

Meccanismo molecolare alla base della compromissione del processo di autofagia a livello epatico nella glicogenosi di tipo Ib

(Molecular mechanism underlying impaired hepatic autophagy in glycogen storage disease type Ib)

Gautam W, Zhang L, Lee C, Arnaoutova I, DarChen H, Resaz R, Eva A, Mansfield BC and Chou JY.

Human Molecular Genetics, 2023, Vol. 32, 2, 262–275

La malattia da accumulo di glicogeno di tipo Ib (GSD-Ib) è causata da una mutazione che esita nel deficit del trasportatore del glucosio-6 fosfato (G6PT). G6PT trasloca il glucosio-6 fosfato dal citoplasma nel lume del reticolo endoplasmatico, dove il glucosio-6 fosfato intraluminale viene idrolizzato in glucosio dall'enzima glucosio-6-fosfatasi- α (G6Pase- α). Clinicamente, i pazienti con GSD-Ib presentano un'omeostasi glicemica compromessa e un rischio a lungo termine di sviluppare adenoma/carcinoma epatocellulare (HCA/HCC).

In questo studio, gli autori mostrano come il deficit di G6PT, alla base della GSD-Ib, sia associato ad una compromissione del processo di autofagia epatica, attraverso la ridotta espressione di molti componenti della rete autofagica come la ridotta formazione di autofagosomi ed il ridotto flusso di autofagia. Un arresto del processo autofagico contribuisce all'epatocarcinogenesi.

Gli autori mostrano come l'autofagia sia regolata positivamente dalla sirtuina 1 (SIRT1), dalla chinasi del fegato B-1 (LKB1), dalla protein chinasi attivata da AMP (AMPK), dai membri della famiglia del fattore di trascrizione Fork head boxO (FoxO) e regolata negativamente dalla protein chinasi mTOR.

In condizione di carenza di G6PT c'è una ridotta espressione di SIRT1, FoxO3a, LKB1, AMPK con compromissione della segnalazione di SIRT1 e AMPK.

Gli autori sottolineano che la sovraespressione epatica di SIRT1 o LKB1 è in grado di correggere il deficit nell'autofagia, migliorare la segnalazione di SIRT1 e AMPK e aumentare i livelli epatici di SIRT1, FoxO3a, LKB1 e AMPK, dimostrando che la sottoregolazione della segnalazione di SIRT1/FoxO3a e LKB1/AMPK è alla base del deficit di autofagia epatica nella GSD- Ib.

Il lavoro presentato suggerisce che potrebbe essere utile studiare modi per manipolare i livelli di SIRT1 e LKB1/AMPK, magari utilizzando approcci terapeutici a piccole molecole che stimolino SIRT1 e/o AMPK per ridurre al minimo i rischi a lungo termine associati a GSD-1b. In sintesi, gli autori hanno dimostrato che una carenza di G6PT porta a un'autofagia epatica difettosa che può contribuire all'epatocarcinogenesi. Inoltre, hanno dimostrato che la downregulation della segnalazione SIRT1/FoxO3a e LKB1/AMPK è alla base del deficit di autofagia epatica in GSD-1b.