

Poster P.06.38

ROLE OF ER-PHAGY IN HEREDITARY SENSORY AXONOPATHIES

Grumati P.*

TIGEM ~ Pozzuoli ~ Italy

Axonopathies are characterized by a length dependent degeneration of long neuronal projections and can either manifest as a predominant sensory, autonomic, or motor polyneuropathy or as hereditary spastic paraplegia. Our understanding of these disorders is mainly limited to a basic phenotypic description, while the molecular details remain obscure. So far, there are no pharmacological treatments able to rescue or arrest the progression of the pathology. Therefore, elucidating the molecular mechanisms responsible for the neuronal degeneration would help to identify new pharmacological targets.

Genes linked to axonopathies often turned out to encode for components of the endoplasmic reticulum (ER) like: ATLASTINS, reticulon family (RTNs) and FAM134B. We have recently described that FAM134B facilitates the degradation of defined portions of the ER via selective autophagy (ER-phagy). Mutant FAM134B proteins, that cause sensory neuropathy in humans, are unable to act as ER-phagy receptors. Therefore, selective ER-phagy via FAM134B is indispensable for mammalian cell homeostasis. Thus, we hypothesize that the continuous membranous network of the ER plays a central role for long term axon survival. Moreover, Fam134b^{-/-} mice show a neurological phenotype resembling the clinical symptoms of human patients carrying FAM134B mutations. Using the new technologies in genome editing, imaging and proteomics, we propose to unravel the molecular mechanisms in ER-related axonal disorders in a combined effort. To reveal how FAM134B remodels the ER, we will identify its ER-anchored interactomes and analyze its post-translational modifications that can regulate its function. Comparison of full proteome from wild-type and FAM134B null cells will highlight the molecular pathways affected by FAM134B absence. Of note, FAM134B belongs to a protein family with two more members: FAM134A and FAM134C, which are barely characterized. We will analyze interactomes of FAM134A and FAM134C under the same conditions as for FAM134B. Moreover, we will perform a full proteome analysis using Fam134a,b,c knockout MEFs. Identified peptides and interacting partners will reveal overlapping and specific functions of these rather unstudied family members paving the way to the characterization of their possible involvement in human diseases.

Ruolo dell'autofagia selettiva del reticolo endoplasmatico nelle assonopatie sensoriali ereditarie

Le assonopatie sono caratterizzate da una degenerazione progressiva delle terminazioni neuronali e possono manifestarsi come: neuropatia sensoriale, neuropatia motoria o paraplegia spastica ereditaria. La nostra comprensione di questi disturbi è principalmente limitata a una descrizione fenotipica di base, mentre i dettagli molecolari rimangono oscuri. Finora non esistono trattamenti farmacologici in grado di salvare o arrestare la progressione della patologia. Pertanto, chiarire i meccanismi molecolari responsabili della degenerazione neuronale aiuterebbe a identificare nuovi obiettivi farmacologici.

I geni collegati alle assonopatie codificano per componenti del reticolo endoplasmatico (ER) come: Atlastine, Reticuloni (RTN) e FAM134B. Abbiamo recentemente descritto come FAM134B facilita il degrado di porzioni definite di ER attraverso l'autofagia selettiva (ER-phagy). Le mutazioni di FAM134B, responsabili della neuropatia sensoriale nell'uomo, precludono la sua funzione come

recettore specifico per l'ER-phagy. Pertanto, il turn-over della rete membranosa dell'ER ha un ruolo centrale per la sopravvivenza degli assoni neuro-sensoriali. Inoltre, i topi privi di Fam134b manifestano un fenotipo neurologico simile ai sintomi clinici dei pazienti umani. Usando le nuove tecnologie del gene editing, dell'imaging cellulare e della proteomica, proponiamo di svelare le alterazioni nei meccanismi molecolari responsabili dei disturbi neuronali legati all'ER. Per rivelare come FAM134B rimodella l'ER, identificheremo i suoi partner molecolari e analizzeremo le sue modifiche post-traduzionali che possono regolarne la funzione. Il confronto del proteoma completo da cellule prive di FAM134B evidenzierà i network molecolari interessati dall'assenza della proteina. Inoltre è importante ricordare che FAM134B appartiene ad una famiglia di proteine che comprende altri due membri poco caratterizzati: FAM134A e FAM134C. Analizzeremo gli interattomi di FAM134A e FAM134C nelle stesse condizioni di FAM134B. Inoltre, eseguiremo un'analisi completa del proteoma utilizzando cellule prive di FAM134A,B e C. I risultati di questi esperimenti riveleranno sovrapposizioni e funzioni specifiche dei tre membri della famiglia delle FAM134, aprendo la strada alla caratterizzazione del loro possibile coinvolgimento nelle malattie umane.

- Khaminets, A. et al. Nature 522: 354-8 (2015).
- Kurth, I. et al. Nat Genet 41: 1179-81 (2009).
- Hubner, C. A. & Kurth, I. Brain 137: 3109-21 (2014).

Assonopatie sensoriali ereditarie

Coordinator: Paolo Grumati

Duration (N. Years): 1

Starting year: 2019

Telethon Project (nr):

TIGEM

Disease Name:

Hereditary Sensory Axonopathies

Keywords:

Axonopathies, Endoplasmic Reticulum, Autophagy