

## Poster P.06.34

### THE AICARDI-GOUTIÈRES SYNDROME – FROM NUCLEIC ACID SENSING TO DISEASE MODELLING

Giordano A.M.S.<sup>[1]</sup>, Luciani M.<sup>[1]</sup>, Migliara A.<sup>[1]</sup>, Cairati N.<sup>[2]</sup>, Giliani S.<sup>[3]</sup>, Fazzi E.<sup>[3]</sup>, Cereda C.<sup>[4]</sup>, Orcesi S.<sup>[4]</sup>, Naldini L.<sup>[1]</sup>, Lombardo A.<sup>[1]</sup>, Gritti A.<sup>[1]</sup>, Kajaste--Rudnitski A.\*<sup>[1]</sup>

<sup>[1]</sup>SR-TIGET ~ Milano ~ Italy, <sup>[2]</sup>The International Aicardi-Goutières Syndrome Association (I.A.G.S.A) ~ Lacchiarella ~ Italy, <sup>[3]</sup>University of Brescia ~ Brescia ~ Italy, <sup>[4]</sup>C. Mondino National Neurological Institute ~ Pavia ~ Italy

Deregulation of cell intrinsic pathways of nucleic acid sensing is emerging as a potential driver of several autoinflammatory and autoimmune diseases. Among these, aberrant sensing of nucleic acids originating from the expression of endogenous retroviral elements (ERE) or accumulating DNA damage and consequent increase in type I IFN levels have been suggested to be a primary driver of pathogenesis of the Aicardi-Goutières Syndrome (AGS). AGS is a rare monogenic inflammatory encephalopathy that can be caused by mutations in any one of seven genes encoding for proteins involved in the metabolism/processing of RNA/DNA. Nevertheless, the precise molecular mechanisms triggering disease remain elusive due to the lack of viable animal models recapitulating the human neuropathology and thus far few molecular studies conducted in physiologically relevant cell types.

On these premises, we are investigating the cell intrinsic consequences of AGS mutations using induced pluripotent stem cells (iPSC), in which we have mimicked loss of AGS genes. These iPSC can then be in vitro differentiated into neural progenitors such as astrocytes and neurons. Thus far we have observed that AGS gene defects lead to aberrant activation of antiviral, inflammatory and DNA damage responses in AGS astrocytes with toxic consequences on unmodified wild-type neurons exposed to AGS astrocyte-conditioned media. Together, these results provide a first temporal indication on the emergence of endogenous triggers leading to AGS phenotypes along the neuronal differentiation in vitro and an experimental framework to dissect the distinct cellular and molecular events underlying AGS neuropathology. On-going efforts aim to confirm these alterations in patient iPSC-derived neural progenitors with the ultimate goal of identifying druggable molecular triggers of AGS.

### IL SINDROME DI AICARDI-GOUTIÈRES – DAL RICONOSCIMENTO DEGLI ACIDI NUCLEICI AD UN MODELLO DI MALATTIA

Tra i fattori eziologici dei processi autoinfiammatori e delle patologie autoimmuni sta recentemente emergendo la deregolazione del sistema cellulare di riconoscimento degli acidi nucleici. In particolare, la maggiore espressione trascrizionale degli elementi retrovirali endogeni (ERE) o l'accumulo di danno al DNA con la conseguente crescita dei livelli di Inteferone di Tipo I sono stati proposti come cause originarie della patogenesi della sindrome di Aicardi-Goutières (SAG). SAG è un'encefalopatia infiammatoria che può essere causata da mutazioni su sette geni codificanti per proteine coinvolte nel riconoscimento e nel metabolismo degli acidi nucleici. Ad oggi il meccanismo molecolare alla base della patologia rimane ancora incerto a causa della mancanza di modelli animali e cellulari che siano in grado di ricapitolare in vivo e in vitro l'aspetto neurologico di questa sindrome.

Su queste premesse, stiamo studiando l'effetto molecolare delle mutazioni in alcuni dei geni causativi della SAG tramite approcci sperimentali che mimano i difetti genetici nel contesto di cellule staminali pluripotenti (iPSC). Questi iPSC possono successivamente essere differenziati in varie popolazioni cellulari del sistema nervoso centrale, come astrociti e neuroni. Finora, i nostri studi hanno rivelato l'insorgenza di una attivazione anormale di risposte antivirali, pro-infiammatorie e di danno al DNA in

astrociti difettosi per geni SAG, con effetti tossici su cellule neuronali sani. Le alterazioni così identificate e le loro conseguenze funzionali saranno validate in progenitori neurali derivati da iPSC da pazienti SAG. Nel complesso, questo progetto esplorativo vuole investigare, in tipi cellulari fisiologicamente rilevanti, le cause molecolari alla base della sindrome di Aicardi-Goutières. L'identificazione di nuovi potenziali target e di parametri funzionali che possano essere monitorati nei pazienti getterà le basi per lo sviluppo di strategie terapeutiche.

-

Sindrome di Aicardi-Goutières

Coordinator: Anna Kajaste-Rudnitski

Duration (N. Years): 5

Starting year: 2016

**Telethon Project (nr):**

TGT16D03

**Disease Name:**

Aicardi-Goutières Syndrome

**Keywords:**

Aicardi-Goutières Syndrome, iPSC-derived neural progenitors, Innate immunity and inflammation