

Poster P.11.85

OXIDATIVE LIPIDOMICS IN BARTH SYNDROME

Lobasso S., Lopalco P., Corcelli A.*

UNIVERSITY OF BARI ALDO MORO ~ BARI ~ Italy

Mutations in the tafazzin gene cause Barth syndrome, a disease presenting cardiomyopathy, skeletal muscle weakness, fatigue, neutropenia, and abnormal growth. Excess of reactive oxygen (ROS) species has been detected in tafazzin defective cardiomyocytes and it is considered among the main factors responsible for impaired sarcomere function in Barth syndrome (Wang et al., Nature Medicine 2014). Although cardiolipin is considered the primary site of ROS attack in mitochondria, direct evidence

of the presence of oxidized cardiolipin forms in Barth syndrome is missing in the literature. In order to investigate on the possible role of oxidized cardiolipin forms in Barth syndrome, it is important to precisely

identify the chemical nature of oxidized cardiolipin forms and to study their effects on mitochondrial bioenergetic processes. In the present one-year research project, we plan to synthesize various oxidized

cardiolipin forms by using available literature protocols and to characterize the oxidized phospholipids by

MALDI-TOF/MS; preparative thin layer chromatography will be used to isolate and purify various oxidized

cardiolipin species that will be used as reference standards in lipidomic studies of Barth mitochondria.

The lipid profiles of

heart mitochondria isolated from tafazzin-knock down (TAZ KD) mouse model of Barth syndrome will be

analysed by MALDI-TOF/MS to search for oxidized cardiolipin forms; lipidomic analyses of the different

respiratory chain complexes, isolated in native form from TAZ KD heart mitochondria, will be also performed.

Tests will be made on the effect of Bendavia, a mitochondria-targeting peptide, able to promote mitochondrial

respiration and ATP production, on the level of CL and CL oxidation products. The basic findings resulting from

the proposed investigation will help in unveiling the molecular role/effects of oxidized cardiolipin forms in Barth syndrome.

FENOMENI OSSIDATIVI NELLA SINDROME DI BARTH: FOCUS SULLA CARDIOLIPINA

La sindrome di Barth (BTHS), altrimenti detta 3-metilglutaconico aciduria di Tipo 2, è una condizione rara, X-linked recessiva, metabolica e multi-sistemica, frequentemente letale, ad esordio infantile, caratterizzata da una sintomatologia eterogenea: cardiomiopatia dilatativa, miopatia scheletrica, neutropenia, ritardo della crescita, alterazione della struttura mitocondriale.

La BTHS è causata da mutazioni del gene TAZ, definito come G4.5, localizzato in posizione Xq28, e codificante per la proteina Tafazzina, un enzima che è coinvolto nel metabolismo della cardiolipina, il principale fosfolipide mitocondriale. La sindrome colpisce quasi esclusivamente i maschi, mentre le madri portatrici delle mutazioni del gene TAZ sono asintomatiche.

Poiché recenti studi hanno dimostrato che nella sindrome di Barth si producono elevati livelli delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) che danno luogo a diversi fenomeni ossidativi associati alla patologia, in questo studio ci proponiamo di esaminare in che modo i ROS modificano la cardiolipina e di individuare specificatamente le specie ossidate della cardiolipina presenti nel modello animale BTHS.

I livelli di cardiolipina e delle specie ossidate nei mitocondri isolati dal cuore del modello animale BTHS verranno determinate mediante spettrometria di massa MALDI-TOF/MS. Per la precisa identificazione delle specie ossidate, si farà riferimento a standard di prodotti ossidati della cardiolipina, che verranno sintetizzati, isolati e purificati nel nostro laboratorio.

Nel nostro sistema sperimentale verranno inoltre studiati gli effetti del bendavia, una nuova molecola ad azione mitocondriale, che lega la cardiolipina con alta specificità. Il bendavia viene attualmente utilizzato in vari trial clinici e sembra essere in grado di alleviare l'affaticamento muscolare nei pazienti BTHS sulla base di risultati preliminari. Ci proponiamo quindi di valutare per la prima volta gli effetti del bendavia nei fenomeni ossidativi della cardiolipina nei cardiomiociti BTHS.

Una migliore comprensione dell'impatto dei fenomeni ossidativi nella fisiopatologia della Sindrome di Barth può contribuire allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici e cura della malattia.

Acehan D., Vaz F., Hotkooper RH., James J., Moore V., Tokunaga C., Kulik W., Wansapura J., Toth M.J., Strauss A. et al. (2011) Cardiac and skeletal muscle defects in a mouse model of human Barth syndrome, *J. Biol. Chem.* 286, 899-908.

Angelini, R., Lobasso, S., Gorgoglione, R., Bowron, A., Steward, C.G., Corcelli, A. (2015) Cardiolipin fingerprinting of leukocytes by MALDI-TOF/MS as a screening tool for Barth syndrome *J. Lipid Res.* 56 (9):1787-1794.

Barth, P.G., Scholte, H.R., Berden, J.A., Van der Klei-Van Moorsel, J.M., Luyt-Houwen, I.E., Van 't Veer-Korthof, E.T., Van der Harten, J.J., and Sobotka-Plojhar, M.A. (1983) An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J. Neurol Sci.* 62: 327-355.

Clarke, S.L Bowron, A., Gonzalez, I.L., Groves, S.J., Newbury-Ecob, R., Clayton, N., Martin, R.P., Tsai- Goodman, B., Garratt, V., Ashworth, M., Bowen, V.M., McCurdy, K.R., Damin, M.K., Spencer, C.T., Toth, M.J., Kelley, R.I., and Steward, C.G. (2013) Barth syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 8: 23

Eaton, P, Li, JM, Hearse, DJ, Shattock, MJ. (1999) Formation of 4-hydroxy-2-nonenal-modified proteins in ischemic rat heart. *Am J Physiol.* 276(3 Pt 2):H935-43.

Phoon CK, Acehan D, Schlame M, Stokes DL, Edelman-Novemsky I, Yu D, Xu Y, Viswanathan N, Ren M. (2012) Tafazzin Knockdown in mice leads to a developmental cardiomyopathy with early diastolic dysfunction preceding myocardial noncompaction. *J Am Heart Assoc.* 1(2). pii: jah3-e000455.

Schlame, M., and Ren, M. (2006) Barth syndrome, a human disorder of cardiolipin metabolism. *FEBS Lett.* 580: 5450-5455

Soustek MS; Falk DJ; Mah CS; Toth MJ; Schlame M; Lewin AS; Byrne BJ. (2011). Characterization of a transgenic short hairpin RNA-induced murine model of Tafazzin deficiency. *Hum Gene Ther* 22(7):865-7

Szeto HH. (2014) First-in-class cardiolipin-protective compound as a therapeutic agent to restore mitochondrial bioenergetics. *Br J Pharmacol.* 171(8):2029-50.

Wang, G, McCain, ML, Yang, L, He, A, Pasqualini, FS, Agarwal, A, Yuan, H, Jiang, D, Zhang, D, Zangi, L, Geva, J, Roberts, AE, Ma, Q, Ding, J, Chen, J, Wang, DZ, Li, K, Wang, J, Wanders, RJ, Kulik, W, Vaz, FM, Laflamme, MA, Murry, CE, Chien, KR, Kelley, RI, Church, GM, Parker, KK, Pu, WT. (2014) Modeling the mitochondrial cardiomyopathy of Barth syndrome with induced pluripotent stem cell and heart-on-chip technologies. *Nat Med.* 20(6):616-23.

Sindrome di Barth

Coordinator: Angela Corcelli

Duration (N. Years): 1

Starting year: 2019

Telethon Project (nr):

GGP19091

Disease Name:

Barth Syndrome

Keywords:

BARTH SYNDROME, CARDIOLIPIN, MITOCHONDRIA