

Poster P.10.77

LYSOSOMAL AMYLOID DEPOSITION IMPAIRS AUTOPHAGY AND IS A DRUGGABLE TARGET FOR THE NEURODEGENERATION IN LYSOSOMAL STORAGE DISEASES

Monaco A.^[1], Maffia V.^[1], Sorrentino C.^[1], Sambri I.^[1], Ezhova Y.^[1], Giuliano T.^[1], Cacace V.^[1], Nusco E.^[1], De Risi M.^[1], De Leonibus E.^[1], Schrader T.^[2], Klarner F.^[2], Bitan G.^[3], Fraldi A.^[1]

^[1]TIGEM ~ Pozzuoli ~ Italy, ^[2]University of Duisburg-Essen ~ Essen ~ Germany, ^[3]University Of California, David Geffen School of Medicine ~ Los Angeles ~ United States of America

The aggregation of amyloidogenic proteins characterizes the onset of several neurodegenerative conditions. How amyloid aggregation causes neurotoxicity is not completely understood. Lysosomal storage diseases (LSDs) are metabolic disorders caused by inherited lysosomal deficiencies and characterized by lysosomal storage and autophagy dysfunction often associated with a neurodegenerative course. Here we found that several amyloid proteins, including α -synuclein, PrP, Tau and amyloid β -protein progressively build up in the brain of a mouse model of mucopolysaccharidosis (MPS) type IIIA, one of the most common and severe types of LSDs. A major fraction of the amyloid deposit forms in perikaryal-localized lysosomes affecting lysosomal distribution and, therefore impairing autophagosome-lysosome encountering and autophagosome clearance. Treating MPS-IIIa mice with CLR01, a “molecular tweezer” that acts as a broad-spectrum inhibitor of self-assembly of multiple amyloidogenic proteins, restored lysosomal-autophagic flux and significantly ameliorated neuropathological signs. Together, these data provide a new neuropathogenic link between amyloid deposition and autophagy-lysosomal pathway and also identify CLR01 as a potent drug candidate for the treatment of MPS-IIIa and likely of other LSDs.

L'aggregazione amiloide lisosomiale danneggia l'autofagia risultando un possibile target per il trattamento terapeutico della neurodegenerazione nelle malattie da accumulo lisosomiale.

L'aggregazione di proteine amiloidogeniche determina l'insorgenza di diverse condizioni neurodegenerative. In che modo l'aggregazione amiloide causa neurotossicità però non risulta completamente compreso. Le malattie da accumulo lisosomiale (LSDs) sono patologie metaboliche causate da deficienza lisosomiale ereditaria, caratterizzate da accumulo lisosomiale e disfunzione autofagica, con forte coinvolgimento nella patologia del sistema nervoso centrale. In questo studio abbiamo dimostrato che diverse proteine amiloidogeniche come l' α -sinucleina, la proteina prionica, Tau e il peptide β -amiloide accumulano progressivamente nel cervello del topo modello della mucopolisaccaridosi (MPS) di tipo III-A, una delle forme più comuni e severe di LSDs. La maggior parte degli accumuli amiloidi si formano nei lisosomi localizzati nel corpo cellulare dei neuroni alterando la distribuzione dei lisosomi e di conseguenza l'incontro tra questi ultimi e gli autofagosomi impedendo di conseguenza la degradazione delle vescicole autofagiche. Trattando topi modello della MPS-IIIa con CLR01, una “pinzetta molecolare”, che agisce come inibitore ad ampio spettro dell'aggregazione di proteine amiloidogeniche abbiamo migliorato la funzionalità autofagica determinando un miglioramento dei sintomi della neuropatologia.

Complessivamente questi dati dimostrano una connessione neuropatologica tra gli aggregati amiloidi e il flusso autofagico identificando quindi la molecola CLR01 come un potente candidato per il trattamento terapeutico della MPS-IIIa e probabilmente per altre LSDs.

Nessuna

Mucopolisaccaridosi tipo IIIA

Coordinator: Alessandro Fraldi

Duration (N. Years): 5

Starting year: 2016

Telethon Project (nr):

TIGEM

Disease Name:

Mucopolysaccharidosis Type IIIA

Keywords:

Neurodegenerative Disorder, Amyloid, Autophagy