

## Poster P.11.90

### INCREASED AUTOIMMUNITY RISK IN GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE 1B IS ASSOCIATED WITH ALTERATION OF REGULATORY T CELLS

**Carbone F.\***<sup>[1]</sup>, Micillo T.<sup>[3]</sup>, Colamatteo A.<sup>[4]</sup>, Melis D.<sup>[6]</sup>, Assunto A.<sup>[2]</sup>, Perna F.<sup>[5]</sup>, Rossi A.<sup>[6]</sup>, Rosano C.<sup>[6]</sup>, Strisciuglio P.<sup>[6]</sup>, Parenti G.<sup>[6]</sup>, Matarese G.<sup>[4]</sup>

<sup>[1]</sup>Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia Sperimentale-Consiglio Nazionale delle Ricerche (IEOS-CNR) ~ Napoli ~ Italy, <sup>[2]</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche e Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II ~ Napoli ~ Italy, <sup>[3]</sup>Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Napoli Federico II ~ Napoli ~ Italy, <sup>[4]</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli Studi di Napoli Federico II ~ Napoli ~ Italy, <sup>[5]</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II ~ Napoli ~ Italy, <sup>[6]</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali - Università degli Studi di Napoli Federico II ~ Napoli ~ Italy

Glycogen storage disease type 1b (GSD-1b) is an autosomal-recessive disease caused by mutation of glucose-6-phosphate transporter, a protein localized in the of endoplasmic reticulum (ER) membrane involved in the process of hydrolysis of glucose-6-phosphate (G6P) to glucose and inorganic phosphate (1). Patients suffering from GSD-1b are characterized by metabolic alterations with fasting hypoglycemia, hepatomegaly, nephromegaly, lactic acidosis, hyperlipidemia, and hyperuricemia (2). Affected people also display neutrophil alterations such as impaired energy homeostasis and functionality, higher oxidative stress and apoptosis that lead to neutropenia (3). These neutrophil dysfunctions render GSD-1b patients more susceptible to recurrent bacterial infections (4). In addition, it has been reported that GSD-1b patients are characterized by an increased risk for developing autoimmune disorders such as chronic inflammatory bowel disease (5), Crohn's disease (6, 7), thyroid autoimmunity (8), and myasthenia gravis (9) although the molecular determinants leading to development of these diseases remain unknown. Most autoimmune diseases are characterized by the failure of peripheral tolerance mechanism mainly mediated by regulatory T (Treg) cell, a subset of CD4+ T cells expressing the transcription factor FOXP3 (10). The development and functions of Treg cells are also influenced by metabolic processes as it has been shown that the glycolytic enzyme enolase-1 is able to control the expression of specific FOXP3 splicing variants in human Tregs (11). Since glycolytic metabolism plays a key role in Treg cell induction and function, we evaluated whether metabolic alteration of GSD-1b patients, secondary to glucose-6-phosphate transporter mutation, could be related with Treg cell dysfunctions and increased autoimmunity risk. We observed that GSD-1b patients were characterized by lymphopenia and reduced capacity of T cells to engage glycolysis upon TCR stimulation (12). These metabolic alterations associated with lower expression of Foxp3, reduced Treg cell suppressive function together with impaired capacity of conventional T (Tconv) cells to induce the expression of specific FOXP3 splicing variants containing exon 2 upon suboptimal TCR stimulation (12). These data could clarify the link between the glucose metabolic alterations and the increased susceptibility to autoimmune disorders in GSD-1b subjects.

L'aumento del rischio di sviluppare malattie autoimmunitarie nella glicogenosi di tipo 1b è associato con l'alterazione delle cellule T regolatorie.

La glicogenosi di tipo 1b (GSD-1b) è una malattia genetica causata da una mutazione del trasportatore del glucosio (1). I pazienti che soffrono di questo disturbo del metabolismo sono caratterizzati dall'accumulo del glicogeno, la molecola di deposito del glucosio nell'organismo, e da altre alterazioni tra cui ipoglicemia (bassi livelli di zuccheri nel sangue), ingrossamento del fegato e del rene, acidosi lattica, iperlipidemia (elevati livelli di colesterolo e trigliceridi nel sangue) e iperuricemia

(elevati livelli di acido urico nel sangue) (2). Le persone colpite mostrano anche difetti di alcune cellule del sistema immunitario tra cui i neutrofili e sono caratterizzati da neutropenia (bassi livelli di queste cellule nel sangue) (3). Queste disfunzioni dei neutrofili rendono i pazienti con GSD-1b più sensibili alle infezioni batteriche (4). Inoltre, è stato riportato che i pazienti con GSD-1b sono caratterizzati da un aumentato rischio di sviluppare malattie autoimmunitarie come la malattia infiammatoria cronica intestinale (5), il morbo di Crohn (6, 7), la tiroidite autoimmune (8) e la miastenia gravis (9) sebbene ancora non sia stata ancora compresa la causa dello sviluppo di queste malattie. La maggior parte delle malattie autoimmunitarie è caratterizzata dal cattivo funzionamento o dalla riduzione del numero di alcune cellule chiamate cellule T regolatorie (Treg), che sono caratterizzate dalla presenza di una proteina chiamata Foxp3 (10). È stato evidenziato che sia lo sviluppo che le funzioni delle cellule Treg sono influenzati dal metabolismo del glucosio (11). In questo studio abbiamo valutato se il disturbo del metabolismo del glucosio che caratterizza i pazienti con GSD-1b, è correlato con le disfunzioni delle cellule Treg e con l'aumento del rischio di autoimmunità. Abbiamo osservato che i pazienti con GSD-1b sono caratterizzati da linfopenia (ridotto numero di linfociti nel sangue) e ridotto metabolismo di alcune cellule del sistema immunitario. Queste alterazioni metaboliche si associano con una minore espressione del Foxp3 nelle cellule Treg e con una riduzione della loro funzione (12). Questi dati potrebbero chiarire il legame tra le alterazioni metaboliche del glucosio e l'aumento della frequenza dei disturbi autoimmunitari nei soggetti con GSD-1b.

1. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med.* 2002 Mar;2(2):121-43.
2. Chen, Y. T. 2001. Glycogen storage disease. In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th Ed. C. R. Scriver, A. L. Beaudet, D. Valle, W. S. Sly, and V. Kinzler, eds. McGraw-Hill, New York, p. 1521–1551.
3. Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, Mansfield BC, Chou JY. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. *Blood.* 2014 May 1;123(18):2843-53.
4. Chou JY. The molecular basis of type 1 glycogen storage diseases. *Curr Mol Med.* 2001 Mar;1(1):25-44.
5. Visser G, Rake JP, Fernandes J, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, Smit GP. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. *J Pediatr.* 2000 Aug;137(2):187-91.
6. Dieckgraefe BK, Korzenik JR, Husain A, Dieruf L. Association of glycogen storage disease 1b and Crohn disease: results of a North American survey. *Eur J Pediatr.* 2002 Oct;161 Suppl 1:S88-92.
7. Melis D, Parenti G, Della Casa R, Sibilio M, Berni Canani R, Terrin G, Cucchiara S, Andria G. Crohn's-like ileo-colitis in patients affected by glycogen storage disease Ib: two years' follow-up of patients with a wide spectrum of gastrointestinal signs. *Acta Paediatr.* 2003 Dec;92(12):1415-21.
8. Melis D, Pivonello R, Parenti G, Della Casa R, Salerno M, Lombardi G, Sebastio G, Colao A, Andria G. Increased prevalence of thyroid autoimmunity and hypothyroidism in patients with glycogen storage disease type I. *J Pediatr.* 2007 Mar;150(3):300-5, 305.e1.
9. Melis D, Balivo F, Della Casa R, Romano A, Taurisano R, Capaldo B, Riccardi G, Monsurrò MR,

Parenti G, Andria G. Myasthenia gravis in a patient affected by glycogen storage disease type Ib: a further manifestation of an increased risk for autoimmune disorders? *J Inherit Metab Dis.* 2008 Dec;31 Suppl 2:S227-31.

10. Mohr A, Atif M, Balderas R, Gorochov G, Miyara M. The role of FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol.* 2019 Jul;197(1):24-35.

11. De Rosa V, Galgani M, Porcellini A, Colamatteo A, Santopaolo M, Zuchegna C, Romano A, De Simone S, Procaccini C, La Rocca C, Carrieri PB, Maniscalco GT, Salvetti M, Buscarinu MC, Franzese A, Mozzillo E, La Cava A, Matarese G. Glycolysis controls the induction of human regulatory T cells by modulating the expression of FOXP3 exon 2 splicing variants. *Nat Immunol.* 2015 Nov;16(11):1174-84.

12. Melis D, Carbone F, Minopoli G, La Rocca C, Perna F, De Rosa V, Galgani M, Andria G, Parenti G, Matarese G. Cutting Edge: Increased Autoimmunity Risk in Glycogen Storage Disease Type 1b Is Associated with a Reduced Engagement of Glycolysis in T Cells and an Impaired Regulatory T Cell Function. *J Immunol.* 2017 May 15;198(10):3803-3808.

Glicogenosi 1b

Coordinator: Giuseppe Matarese

Duration (N. Years): 2

Starting year: 2018

**Telethon Project (nr):**

GGP17086

**Disease Name:**

Glycogen Storage Disease Type 1B

**Keywords:**

Autoimmunity, Regulatory T cells, Metabolism