

Wrodzone zaburzenia glikozylacji białek – stale powiększająca się grupa chorób metabolicznych

STRESZCZENIE

Wrodzone zaburzenia glikozylacji (CDG) są grupą genetycznie uwarunkowanych zaburzeń spowodowanych nieprawidłowościami metabolizmu na szlakach biochemicznych N- i O-glikozylacji białek oraz lipidów. Proces glikozylacji odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu organizmu a jego zaburzenie prowadzi do poważnych defektów klinicznych. Obraz kliniczny CDG jest różnorodny, obejmuje manifestację ze strony wielu narządów i układów z przewagą objawów ze strony układu nerwowego. Zróżnicowanie fenotypu klinicznego stanowi trudność w diagnozowaniu tej grupy chorób. Liczną grupę wśród wrodzonych zaburzeń glikozylacji stanowią defekty związane z zaburzeniami N-glikozylacji białek. Prosty testem w diagnostyce CDG białek jest oznaczanie izoform transferyny metodą elektroogniskowania (IEF), która w dalszym ciągu stanowi tzw. „złoty standard” w rozpoznawaniu tych zaburzeń. Prawidłowy wynik izoform jednak nie wyklucza wszystkich defektów glikozylacji. Istotną rolę stanowią techniki diagnostyki molekularnej a upowszechnienie sekwencjonowania nowej generacji (NGS) pozwoliło na rozpoznanie nowych defektów.

WPROWADZENIE

Wrodzone zaburzenia glikozylacji (ang. *congenital disorders of glycosylation*, CDG) jest to dynamicznie powiększająca się grupa wieloukładowych chorób metabolicznych, którą charakteryzuje zaburzona glikozylacja białek i lipidów. Hipoglikozylacja białek dotyczy defektów: N-glikozylacji, O-glikozylacji (mannozylacji, fukozylicacji, ksylozylacji, syntezy O-N-acetylogalaktozaminoglikanu, syntezy O-N-acetylogluktozaminoglikanu), złożonych defektów N- i O-glikozylacji oraz innych szlaków biochemicznych związanych z procesem glikozylacji (syntezy dolicholu, kompleksów COG (ang. *conserved oligomeric Golgi*) transportujących białka z siatki endoplazmatycznej do aparatu Golgiego, kompleksu V-ATP-azy). Do defektów związanych z zaburzeniami glikozylacji lipidów zalicza się: deficyty syntezy glikosfingolipidów, kotwic glikozylofosfatydyloinozytolu (ang. *GPI anchors*) [1]. Od 1980 roku, w którym opisano pierwszy przypadek CDG zidentyfikowano ponad 150 zespołów klinicznych spowodowanych wrodzonymi zaburzeniami glikozylacji [2,3,4].

GLIKOZYLACJA BIAŁEK

Glikozylacja jest powszechnie występującą modyfikacją białek odgrywającą istotną rolę w funkcjonowaniu organizmu. Większość białek w organizmie człowieka są to glikoproteiny z przyłączonymi do polipeptydu glikanami. Glikany są łańcuchami polisacharydowymi o różnym stopniu rozgałęzienia, składającymi się od kilkunastu do kilkudziesięciu reszt cukrowych: N-acetyloglukozaminy (GlcNAc), mannozy (Man), galaktozy (Gal), fukozy (Fuk) i kwasu sjałowego (Sia/NeuNAc). Glikany łączą się z łańcuchem polipeptydowym między innymi w procesie N-glikozylacji i O-glikozylacji [5].

N-glikozylacja jest wieloetapowym procesem składającym się z dwóch głównych części: syntezy pierwotnego N-glikanu (określanej jako glikozylacja podstawowa) i obróbki pierwotnego N-glikanu (glikozylacja terminalna).

Glikozylacja podstawowa (synteza pierwotnego N-glikanu) odbywa się w cytoplazmie i siatce endoplazmatycznej (ang. *endoplasmic reticulum*, ER). W wyniku tego procesu na nośniku lipidowym, którym jest fosforan dolicholu (Dol-P) przez dodawanie reszt cukrowych tj. N-acetyloglukozoaminy, mannozy i glukozy, powstaje pierwotny oligosacharyd (ang. *Lipid Linked Oligosaccharide*, LLO). Uformowany dwuantenowy glikan o strukturze $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$ w wyniku działania enzymu flipazy zostaje przeniesiony do wnętrza siatki endoplazmatycznej (Ryc. 1). W przestrzeni ER następuje proces ponownego wydłużania oligosacharydu. Z nośnika lipidowego oligosacharyd o budowie $\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ zostaje

mgr Anna Bogdańska¹,

prof. dr hab. n med. Anna
Tylki-Szymańska²✉

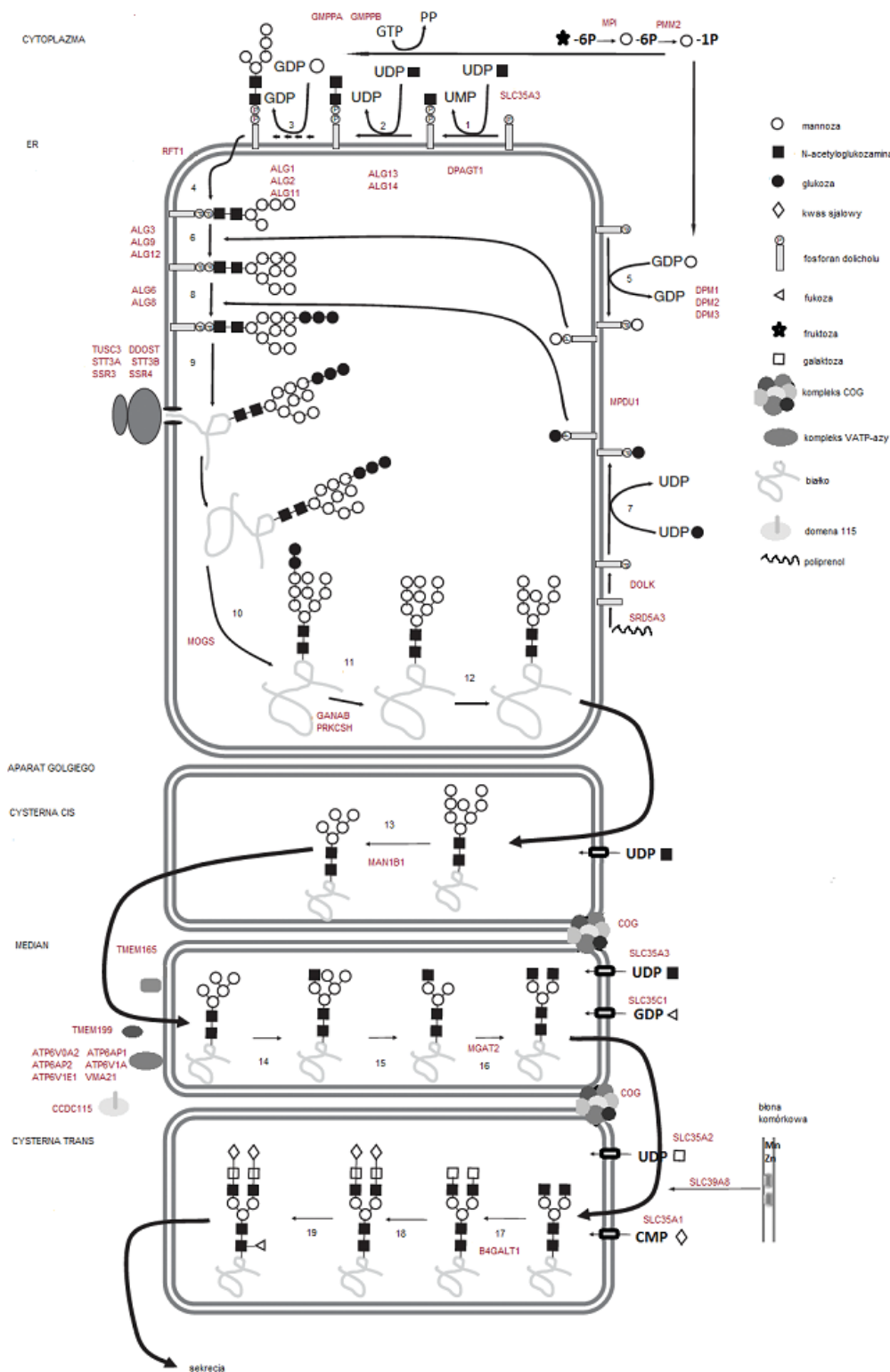
¹ Zakład Biochemii, Radioimmunologii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa
² Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

https://doi.org/10.18388/pb.2020_345

✉ autor korespondujący: a.tylki@ipczd.pl

Słowa kluczowe: Glikozylacja, wrodzone zaburzenia glikozylacji (CDG), izoformy transferyny, choroby metaboliczne

Wykaz skrótów: CDG – wrodzone zaburzenia glikozylacji; COG – kompleksy transportujące białka z siatki endoplazmatycznej do aparatu Golgiego; Dol-P – fosforan dolicholu; GalNAc – N-acetylogalaktozoamina; IEF – ogniskowanie izoelektryczne; LLO – oligosacharyd związany z nośnikiem lipidowym; NGS – sekwencjonowanie następnej generacji; OST – transferaza oligosacharydowa



Rycina 1. Schemat N-glikozylacji na podstawie Marquardt i wsp. [6] oraz Klein i wsp. [7]. Proces N-glikozylacji rozpoczyna się w siatce endoplazmatycznej przez przeniesienie dwóch reszt GlcNAc na Dol-P przy użyciu aktywnej formy UDP-GlcNAc jako donora GlcNAc. (Defekt transportera UDP-GlcNAc jest przyczyną SLC35A3-CDG). Proces ten katalizują enzymy: (1) transferaza GlcNAc 1-P (deficyt tego enzymu jest przyczyną DPAGT1-CDG) oraz (2) syntaza chitobiozy. Powstaje GlcNAc2-P-P-Dol, który następnie w procesie katalizowanym przez (3) mannozylotransferazy od I do V jest wydłużony przez dodanie kolejno pięciu mannoz przy użyciu aktywnej formy GDP-Man powstającej na szlaku syntezy Man-1-P. Defekty enzymów szlaku Man-1-P są przyczyną PMM2-CDG (deficyt fosfomannomutazy) i MPI-CDG (deficyt izomeryzy fofomannozowej). Deficyt mannozylotransferazy I jest przyczyną ALG1-CDG, niedobór mannozylotransferazy II skutkuje ALG2-CDG, deficyt mannozylotransferazy IV-V powoduje ALG11-CDG. Po dodaniu drugiej mannozy w pozycji α 1,3 i trzeciej w pozycji α 1,6 łańcuch oligosacharydowy rozgałęzia się. Dwuantenowy glikan o strukturze Man5 GlcNAc2 w wyniku działania enzymu (4) flipazy zostaje przeniesiony do wnętrza siatki endoplazmatycznej. Niedobór flipazy prowadzi do RFT1-CDG. W przestrzeni ER następuje proces ponownego wydłużania oligosacharydu przez dodanie aktywowanych przez fosforan dolicholu czterech mannoz (Dol-P-Man) i trzech glukozy (Dol-P-Glc) przy udziale enzymów (6) mannozylotransferaz i (8) glukozylotransferaz. Deficyt mannozylotransferazy VI jest przyczyną ALG3-CDG, mannozylotransferazy VIII skutkuje ALG12-CDG, niedobór mannozylotransferazy VII-IX powoduje ALG9-CDG, niedobór glukozylotransferazy I jest przyczyną ALG6-CDG, niedobór glukozylotransferazy II jest przyczyną ALG8-CDG. Cukry pochodzą z aktywowanych przez fosforan dolicholu monosacharydów, Dol-P-Man i Dol-P-Glc,

przeniesiony przez enzymatyczny kompleks transferazy oligosacharydowej (ang. *oligosaccharide transferase*, OST) na powstający łańcuch polipeptydowy. Oligosacharydowy glikan łączy się z asparaginą cząsteczki białka wiązaniem N-glikozydowym. Defekty związane z syntezą pierwotnego oligosacharydu na nośniku lipidowym (LLO) określane są jako zaburzenia glikozylacji typu I [5,6,7] (Ryc. 1).

Druga część glikozylacji związana z obróbką LLO określana jest także jako glikozylacja terminalna, rozpoczyna się jeszcze w obrębie ER. Zapoczątkowany zostaje proces kontroli jakości fałdowania cząstek glikoproteinowych mający na celu osiągnięcie prawidłowej struktury białka. Następnie łańcuch glikoproteinowy poprzez transport pęcherzykowy wędruje do aparatu Golgiego gdzie ma miejsce właściwy proces glikozylacji terminalnej. Glikan związany z białkiem podlega tu dalszej enzymatycznej obróbce prowadząc do powstania $\text{Man}_5\text{GlcNAc}_2\text{-Asn}$. Glikany, które mają osiągnąć strukturę bardziej złożoną, poddawane są dalszej obróbce. Dodawane są reszty N-acetylglukozaminy po jednej na każde ramię glikanu. Następnie obie anteny ulegają wydłużeniu przez dołączanie reszt galaktozy i kwasu sjałowego tworząc strukturę $\text{Sia}_2\text{Gal}_2\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2$. Do niektórych z glikoprotein fukozylotransferaza ósma przyłącza resztę fukozy. W ten sposób powstaje kilka rodzajów glikanów, których budowa opiera się na wspólnym rdzeniu składającym się z dwóch reszt N-acetylglukozaminy i trzech reszt mannozy. Następnie glikoproteiny są transportowane z aparatu Golgiego do miejsc docelowych (Ryc. 1). Defekty związane z procesami zachodzącymi podczas glikozylacji terminalnej określane są jako zaburzenia glikozylacji typu II [5,6,7].

O-glikozylacja jest procesem mniej skomplikowanym prowadzącym do utworzenia wiązania O-glikozydowego. Przebiega głównie w obrębie cystern aparatu Golgiego. Grupa hydroksylowa treoniny lub seryny (czasem także proliny) łańcucha polipeptydowego przyłącza się do N-acetylogalaktozaminy (GalNAc) (np. w O-glikanach typu mucyny) lub mannozy tworząc pierwotną strukturę O-glikanu. Rdzeń ten może być modyfikowany przez dodanie galaktozy, N-acetylglukozaminy, kwasu sjałowego czy fukozy. Glikany są tu mniej rozgałęzione niż w N-glikozylacji i zawierają dwie anteny [6]. Wyróżnia się trzy główne typy O-glikoprotein: I – glikany typu mucyn; II – glikany zawierające łańcuchy glikozaminoglikanów

(PGs), powstające w wyniku procesu O-ksylozylacji i III-alfadystroglikany (α DG) zawierające O-mannozylowane struktury [8].

IZOFORMY TRANSFERYNY – BIOCHEMICZNY MARKER WRODZONYCH ZABURZEŃ GLIKOZYLACJI BIAŁEK

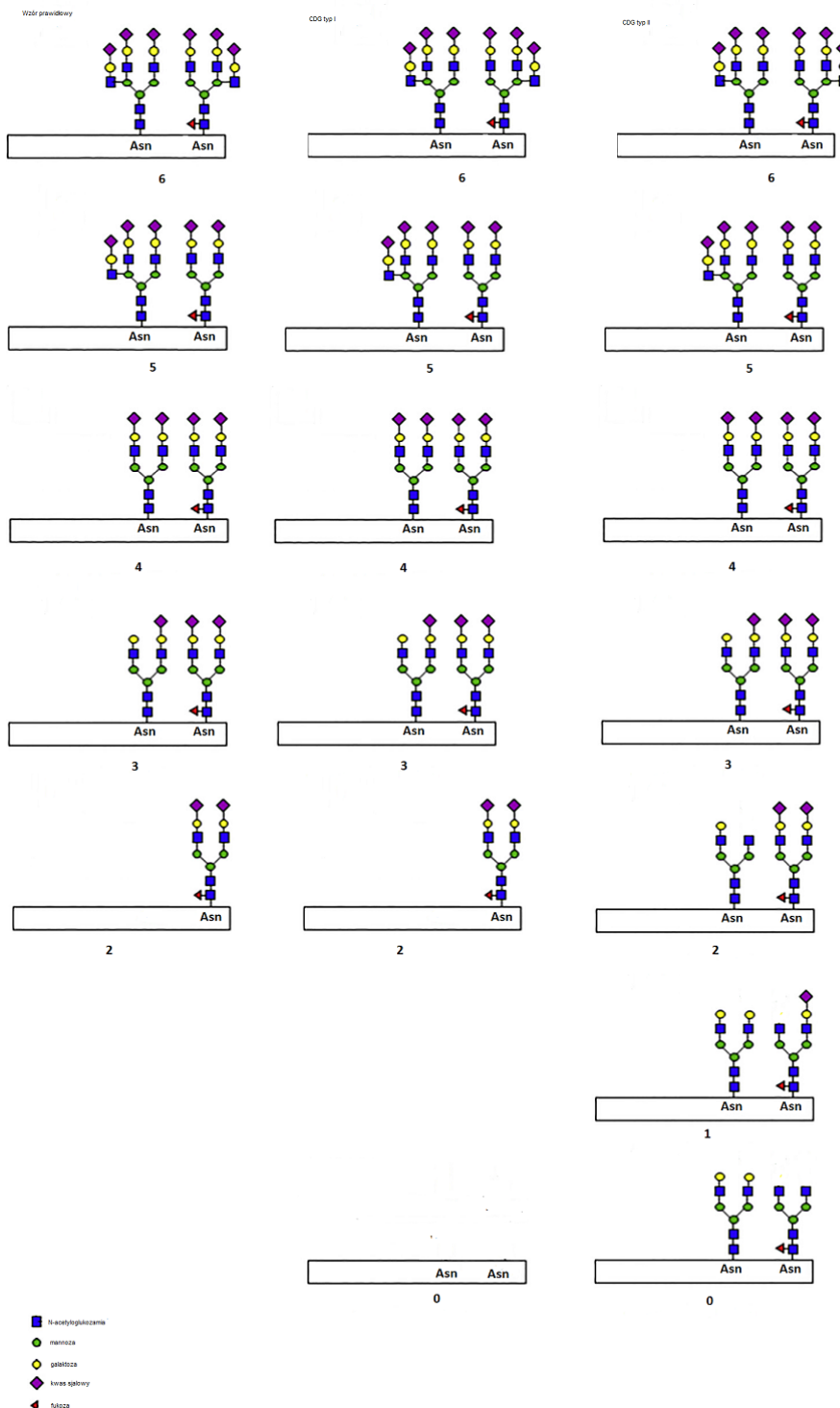
W celu identyfikacji zaburzeń N-glikozylacji białek stosuje się badanie profilu izoform transferyny. Transferyna jest glikoproteiną syntetyzowaną w wątrobie, występuje we krwi obwodowej gdzie pełni funkcję transportera żelaza. Zbudowana jest z pojedynczego łańcucha polipeptydowego, do którego przyłączone są wiązaniem N-glikozydowym dwa glikany typu złożonego. W zależności od budowy glikanów wyróżnia się różne frakcje izoform transferyny. W populacji osób zdrowych w surowicy krwi obwodowej występuje pięć frakcji z przewagą tetrasjałotransferyny z dwiema resztami kwasu sjałowego na każdym z dwóch glikanów. W mniejszej ilości obecne są izoformy tj. disjałotransferyna, trisjałotransferyna, pentasjałotransferyna i heksasjałotransferyna zawierające glikany z jedną lub trzema resztami kwasu sjałowego [9,10,11] (Ryc. 2).

U pacjentów z CDG pojawiają się frakcje charakteryzujące się brakiem całych glikanów (w CDG typu I) lub zaburzeniem ich struktury z brakiem końcowych cukrów i kwasu sjałowego (w CDG typu II). Defekty, w których rozpoznano zarówno brak całych glikanów jak i nieprawidłowości ich struktury określa się jako CDGI/II [12,13].

W typie pierwszym wrodzonych zaburzeń glikozylacji wzrasta procentowy udział disjałotransferyny i asjałotransferyny. W typie II obserwuje się wzrost (w różnym nasileniu) frakcji asjał-, monosjał-, disjał- i trisjałotransferyny. W typie I/II wzrasta procentowy udział asjał-, monosjał- i disjałotransferyny. W każdym z typów maleje tetrasjałotransferyna [14] (Ryc. 3).

Zmiany we wzorze izoform obserwuje się również w tzw. wtórnych zaburzeniach glikozylacji tj: we fruktozemia i galaktozemia gdzie obraz izoform przypomina typ I CDG; w nadużywaniu alkoholu ze wzorem charakterystycznym dla typu I. U noworodków w pierwszych tygodniach życia można zaobserwować nieznaczne podwyższenie frakcji katodowych głównie asjał-, monosjał- czasem także disjałotransferyny. U pacjentów z zaburzeniami funkcji wątro-

których synteza odbywa się po zewnętrznej stronie błony ER, przy udziale enzymów : (5) syntazy Dol-P-Man (deficyt podjednostek enzymu jest przyczyną DPM1-CDG, DPM2-CDG, DPM3-CDG) i (7) syntazy Dol-P-Glc oraz wykorzystaniu aktywowanych przez nukleotydy monosacharydów GDP-Man i UDP-Glc. Dol-P-Man i Dol-P-Glc przenoszone są do wnętrza ER przy pomocy białka błonowego Lec 35, którego defekt powoduje MPDU1-CDG. Z nośnika lipidowego oligosacharyd o budowie Glc3Man9GlcNAc2 zostaje przeniesiony przez enzymatyczny kompleks (9) transferazy oligosacharydowej (OST) na powstający łańcuch polipeptydowy. Deficyt podjednostek OST są przyczyną TUSC3-CDG, DDOST-CDG, STT3A-CDG i STT3B-CDG. Oligosacharydowy glikan łączy się z asparaginą cząsteczki białka wiązaniem N-glikozydowym. Defekty związane z syntezą pierwotnego oligosacharydu na nośniku lipidowym (LLO) określane są jako zaburzenia glikozylacji typu I. Druga część glikozylacji związana z obróbką LLO określane także jako glikozylacja terminalna rozpoczyna się jeszcze w obrębie ER. (10) α 1,2-glikozydaza I usuwa jedną resztę glukozy (defekt tego enzymu jest przyczyną MOGS-CDG), (11) α 1,3-glikozydaza II usuwa pozostałe dwie reszty glukozy (defekty związane z niedoborem tego enzymu to GANAB-CDG i PRKCSH-CDG). Następnie (12) w ER α 1,2-mannozydaza I usuwa pierwszą mannozę z ramienia α 1,6 glikanu i glikoproteina transportem pęcherzykowym wędruje do aparatu Golgiego gdzie ma miejsce właściwy proces glikozylacji terminalnej. W cysternie cis (13) Golgi α -mannozydaza I usuwa kolejno reszty mannozy prowadząc do powstania struktury Man5GlcNAc2-Asn . Deficyt tego enzymu powoduje MAN1B1-CDG. Glikany, które mają osiągnąć strukturę złożoną poddawane są dalszej obróbce. W cysternie median (14) GlcNAc-transferaza pierwsza, przenosi N-acetylglukozamid na mannozę budując w ten sposób pierwszą antenę α 1,3 glikanu typu złożonego. (15) Golgi α -mannozydaza druga obcina dwie reszty mannozy z ramienia α 1,6 glikanu a następnie (16) GlcNAc-transferaza druga przenosi N-acetylglukozamid na mannozę budując w ten sposób drugą antenę α 1,6 glikanu typu złożonego. Niedobór tego enzymu powoduje MGAT2-CDG. W cysternie trans obie anteny ulegają wydłużeniu przez dołączenie reszt galaktozy przez (17) Galaktozylo transferazę (niedobór tego enzymu jest przyczyną B4GALT1-CDG, natomiast defekt transportera galaktozy do aparatu Golgiego skutkuje SLC35A2-CDG) i kwasu sjałowego przez (18) sjałylotransferazę (defekt transportu kwasu sjałowego do aparatu Golgiego jest przyczyną SLC35A1-CDG), tworząc strukturę $\text{Sia2Gal2GlcNAc2Man3GlcNAc2}$. Do niektórych glikoprotein (19) fukozylotransferaza ósma przyłącza resztę fukozy do ramienia α 1,6 (nieprawidłowy transport fukozy do aparatu Golgiego jest przyczyną SLC35C1-CDG i dotyczy także białek O-glikozylowanych). W ten sposób powstaje kilka rodzajów glikanów, których budowa opiera się na wspólnym rdzeniu składającym się z dwóch reszt N-acetylglukozaminy i trzech reszt mannozy. Glikoproteiny transportowe są następnie z aparatu Golgiego do miejsc docelowych..

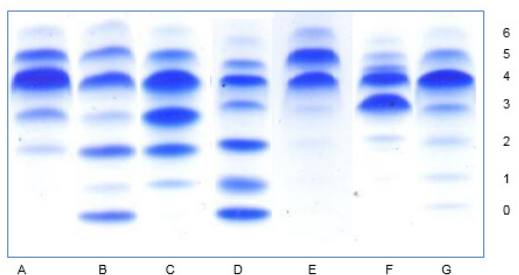


Rycina 2. Glikany. 0 - asjalotransferyna, 1 - monosjalotransferyna, 2 - disjalotransferyna, 3 - trisjalotransferyna, 4 - tetrasjalotransferyna, 5 - pentasjalotransferyna, 6 - heksasjalotransferyna.

by wzór izoform może przypominać zarówno I jak i II typ CDG. Natomiast u pacjentów z zakażeniem drobnoustrojami produkującymi neuroaminidazę stwierdza się wzór izoform typu II [1]. Występowanie określonego wariantu genetycznego transferyny jest przyczyną zmienności wzoru izoform [15] (Ryc. 3). Zróżnicowanie transferyny można zobrazować za pomocą rozdzielów elektroforetycznych wykorzystując metodę ogniskowania izoelektrycznego (ang. *isoelectric focusing*, IEF), elektroforezy kapilarnej (ang.

capillary electrophoresis, CE) lub wysokosprawnej chromatografii cieczowej (ang. *high performance liquid chromatography*, HPLC).

W przeciwieństwie do N-glikozylacji dla identyfikacji zaburzeń O-glikozylacji nie ma skutecznego biochemicznego testu. Elektroogniskowanie apolipoproteiny CIII (ApoCIII), białka powierzchniowego lipoproteiny VLDL, wykrywa jedynie deficyty dotyczące białek typu mucyny. Dla defek-



Rycina 3. Izoformy transferyny metodą IEF. 0 - asjalotransferyna, 1 - monosjalotransferyna, 2 - disjalotransferyna, 3 - trisjalotransferyna, 4 - tetrasjalotransferyna, 5 - pentasjalotransferyna, 6 - heksasjalotransferyna; A - wzór prawidłowy; B, C, D - pierwotne zaburzenia glikozylacji: B - wzór typu I, C - wzór typu II, D - wzór typu I/II, E, F - polimorfizm transferyny, G - wzór przy wtórnych zaburzeniach glikozylacji.

tów O-ksylozylacji obiecującym biomarkerem jest bikunina (Bkn), glikoproteina surowicy syntetyzowana w wątrobie. Natomiast dla defektów O-mannozylicacji wykorzystuje się badanie występującego w komórkach mięśniowych alfa-dystroglikanu [8]. Technika pozwalająca na diagnostykę wrodzonych zaburzeń N- i O-glikozylacji jest sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *next-generation sequencing*, NGS) [16]. Wraz z upowszechnieniem NGS zidentyfikowano wiele nowych defektów. W związku z powiększającą się liczbą nowo opisanych defektów obejmujących nie tylko zaburzenia w procesie N- i O-glikozylacji ale także w złożonych defektach dla obu procesów i innych szlakach biochemicznych związanych z procesem glikozylacji, w 2009 roku wprowadzono nazewnictwo składające się z nazwy genu i symbolu „-CDG” [17].

OZNACZANIE IZOFORM TRANSFERYNY METODĄ OGNISKOWANIA IZOELEKTRYCZNEGO IEF

Metoda IEF na żelu agarozowym stanowi „złoty standard” w diagnostyce wrodzonych zaburzeń związanych z N-glikozylacją. Materiałem do badania jest surowica krwi obwodowej. W tym celu transferynę surowicy wysyca się żelazem inkubując ok. pół godziny w temperaturze pokojowej. Przez wstępne elektroogniskowanie przy udziale prądu stałego o mocy 1,5 W, uzyskuje się gradient amfolin w zakresie pH 5-7. Następnie przeprowadza się właściwe elektroogniskowanie gdzie transferyna rozdziela się na frakcje w utworzonym gradiencie w granicach pH 5,2-5,7. Pozycja izoform na żelu zależy od ilości elektroujemnych reszt kwasu sjałowego dla każdej frakcji. Po rozdzieleniu izoformy są precypitowane przeciwciałami skierowanymi przeciwko ludzkiej transferynie. Nadmiar przeciwciał i białka które nie uległy związaniu wypłukuje się solą fizjologiczną. Następnie żel po wysuszeniu wybarwia się. Procentowy udział poszczególnych izoform ocenia się przy pomocy densytometru [10] (Ryc.3).

WRODZONE ZABURZENIA GLIKOZYLACJI - PODZIAŁ

ZWIĄZANE Z TYPEM I WZORU IZOFORM TRANSFERYNY

Obejmują defekty:

- syntezy pierwotnego oligosacharydu na nośniku lipidowym (LLO) oraz jego przeniesienia na łańcuch polipepty-

dowy w procesie N-glikozylacji białek, zlokalizowane są w cytozolu oraz siatce endoplazmatycznej (DPAGT1-CDG, ALG13-CDG, ALG14-CDG, ALG1-CDG, ALG2-CDG, ALG11-CDG, RFT1-CDG, ALG3-CDG, ALG9-CDG, ALG12-CDG, ALG6-CDG, ALG8-CDG, TUSC3-CDG, DDOST-CDG, STT3A-CDG, STT3B-CDG, SSR3-CDG, SSR4-CDG) (Tab. 1).

- enzymów na szlaku syntezy aktywnych cukrów GDP-Man- substratów dla procesu N-glikozylacji (PMM2-CDG, MPI-CDG) (Tab.1).

- syntezy dolicholu - nośnika lipidowego (długocząściowy węglowodór zbudowany z powtarzających się reszt poliprenolowych) zlokalizowanego w ER biorącego udział w procesie N-glikozylacji (DHDDS-CDG, NUS1-CDG, SRD5A3-CDG, DOLK-CDG) (Tab.2).

- biosyntezy i recyklingu cukrów związanych z fosforanem dolicholu Dol-P- Man i białek pomocniczych związanych z transportem monosacharydów połączonych z dolicholem Man-P-Dol i Glc-P-Dol, niezbędnych dla procesu glikozylacji (DPM1-CDG, DPM2-CDG, DPM3-CDG, MPDU1-CDG) (Tab. 2).

ZWIĄZANE Z TYPEM II WZORU IZOFORM TRANSFERYNY

Obejmują defekty:

- zachodzące bezpośrednio podczas procesu glikozylacji terminalnej, głównie w aparacie Golgiego, związane z tworzeniem glikanu: MOGS-CDG, MAN1B1-CDG, MGAT2-CDG, B4GALT1-CDG; z transportem aktywnych cukrów: SLC35-A1-CDG, SLC35A2-CDG, SLC35C1-CDG (Tab. 2).

- związane z nieprawidłową strukturą kompleksu białkowego COG (ang. *Conserved Oligomeric Golgi*) odpowiadającego za transport enzymów dla procesów N- i O-glikozylacji pomiędzy ER a aparatem Golgiego: COG1-CDG, COG2-CDG, COG4-CDG, COG5-CDG, COG6-CDG, COG7-CDG, COG8-CDG (Tab. 2).

- związane z hemostazą aparatu Golgiego dotyczące: transporterów, białek pomocniczych, czaperonów w transporcie przez błony (VMA21-CDG, CCDC115-CDG, TMEM199-CDG, TMEM165-CDG); dotyczące kompleksu V-ATPazy - wielo-jednostkowego enzymatycznego kompleksu występującego w błonach różnych organelli komórkowych, umożliwiającego transport protonów przez błony dla utrzymania właściwego pH (ATP6V0A2-CDG, ATP6AP1-CDG, ATP6AP2-CDG, ATP6V1A-CDG, ATP6V1E1-CDG) (Tab. 2).

WRODZONE ZABURZENIA GLIKOZYLACJI TYP I/II

- obejmują defekty związane z interkonwersją monosacharydów w cytoplazmie PGM1-CDG (Tab. 2).

MANIFESTACJA KLINICZNA I BIOCHEMICZNA

Obraz kliniczny CDG jest różnorodny, obejmuje uszkodzenie o różnym nasileniu w obrębie wielu narządów i

Tabela 1. Zaburzenia N-glikozylacji - aktualna lista podtypów wg Ferreira i wsp. [18], Jaekena i wsp. [1], Francisco i wsp. [4].

Jednostka chorobowa	Gen	OMIM	Defekt enzymatyczny	Lokalizacja defektu	Typ wzoru w IEF	Wiodące objawy kliniczne	Dziedziczenie
Zaburzenia przemiany monosacharydów:							
PMM2-CDG	PMM2	601785	Fosfomannotaza	Cytoplazma	I	Opóźnienie rozwoju, niepełnosprawność intelektualna w różnym stopniu, hipoplazja mózdzku; dysmorfia w obrębie twarzoczaszki (duże uszy, wąska górna warga); wklęsłe brodawki sutkowe; nieprawidłowe rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, zwłóknienie wątroby; kardiomiopatia przerostowa	AR
MPI-CDG	MPI	154550	Izomeraza fosfomannozowa	Cytoplazma	I	Wątrobowe (hepatopatia, hepatomegalia, marskość, zwłóknienie); koagulopatia; objawy żółdkowo-jelitowe (przewlekła biegunka, enteropatia z utratą białka)	AR
Zaburzenia dotyczące formowania pierwotnego oligosacharydu LLO:							
DPAGT1-CDG	DPAGT1	191350	GlcNAc-1-P transferaza	ER (na zewnątrz)	I	Miastenia, uogólnione zaburzenie rozwoju	AR
ALG13-CDG	ALG13	300776	UDP-GlcNAc transferaza	ER (na zewnątrz)	I lub prawidłowy	Wczesnodziecięca padaczka oporna na leczenie, opóźnienie rozwoju, niepełnosprawność intelektualna	XL
ALG14-CDG	ALG14	612866	UDP-GlcNAc transferaza	ER (na zewnątrz)	I	Miastenia, opóźnienie rozwoju	AR
ALG1-CDG	ALG1	605907	β -1,4 Man- transferaza	ER (na zewnątrz)	I	Kardiomiopatia, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, hipotonia, dysmorfia	AR
ALG2-CDG	ALG2	607905	α -1,3/6 Man- transferaza	ER (na zewnątrz)	I	Miastenia, uogólnione zaburzenie rozwoju w zakresie motoryki	AR
ALG11-CDG	ALG11	613666	α -1,2 Man- transferaza	ER (na zewnątrz)	I	Opóźnienie rozwoju, drgawki, niepełnosprawność intelektualna, często niedosłuch odbiorczy	AR
RFT1-CDG	RFT1	611908	Flipaza Man5GlcNAc2-PP-Dol	ER	I	Opóźnienie rozwoju, drgawki, niepełnosprawność intelektualna, często niedosłuch odbiorczy	AR
ALG3-CDG	ALG3	608750	α -1,3 Man- transferaza	ER (wewnątrz)	I	Zmiany w obrębie kośćca (mezomelia, obniżona mineralizacja czaszki, gruba kość potyliczna)	AR
ALG9-CDG	ALG9	606941	α -1,2 Man- transferaza	ER (wewnątrz)	I	Wielotorbielowatość nerek; zwłóknienie wątroby; wrodzona wada serca; zmiany w obrębie szkieletu (mezomelia, obniżona mineralizacja czaszki, gruba kość potyliczna)	AR
ALG12-CDG	ALG12	607144	α -1,6 Man- transferaza	ER (wewnątrz)	I	Zmiany w obrębie szkieletu (mezomelia, obniżona mineralizacja czaszki, gruba kość potyliczna); niedobory odporności	AR
ALG6-CDG	ALG6	604566	α -1,3 Glc- transferaza	ER (wewnątrz)	I	Opóźnienie rozwoju, osłabienie mięśni bliższych, ataksja, drgawki; często brachydaktylia i zniekształcenie palców; przewlekła biegunka	AR
ALG8-CDG	ALG8	608103	α -1,3 Glc- transferaza	ER (wewnątrz)	I	Niepełnosprawność intelektualna, dysmorfia w obrębie twarzoczaszki, brachydaktylia; przewlekłe biegunki	AR
Zaburzenia związane z przeniesieniem glikanu na formujący się łańcuch polipeptydowy:							
TUSC3-CDG	TUSC3	601385	Podjednostka OST	ER	I	Izolowana autosomalna recesywna niepełnosprawność intelektualna	AR
DDOST-CDG	DDOST	614507	Podjednostka OST	ER	I	Opóźnienie rozwoju psychoruchowego, hipotonia, zaburzenia czynności wątroby	AR
STT3A-CDG	STT3A	601134	Podjednostka OST	ER	I	Niepełnosprawność intelektualna, opóźnienie rozwoju, padaczka, hipotonia	AR
STT3B-CDG	STT3B	608605	Podjednostka OST	ER	I nieznacznie zmieniony wzór	Opóźnienie rozwoju psychoruchowego, małogłowie, hipotonia, drgawki, zanik nerwu wzrokowego	AR
SSR3-CDG	SSR3	606213	Podjednostka γ kompleksu TRAP	ER	I tylko disjalotransferyna	Znaczna niepełnosprawność intelektualna i rozwojowa, głuchota zmysłowo-nerwowa	AR
SSR4-CDG	SSR4	300090	Podjednostka δ Kompleksu TRAP	ER	I	Niepełnosprawność intelektualna, hipotonia, małogłowie, cechy dysmorfii, zaburzenia odżywiania, zaburzenia żółdkowo-jelitowe, zez, padaczka	XLR
Zaburzenia związane z formowaniem i obróbką glikanu							
MOGS-CDG	MOGS	601336	α -1,2 glikozydaza I	ER	II	Niedobory odporności	AR
GANAB-CDG	GANAB	104160	α -1,3 glikozydaza II podjednostka α	ER	brak danych	Wielotorbielowatość nerek ; choroba wątroby	AD
PRKCSH-CDG	PRKCSH	177060	α -1,3 glikozydaza II podjednostka β	ER	brak danych	Wielotorbielowatość wątroby	AD

MAN1B1-CDG	MAN1B1	604346	α -1,2 mannozydaza I	ER	II	Niepełnosprawność intelektualna, dysmorfia twarzy (szeroko rozstawione oczy, skośnie szczeliny powiek, długie uszy, słabo rozwinięty fałd nosowo-wargowy): otyłość brzuszna	AR
MGAT2-CDG	MGAT2	602616	β -1,2 GlcNAc-transferaza II	Aparat Golgiego	II	Charakterystyczne rysy twarzy: długie rzęsy, wydarty grzbiet nosa, słabo rozwinięte skrzydełka nosa, wąska górna warga, gruba dolna warga; opóźnienie wzrastania: niepełnosprawność intelektualna, czasem brak mowy; synostoza promieniowo-łokciowa.	AR
B4GALT1-CDG	B4GALT1	137060	β -1,4Gal-transferaza	Aparat Golgiego	II	Wielkogłowie (wodogłowie), hipotonia, miopatia, zaburzenia krzepnięcia, dysmorfia twarzy, krótkowzroczność	AR

AR - autosomalne recesywne; AD-autosomalne dominujące; XL - związane z chromosomem X; XLR - związane z chromosomem X recesywne; OST - (ang. *oligosaccharyl transferase*) kompleks transferazy oligosacharydowej, białko błonowe przenoszące oligosacharyd z fosforanu dolicholu na powstający polipeptyd; TRAP kompleks (ang. *translocon-associated protein*) - kompleks białkowy zbudowany z 4 podjednostek alfa, beta, gamma i delta, jest częścią translokonu złożonego z białek biorących udział w translokacji polipeptydów przez błonę do wnętrza ER. Jest związany z kompleksem transferazy oligosacharydowej (OST) w celu utrzymania właściwej glikozylacji powstających polipeptydów.

układów. Najczęściej obserwuje się zaburzenia neurologiczne (upośledzenie rozwoju psychoruchowego, hipotonię, padaczkę, ataksję, epizody udaropodobne), cechy dysmorfii w obrębie twarzoczaszki, uszkodzenie wątroby (żółtaczka, cholestaza, podwyższona aktywność aminotransferaz, marskość, zwłóknienie), wysięki w jamach ciała, kardiomiopatię, zaburzenia odporności, choroby i zaburzenia ze strony narządu wzroku (zaćma, zez, oczopląs), nieprawidłowy rozkład tkanki tłuszczowej, problemy dermatologiczne (sucha skóra, egzemy, rogowacenia, rybią łuskę, *cutis laxa*), zaburzenia hematologiczne (zakrzepica, niedokrwistość, krwawienia), nieprawidłowości w układzie szkieletowym (artrogrypoza, klinodaktylia, brachydaktylia, osteopenia) [Tab. 1, Tab. 2, Tab. 3].

Najcięższe postaci zaburzeń glikozylacji manifestować się mogą już w życiu płodowym, a u noworodków jako obrzęk płodowy [19]. Zaburzenia biochemiczne obejmują obniżenie aktywności czynników krzepnięcia (białka C, białka S, antytrombiny III); stężenia białka całkowitego i albumin; glikoprotein (ceruloplazminy, alfa 1-antytrypsyny); cholesterolu, frakcji LDL i trójglicerydów; metali (cynku, miedzi, żelaza); hormonów tarczycy; kortyzolu; podwyższenie aktywności transaminaz, fosfatazy alkalicznej, kinazy kreatyninowej, bilirubiny, insuliny i niektórych enzymów lizosomalnych [4].

Pierwszym opublikowanym przypadkiem zaburzenia N-glikozylacji białek, był pacjent z niedoborem aktywności fosfomannomutazy 2 PMM2-CDG opisanym w 1980 roku przez prof. Jaaka Jaekena [2]. Jest to najczęściej rozpoznawane wrodzone zaburzenie glikozylacji, szacuje się częstość występowania w Europie na 1/20 000 do 1/77 000 urodzeń, natomiast dla całej grupy CDG wynosi 0,1-0,5/100 000 urodzeń [20]. Dotychczas zidentyfikowano ponad 900 pacjentów z deficytem PMM2 [21]. Wśród dominujących objawów wyróżnia się: opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność umysłową, hipoplazję mózdzku; dysmorfie w obrębie twarzoczaszki; wklęsłe brodawki sutkowe; nieprawidłowe rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, włóknienie wątroby; kardiomiopatię przerostową. Drugim najliczniejszym deficytem (ponad 100 pacjentów) jest ALG6-CDG niedobór α -1,3 glukozylotransferazy. W chorobie tej dominują objawy neurologiczne, przypomina PMM2-CDG

ale przebiega łagodniej. Nie ma tu zmian w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej i wklęsłych brodawek sutkowych. Liczną grupę ponad 60 pacjentów zdiagnozowano w ALG1-CDG deficycie β -1,4 mannozylotransferazy. Podobnie jak w ALG6-CDG dominują tu objawy neurologiczne. Ponadto występują zaburzenia krzepnięcia i nierzadko kardiomiopatia [20]. Odmienny obraz kliniczny występuje w MPI-CDG. W tym zespole nie stwierdza się objawów ze strony układu nerwowego natomiast dominują objawy ze strony przewodu pokarmowego i uszkodzenie wątroby. Wśród CDG typu II najwięcej pacjentów (około 20) występuje w MAN1B1-CDG. Obserwuje się tu cechy dysmorfii, niepełnosprawność intelektualną oraz charakterystyczną tylko dla tego deficytu otyłość brzuszna [20]. Charakterystyczne cechy kliniczne mogą sugerować konkretny deficyt, na przykład: wrodzona miastenia charakterystyczna jest dla ALG2-CDG, ALG14-CDG, DPAGT1-CDG, GFPT1-CDG; rozszczep języczka i/lub podniebienia w PGM1-CDG; dysplazja Schneckenbeckena występuje w SLC35D1-CDG, rybia łuska może wskazywać na DOLK-CDG, MPDU1-CDG, SRD5A3-CDG, przewlekła biegunka oprócz MPI-CDG może występować także w ALG6-CDG, ALG8-CDG; głuchota zmysłowo-nerwowa jest charakterystyczna dla ALG11-CDG, RFT1-CDG, *cutis laxa* wskazuje na deficyty kompleksu V-ATPazy: ATP6AP1-CDG, ATP6V0A2-CDG, ATP6V1A-CDG, ATP6V1E1-CDG; coloboma i zaćma są charakterystyczne dla SRD5A3-CDG; kardiomiopatia występuje w ALG1-CDG, DOLK-CDG, DPM1-CDG, DPM3-CDG, PGM1-CDG, PMM2-CDG, brachydaktylia wskazuje na ALG6-CDG, CHSY1-CDG; niedokrwistość dyserytropetyczna typu II występuje w SEC23B-CDG [4].

ALGORYTM DIAGNOSTYCZNY WE WRODZONYCH ZABURZENIACH N-GLIKOZYLACJI

W każdym niewyjaśnionym zaburzeniu neurorozwojowym konieczne jest rozważenie jako przyczyny wrodzonych zaburzeń glikozylacji. Badaniem z wyboru jest analiza izoform transferyny, pozwalająca zidentyfikować 54 podtypy CDG (29 typu I, 24 typu II i 1 typu I/II) spośród blisko 120 wrodzonych zaburzeń glikozylacji dotyczących białek [1]. Jednak należy pamiętać, że wynik prawidłowy nie wyklucza CDG. Wynik izoform będzie prawidłowy w następujących deficytach: GMPPA-CDG, GMPPB-CDG, TUSC3-

Tabela 2. Zaburzenia glikozylacji w złożonych defektach i innych szlakach biochemicznych związanych z procesem glikozylacji wg Ferreira i wsp. [18], Jaekena i wsp. [1] i Francisco i wsp. [4].

Jednostka chorobowa	Gen	OMIM	Defekt enzymatyczny	Lokalizacja defektu	Typ wzoru w IEF	Wiodące objawy kliniczne	Dziedziczenie
Związane z syntezą monosacharydów:							
GFPT1-CDG	GFPT1	138292	Amidotransferaza D6FP	Cytoplazma	prawidłowe	Miastenia,	AR
GNE-CDG	GNE	603824	Epimeraza UDP-GlcNAc2/kinaza Man NAc	Cytoplazma	prawidłowe	Wrodzona wybiórcza miopatia z oszczędzeniem mięśnia czworogłowego i niektórych grup mięśni, rzadko z zajęciem mięśnia sercowego	AR;AD
NANS-CDG	NANS	605202	Syntaza N-acetylneuraminian-9-fosforanu	Cytoplazma	prawidłowe	Wczesnodziecięce ciężkie upośledzenie rozwoju, dysmorfia, dysplazja szkieletowa, przedwczesne kostnienie kości nadgarstka, platyspondylia	AR
Związane z interkonwersją monosacharydów:							
PGM1-CDG	PGM1	612934	Fosfoglukomutaza	Cytoplazma	I/II	Zespół Pierre'a Robina, rozszczep języczka i podniebienia; hepatopatia; miopatia; kardiomiopatia; hipoglikemia	AR
PGM3-CDG	PGM3	172100	Mutaza GlcNAc-fosforanowa	Cytoplazma	prawidłowe	Niedobory odporności	AR
Ciężka wrodzona neutropenia	G6PC3	611045	Glukoza-6-fosfataza	ER	brak danych	Ciężka wrodzona neutropenia	AR
Związane z biosyntezą dolicholu:							
DHDDS-CDG	DHDDS	608172	Cis-isoprenyl transferaza	ER (na zewnątrz)	I	Barwnikowe zwyrodnienie siatkówki	AR
NUS1-CDG	NUS1	610463	Podjednostka cis-isoprenyl transferazy	ER	I	Wrodzona skolioza, głęboka niepełnosprawność psychomotoryczna, padaczka oporna na leczenie, deficyt słuchu, obustronny zanik płamki żółtej	AR
SRD5A3-CDG	SRD5A3	611715	Reduktaza poliprenolowa	ER	I	Niepełnosprawność intelektualna, wady wzroku (zaćma, zwyrodnienia siatkówki, jaskra, utrata wzroku); ataksja mózdzku; rybia łuska	AR
DOLK-CDG	DOLK	610746	Kinaza dolicholu	ER	I	Choroba wieloukładowa dotycząca głównie układu nerwowego, hormonalnego i nieprawidłowości w układzie krzepnięcia. Kardiomiopatia rozstrzeniowa; rybia łuska	AR
Związane z biosyntezą i utylizacją cukrów związanych z fosforanem dolicholu:							
DPM1-CDG	DPM1	603503	Syntaza Dol-P-Man	ER(na zewnątrz)	I	Podwyższony poziom kinazy kreatynowej , kardiomiopatia, dystrofia mięśniowa	AR
DPM2-CDG	DPM2	603564	Syntaza Dol-P-Man	ER	I	Podwyższony poziom kinazy kreatynowej , dystrofia mięśniowa	AR
DPM3-CDG	DPM3	605951	Syntaza Dol-P-Man	ER	I	Podwyższony poziom kinazy kreatynowej, kardiomiopatia, dystrofia mięśniowa	AR
MPDU1-CDG	MPDU1	604041	Flipaza Dol-P-Man	ER	I	Rybia łuska	AR
Związane z syntezą cukrów związanych z nukleotydami							
CAD-CDG (EEIE50)	CAD	114010	Syntetaza karbamoilofosforanowa 2, (karbamoilotransferaza asparaginianowa, dihydroorotaza)	Cytoplazma	prawidłowe	Niepełnosprawność rozwojowa, padaczka, niedokrwiłość z anizopoikilocytozą.	AR
GMPPA	GMPPA	615495	Guanylotransferaza mannozo-1-fosforanowa A (pirofosforylaza A)	Cytoplazma	brak danych	Zmniejszona produkcja lub brak produkcji łoż, achalazja, niepełnosprawność intelektualna, dysfunkcja autonomiczna	AR
GMPPB (MDDGA14, MDDGB14)	GMPPB	615320	Guanylotransferaza mannozo-1-fosforanowa B (pirofosforylaza B)	Cytoplazma	brak danych	Wrodzony zespół miasteniczny, podwyższony poziom kinazy kreatynowej	AR
Związane z nośnikami:							
SLC35A1-CDG	SLC35A1	605634	Transporter kwasu sialowego	Aparat Golgiego	II lub prawidłowe	Opóźnienie rozwoju psychoruchowego, drgawki, ataksja, trombocytopenia, krwawienia i zagrażające życiu krwotoki, częste infekcje	AR

SLC35A2-CDG (EIEE22)	SLC35A2	314375	Transporter UDP-galaktozy	Aparat Golgiego	II lub prawidłowe	Wczesna dziecięca encefalopatia padaczkowa, opóźniony rozwój psychoruchowy, hipotonia, drgawki ciężkie oporne na leczenie, wady rozwojowe mózgu, dysmorficzne rysy twarzy	AR
SLC35A3-CDG	SLC35A3	605632	Transporter UDP-GlcNAc	Aparat Golgiego	brak danych	Artrogrypoza, niepełnosprawność intelektualna, drgawki	AR
SLC35C1-CDG	SLC35C1	605881	Transporter GDP-fukozy	Aparat Golgiego	II	Częste infekcje, neutrofilia, odmiennie rysy twarzy: brachycefalia, opuchnięte powieki, płaski mostek nosowy, duży język, długa górna warga, dolna wywinięta; rzadka grupa krwi typu Bombay.	AR
SLC35D1-CDG	SLC35D1	610804	Transporter UDP-GlcNAc/UDPGalNAc	Aparat Golgiego	brak danych	Dysplazja Schneckenbeckena	AR
SLC39A8-CDG	SLC39A8	608732	Transporter kationów	Błona komórkowa	II lub prawidłowe	Zaburzenie wieloukładowe, napady padaczkowe, w niektórych przypadkach dysplazja kości szkieletu z rhyzomelicznym skróceniem i karłowatością, niskie stężenie manganu i cynku we krwi oraz zwiększone stężenie w moczu	AR
Związane z transportem pęcherzykowym:							
COG1-CDG	COG1	606973	Podjednostka 1 kompleksu COG	Błona pęcherzykowa/cytoplazma	II	Zmienne cechy fenotypowe i zmienne nasilenie; niektórzy pacjenci prezentują zespół kostno-mózgowo-żuchwowy	AR
COG2-CDG	COG2	606974	Podjednostka 2 kompleksu COG	ju.	II	Małogłowie, niepełnosprawność psychoruchowa, drgawki, zaburzenia czynności wątroby, niski poziom miedzi w surowicy	AR
COG4-CDG	COG4	606976	Podjednostka 4 kompleksu COG	ju.	II	Cechy dysmorficzne, hipotonia osiowa, obwodowa hipertonia i hiperrefleksja, nawracające infekcje, opóźnienie psychoruchowe	AR
COG5-CDG	COG5	606821	Podjednostka 5 kompleksu COG	ju.	II		AR
COG6-CDG	COG6	606977	Podjednostka 6 kompleksu COG	ju.	II	Niedobór odporności, nawracające infekcje, drgawki oporne na leczenie, brak prawidłowego rozwoju, hepatomegalia, marskość, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, małogłowie, zmiany zapalne jelit	AR
COG7-CDG	COG7	606978	Podjednostka 7 kompleksu COG	ju.	II	Małogłowie, przywodzone kciuki, wada przegrody międzykomorowej i epizody hipertermii, <i>cutis laxa</i>	AR
COG8-CDG	COG8	606979	Podjednostka 8 kompleksu COG	ju.	II	Niepełnosprawność intelektualna, hipotonia, hipoplazja mózdzku, cechy dysmorfii	AR
Autoimmunologiczna śródmiąższowa choroba płuc, stawów i nerek	COPA	601924	Podjednostka α COPI	ju.	brak danych	Autoimmunologiczna śródmiąższowa choroba płuc, stawów i nerek	AD
Małogłowie pierwotne	COPB2	606990	Podjednostka β 2 COPI	ju.	brak danych	Małogłowie pierwotne	AR
Niski wzrost, małogłowie, mikrognacja opóźnienie rozwoju	ARCNI	600820	Podjednostka δ COPI	ju.	brak danych	Niski wzrost, małogłowie, mikrognacja opóźnienie rozwoju	AD
SEC23A-CDG	SEC23A	610511	COPII	ju.	brak danych	Późno zamykające się ciemiączko, zaćma, dysmorfia twarzy, wady szkieletowe,	AR
SEC23B-CDG	SEC23B	610512	Składnik COPII	ju.	brak danych	Wrodzona niedokrwiistość dyserytroetyczna typ II	AR;AD
Syndrom Cole-Carpenter 2	SEC24D	607186	Składnik COPII	ju.	brak danych	Zespół Cole'a i Carpentera; zaburzone kostnienie czaszki, złamania z prenatalnym początkiem,	AR

Chylomicron retention disease	SAR1B	607690	GTPaza COPII	jw.	brak danych	Zahamowanie rozwoju w okresie niemowlęcym, zaburzenia wchłaniania tłuszczu, niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, obniżony poziom cholesterolu, selektywny brak chylomikronów we krwi	AR
Achondrogeneza IA	TRIP11	604505	Białko GMAP210	Aparat Golgiego	brak danych	Achondrogeneza, osteochondrodysplazja	AR
SED tarda	TRAPPC2	300202	Podjednostka kompleksu TRAPP	Błona pęcherzykowa/cytoplazma	brak danych	Dysplazja spondyloepifyzealna późna	XL
TRAPPC6B-CDG	TRAPPC6B	610397	Podjednostka kompleksu TRAPP	jw.	brak danych	Małogłowie, padaczka, zanik mózgu, niepełnosprawność intelektualna	AR
MRT13	TRAPPC9	611966	Podjednostka kompleksu TRAPP	jw.	brak danych	Niepełnosprawność intelektualna	AR
TRAPPC11-CDG	TRAPPC11	614138	Podjednostka kompleksu TRAPP	jw.	brak danych	Dystrofia mięśni, miopatia, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia ruchu, zespół potrójnego A, achalazja, choroba Addisona, alacrimia (brak łez)	AR
TRAPPC12-CDG	TRAPPC12	614139	Podjednostka kompleksu TRAPP	jw.	brak danych	Postępująca, wczesna encefalopatia, z zanikiem mózgu i spastycznością	AR
Związane z hemostazą aparatu Golgiego:							
ATP6V0A2 (Cutis Laxa typu II)	ATP6V0A2	611716	Podjednostka A2 kompleksu V- ATPazy	Błona pęcherzykowa	II	Wrodzona wiotkość skóry, <i>cutis laxa</i> (poprawa z wiekiem), nieprawidłowe rozmieszczenie tłuszczu, niepełnosprawność ruchowa, nieprawidłowości szkieletowe, niski wzrost, rozwój intelektualny może być prawidłowy. U niektórych pacjentów drgawki i niedorozwój mózgowia	AR
ATP6AP1-CDG	ATP6AP1	300197	Podjednostka Ac45 kompleksu V- ATPazy	Błona pęcherzykowa	II	Choroba wątroby (cholestaza, zwłóknienie; marskość wątroby); częste infekcje, hipogammaglobulinemia; wczesne objawy obejmują <i>cutis laxa</i> , która ustępuje z wiekiem	XL
ATP6AP2-CDG	ATP6AP2	300556	Podjednostka kompleksu V- ATPazy	Błona pęcherzykowa	II	Choroba wątroby (cholestaza, zwłóknienie; marskość wątroby); częste infekcje, hipogammaglobulinemia; wczesne objawy obejmują <i>cutis laxa</i> , która ustępuje z wiekiem	XL
ATP6V1A-CDG (Cutis Laxa typu IID)	ATP6V1A	607027	Podjednostka kompleksu V- ATPazy	Błona pęcherzykowa	II	<i>Cutis laxa</i> (poprawa z wiekiem), niepełnosprawność ruchowa i intelektualna, kardiomiopatia, hipercholesterolemia.	AR
ATP6V1E1-CDG (Cutis Laxa typu IIC)	ATP6V1E1	108746	Podjednostka kompleksu V- ATPazy	Błona pęcherzykowa	II	<i>Cutis laxa</i> (poprawa z wiekiem), niepełnosprawność ruchowa i intelektualna, kardiomiopatia, hipercholesterolemia	AR
TMEM199-CDG	TMEM199	616815	Białko transbłonowe 199 przy kompleksie VATPazy	Błona pęcherzykowa	II	Choroby wątroby (cholestaza, zwłóknienie, marskość wątroby), hipercholesterolemia, niski poziom ceruloplazminy w surowicy (może przypominać chorobę Wilsona), niepełnosprawność intelektualna	AR
CCDC115-CDG	CCDC115	613734	Domena 115 przy kompleksie VATPazy	Błona pęcherzykowa	II	Choroby wątroby (cholestaza, zwłóknienie, marskość wątroby), hipercholesterolemia, niski poziom ceruloplazminy w surowicy (może naśladować chorobę Wilsona), niepełnosprawność intelektualna	AR
VMA21-CDG	VMA21	600913	Białko pomocnicze przy kompleksie VATPazy	Błona pęcherzykowa	II	Miopatia związana z chromosomem X z nadmierną autofagią	XL

TMEM165-CDG	TMEM165	614726	Białko transbłonowe 165	Aparat Golgiego	II	Dysplazja szkieletowa kręgosłupa, znaczna osteopenia, niski wzrost, hiperinsulinizm, niedobór hormonu wzrostu, niepełnosprawność intelektualna	AR
-------------	---------	--------	-------------------------	-----------------	----	--	----

COPI – (ang. *coatomer protein complex*) podjednostka kompleksu białek powlekających, kompleks nośnikowy wymagany do wstecznego przemieszczania białka z aparatu Golgiego do siateczki endoplazmatycznej; COPII – (ang. *coat protein complex II*) białko otoczki pęcherzykowej, które transportuje białka z ER do aparatu Golgiego. Proces ten nazywa się transportem przednim, w przeciwieństwie do transportu wstecznego związanego z białkiem COPI; TRIP11 – (ang. *thyroid hormone receptor interactor 11*) białko związane z aparatem Golgiego; TRAPP – (ang. *transport protein particle*) białko uczestniczące w transporcie między organellami; TRAPPC2 – (ang. *tracking protein particle complex, subunit 2*) białko uczestniczące w transporcie pęcherzykowym; TRAPPC6B – (ang. *trafficking protein particle complex, subunit 6B*) uczestniczy w transporcie pęcherzykowym; TRAPPC9 – (ang. *trafficking protein particle complex, subunit 9*); TRAPPC12 – (ang. *trafficking protein particle complex, subunit 12*) białko uczestniczące w transporcie pęcherzykowym, GMAP210 – (ang. *Golgi microtubule-associated protein 210*) białko związane z mikrotubulami Golgiego

Tabela 3. Zaburzenia O-glikozylacji - aktualna lista podtypów wg Ferreira i wsp.[18] , Jaekena i wsp. [1] , Francisco i wsp.[4] , Walinka van Tol i wsp. [16], listy chorób rzadkich i synonimów Orphanet (http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/PL/Lista_chorob_rzadkich_w_porzadku_alfabetycznym.pdf)

Jednostka chorobowa	Gen	OMIM	Defekt enzymatyczny	Lokalizacja defektu	Wiodące objawy kliniczne	Dziedziczenie
Zaburzenia O-Mannozylicji:						
POMT1-CDG (MDDGA1,MDDGB1, MDDGC1)	POMT1	607423	O-Mannozylotransferaza I białkowa	ER	Trzy formy dystrofii mięśniowej-dystroglikanopatii: typ A1 (MDDGA1) ciężka wrodzona postać z anomaliami mózgu i oka zwana zespołem Walkera i Warburga; B1(MDDGB1) wrodzona postać z niepełnosprawnością intelektualną; C1 (MDDGC1) łagodniejsza forma, dystrofia mięśniowa kończyny dolnej. W pojedynczych przypadkach kardiomiopatia rozstrzeniowa	AR
POMT2-CDG (MDDGA2,MDDGB2, MDDGC2)	POMT2	607439	O-Mannozylotransferaza II białkowa	ER	Trzy formy dystrofii mięśniowej-dystroglikanopatii: typ A2 (MDDGA2) ciężka wrodzona postać z anomaliami mózgu i oka zwana zespołem Walkera i Warburga; B2(MDDGB2) wrodzona postać z niepełnosprawnością intelektualną; C2 (MDDGC2) łagodniejsza forma, dystrofia mięśniowa kończyny dolnej	AR
POMGNT1-CDG (MDDGA3, MDDGB13MDDGC3, RP76)	POMGNT1	606822	β -1,2 GlcNAc-transferaza I	Aparat Golgiego	Trzy formy dystrofii mięśniowej-dystroglikanopatii: typ A3 (MDDGA3) ciężka wrodzona postać z anomaliami mózgu i oka zwana zespołem Walkera i Warburga; B3(MDDGB3) wrodzona postać z niepełnosprawnością intelektualną; C3 (MDDGC3) łagodniejsza forma, dystrofia mięśniowa kończyny dolnej	AR
MDDGA8	POMGNT2	614828	β -1,4 GlcNAc-transferaza	ER	Wrodzona postać dystrofii mięśniowej-dystroglikanopatii z anomaliami mózgu i oka typ A8 (MDDGA8). Dystrofia mięśniowa kończyny dolnej typ C8 (MDDGC8)	AR
B3GALNT2-CDG (MDDGA11)	B3GALNT2	610194	β -1,4 GlcNAc-transferaza II	ER	Wrodzona dystrofia-dystroglikanopatia mięśniowa z anomaliami mózgu i oka typu A11 (MDDGA11)	AR
MDDGA12, MDDGC12	POMK	615247	O-mannozowa kinaza białkowa	ER	Wrodzona dystrofia mięśniowa -dystroglikanopatia z anomaliami mózgu i oka typ A 12; Dystrofia mięśniowa-dystroglikanopatia kończyny dolnej typ C12	AR
ISPD-CDG (MDDGA7, MDDGC7)	ISPD	614631	Syntaza CDP-rybitolu	Cytoplazma	Wrodzona dystrofia mięśniowa -dystroglikanopatia z anomaliami mózgu i oka typ A 7; Dystrofia mięśniowa-dystroglikanopatia kończyny dolnej typ C7	AR
FKTN-CDG (MDDGA4,MDDGB4, MDDGC4)	FKTN	607440	Fukutyna	Aparat Golgiego	Wrodzona dystrofia mięśniowa -dystroglikanopatia z anomaliami mózgu i oka typ A 4; wrodzona postać bez niepełnosprawności intelektualnej typ B4, Dystrofia mięśniowa-dystroglikanopatia kończyny dolnej typ C4	AR

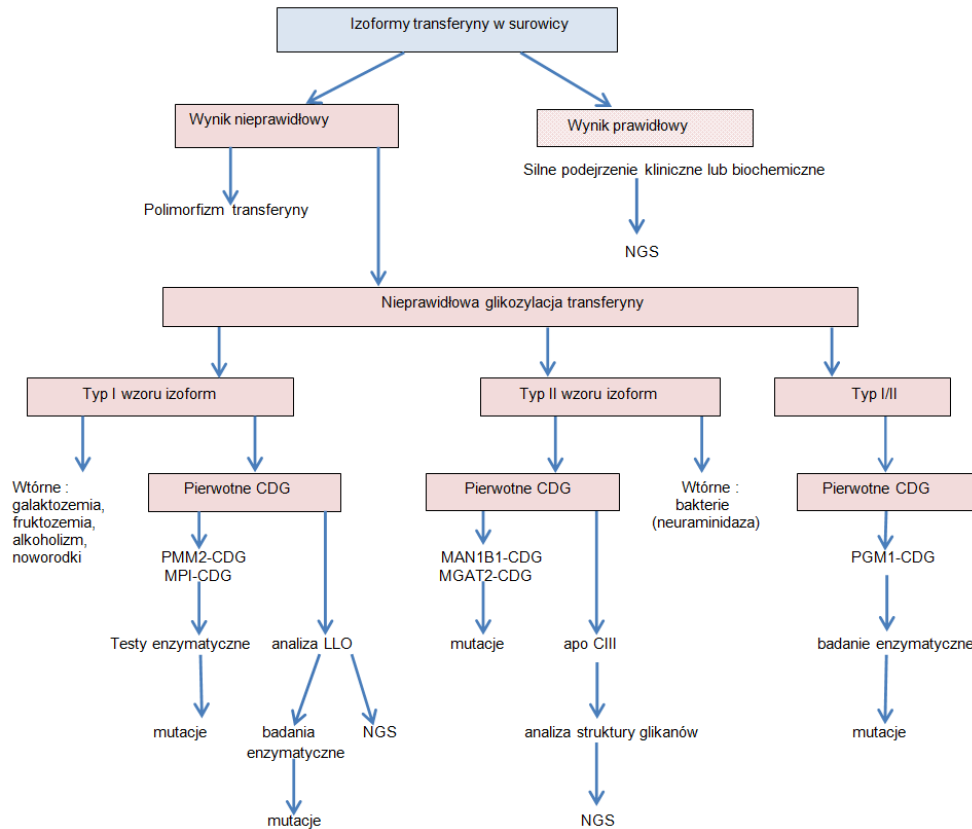
FKRP-CDG (MDDGA5,MDDGB5, MDDGC5)	FKRP	606596	Białko związane z fukutyną	jw.	Wrodzona dystrofia mięśniowa -dystroglikanopatia z anomaliaми mózgu i oka typ A5; wrodzona postać bez lub z niepełnosprawnością intelektualną typ B5, Dystrofia mięśniowa-dystroglikanopatia kończyny dolnej typ C5	AR
TMEM5-CDG (MDDGA10)	TMEM5	605862	β -1,4 ksylozylotransferaza (ksylozylotransferaza 1rybitolu)	jw.	Wrodzona dystrofia mięśniowa -dystroglikanopatia z anomaliaми mózgu i oka typ A10	AR
MDDGA13	B4GAT1	605517	β -1,4 glukuronylotransferaza I (β -1,4 GlcNAc-transferaza)	jw.	Wrodzona dystrofia mięśniowa -dystroglikanopatia z anomaliaми mózgu i oka typ A13	AR
LARGE-CDG (MDDGA6, MDDGB6)	LARGE1	603590	β -1,3 GlcNAc-transferaza/ α -1,3 Xyl-transferaza	jw.	Wrodzona dystrofia mięśniowa -dystroglikanopatia z anomaliaми mózgu i oka typ A6; wrodzona postać z niepełnosprawnością intelektualną typ B6,	AR
Lissencephaly 8	TMTC3	617218	O-mannozylotransferaza		Bezzakrętowość Cobblestone'a, heterotopia oun , padaczka	
	TMTC2	615856	O-mannozylotransferaza		Niedosluch zmyslowo-nerwowy	
Zaburzenia O-ksylozylacji						
XYLT1-CDG	XYLT1	608124	Ksylozylotransferaza I	jw.	Dysplazja Desbuquoisa 2 (niski wzrost, niepełnosprawność intelektualna, płaska i okrągła twarz,zwiotczenie / zwichnięcie stawu)	AR
XYLT2-CDG	XYLT2		Ksylozylotransferaza II	jw.	Łamliwość kości, wady wzroku (zaćma,odwarstwienie siatkówki), obustronne zmyslowo-nerwoweupośledzenie sluchu, a w niektórych przypadkach niepełnosprawność intelektualna i problemy sercowo-naczyniowe	AR
B4GALT7-CDG	B4GALT7	604327	β -1,4 Galaktozylotransferaza	jw.	Zespół Ehlersa i Danlosa, spondylodysplastyczny typ 1 (kościowrost kości promieniowej i łokciowej, obustronny przykurcz w stawach łokciowych lub ograniczona ruchomość stawów łokciowych, ogólna wiotkość stawowa, odwrócenie bruzd na dłoniach)	AR
Zespół Ehlersa i Danlosa EDS 2	B3GALT6	615291	β -1,3 Galaktozylotransferaza6	jw.	Dysplazja kręgosłupa z kruchością kości i wiotkością stawów, ciężka kifoskolioza, kruchość skóry , opóźnione gojenieran, przebarwienie zębów	AR
Zespół podobny do zespołu Larsena, typ B3GAT3 (Larsen-like)	B3GAT3	606374	β -1,3 Glukuronylotransferaza3	jw.	Wielokrotne zwichnięcia stawów, niski wzrost, dysmorfizm czaszkowo-twarzowy, z wrodzonymi wadami serca lub bez nich	AR
EXT1-CDG	EXT1	608177	β -1,4 GlcA-transferaza II/ α -1,4 GlcNAc-transferaza II (egzostozyzna 1)	jw.	Egzostoza typ 1, chondrosarkoma (chrzęstniakomięsak)	AD; AR
EXT2-CDG	EXT2	608210	β -1,4 GlcA-transferaza II/ α -1,4 GlcNAc-transferaza II (egzostozyzna 2)	jw.	Egzostozy typ 2 , Napady padaczkowe, skolioza, makrocefalia	AD;AR
Dysplazja układu immunologicznego z zaburzeniami neurorozwojowymi	EXTL3	605744	α -1,4 GlcNAc-transferaza II (exostosin-like glicosyltransferase 3)	jw.	Dysplazja układu immunologicznego z zaburzeniami neurorozwojowymi	AR
Zespół brachydaktylii przedosiowej Temtamy	CHSY1	608183	β -1,3 GlcA-transferaza / β - 1,4 GlcNAc-transferaza (syntaza siarczanu chondroityny 1)	jw.	Zespół brachydaktylii przedosiowej Temtamy	AR
Zespół SED z wrodzonym zwichnięciem stawów	CHST3	603799	GalNAc-6-O-sulfotransferaza (sulfotransferaza węglowodanowa 3)	jw.	Dysplazja kręgosłupa z wrodzonymi zwichnięciami stawów	AR
Zespół EDS typ 1	CHST14	608429	GalNAc-4-O-sulfotransferaza (dermatan-4-sulfotransferaza-1)	jw.	Zespół Ehlersa i Danlosa typ mięśniowo-przykurczowy 1	AR
Zespół EDS typ 2	DSE	605942	Epimeraza siarczanu dermatanu	jw.	Zespół Ehlersa i Danlosa typ mięśniowo-przykurczowy 2	AR

Dysplazja Desbuquoisa	CSGALNACT1	616615	β -1,3 GlcA-transferaza I (GlcNAc-transferaza 1 siarczanu chondroityny)	jw.	Dysplazja szkieletowa, łagodna, ze zwiotczeniem stawów i zaawansowanym powiększeniem kości	AR
Dystrofia plamkowa rogówki	CHST6	605942	GlcNAc-6-O-sulfotransferaza (sulfotransferaza węglowodanowa 6)	jw.	Dystrofia plamkowa rogówki	AR
Dysplazja Desbuquoisa typu 1	CANT1	613165	UDP-Galnukleotyda (nukleotyda laktynowana wapniem)	ER i aparat Golgiego	Dysplazja desbuquois typu I, Dysplazja nasadowa,	AR
Zaburzenia O-GalNAc glikozylacji						
GALNT3-CDG	GALNT3	601756	GalNAc-transferaza polipeptydowa	Aparat Golgiego	Rodzina kalcynoza guzowata	AR
GALNT2-CDG	GALNT2	602274	GalNAc-transferaza polipeptydowa		Obniżony HDL	
Tn polyagglutination syndrome,	CTGALT1C1	300611	β -1,3 galaktozylotransferaza rdzeniowa I, czaperon	ER	Tn polyagglutination syndrome,	
Zaburzenia O-GlcNAc glikozylacji						
Niepełnosprawność intelektualna uwarunkowana genetycznie	OGT	300255	O-GlcNAc transferaza	Jądro i cytoplazma	Niepełnosprawność intelektualna uwarunkowana genetycznie	XL
EOGT-CDG	EOGT	614789	O-GlcNAc transferaza domeny EGF	ER	Zespół Adamsa i Olivera	AR
ST3GAL3-CDG	ST3GAL3	606494	α -2,3 Sia-transferaza	Aparat Golgiego	Upośledzenie umysłowe, wczesnodziecięca encefalopatia padaczkowa (EIEE) 15	AR
Zaburzenia O-Glc glikozylacji						
POGLUT1-CDG	POGLUT1	615618	O-glukozylotransferaza 1	ER	Choroba Dowlinga i Degosa 4	AD;AR
Zaburzenia O-Fucglikozylacji						
Choroba Dowlinga i Degosa 2	POFUT1	607491	O-fukozylotransferaza	ER	Choroba Dowlinga i Degosa 2	AD
Dysostoza kręgosłupa 3	LFNG	602576	O-fukozo β -1,3 GlcNAc-transferaza	Aparat Golgiego	Dysostoza kręgosłupa 3	AR
Zespół Petersa plus	B3GALTL	610308	O-fukozo β -1,3 Glc-transferaza	ER	Zespół Petersa plus	AR
Zaburzenia O-Gal glikozylacji						
Zespół Ehlersa i Danlosa, typ kifoskoliozowy, 1	PLOD1	153454	Hydroksylaza lizylowa 1		Zespół Ehlersa i Danlosa, typ kifoskoliozowy, 1	AR
Zespół Brucka 2	PLOD2	601865	Hydroksylaza lizylowa 2		Zespół Brucka 2	AR
Deficyt hydroksylazy lizylowej 3	PLOD3	603066	Hydroksylaza lizylowa 3		Dysmorfizm czaszkowo-twarzowy, głuchota sensoryczno-nerwowa, postępująca skolioza, osteopenia, patologiczne złamania, siniaki i pęcherze skórne palców rąk i stóp	AR

-CDG, MOGS-CDG, GANAB-CDG, PRKCSH-CDG, FUT8-CDG, GNE-CDG, NANS-CDG, DHDDS-CDG, SLC35A1-CDG, SLC35A3-CDG, SLC35C1-CDG, SEC23B-CDG, PGM3-CDG oraz dla zaburzeń związanych z O-glikozylacją (Tab.3). Wynik tego badania może być również prawidłowy, u niektórych pacjentów z łagodnym fenotypem klinicznym w przypadku PMM2-CDG. Ponadto obserwowano prawidłowy profil izoform transferyny w SRD5A3-CDG, ALG13-CDG, RFT1-CDG i SLC35A2-CDG [1,4]. Mimo prawidłowego wyniku izoform transferyny w przypadku podejrzenia na podstawie objawów klinicznych czy wyników badań biochemicznych należy wykonać badanie genetyczne optymalnie metodą sekwencjonowania nowej generacji.

W przypadku wzoru izoform typu I należy wykluczyć wtórne przyczyny zaburzeń glikozylacji, do których zalicza się; galaktozemię, fruktozemię, nadużywanie alkoholu [1]. Niewielkie zmiany w izoformach obserwowano także u niemowląt do ok. 6 tygodnia życia [20]. Postępowanie w przypadku podejrzenia pierwotnych CDG typu I wymaga dalszych badań potwierdzających dany defekt kliniczny. W przypadku typowego dla PMM2-CDG i MPI-CDG obrazu

klinicznego powinno być wykonane badanie aktywności enzymu odpowiednio fosfomannomutazy i izomerazy fosfomannozowej w leukocytach lub hodowlach fibroblastów skóry ostatecznie potwierdzone badaniem molekularnym. W pozostałych deficytach dla CDG typu I pomocna może być analiza LLO w fibroblastach, potwierdzona badaniem molekularnym. W przypadku gdy ww. testy nie wskazują na konkretny deficyt pozostaje badanie NGS. Podejrzewając PGM1-CDG należy wykonać aktywność enzymu fosfoglukomutazy 1 w fibroblastach oraz analizę struktury glikanów metodą spektrometrii mas, która ujawni brak całych glikanów jak i zaburzenia ich struktury [22]. Jeżeli wzór izoform wskazuje na typ II należy wykluczyć wtórne przyczyny: zakażenie bakteriami produkującymi neuraminidazy. W przypadku podejrzenia pierwotnych CDG typu II pomocne może być badanie struktury glikanów metodą spektrometrii mas (ang. *mass spectrometry*, MS). Metoda MS umożliwia uzyskanie szczegółowych informacji na temat struktury i nieprawidłowości w budowie glikanów. Najczęściej stosowanymi technikami jonizacji do analizy glikanów przy zastosowaniu spektrometrii mas są: elektrorozpylanie (ang. *electrospray ionization*, ESI) i desorpcja laserowa z udziałem



Rycina 4. Algorytm diagnostyczny wrodzonych zaburzeń glikozylacji na podstawie Francisco i wsp. [4] z własną modyfikacją.

matrycy (ang. *matrix assisted laser desorption ionization*, MALDI). Najczęściej stosownym analizatorem mas jest analizator czasu przelotu (ang. *time-of-flight*, TOF) zarówno dla analizy glikanów tzw. „nienaruszonej” transferyny (ang. *intact transferrin*) jak i glikanów osocza. W przypadku CDG typu I obserwuje się brak całych glikanów na transferynie, natomiast w CDG II glikany o zaburzonej, skróconej strukturze. Metoda MS jest szczególnie przydatna w dignostyce CDG typu II. Zidentyfikowano tą metodą między innymi MAN1B1-CDG na podstawie glikanów o charakterystycznej hybrydowej strukturze, B4GALT1-CDG oraz SLC35A2-CDG z obecnością glikanów z brakiem galaktozy, w TRAPPC11-CDG zidentyfikowano glikany wskazujące na znaczne obniżenie sialilacji i galaktozylacji, MGAT2-CDG na podstawie glikanów z brakiem GlcNAc, oraz PGM1-CDG z brakiem całych glikanów i obecnością glikanów o skróconej strukturze [23, 24, 25]. Elektroogniskowanie apolipoproteiny III (Apo CIII) pozwala wykluczyć defekty łączonych zaburzeń N- i O-glikozylacji. Ostateczne rozpoznanie wymaga metod genetycznych np. NGS [4,20] (Ryc. 4).

LECZENIE

We wrodzonych zaburzeniach glikozylacji nie ma leczenia przyczynowego, stosowane terapie są objawowe lub zapobiegawcze. Tylko w przypadku kilku deficytów spośród ok. 150 CDG można zastosować efektywną terapię: MPI-CDG, PGM1-CDG, TMEM165-CDG, SLC39A8-CDG, SLC35A2-CDG, GFPT1-CDG, DPAGT1-CDG, ALG2-CDG, GMPPB-CDG, GNE-CDG, ALG14-CDG, SLC35C1-CDG i CAD-CDG, PGM3-CDG. Skuteczne leczenie można zapro-

ponować w MPI-CDG, deficycie izomerazy fosfomannozywej, która katalizuje przemianę Fru-6-P do Man-6-P. Niedobór enzymu prowadzi do zaburzeń syntezy aktywnej mannozy niezbędnej do procesu glikozylacji. Deficyt ten można skompensować stosując doustną suplementację mannozą. Efektem leczenia jest normalizacja izoform transferyny oraz wykładników krzepnięcia i ustąpienie enteropatii. U niektórych pacjentów do pełnego wyrównania potrzebna jest wysoka podaż mannozy. Jednak tak wysokie dawki mogą prowadzić do hemolizy, żółtaczk i epizodów drgawek. Terapia mannozą nie zapobiega dalszemu uszkodzeniu wątroby i u około 1/3 pacjentów rozwija się marskość wątroby, czasami wymagająca przeszczepu [26, 27]. Skuteczna terapia dostępna jest także w CAD-CDG gdzie suplementacja doustną urydyną prowadzi do zmniejszenia częstości napadów drgawek [1]. W PGM1-CDG fosfoglukomutaza powoduje przemianę glukozy 1-P do glukozy 6-P i jest kluczowym enzymem w glikolizie, glikogenezie i glikogenolizie. Niedobór PGM1 związany jest z nieprawidłowymi poziomami wewnątrzkomórkowymi metabolitów glukozy i galaktozy, a także ze zmniejszonym gromadzeniem się i przemodelowaniem N-glikanów. Doustna suplementacja galaktozą poprawia glikozylację transferyny i normalizuje wzór izoform jednak nie do wartości referencyjnych. Wzór izoform transferyny na leczeniu galaktozą przypomina łagodny typ I. Obserwuje się poprawę parametrów endokrynologicznych oraz innych parametrów biochemicznych tj. transaminaz, czynników krzepnięcia, zmniejsza się częstość hipoglikemii, nie występują epizody rhabdomyolizy [22]. W SLC35A2-CDG spowodowanym niedoborem transportera UDP-galaktozy obserwuje się redukcję napadów drgawek

[27]. W deficycie transportera manganu SLC39A8-CDG podaż galaktozy poprawia glikozylację a suplementacja manganem zmniejsza częstotliwość napadów padaczkowych [27]. Stosowanie galaktozy w TMEM165-CDG poprawia glikozylację i parametry krzepnięcia krwi. W SLC35C1-CDG doustna terapia fukozą prowadzi do zmniejszenia częstości infekcji. W PGM3-CDG przeszczep komórek macierzystych koryguje neutropenię i limfopenię. W CDG występujących jako wrodzony zespół miasteniczny (DPAGT1-CDG, ALG2-CDG, ALG14-CDG, GFPT1-CDG i GMPPB-CDG) stosuje się inhibitory cholinesterazy. W GNE-CDG suplementacja kwasem sjałowym może stabilizować siłę mięśni [1].

Dla większości spośród CDG nie ma żadnych propozycji terapeutycznych, także dla PMM2-CDG najczęstszego wrodzonego zaburzenia glikozylacji. Próby suplementacji doustną lub dożylną mannozą nie przyniosły żadnych korzyści klinicznych pomimo wyraźnego polepszenia biochemicznego w badaniach *in vitro* na fibroblastach pacjentów [28]. Trwają badania nad tzw. farmakologicznymi czaperonami (ang. *chaperones* PCs), które wiążą się specyficznie do białek, stabilizują je i zapobiegają ich degradacji oraz nad regulatorami proteostazy (PCs) pełniącymi rolę cząsteczek stabilizujących [29,30]. W tej grupie chorób podobnie jak we wszystkich innych chorobach metabolicznych uwarunkowanych genetycznie leczenie polega na łagodzeniu objawów i przebiegu choroby. Terapia ma zawsze charakter substytucyjny, nie prowadzi do wyleczenia, jest to jedynie modyfikacja fenotypu bez wpływu na genotyp.

PODSUMOWANIE

Od pierwszego opisu pacjenta z wrodzonym zaburzeniem glikozylacji w roku 1980 minęło 40 lat. W ciągu tych czterech dekad zidentyfikowano i opisano blisko 120 nowych zespołów i chorób spowodowanych pierwotnymi zaburzeniami glikozylacji białek. Wynika z tego, że każdego roku przybiewają w tej grupie 3 nowe choroby metaboliczne.

Glikozylacja jest jedną z najważniejszych modyfikacji posttranslacyjnych białek stabilizuje ich strukturę trzeciorzędową oraz chroni je przed proteolizą. Większość białek w organizmie człowieka są to glikoproteiny z przyłączonymi do polipeptydu glikanami.

Metodą z wyboru pozwalającą na identyfikację zaburzeń N-glikozylacji białek jest badanie profilu izoform transferyny. Oznaczanie izoform transferyny przeprowadza się między innymi metodą ogniskowania izoelektrycznego IEF. Jest to dość prosta i niedroga metoda umożliwiająca wykrycie większości dotychczas poznanych wrodzonych zaburzeń glikozylacji.

Obecnie pewną rolę w diagnostyce wrodzonych zaburzeń glikozylacji stanowią techniki diagnostyki molekularnej a upowszechnienie sekwencjonowania nowej generacji (NGS) pozwoliło na rozpoznanie nowych defektów.

Różnorodność obrazu i przebiegu klinicznego sprawia, że choroby te nie są łatwe do rozpoznania na podstawie obrazu klinicznego, pomocne mogą tu być algorytmy dia-

gnostyczne. Jednak nadal ta grupa chorób stanowi poważne wyzwanie dla klinicystów jak większość chorób rzadkich.

Drugim poważnym problemem jest brak możliwości leczenia, poza kilkoma przypadkami, w których można zaproponować terapię zmniejszającą nasilenie objawów, medycyna nie dysponuje skuteczniejszymi metodami terapeutycznymi. Pokłada się pewne nadzieje na efektywniejsze leczenie z zastosowaniem farmakologicznych czaperonów czy terapią genową.

PIŚMIENNICTWO:

1. Jaeken J, Peanne R (2017) What is new in CDG? *J Inher Metab Dis* 40(4): 569-586, doi: 10.1007/s10545-017-0050-6
2. Jaeken J, Vanderschueren-Lodeweyck M, Casaer P, Snoeck L, Corbeel L, Eggermont E, Eeckels R (1980) Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum proteins, FSH and GH levels, partial TBG deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF proteins: a new syndrome? *Pediatr Res* 14: 179
3. Verheijen J, Tahata S, Kozicz T, Witters P, Morava E (2020) Therapeutic approaches in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) involving N-linked glycosylation: an update. *Genet Med* 22(2): 268-279, doi: 10.1038/s41436-019-0647-2
4. Francisco R, Marques-da-Silva D, Brasil S, Pascoal C, Dos Reis Ferreira V, Morava E, Jaeken J (2019) The challenge of CDG diagnosis. *Mol Genet Metab* 126(1): 1-5, doi: 10.1016/j.ymgme.2018.11.003
5. Kornfeld R, Kornfeld S (1985) Assembly of asparagine-linked oligosaccharides. *Annu Rev Biochem* 54: 631-664, doi: 10.1146/annurev.bi.54.070185.003215
6. Marquardt T, Denecke J (2003) Congenital disorders of glycosylation: review of their molecular bases, clinical presentations and specific therapies. *Eur J Pediatr* 162(6): 35, doi: 10.1007/s00431-002-1136-0. 9-79
7. Klein A (2008) Human Total serum N-Glycome, W: Makowski GS (red) *Advances in Clinical Chemistry*. Elsevier, Burlingtonvol.46, str. 51-85
8. Brunnel A, Cholet S, Tran NT, Mai TD, Fenaillé F (2020) CDG biochemical screening: where do we stand? *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 1864(10): 129652, doi: 10.1016/j.bbagen.2020.129652
9. De Jong G, van Dijk JP, van Eijk HG (1990) The biology of transferrin. *Clin Chim Acta* 190: 1-46, doi: 10.1016/0009-8981(90)90278-z
10. Van Eijk HG, van Noort WL, Dubelaar ML, van der Heul C (1983) The microheterogeneity of human transferrin in biological fluids. *Clin Chim Acta* 132: 167-171, doi: 10.1016/0009-8981(83)90244-9
11. Bogdańska A, Adamowicz M (2010) Przydatność izoform transferyny do rozpoznawania wrodzonej nietolerancji fruktozy. *Stand Med, Pediatr* 7: 624-631
12. Tegtmeier LC, Rust S, van Scherpenzeel M, Ng BG, Losfeld ME, Timal S, Raymond K, He P, Ichikawa M, Veltman J, Huijben K, Shin YS, Sharma V, Adamowicz M, Lammens M, Reunert J, Witten A, Schrapers E, Matthijs G, Jaeken J, Rymen D, Stojkovic T, Laforêt P, Petit F, Aumaitre O, Czarnowska E, Piraud M, Podskarbi T, Stanley CA, Matalon R, Burda P, Seyyedi S, Debus V, Socha P, Sykut-Cegielska J, van Spronsen F, de Meirleir L, Vajro P, DeClue T, Ficicioglu C, Wada Y, Wevers RA, Vanderschaeghe D, Callewaert N, Fingerhut R, van Schaffingen E, Frezeze HH, Morava E, Lefeber DJ, Marquardt T (2014) Multiplephenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *N Engl J Med* 370(6): 533-42, doi: 10.1056/NEJMoa1206605
13. Radenkovic S, Bird MJ, Emmerzaal TL, Wong SY, Felgueira C, Stiers KM, Sabbagh L, Himmelreich N, Poschet G, Windmolders P, Verheijen J, Witters P, Altassan R, Honzik T, Eminoglu TF, James PM, Edmondson AC, Hertecant J, Kozicz T, Thiel C, Vermeersch P, Cassiman D, Beamer L, Morava E, Ghesquière B (2019) The Metabolic Map into the Pathomechanism and Treatment of PGM1-CDG. *Am J Hum Genet* 104(5): 835-846, doi: 10.1016/j.ajhg.2019.03.003
14. Adamowicz M, Wymysłowska A, Kuczyński D, Rogaszewska M, Sykut-Cegielska J, Pronicka E (1999) Izoforny transferyny w diagnostyce pierwotnych i wtórnych zespołów glikoprotein z niedoborem oligosacharydów. *Diagn Lab* 35: 211-217

15. Caslavská J, Lanz Ch, Burda P, Tober M, Thormann W (2017) Analysis of genetic variants of transferrin in human serum after desialylation by capillary zone electrophoresis and capillary isoelectric focusing. *J Sep Sci* 40(11): 2488-2497, doi: 10.1002/jssc.201700211
16. Walinka van Tol W, Wessels H, Lefeber DJ (2019) O-glycosylation disorders pave the road for understanding the complex human O-glycosylation machinery. *Curr Opin Struct Biol* 56: 107-118, doi: 10.1016/j.sbi.2018.12.006
17. Jaeken J, Hennet T, Matthijs G, Freeze HH (2009) CDG nomenclature: time for a change! *Biochim Biophys Acta* 1792: 825-826, doi: 10.1016/j.bbadis.2009.08.005
18. Ferreira CR, Altassan R, Marques-Da-Silva D, Francisco R, Jaeken J, Morava E (2018) Recognizable phenotypes in CDG. *J Inher Metab Dis* 41(3): 54-553, doi: 10.1007/s10545-018-0156-5.
19. Al Teneiji A, Bruun TU, Sidky S, Cordeiro D, Cohn RD, Mendoza-Londono R, Moharir M, Raiman J, Siriwardena K, Kyriakopoulou L, Mercimek-Mahmutoglu S (2017) Phenotypic and genotypic spectrum of congenital disorders of glycosylation type I and type II. *Mol Genet Metab* 120(3): 235-242, doi: 10.1016/j.ymgme.2016.12.014
20. Peanne R, de Lonlay P, Foulquier F, Kornak U, Lefeber DJ, Morava E, Perez B, Seta N, Thiel Ch, Van Schaftingen E, Matthijs G, Jaeken J (2018) Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis? *Eur J Med Genet* 61(11): 643-663, doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.012
21. Yildiz Y, Arslan M, Çelik G, Kasapkara ÇS, Ceylaner S, Dursun A, Sivri HS, Coşkun T, Tokatli A (2020) Genotypes and estimated prevalence of phosphomannomutase 2 deficiency in Turkey differ significantly from those in Europe. *Am J Med Genet A* 182(4): 705-712, doi: 10.1002/ajmg.a.61488
22. Wong SY, Gadomski T, van Scherpenzeel M, Honzik T, Hansikova H, Holmeffjord KSB, Mork M, Bowling F, Sykut-Cegielska J, Koch D, Hertecant J, Preston G, Jaeken J, Peeters N, Perez S, Nguyen DD, Crivelly K, Emmerzaal T, Gibson KM, Raymond K, Abu Bakar N, Foulquier F, Poschet G, Ackermann AM, He M, LefeberDJ, Thiel C, Kozicz T, Morava E (2017) Oral D-galactose supplementation in PGM1-CDG. *Genet Med* 19(11): 1226-1235, doi: 10.1038/gim.2017.41
23. Van Scherpenzeel M, Willems E, Lefeber DJ. (2016) Clinical diagnostics and therapy monitoring in the congenital disorders of glycosylation. *Glycoconj J* 33(3): 345-58, doi: 10.1007/s10719-015-9639-x
24. Abu Bakar N, Lefeber DJ, van Scherpenzeel M (2018) Clinical glycomics for the diagnosis of congenital disorders of glycosylation. *J Inher Metab Dis* 41(3): 499-513, doi: 10.1007/s10545-018-0144-9
25. Wada Y (2020) Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry to Detect Diagnostic Glycopeptide Markers of Congenital Disorders of Glycosylation. *Mass Spectrom* 9(1): A0084, doi: 10.5702/massspectrometry.A0084
26. Janssen MC, de Kleine RH, van den Berg AP, Heijdra Y, van Scherpenzeel M, Lefeber DJ, Morava E (2014) Successful liver transplantation and long-term follow-up in a patient with MPI-CDG. *Pediatrics* 134(1): e279-83, doi: 10.1542/peds.2013-2732
27. Witters P, Cassiman D, Morava E (2017) Nutritional therapies in congenital disorders of glycosylation (CDG). *Nutrients* 9(11): 1222, doi: 10.3390/nu9111222
28. Witters P, Honzik T, Bauchart E, Altassan R, Pascreau T, Bruneel A, Vuillaumier S, Seta N, Borgel D, Matthijs G, Jaeken J, Meersseman W, Cassiman D, Pascale de L, Morava E (2019) Long-term follow-up in PMM2-CDG: are we ready to start treatment trials? *Genet Med* 21(5): 1181-1188
29. Vilas A, Yuste-Checa P, Gallego D, Desviat LR, Ugarte M, Pérez-Cerda C, Gámez A, Pérez B (2020) Proteostasis regulators as potential rescuers of PMM2 activity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1866(7): 165777, doi: 10.1038/s41436-018-0301-4
30. Yuste-Checa P, Brasil S, Gámez A, Underhaug J, Desviat LR, Ugarte M, Pérez-Cerdá C, Martínez A, Pérez B (2017) Pharmacological chaperoning: a potential treatment for PMM2-CDG. *Hum Mutat* 38(2): 160-168, doi: 10.1002/humu.23138

Congenital disorders of glycosylation – constantly growing group of metabolic diseases

Anna Bogdańska¹, Anna Tylki-Szymańska²✉

¹Department of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw

²Department of Pediatrics, Nutrition and Metabolic Diseases, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw

✉Corresponding author: a.tylki@ipczd.pl

Keywords: Glycosylation, Congenital disorders of glycosylation (CDG), transferrin isoforms, isoelectrofocusing (IEF)

ABSTRACT

Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a group of genetic disorders caused by abnormal N- and O-glycosylation pathway of proteins and lipids. The glycosylation process plays an important role in the proper functioning of the body and its disorder leads to serious clinical defects. The clinical picture is extremely heterogeneous, including symptoms involving many organs or systems with predominantly neurological manifestation. A broad clinical phenotype poses a challenge in CDG diagnosis. A large group among CDG are defects associated with protein N-hypoglycosylation. A simple test its diagnosis is isoelectrofocusing (IEF) of serum transferrin which is still the "gold standard" in the diagnostics. Normal isoform transferrin profile does not rule out all glycosylation defects. Molecular diagnostics play an important role and the dissemination of next generation sequencing (NGS) has allowed new disorders to be identified.