

Poster P.16.113

THERAPEUTIC TARGETING OF MIR-211/EZRIN AXIS PREVENTS RETINAL DEGENERATION IN THE RHOP23H MOUSE MODEL

Intartaglia D., Giamundo G., Salierno F.G., Conte I.*

Telethon Institute of Genetics and Medicine ~ pozzuoli ~ Italy

Vision relies on the daily endocytic/autophagy-lysosomal degradation of photoreceptor outer segments (POS) within the retinal pigment epithelium (RPE). In RPE, these cellular processes are critically sensitive to light/dark conditions and alterations in lysosomal protein levels result in defects of cell clearance, contributing to eye pathogenesis. While both timing and involvement of these processes are well established, how the light controls these events is largely unknown. To gain insights in this direction, we performed loss of function studies in mouse models. We discover that miR-211 is daily regulator of lysosomal biogenesis in the RPE/retina crosstalk by targeting Ezrin, a cytoskeleton-associated protein essential for the regulation of cell homeostasis. The dysregulation of the light/dark Ezrin expression pattern caused daily impairment of both lysosomal biogenesis and degradation of POS in RPE from miR-211^{-/-} mice, which show an age-dependent accumulation of both phagolysosomes containing poorly processed POS and lipofuscin granules, accompanied by a compromised vision. Pharmacological activation of lysosomal biogenesis, through Ezrin inhibition, rescued the miR-211^{-/-} phenotype, pointing to a new lysosomal-based therapy to treat retinal degeneration.

Il targeting terapeutico dell'asse miR-211/Ezrin previene la degenerazione retinica nel modello di topo RhoP23H

La visione si basa sulla degradazione quotidiana dei segmenti esterni del fotorecettore (POS) all'interno dell'epitelio pigmentato retinico (RPE). Nella RPE, questi processi cellulari sono molto sensibili alle condizioni di luce / buio ed alterazioni dei livelli delle proteine lisosomiali provocano difetti della clearance cellulare, contribuendo alla patogenesi dell'occhio. Sia i tempi, che il coinvolgimento di questi processi sono ben noti, tuttavia come la luce controlla questi eventi è in gran parte sconosciuto. Per ottenere approfondimenti in questa direzione, abbiamo eseguito studi sulla perdita di funzioni nei modelli di topo. Abbiamo compreso che in microRNA "miR-211" è il regolatore quotidiano della biogenesi lisosomiale nel RPE e nella retina, andando a reprimere la proteina Ezrina, una molecola associata al citoscheletro della cellula essenziale per la regolazione dell'omeostasi cellulare. La perdita di regolazione dell'espressione di Ezrina durante la transizione buio/luce causa una compromissione quotidiana sia della biogenesi lisosomiale sia della degradazione dei POS. Questo induce un accumulo progressivo di prodotti metabolici e catabolici tossici per la cellula, con conseguente accumulo di lipofuscina e compromissione della visione. Abbiamo identificato un farmaco per la riattivazione della biogenesi lisosomiale che riesce a ripristinare la degradazione dei composti tossici attraverso l'inibizione della proteina Ezrin, indicando una nuova terapia per il trattamento delle degenerazioni della retina.

none

Retinite Pigmentosa (RP)

Coordinator: Ivan Conte

Telethon Project (nr):

TIGEM

Disease Name:

Retinitis Pigmentosa (RP)

Keywords:

microRNAs, Retina, autophagy