

## Poster P.16.109

### INHIBITION OF AUTOPHAGY CURTAILS VISUAL LOSS IN A MODEL OF AUTOSOMAL DOMINANT OPTIC ATROPHY

Scorrano L.\*

*University of Padua, Dept. of Biology and VIMM ~ Padova ~ Italy*

In Autosomal Dominant Optic Atrophy (ADOA) caused by mutations in the mitochondrial cristae biogenesis and fusion protein Optic Atrophy 1 (Opa1), retinal ganglion cell (RGC) dysfunction and visual loss occur by unknown mechanisms. Here we show an unexpected role for autophagosome accumulation at RGC axonal hillocks in ADOA pathogenesis. Expression of mutated Opa1 in RGCs causes heterogenous mitochondrial dysfunction and triggers AMPK- and tubulin acetylation dependent autophagosome accumulation at axonal hillocks, reducing axonal mitochondrial content. Pharmacological or genetic inhibition of this pathway restores axonal mitochondrial content and curtails apoptosis caused by mutated Opa1. In *C. elegans*, deletion of AMPK or of key autophagy genes rescues axonal mitochondrial content reduced in neurons where mitochondrial dysfunction was induced. In conditional, RGC specific Opa1-deficient mice, depletion of the essential autophagy gene Atg7 normalizes the excess autophagy and corrects the visual defects caused by Opa1 ablation. Thus, axonal hillock accumulation of autophagosomes is a conserved mechanism crucial for ADOA pathogenesis.

#### L'INIBIZIONE DELL'AUTOFAGIA BLOCCA LA PERDITA DI VISTA IN UN MODELLO DI ATROFIA OTTICA DOMINANTE

L'atrofia ottica dominante (ADOA) è una malattia genetica caratterizzata da una progressiva perdita della vista, a partire dalla prima infanzia. Questa è causata dalla morte delle cellule gangliari della retina, i neuroni che trasmettono le immagini dall'occhio al cervello. Questa morte è indolore e si verifica ad un ritmo costante nel corso degli anni, e in ultima analisi porta alla cecità. Se vogliamo generare nuovi farmaci che bloccano questa degenerazione, abbiamo bisogno di capire i processi che portano alla perdita di queste cellule. I mitocondri, la "centrale elettrica" delle cellule, non sono solo responsabili per la generazione di energia che le nostre cellule hanno bisogno per vivere, ma sono anche principali attori nelle complesse reti di segnali cellulari. Alcune proteine, chiamate dinamine, controllano la forma dei mitocondri e quando sono danneggiate causano gravi malattie. In particolare, una di queste proteine, chiamata Opa1, è mutata nell'atrofia ottica dominante. Abbiamo scoperto i segnali rilasciati dai mitocondri con Opa1 mutata, e stiamo esplorando se farmaci che interferiscono con questi segnali possono fermare la cecità ingravescente in un modello murino di ADOA. In caso di successo, il nostro progetto porterà alla fase preclinica una potenziale terapia per una malattia attualmente incurabile.

n/a

Atrofia Ottica Dominante

Coordinator: Luca Scorrano

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2019

**Telethon Project (nr):**

GGP19089

**Disease Name:**

Autosomal Dominant Optic Atrophy

**Keywords:**

mitochondria, Opa1, autophagy