

## Poster P.10.75

### MIR-181A AND MIR-181B DOWNREGULATION AMELIORATES MITOCHONDRIAL-ASSOCIATED NEURODEGENERATION BY ENHANCING MITOCHONDRIAL BIOGENESIS AND MITOPHAGY

Indrieri A.<sup>[1]</sup>, Carrella S.<sup>[1]</sup>, Spaziano A.<sup>[1]</sup>, Romano A.<sup>[1]</sup>, Fernandez--Vizarra E.<sup>[2]</sup>, Barbato S.<sup>[1]</sup>, Zeviani M.<sup>[2]</sup>, Surace E.M.<sup>[3]</sup>, De Leonibus E.<sup>[1]</sup>, Banfi S.<sup>[1]</sup>, **Franco B.\*<sup>[1]</sup>**

<sup>[1]</sup>Telethon Institute of Genetics and Medicine ~ Pozzuoli ~ Italy, <sup>[2]</sup>MRC Mitochondrial Biology Unit, University of Cambridge ~ Cambridge ~ United Kingdom, <sup>[3]</sup>Department of Translational Medical Science, University of Naples "Federico II ~ Napoli ~ Italy

Mitochondrial dysfunction underlies the pathogenesis of a variety of human neurodegenerative diseases, either directly, in the case of rare mitochondrial diseases (MDs), or indirectly, as in more common neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD). Despite the efforts, effective therapies are still not available for these devastating conditions.

We demonstrated that microRNAs miR-181a and miR-181b (miR-181a/b) regulate key genes involved in mitochondrial biogenesis and function. We also showed that these miRNAs are involved in global regulation of mitochondrial turnover in the central nervous system through the coordinated activation of mitochondrial biogenesis and mitophagy.

We thus tested whether the modulation of these miRNAs could be therapeutically exploited in neurodegenerative conditions associated with primary impairment of mitochondrial activity. We first showed that miR-181a/b downregulation effectively protects neurons from cell death and significantly ameliorates the disease phenotype in different animal models of MDs, such as two medakafish models of Microphthalmia with Linear Skin Lesions, and chemical and genetic models of Leber Hereditary Optic Neuropathy1. In addition, our preliminary data also demonstrated amelioration of the disease phenotype in a mouse model of Leigh Syndrome, an often-fatal MD characterized by severe neurodegeneration.

We then tested whether miR-181a/b downregulation could also be effective in chemical models of secondary mitochondrial dysfunction. To this aim we generated medakafish and murine models of PD using the neurotoxin 6-OHDA, which is widely used for this purpose. Our data demonstrate that inactivation of miR-181a/b reduces the extent of nigrostriatal dopaminergic neurons death in both models and results in improved motor performances in the mouse PD model.

Altogether our results indicate that miR-181a/b act as hubs in mitochondrial homeostasis in the central nervous system. We propose these miRNAs may represent novel gene-independent therapeutic targets for a wide-range of neurodegenerative disorders caused by mitochondrial dysfunction.

La disfunzione mitocondriale è alla base di molte patologie neurodegenerative sia come conseguenza diretta alla disfunzione mitocondriale primaria come nel caso delle malattie mitocondriali (MD) sia in maniera indiretta come effetto secondario in malattie neurodegenerative comuni come la malattia di Parkinson. Nonostante gli sforzi fatti non ci sono ad oggi terapie efficaci per queste patologie.

Il nostro laboratorio ha dimostrato che i microRNA miR-181a e miR-181b (miR-181a/b) regolano geni importanti per la funzione e la biogenesi dei mitocondri. Infatti i nostri studi dimostrano che questi miRNAs sono coinvolti nella regolazione del ricambio dei mitocondri nel sistema nervoso centrale attraverso l'attivazione coordinata della biogenesi mitocondriale e della mitofagia.

Abbiamo quindi testato se la modulazione dei livelli di questi miRNAs potesse essere utilizzata con effetti terapeutici nelle condizioni neurodegenerative associate a disfunzione mitocondriale. Abbiamo dapprima dimostrato che l'abbassamento dei livelli del miR-181a/b protegge i neuroni dalla morte cellulare e migliora in fenotipo di diversi modelli animali di MD come ad esempio due modelli in pesce della sindrome con microftalmia e lesioni cutanee e modelli chimici e genetici di Neuropatia ottica ereditaria di Leber1. Inoltre, i nostri dati preliminari dimostrano anche un miglioramento del fenotipo in un modello murino di malattia di Leigh, una malattia mitocondriale spesso fatale caratterizzata da un severo quadro neurodegenerativo.

Abbiamo quindi testato se l'abbassamento dei livelli di miR-181a/b potesse essere efficace anche in modelli chimici associati a disfunzione mitocondriale secondaria. Per questo scopo abbiamo generato modelli di malattia di Parkinson in pesce ed in topo utilizzando la neurotossina 6-OHDA. I nostri risultati dimostrano che l'inattivazione di questi miRNAs riduce il danno a carico dei neuroni dopaminergici della sostanza nigro-striatale in entrambi i modelli con miglioramento delle funzioni motorie nel modello murino.

Tutti insieme i nostri risultati indicano che i miR-181a/b hanno un ruolo importante nella omeostasi dei mitocondri nel sistema nervoso centrale. Sulla base dei nostri risultati proponiamo che questi miRNAs possano rappresentare un target terapeutico che funzioni nelle malattie neurodegenerative associate a disfunzione mitocondriale a prescindere dalla mutazione genetica sottostante.

Indrieri A, Carrella S, Romano A, Spaziano A, Marrocco E, Fernandez-Vizarra E, Barbato S, Pizzo M, Ezhova Y, Golia FM, Ciampi L, Tammara R, Henao-Mejia J, Williams A, Flavell RA, De Leonibus E, Zeviani M, Surace EM, Banfi S, Franco B. *EMBO Mol Med.* 2019 May;11(5). pii: e8734. doi: 10.15252/emmm.201708734

Disfunzione Mitocondriale

Coordinator: Brunella Franco

**Telethon Project (nr):**

TIGEM

**Disease Name:**

Mitochondrial Dysfunction

**Keywords:**

Mitochondrial dysfunction, neurodegenerative disorders, Parkinson's disease