

Poster P.11.96

NOVEL THERAPIES FOR UREA CYCLE DISORDERS.

Soria L.^[1], De Angelis A.^[1], Paris P.^[2], Cuomo P.^[2], Motta A.^[2], Perocheau D.^[3], Orford M.^[3], Eaton S.^[3], Waddington S.^[5], Makris G.^[4], Baruteau J.^[3], Haeblerle J.^[4], **Brunetti-Pierri N.*^[1]**

^[1]Telethon Institute of Genetics and Medicine ~ Pozzuoli ~ Italy, ^[2]Institute of Biomolecular Chemistry, National Research Council ~ Pozzuoli ~ Italy, ^[3]Great Ormond Street Institute of Child Health, University College London ~ London ~ United Kingdom, ^[4]Division of Metabolism, University Children's Hospital Zurich and Children's Research Center ~ Zurich ~ Switzerland, ^[5]Institute of Women's Health, University College London ~ London ~ United Kingdom

Urea cycle disorders (UCD) result from defects in the metabolism of waste nitrogen from the breakdown of proteins and other nitrogen-containing molecules. Deficiencies of urea cycle enzymes result in life-threatening hyperammonemia. Infants with severe UCD are normal at birth but rapidly develop neurologic symptoms leading to death if left untreated. Despite current available treatments, UCD and hyperammonemia remains a highly challenging condition that holds high risks of mortality and irreversible damage. More effective therapies for UCD are highly needed. Recently, we found that hepatic autophagy is activated by ammonia in vivo and serves as an important mechanism for ureagenesis and ammonia detoxification (Soria et al. PNAS 2019). In the present study, we investigated the efficacy of Tat-Beclin-1 (TB-1), a cell penetrating autophagy inducing peptide, in two mouse models of the two most common UCD, namely ornithine transcarbamylase deficiency (OTCD) and argininosuccinate lyase deficiency (ASLD). Following treatments, we observed amelioration in survival, growth, and reduction in orotic acid and argininosuccinate which are the biochemical hallmarks of OTCD and ASLD, respectively. Importantly, we also detected increased ureagenesis by stable isotope study in both disease models following treatments with TB-1. In summary, these data confirm a key role of autophagy in nitrogen homeostasis and the efficacy of autophagy enhancer molecules for therapy of the two most common UCD.

I disordini del ciclo dell'urea (UCD) sono causati da difetti nel metabolismo dell'azoto derivante dalla degradazione delle proteine e di altri composti azotati. La deficienza di ciascuno degli enzimi del ciclo dell'urea provoca iperammonemia, una condizione potenzialmente letale. I bambini con UCD sono in genere normali alla nascita ma sviluppano rapidamente sintomi neurologici che portano alla morte se non trattati. Nonostante gli attuali trattamenti disponibili, UCD e iperammonemia restano condizioni mediche molto difficili da trattare con rischi elevati di mortalità e danni cerebrali irreversibili. E' pertanto necessario sviluppare terapie più efficaci per i UCD. Recentemente, abbiamo scoperto che l'autofagia epatica è attivata dall'ammonio in vivo e svolge un'importante funzione di supporto per la produzione di urea che permette la detossificazione dell'ammonio (Soria et al. PNAS 2019). In questo studio, abbiamo studiato l'efficacia del peptide Tat-Beclin-1 (TB-1) che penetra nelle cellule e stimola l'autofagia, nei modelli murini dei due più comuni UCD, ovvero il deficit di ornitina transcarbamilasi (OTCD) e il deficit di argininosuccinico liasi (ASLD). Il trattamento con questo peptide ha portato un miglioramento della sopravvivenza e la riduzione dell'acido orotico o dell'argininosuccinato, che sono rispettivamente i principali marcatori biochimici dell'OTCD e dell'ASLD. Inoltre, mediante studi con isotopi stabili, abbiamo osservato che il trattamento con TB-1 risulta in un aumento dell'ureagenesi in entrambi i modelli di malattia. In sintesi, questi dati preclinici confermano un ruolo chiave dell'autofagia nell'omeostasi dell'ammonio e confermano l'efficacia di farmaci che stimolano l'autofagia per la terapia dei due più comuni UCD.

1. Soria LR, Mew NA, Brunetti-Pierri N. Progress and challenges in development of new therapies for urea cycle disorders. *Hum Mol Genet*. 2019 Jun 22.
2. Soria LR, Brunetti-Pierri N. Ammonia and autophagy: An emerging relationship with implications for disorders with hyperammonemia. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Jan 22.
3. Soria LR, Brunetti-Pierri N. Targeting autophagy for therapy of hyperammonemia. *Autophagy*. 2018;14(7):1273-1275.
4. Soria LR, Allegri G, Melck D, Pastore N, Annunziata P, Paris D, Polishchuk E, Nusco E, Thöny B, Motta A, Häberle J, Ballabio A, Brunetti-Pierri N. Enhancement of hepatic autophagy increases ureagenesis and protects against hyperammonemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Jan 9;115(2):391-396.

Difetti del ciclo dell'urea

Coordinator: Nicola Brunetti-Pierri

Duration (N. Years): 5

Starting year: 2017

Telethon Project (nr):

TIGEM

Disease Name:

Urea Cycle Disorders

Keywords:

urea cycle disorders, autophagy, ureagenesis