

Poster P.10.74

DISSECTING THE MOLECULAR FUNCTION OF MUTANT HUNTINGTIN WITH STEM CELLS

Ferlazzo G.^[1], Angiolillo S.^[1], Carbognin E.^[1], Moro E.^[1], Leeb M.^[2], Maglione V.^[3], **Martello G.*^[1]**

^[1]Department of Molecular Medicine, University of Padua ~ Padova ~ Italy, ^[2]Max F. Perutz Laboratories, Vienna Biocenter ~ Vienna ~ Austria, ^[3]IRCCS, Neuromed ~ Pozzilli ~ Italy

Huntington Disease (HD) is an incurable neurodegenerative disorder caused by abnormal CAG expansion in the Huntingtin gene, leading to progressive loss of striatal neurons.

Several cellular changes are associated with the presence of mutant Huntingtin (mHTT), such as impaired proteasome function, loss of calcium homeostasis, mitochondrial dysfunction, transcriptional deregulation and altered vesicular transport. Yet, we do not know whether these changes are the cause of HD, or simply consequences of a general impairment in the cellular function. For this reason, we decided to perform an unbiased genome-wide screening looking for genes functionally involved in cytotoxicity induced by mHTT. We generated mouse Embryonic Stem cells expressing mHTT which recapitulated some of the molecular defects associated with HD, and used them for a gain-of-function screening based on insertional mutagenesis.

Such screening allowed the identification of over 100 candidate genes that are able to reduce the mHTT toxicity. We further validated and characterized some of the suppressors both in vitro and in an in vivo model of HD that we developed in Zebrafish and in the R6/2 mouse model. Those genes will represent novel promising therapeutic tools against HD.

Studio della funzione della proteina Huntingtin mutata mediante l'uso di cellule staminali

La corea o malattia di Huntington è una patologia neurodegenerativa incurabile caratterizzata da progressiva morte di neuroni dello striato e causata da una mutazione nel gene codificante per la proteina Huntingtin. A livello cellulare, numerose alterazioni di processi fondamentali sono state imputate alla presenza della proteina Huntingtin mutata (mHTT), ma risulta difficile discriminare tra le alterazioni che sono causa della patologia da quelle che ne sono conseguenza. Per questo motivo abbiamo deciso di eseguire uno screening genomico, ossia una procedura in cui in maniera casuale vengono attivati migliaia di geni diversi, per identificare quei rari geni in grado di ridurre le alterazioni cellulari osservate in presenza di mHTT. Per fare ciò abbiamo utilizzato delle cellule staminali embrionali murine, che permettono appunto studi di questo tipo grazie alla semplicità con cui il loro genoma può essere manipolato. Abbiamo identificato circa un centinaio di geni e di alcuni di loro abbiamo confermato la capacità di contrastare gli effetti tossici di mHTT in due modelli animali di malattia di Huntington, il pesce zebra ed il topo. Tali geni rappresentano nuovi potenziali strumenti terapeutici per la malattia di Huntington.

The Huntington's Disease Collaborative Research Group. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72, 971-983.

Zuccato, C., Valenza, M., and Cattaneo, E. (2010). Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in Huntington's disease. *Physiol. Rev.* 90, 905-981.

Sipione S, Cattaneo E. Modeling Huntington's disease in cells, flies, and mice. (2001). *Mol Neurobiol*

23: 21–
51.

Corea di Huntington

Coordinator: Graziano Martello

Partners: Enrico Moro, Martin Leeb, Vittorio Maglione

Duration (N. Years): 5

Starting year: 2014

Telethon Project (nr):

TCP13013

Disease Name:

Huntington's Disease

Keywords:

Huntington disease, stem cells, genetic screening