

## **SLC2A1 gene induction to treat Glut1 deficiency (Umrao R. Monani, PhD)**

### **Abstract**

Glut1 deficiency syndrome (Glut1 DS) results from low Glucose Transporter-1 protein owing to haploinsufficiency of the *SLC2A1* (Glut1 gene). The nature of the disease is such that most patients retain one intact copy of the gene. Induction of this copy to compensate for mutations in the other allele is therefore an intuitively appealing means of raising Glut1 levels for therapeutic purposes. Such induction may be accomplished using small molecules. Alternatively, Glut1 levels may also be raised by modulating the levels of regulatory elements. We and others have identified a novel regulatory non-coding RNA that concordantly regulates Glut1. Expressing the RNA in transgenic mice raises Glut1 expression and mitigates disease in a model of Glut1 deficiency. Yet, the increase in Glut1 does not trigger supraphysiological levels of the protein, which can result in adverse effects and constitute a risk factor for cancers. To extend the transgenic studies and develop a practical way of delivering the non-coding RNA to the Glut1 DS model, AAV vectors are being tested as delivery vehicles. Initial data suggests that the administering the RNA in such vectors prevents onset of disease in a mouse model of Glut1 DS. These results and investigations of an optimal AAV serotype for delivery will be discussed in the presentation.

## **SLC2A1-Geninduktion zur Behandlung von Glut1-Mangel (Umrao R. Monani, PhD)**

### **Zusammenfassung**

Der Glut1-Defekt (Glut1DS) entsteht durch einen Mangel an Glukose-Transporter-1-Protein aufgrund einer Haploinsuffizienz des *SLC2A1* -Gens. Somit behalten die meisten Patienten eine intakte Kopie des Gens. Die Induktion dieser Kopie, um die Mutationen im anderen Allel zu kompensieren, ist daher ein folgerichtiger Ansatz zur Erhöhung der Glut1-Konzentration Therapie des Glut1-Defektes. Eine solche Induktion kann mit kleinen Molekülen erreicht werden. Alternativ kann der Glut1-Spiegel auch durch die Modulation von regulatorischen Elementen erhöht werden. Wir und andere haben eine neuartige regulatorische, nicht-kodierende RNA identifiziert, die den Glut1-Spiegel übereinstimmend reguliert. Die Expression der RNA in transgenen Mäusen erhöht die Glut1-Expression und mildert die Krankheit in einem Modell des Glut1-Mangels. Die Erhöhung der Glut1-Expression führt erfreulicherweise nicht zu einer Über-Expression des Glut1-Proteins, was nachteilige Auswirkungen haben und einen Risikofaktor für Krebserkrankungen darstellen kann. Um die transgenen Studien zu erweitern und eine praktische Methode zur Verabreichung der nicht-kodierenden RNA an das Glut1DS-Modell zu entwickeln, werden AAV-Vektoren als Vehikel getestet. Erste Daten deuten darauf hin, dass die Verabreichung der RNA in solchen Vektoren den Ausbruch der Krankheit in einem Mausmodell von Glut1DS verhindert. Diese Ergebnisse und die Untersuchung eines optimalen AAV-Stereotyps für die Verabreichung werden in dem Vortrag erörtert.

## **Titolo della presentazione**

Induzione del gene SLC2A1 per trattare la carenza di Glut1.

### **Abstract**

La sindrome da carenza di Glut1 (Glut1 DS) deriva da un basso livello di proteina Glucose Transporter-1 dovuto all'aploinsufficienza del gene SLC2A1 (Glut1). La natura della malattia è tale che la maggior parte dei pazienti conserva una copia intatta del gene. L'induzione di questa copia per compensare le mutazioni nell'altro allele è quindi un mezzo intuitivamente interessante per aumentare i livelli di Glut1 a scopo terapeutico. Tale induzione può essere ottenuta utilizzando piccole molecole. In alternativa, i livelli di Glut1 possono essere aumentati anche modulando i livelli degli elementi regolatori. Noi e altri abbiamo identificato un nuovo RNA non codificante regolatore che regola concordemente Glut1. L'espressione dell'RNA in topi transgenici aumenta l'espressione di Glut1 e attenua la malattia in un modello di carenza di Glut1. Tuttavia, l'aumento di Glut1 non innesca livelli sovralfisiologici della proteina, che possono provocare effetti negativi e costituire un fattore di rischio per i tumori. Per estendere gli studi transgenici e sviluppare un modo pratico di somministrare l'RNA non codificante al modello Glut1 DS, si stanno testando vettori AAV come veicoli di somministrazione. I dati iniziali suggeriscono che la somministrazione dell'RNA in tali vettori previene l'insorgenza della malattia in un modello murino di Glut1 DS. Questi risultati e la ricerca di un sierotipo AAV ottimale per la somministrazione saranno discussi nella presentazione.