

Poster P.10.71

PLASMALOGEN-BASED THERAPEUTIC STRATEGY FOR THE TREATMENT OF HEREDITARY SPASTIC PARAPLEGIA

Mattarei A.^[1], Daga A.^[3], Vedovelli L.^[2], Pendin D.*^[4]

^[1]Dept of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences ~ Padova ~ Italy, ^[2]Department of Cardiac, Thoracic and Vascular Sciences ~ Padova ~ Italy, ^[3]Scientific Institute IRCCS E. Medea ~ Padova ~ Italy, ^[4]Neuroscience Institute - CNR ~ Padova ~ Italy

Hereditary Spastic Paraplegias (HSPs) are inherited neurologic disorders characterized by high genetic heterogeneity. Nevertheless, alterations in morphology or distribution of the endoplasmic reticulum (ER) appears to be a critical pathogenic factor [1]. Recently, a novel mutation in EPT1 gene, encoding a crucial enzyme in the biosynthesis of plasmalogens (PLs), was identified in HSP patients [2]. PLs are ether phospholipids abundant in ER membranes. Ethanolamine-based PLs (PE-PLs) are enriched in nervous system membranes, constituting up to 85 mol% of total phosphatidylethanolamine (PE) species and up to 30 mol% of total phospholipids in mammalian brains. Notably, PLs amount was found decreased in several neurological diseases, suggesting that PLs could play a role in neuronal membranes welfare. PE-PLs are suggested to promote the formation of inverted hexagonal phases [3], thus facilitating membrane fusion events [4], however, the sub-molecular details behind the above properties are not fully understood. By exploiting in vitro, in situ and in vivo HSP models, we aim at identifying a potential role for PLs in the remodeling of ER membranes in neurons. Our hypothesis is that manipulating ER membrane lipid composition in a way that favors membrane dynamics, we could rescue HSP-related ER morphology defects. The validated approach could prove a new therapeutic option for HSPs and potentially for other neurodegenerative diseases involving phospholipids-related membrane impairment.

Le Paraplegie Spastiche Ereditarie sono un gruppo di disordini neurologici ereditari caratterizzati da elevata eterogeneità a livello genetico. Ciononostante, alterazioni nella morfologia e distribuzione del Reticolo Endoplasmatico (RE) appaiono come un fattore critico nella patogenesi del disordine. Recentemente è stata identificata nei pazienti una nuova mutazione nel gene EPT1, che codifica per un enzima cruciale nella biosintesi dei plasmalogeni (PL). I PL sono fosfolipidi abbondanti nel RE ed in generale nelle membrane che compongono il sistema nervoso. Sebbene sia stato suggerito che una classe di PL abbia un ruolo nel rimodellamento delle membrane biologiche, la loro funzione specifica non è ancora stata chiarita. Ridotti livelli di PL sono stati osservati in pazienti affetti da altri disordini neurologici; questo suggerisce che i PL potrebbero ricoprire un ruolo fondamentale nel mantenimento della funzionalità neuronale. Sfruttando i modelli di Paraplegia Spastica Ereditaria che abbiamo a disposizione, il progetto si propone di identificare un nuovo ruolo dei PL nel rimodellamento delle membrane del RE nei neuroni. La nostra ipotesi è che la manipolazione della composizione lipidica delle membrane del RE, possa recuperare i difetti nella struttura del RE riscontrati nelle Paraplegie Spastiche Ereditarie, fornendo quindi una potenziale nuova via terapeutica.

[1] Blackstone C. 2018. Converging cellular themes for the hereditary spastic paraplegias. *Curr Opin Neurobiol* 51:139–146.

[2] Horibata Y, Elpeleg O, Eran A, Hirabayashi Y, Savitzki D, Tal G, Mandel H, Sugimoto H. 2018. Ethanolamine phosphotransferase 1 (selenoprotein I) is critical for the neural development and maintenance of plasmalogen in human. *J. Lipid Res* 59(6):1015-1026.

[3] Lohner K, Hermetter A, Paltauf F. 1984. Phase behavior of ethanolamine plasmalogen. Chem. Phys. Lipids 34:163–170.

[4] Glaser PE, Gross RW. 1994. Plasmylethanolamine Facilitates Rapid Membrane Fusion: A Stopped-Flow Kinetic Investigation Correlating the Propensity of a Major Plasma Membrane Constituent To Adopt an HII Phase with Its Ability To Promote Membrane Fusion. Biochemistry 33:5805–5812.

Paraplegia Spastica Ereditaria

Coordinator: Diana Pendl

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2019

Telethon Project (nr):

GGP19304

Disease Name:

Hereditary Spastic Paraplegia

Keywords:

Hereditary Spastic Paraplegia, Plasmalogens, Endoplasmic Reticulum