

Poster P.11.91

EXPLOITING A BACTERIAL REDOX CYCLER AGAINST MITOCHONDRIAL DISEASE LINKED TO RESPIRATORY COMPLEX III DYSFUNCTION

Peruzzo R.^[1], Corrà S.^[1], Costa R.^[1], Brischigliaro M.^[1], Leanza L.^[1], Zeviani M.^[2], De Pittà C.^[1], Costa R.^[1], **Szabo I.*^[1]**

^[1]University of Padova ~ Padova ~ Italy, ^[2]University of Cambridge ~ Cambridge ~ United Kingdom

Mutations in mitochondrial or nuclear DNA affecting the assembly or function of respiratory chain complexes can cause mitochondrial disorders resulting in mitochondrial dysfunction and lowered ATP production (1). This pathology that still lacks efficient treatments, severely affects tissues with high energy demand. Patients with complex III deficiency display a wide range of clinical manifestations due to a reduced ubiquinol:cytochrome c oxidoreductase enzymatic activity. We identified a bacterial redox cycler that is able to accept electrons from ubiquinol and to reduce cytochrome c in vitro and thus it can provide an electron shunt pathway. While this molecule exerts toxicity due to its redox-active nature at high concentrations (at approximately hundred μM), here we show that at sub- μM concentration it can rescue respiration and increase ATP production in intact fibroblast derived from patients harboring mutations in TTC19, an assembly factor required for correct complex III function. Importantly, the beneficial effects observed in vitro were confirmed in two independent animal models with TTC19 mutations: both in *Drosophila* and in zebrafish, administration of non-toxic, low concentrations of the drug increased mitochondrial fitness and significantly rescued the observed phenotype. In summary, our results point to the possibility of exploiting redox-active compounds as small molecules with possible therapeutic benefits for complex III disease.

Titolo: Una molecola di origine batterica migliora i difetti causati da una disfunzione del complesso III della catena respiratoria presente in alcune malattie mitocondriali

Mutazioni dei geni che codificano fattori di assemblaggio del complesso III della catena respiratoria mitocondriale oppure le loro subunità causano un malfunzionamento mitocondriale e un difetto nella produzione di ATP, la moneta energetica delle cellule. Queste mutazioni sono associate alle cosiddette malattie mitocondriali, che sono tuttora incurabili e compromettono il funzionamento dei tessuti caratterizzati da un fabbisogno energetico elevato, come per esempio i neuroni. Il nostro team ha identificato una molecola di origine batterica che è in grado di ripristinare la respirazione mitocondriale e di migliorare lo stato energetico delle cellule provenienti da pazienti con mutazioni a carico di fattori di assemblaggio del complesso III. Queste osservazioni sono state confermate anche in vivo, in modelli di pesci e nel moscerino della frutta, dove la somministrazione della molecola ha in gran parte corretto i difetti causati dalla malattia.

1. Ghezzi, D.; Zeviani, M., Human diseases associated with defects in assembly of OXPHOS complexes. *Essays in biochemistry* 2018, 62 (3), 271-286.

Sindrome di Leigh, sindrome Gracile

Coordinator: Ildiko Szabo

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2019

Telethon Project (nr):

GGP19118

Disease Name:

Mitochondria Complex III Disease

Keywords:

mitochondria, complex III disease, redox-active compound