screening known disease genes. For this reason, the genetic defect remains unknown in a large fraction of MD patients. For this project (MidMed), we have used Next Generation Sequencing approaches to identify new disease-genes and to improve genetic diagnosis in our cohort of MD patients. By using this technique, we have found mutations in nuclear genes not previously associated with MD and several novel variants in known disease-genes, often associated with atypical presentations thus allowing a broadening of the molecular and clinical spectrum.

Yeast, fly and zebrafish models mimicking mutations in MPV17, responsible of hepatocerebral mtDNA depletion in humans, have been previously created and, during this project, further characterized to gain insight on mechanism of disease. Additional models for APOPT1, mutations of which we published as cause of mitochondrial leukoencephalopathy, have been exploited.

Finally, we have looked at drugs or supplements which have positive properties on mitochondrial functioning, either in specific genetic conditions or as generalized effect. Preliminary screening in yeast models led to the identification of molecules with possible beneficial effects; nevertheless, these substances did not give improvement in mutant cells from patients. Contrariwise amino acid supplementation in a specific subgroup of MD gave positive results in yeast and cell models and is currently under investigation in a clinical trial on patients.

With the MitMed project, we have obtained a translational impact from the work done and the knowledge reached in the last years, improving the percentages of MD individuals with genetic diagnosis, and testing potential pharmacological approaches.

### **CONSORZIO MITMED: DALL'IDENTIFICAZIONE E CARATTERIZZAZIONE DI GENI NUCLEARI RESPONSABILI DI MALATTIE MITOCONDRIALI VERSO POTENZIALI APPROCCI TERAPEUTICI IN MODELLI SPERIMENTALI**

Le malattie mitocondriali (MM) possono essere causate da mutazioni del DNA mitocondriale (mtDNA) o del DNA nucleare. Questa ampia eterogeneità risulta problematica non solo per identificare nuovi geni malattia, ma anche per diagnosticare il difetto genetico in una MM.

Per questo progetto (MidMed), abbiamo utilizzato approcci di sequenziamento di nuova generazione per identificare nuovi geni di malattia e migliorare la diagnosi genetica nella nostra coorte di pazienti con MM. Abbiamo trovato mutazioni in geni nucleari non precedentemente associati a MM e diverse nuove varianti in geni di malattia noti, spesso associati a presentazioni atipiche che hanno portato ad un ampliamento dello spettro clinico e molecolare.

Sono stati precedentemente creati modelli di lievito, mosca e zebrafish che mimano le mutazioni in MPV17, responsabile della deplezione epatocerebrale del mtDNA nell'uomo, e, durante questo progetto, sono stati caratterizzati per ottenere informazioni sul meccanismo della malattia. Sono stati indagati anche modelli per APOPT1, gene che abbiamo descritto come causa di leucoencefalopatia mitocondriale.

Infine, abbiamo esaminato farmaci o integratori che hanno proprietà positive sul funzionamento mitocondriale, in specifiche condizioni genetiche o come effetto generalizzato. Lo screening preliminare nei modelli di lievito ha portato all'identificazione di molecole con possibili effetti benefici; tuttavia, queste sostanze non hanno migliorato il fenotipo nelle cellule dei pazienti. Al contrario, la supplementazione di aminoacidi in uno specifico sottogruppo di MM ha dato risultati positivi nei modelli di lievito e cellule ed è attualmente in fase di studio in uno studio clinico su pazienti.

Con il progetto MidMed, abbiamo ottenuto un impatto traslazionale dal lavoro svolto e dalle conoscenze raggiunte negli ultimi anni, migliorando le percentuali di individui MM con diagnosi genetica e testando potenziali approcci farmacologici.

#### Malattie Mitocondriali

Coordinator: Daniele Ghezzi

Partners: Rodolfo Costa, Claudia Donnini

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2015

#### **Telethon Project (nr):**

GGP15041

#### **Disease Name:**

Mitochondrial Diseases

#### **Keywords:**

mitochondrial disease, Next generation sequencing, Animal models