

## Poster P.21.144

### DECODING AND TARGETING THE MTORC1-TFEB AXIS IN GENETIC DISEASES

Di Malta C., Napolitano G., Esposito A., Benedetti V., Zampelli A., Matarese M., Vilardo C., Ballabio A.\*

*TIGEM-TELETHON ~ POZZUOLI (NA) ~ Italy*

Transcription factor EB (TFEB), as well as the other members of the MiT-TFE family of transcription factors, are master regulators of cellular catabolic pathways, including autophagy and lysosomal biogenesis. Induction of TFEB activity has been successfully used as a therapeutic strategy in several disease models characterized by autophagy/lysosomal dysfunction or by accumulation of toxic aggregates, including lysosomal storage disorders and neurodegenerative diseases. However, chronic TFEB activity has been associated to carcinogenesis, suggesting that a tight control of TFEB activity is required for its use as therapeutic tool.

The subcellular localization and activity of TFEB are controlled by its phosphorylation status, which is mainly modulated by mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1), a key kinase complex that plays a crucial role in the adaptation of cell metabolism to environmental cues: in the presence of nutrients, mTOR phosphorylates TFEB on specific serine residues, which keeps TFEB cytosolic and inactive. Upon starvation, mTOR inactivation and the concomitant activation of the phosphatase calcineurin induce TFEB de-phosphorylation and activation of its target genes. Recent data obtained in our laboratory revealed that mTOR-mediated phosphorylation of MiT-TFE factors is highly dependent on the activity of RagGTPases, crucial modulators of mTORC1, and on their physical interaction with MiT-TFE proteins. Notably, de-regulation of this pathway leads to chronic TFEB activity and is implicated in the pathogenesis of human genetic diseases, such as the Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome, in which affected individuals are at risk of developing benign cutaneous fibrofolliculomas, bilateral pulmonary cysts, spontaneous pneumothoraces and kidney cancer. Our study identifies the mTORC1-TFEB axis as a key therapeutic target for this disorder. Thus, the discovery of new drugs able to either induce or inhibit this pathway would be extremely valuable as an alternative therapeutic approach for different types of disorders, including neurodegenerative diseases and LSDs or BHD syndrome and cancer, respectively.

#### Decodifica e targeting dell'asse mTORC1-TFEB nelle malattie genetiche

Il fattore di trascrizione EB (TFEB), così come gli altri membri della famiglia di fattori di trascrizione MiT-TFE, sono i regolatori principali delle vie cataboliche cellulari, tra cui l'autofagia e la biogenesi lisosomiale. L'induzione dell'attività di TFEB è stata utilizzata con successo come strategia terapeutica in diversi modelli patologici caratterizzati da disfunzione autofagica / lisosomiale o dall'accumulo di aggregati tossici, inclusi disturbi da accumulo lisosomiale e malattie neurodegenerative. Tuttavia, l'attività cronica del TFEB è stata associata alla carcinogenesi, suggerendo che per il suo uso come strumento terapeutico è necessario un rigoroso controllo della stessa.

La localizzazione subcellulare e l'attività di TFEB sono controllate dal suo stato di fosforilazione, che è modulato principalmente dal complesso chinasi sensibile alla rapamicina (mTORC1), un complesso proteico che svolge un ruolo cruciale nell'adattamento del metabolismo cellulare ai segnali ambientali: in presenza di nutrienti, mTOR fosforila TFEB su specifici residui di serina, che mantengono il TFEB citosolico e inattivo. In caso di carenza di nutrienti, l'inattivazione di mTOR e l'attivazione concomitante della fosfatasi calcineurina inducono la defosforilazione di TFEB e l'attivazione dei suoi geni bersaglio. Dati recenti ottenuti nel nostro laboratorio hanno rivelato che la fosforilazione mediata da mTOR dei fattori MiT-TFE è fortemente dipendente dall'attività di RagGTPasi, modulatori cruciali di mTORC1 e

dalla loro interazione fisica con le proteine MiT-TFE. In particolare, la deregolazione di questo asse porta all'attività cronica di TFEB ed è implicata nella patogenesi delle malattie genetiche umane, come la sindrome di Birt-Hogg-Dubé (BHD), in cui le persone colpite sono a rischio di sviluppare fibrofollicolomi cutanei benigni, cisti polmonari bilaterali, pneumotorace spontaneo e carcinoma renale. Il nostro studio identifica l'asse mTORC1-TFEB come obiettivo terapeutico chiave per questo disturbo. Pertanto, la scoperta di nuovi farmaci in grado di indurre o inibire questo percorso sarebbe estremamente preziosa come approccio terapeutico alternativo per diversi tipi di malattie genetiche, tra cui malattie neurodegenerative e LSD o sindrome di BHD e cancro.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30120233>

mTOR-dependent phosphorylation controls TFEB nuclear export.

Napolitano G, Esposito A, Choi H, Matarese M, Benedetti V, Di Malta C, Monfregola J, Medina DL, Lippincott-Schwartz J, Ballabio A. *Nat Commun.* 2018 Aug 17;9(1):3312. doi: 10.1038/s41467-018-05862-6. PMID:30120233

Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome.

Schmidt LS, Linehan WM.

*Nat Rev Urol.* 2015 Oct;12(10):558-69. doi: 10.1038/nrurol.2015.206. Epub 2015 Sep 1. Review.

PMID:26334087

Malattie Genetiche, Sindrome di Birt-Hogg-Dubè (BHD)

Coordinator: Andrea Ballabio

Starting year: 2016

**Telethon Project (nr):**

TIGEM

**Disease Name:**

Genetic Diseases, Birt-Hogg-Dubé (BHD) Syndrome

**Keywords:**

TFEB, mTORC1, genetic diseases