

Poster P.16.114

PIGMENT EPITHELIUM-DERIVED FACTOR (PEDF) PEPTIDES AS THERAPEUTIC AGENTS FOR INHERITED RETINAL DEGENERATION

Comitato A.*^[1], Becerra P.^[2], Marigo V.^[1]

^[1]University of Modena and Reggio Emilia ~ Modena ~ Italy, ^[2]National Institute of Health, National Eye Institute ~ Bethesda ~ United States of America

Retinitis pigmentosa (RP) is a form of retinal degeneration (RD) and a major cause for loss of vision during working age. Several genes have been associated with RP. This genetic heterogeneity has hampered the development of therapeutic interventions. Therapy development based on neuroprotection targeting common denominators activated in different forms of RD may benefit a large cohort of patients. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is a natural protein in the eye with potent retinoprotective properties and high potential to be applied in retinal degeneration therapeutics.

We have characterized the molecular pathways targeted by PEDF in murine models of RD and found that PEDF acts on PMCA calcium pumps, present at the plasma membrane of rod photoreceptors, facilitating the decrease of intracellular calcium, a key player in photoreceptor cell death (1). Reduced levels of intracellular calcium limit the activation of calpains, calcium regulated proteases, that during degeneration activate Bax and the Apoptosis Inducing Factor (AIF) as triggers of photoreceptor cell death (2).

Given that smaller molecules can be more permeable and facilitate delivery with limited side effects, likely caused by other regions of the entire molecule, we tested small peptides, derived from the neurotrophic region of PEDF, that retain binding affinity for PEDF receptor. This study identified a small peptide of 17 amino acids, with a mutation in the histidine 105 into an alanine (17mer[H105A]), with enhanced neuroprotective activity compared to PEDF (3). We have delivered the 17mer[H105A] in the retina of murine models of RP via an AAV vector, a virus recently approved for gene therapy in the eye. The neuroprotective effects of intravitreal or subretinal injections of the therapeutic virus were analyzed histologically and electrophysiologically. The promising results prompt us to focus our future studies in the identification of an appropriate delivery system for the 17mer[H105A] peptide.

Peptidi derivati da Pigment Epithelium-derived Factor (PEDF) come agenti terapeutici per la degenerazione retinica ereditaria

La retinite pigmentosa (RP) è una forma di degenerazione retinica (RD) ed è la maggior causa di perdita della vista durante l'età lavorativa. Vari geni sono stati associati a RP e questa eterogeneità genetica è stata d'ostacolo allo sviluppo di protocolli terapeutici. Lo sviluppo di approcci terapeutici basati sulla neuroprotezione che bersaglia meccanismi molecolari comuni attivati nelle diverse forme di RD può venire a vantaggio di un grande numero di pazienti. Il Pigment epithelium-derived factor (PEDF) è una proteina naturale negli occhi con potenti proprietà retinoprotettive e con buona potenzialità di essere applicato nella terapia delle degenerazioni retiniche.

Abbiamo caratterizzato i meccanismi molecolari bersagliati da PEDF nei modelli murini di RD e abbiamo scoperto che PEDF agisce sulle pompe del calcio, presenti sulla membrana plasmatica dei bastoncelli, facilitando la riduzione del calcio e delle molecole che mediano la degenerazione dei fotorecettori durante la progressione della malattia (1-2). Poiché piccole molecole possono essere più permeabili e presentare limitati effetti collaterali che possono derivare da un'intera molecola, abbiamo saggiato piccoli peptidi contenenti la regione con attività neurotrofica del PEDF. Questo studio ha identificato un piccolo peptide di 17 aminoacidi, 17mer[H105A], con aumentata attività neuroprotettiva

rispetto al PEDF (3). Abbiamo veicolato il PEDF 17mer[H105A] con un virus AAV, un tipo virale approvato per la terapia genica nell'occhio. I dati preliminari di neuroprotezione sono promettenti e ci spingono a focalizzare gli studi futuri sull'identificazione di un sistema di veicolazione del peptide 17mer[H105A] nella retina.

1. Comitato A., Subramanian P., Turchiano G., Montanari M., Becerra S.P., Marigo V. (2018) Pigment epithelium-derived factor (PEDF) hinders photoreceptor cell death by reducing intracellular calcium in the degenerating retina. *Cell Death & Disease* 9: 560.
2. Comitato A., Schirolli D., Montanari M., Marigo V. (2019) Calpain Activation Is the Major Cause of Cell Death in Photoreceptors Expressing a Rhodopsin Misfolding Mutation. *Molecular Neurobiology*
3. Kenealey J., Subramanian P., Comitato A., Bullock J, Keehan L., Polato F., Hoover D., Marigo V., Becerra S.P. (2015) Small Retinoprotective Peptides Reveal a Receptor Binding Region on Pigment Epithelium-derived Factor. *Journal of Biological Chemistry* 290:25241-25253.

Retinite Pigmentosa (RP)

Coordinator: Valeria Marigo

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2019

Telethon Project (nr):

GGP19113

Disease Name:

Retinitis Pigmentosa (RP)

Keywords:

Neuroprotection, photoreceptor, PEDF