

Poster P.24.151

IDENTIFICATION OF CORRECTORS OF LOWE SYNDROME

Staiano L.^[1], Morra V.^[1], Vicinanza M.^[1], Medina Sanabria D.L.^[1], Santoro M.^[1], Di Tullio G.^[1], Nusco E.^[1], Nussbaum R.^[2], Devuyst O.^[3], De Matteis M.A.^{*[4]}

^[1]TIGEM ~ POZZUOLI (NA) ~ Italy, ^[2]INVITAE ~ SAN FRANCISCO, CA ~ United States of America, ^[3]UNIVERSITY OF ZURICH ~ ZURICH ~ Switzerland, ^[4]~ NAPOLI ~ Italy

Lowe Syndrome is a rare X-linked genetic disease (1:500,000 newborn males) caused by mutations in OCRL1, the gene encoding a phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 5-phosphatase. Lowe Syndrome patients present congenital cataracts, central hypotonia, intellectual disabilities and renal Fanconi syndrome (loss of salts and low molecular weight proteins with the urine). OCRL associates with early endocytic and endolysosomal compartments and with the Golgi complex. By regulating the local levels of PI(4,5)P2 OCRL controls endocytic trafficking of different receptors (M6PR, TfR and LRP2), early phagocytic steps, cytokinesis, primary cilium formation, and autophagy.

Among the endocytic trafficking defects arising from the lack of OCRL we exploited the trafficking jam at the level of early endosomes that de-localizes MPR from the Golgi complex to the peripheral early endosomes and impairs the internalization of megalin/LRP2 ligands.

We set up a high content screening (HCS), using the Library of Pharmacologically Active Compounds, which includes many FDA approved drugs, looking for correctors of phenotypes induced by OCRL depletion.

59 out of the initial 1280 compounds rescued the phenotypes and were further validated in cells isolated from Lowe syndrome patients. The best 6 compounds are currently under further evaluation in a mouse model of Lowe Syndrome.

IDENTIFICAZIONE DI CORRETTORI DELLA SINDROME DI LOWE

La sindrome di Lowe è una rara malattia genetica legata all'X (1: 500.000 neonati maschi) causata da mutazioni nell'OCRL1, il gene che codifica per la fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato 5-fosfatasi. I pazienti con sindrome di Lowe presentano cataratta congenita, ipotonia centrale, disabilità intellettive e sindrome renale di Fanconi (perdita di sali e proteine a basso peso molecolare con l'urina). OCRL si associa ai primi compartimenti endocitici ed endolisosomiali e al complesso del Golgi. Regolando i livelli locali di PI (4,5) P2 OCRL controlla il traffico endocitico di diversi recettori (M6PR, TfR e LRP2), fasi fagocitiche precoci, citochinesi, formazione del ciglio primario e autofagia.

Tra i difetti del traffico endocitico derivanti dalla mancanza di OCRL abbiamo evidenziato ingorghi di traffico a livello degli endosomi precoci che delocalizzano MPR dal complesso Golgi ai primi endosomi periferici e compromettono l'internalizzazione dei ligandi megalin / LRP2.

Abbiamo effettuato saggi di high content screening (HCS), utilizzando una library di composti farmacologicamente attivi, che include molti farmaci approvati dalla FDA, alla ricerca di correttori dei fenotipi indotti dalla deplezione di OCRL.

59 dei 1280 composti iniziali hanno dimostrato di avere un effetto sul fenotipo e sono stati ulteriormente validati in cellule isolate da pazienti con sindrome di Lowe. I migliori 6 composti sono attualmente sotto ulteriore valutazione in un modello murino di Sindrome di Lowe.

OCRL deficiency impairs endolysosomal function in a humanized mouse model for Lowe syndrome and Dent disease.

Festa BP, Berquez M, Gassama A, Amrein I, Ismail HM, Samardzija M, Staiano L, Luciani A, Grimm C, Nussbaum RL, De Matteis MA, Dorchies OM, Scapozza L, Wolfer DP, Devuyst O.

Hum Mol Genet. 2019 Jun 15;28(12):1931-1946. doi: 10.1093/hmg/ddy449.

PMID: 30590522 Free PMC Article

Sindrome di Lowe

Coordinator: Maria Antonietta De Matteis

Starting year: 2016

Telethon Project (nr):

TIGEM

Disease Name:

Lowe Syndrome

Keywords:

LOWE SYNDROME, OCRL1, OCRL DEPLETION