

Deficit di IGF-1 e della sua via di trasmissione del segnale nei disordini congeniti della N-glicosilazione

Giosuè Annibalini¹, Laura Di Patria¹, Amelia Morrone^{2,3}, Lorenzo Ferri², Roberta Saltarelli¹, Luca Galluzzi¹, Aurora Diotalle¹, Matteo Bocconcelli¹, Maria Alice Donati^{2,3}, Rita Barone⁴, Renzo Guerrini^{2,3}, Jaak Jaeken⁵, Vilberto Stocchi⁶, and Elena Barbieri^{1,7}

Background

La N-glicosilazione è fondamentale per il corretto processamento del pro-ormone del fattore di crescita insulino-simile 1 (proIGF-1Ea) e funzionamento del suo recettore (IGF-1R).

Scopo

Caratterizzare il livello di N-glicosilazione del proIGF-1Ea, l'efficienza di secrezione di IGF-1 e di attivazione della via dell'IGF-1R su fibroblasti primari da pazienti affetti da disordini congeniti della glicosilazione (CDG): PMM2-CDG (n=7), ALG3-CDG (n=2), ALG8-CDG (n=1), GMPPB-CDG (n=1).

Risultati

FIGURA 1. I fibroblasti ALG3-CDG, ALG8-CDG, GMPPB-CDG e alcuni PMM2-CDG mostrano una ipoglicosilazione del proIGF-1Ea (A) associata a ridotta secrezione di IGF-1 rispetto ai controlli (B).

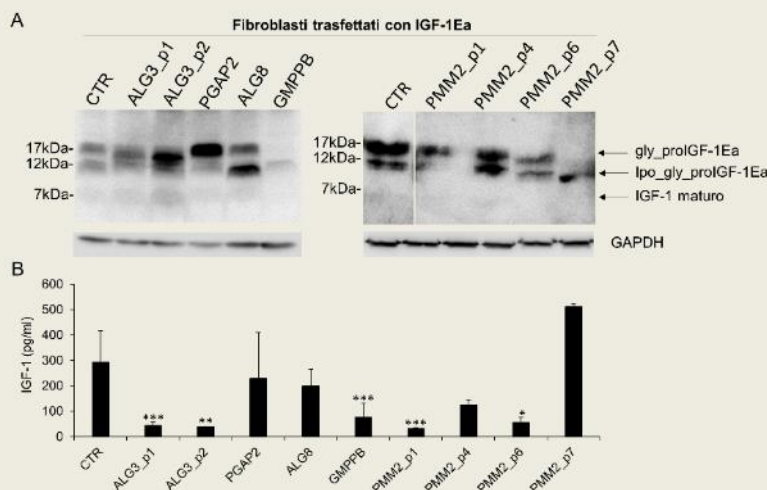


TABELLA 1. Alcuni dei pazienti da cui derivavano i fibroblasti analizzati in questo studio hanno bassi livelli sierici di IGF-1.

Paziente	Età (anni)	Concentrazione sierica IGF-1 (ng/mL)	Range di normalità (ng/mL)
ALG3-CDG	9	52 ↓	95-312
ALG8-CDG	10	80 ↓	95-460
PGAP2-CDG	5	116	47-231
PMM2_p2-CDG	37	64 ↓	99-238
PMM2_p4-CDG	29	80 ↓	99-238
PMM2_p1-CDG	44	101	82-214
PMM2_p7-CDG	17	361	119-395

Conclusioni

Abbiamo dimostrato per la prima volta un deficit del sistema IGF-1/IGF-1R nei fibroblasti CDG, legato allo stato di ipoglicosilazione tipico della malattia stessa. Saranno necessari ulteriori studi per valutare le conseguenze cliniche della ridotta disponibilità sistemica e capacità di azione locale/tissutale di IGF-1 nei pazienti affetti da CDG.

FIGURA 2. Nei fibroblasti CDG si osservava una riduzione dei livelli d'espressione (A) e d'attivazione di IGF-1R con conseguente deficit di segnalazione di MAP chinasi ERK1/2 (B).

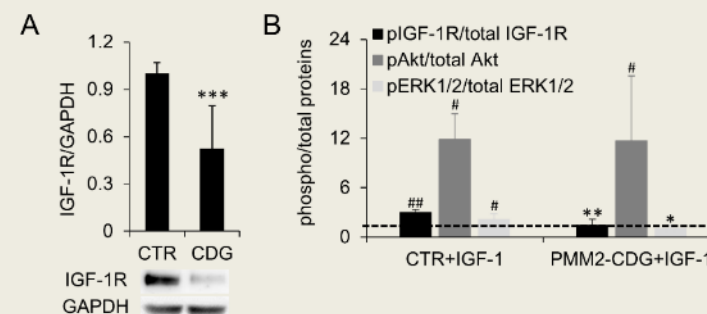
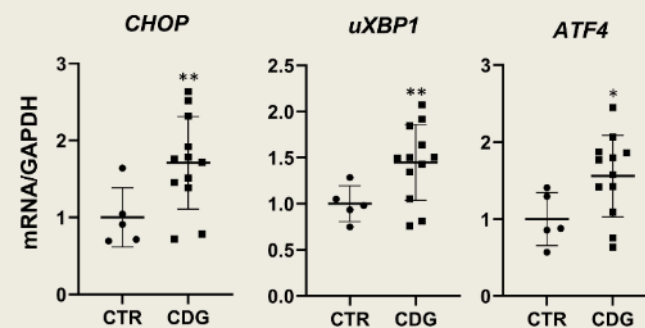


FIGURA 3. L'espressione dei geni legati allo stress del reticolo endoplasmatico è maggiore nei fibroblasti CDG rispetto ai controlli e correla con l'iposecrezione di IGF-1.



¹Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università degli studi di Urbino Carlo Bo, Italia

²Laboratorio di Biologia Molecolare delle Malattie Neurometaboliche, Centro di Eccellenza di Neuroscienze, Ospedale pediatrico Meyer, Firenze, Italia

³Dipartimento di NEUROFARBA, Università degli Studi di Firenze, Italia

⁴Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania, Italia

⁵Centro dei Disturbi Metabolici, Ospedale Universitario Gasthuisberg, KU Leuven, Belgio

⁶Dipartimento di Scienze Umane e Promozione della Qualità della Vita, Università San Raffaele, Roma, Italia

⁷IIM, Istituto Interuniversitario di Miologia, Perugia, Italia