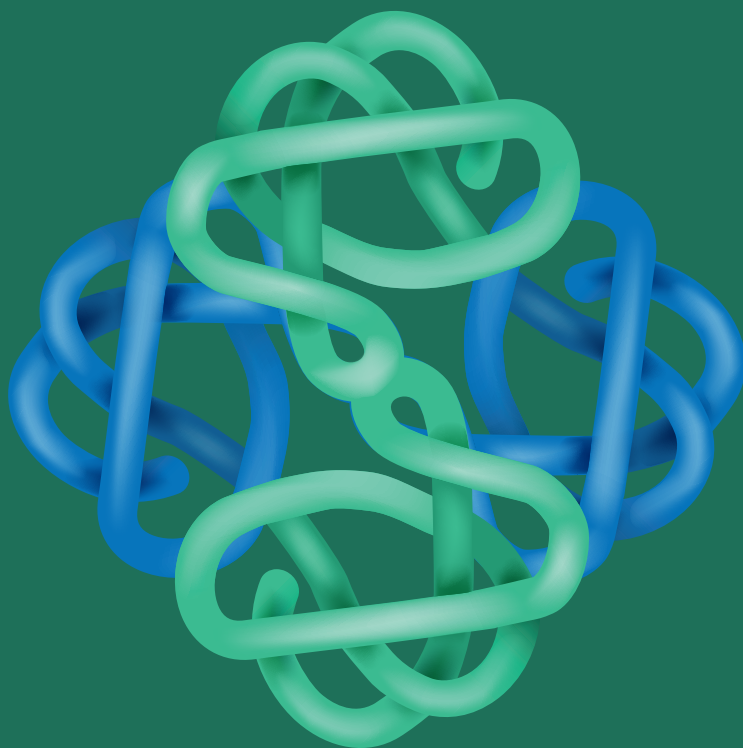


LOS DESÓRDENES CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN



SERIE
LA GLICOBIOLOGÍA: AVANCES EN
TEMAS DE SALUD PRIORITARIOS

SANDRA MANRIQUE-HERNÁNDEZ, REBECA GONZÁLEZ-ORTÍZ, ROBERTA SALINAS-MARÍN
CARLA GABRIELA ASTEGGIANO E IVÁN MARTÍNEZ-DUNCKER

UAEM

LOS DESÓRDENES CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN

Serie

La glicobiología: avances en
temas de salud prioritarios

LOS DESÓRDENES CONGÉNITOS DE LA GLICOSILACIÓN

Serie

La glicobiología: avances en
temas de salud prioritarios

Sandra Manrique-Hernández
Rebeca González-Ortíz
Roberta Salinas-Marín
Carla Gabriela Asteggiano
Iván Martínez-Duncker



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

México, 2021

Esta obra se publicó con el apoyo del CONACyT, Red temática Glicociencia en Salud-CONACyT.

Manrique-Hernández, Sandra, autor

Los desórdenes congénitos de la glicosilación / Sandra Manrique-Hernández, Rebeca González-Ortíz, Roberta Salinas Marín, Carla Gabriela Asteggiano, Iván Martínez-Duncker. - - Primera edición.- - México : Universidad Autónoma del Estado de Morelos, 2021.

69 páginas : ilustraciones.- - (La glicobiología: avances en temas de salud prioritarios)
ISBN 978-607-8784-29-5 digital

1. Glicoconjugados

2. Glicosilación

3. Biología molecular

LCC QP702.G577

DC 572.567

Esta publicación fue dictaminada por pares académicos bajo la modalidad doble ciego.

Primera edición, septiembre de 2021

D.R. © 2021, *Los desórdenes congénitos de la glicosilación*. Sandra Manrique-Hernández, Rebeca González-Ortíz, Roberta Salinas-Marín, Carla Gabriela Asteggiano e Iván Martínez-Duncker

Serie La glicobiología. Avances en temas de salud prioritarios

D.R. © 2021, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, CP 62209. Cuernavaca, Morelos.
publicaciones@uaem.mx
libros.uaem.mx
ISBN: 978-607-8784-29-5



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons
Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

Imagen de portada: designua - stock.abobe.com

Diseño de portada y formación: Jorge Andere

Corrección de estilo: Roberto Abad

CONTENIDO

| | |
|--|----|
| Sobre los autores | 7 |
| Lista de abreviaturas..... | 9 |
| Introducción..... | 11 |
| CDG causados por defectos en la <i>N</i> -Glicosilación | 15 |
| Datos clínicos..... | 15 |
| Enfoque diagnóstico | 17 |
| Tratamiento | 19 |
| CDG asociados a defectos en la <i>O</i> -glicosilación | 20 |
| Alteración en la glicosilación del α -dístroglicano..... | 21 |
| Alteración en la glicosilación de repeticiones EGFR y TSR..... | 21 |
| Alteración en la glicosilación de tipo mucinoso | 22 |
| Alteración en la glicosilación de la colágena | 22 |
| Enfoque diagnóstico | 27 |
| Tratamiento | 27 |
| CDG asociados a defectos en las anclas de GPI y glicolípidos | 33 |
| Glicolípidos..... | 33 |
| Enfoque diagnóstico | 35 |

| | |
|---|----|
| Tratamiento | 35 |
| La vía de síntesis del Dolicol y Dolicol-P-Manosa | 41 |
| Sialilación celular | 41 |
| Homeostasis del RE y aparato de Golgi..... | 42 |
| Tráfico vesicular | 43 |
| Bomba de protones..... | 44 |
| Transportadores de iones | 44 |
| Enfoque diagnóstico | 44 |
| Tratamiento | 45 |
| Conclusiones y perspectivas | 53 |
| Referencias | 56 |

SOBRE LOS AUTORES

¹ Sandra Manrique-Hernández

¹ Rebeca González-Ortíz

¹ Roberta Salinas-Marín

² Carla Gabriela Asteggiano

^{1,3} Iván Martínez-Duncker*

¹Laboratorio de Glicobiología Humana y Diagnóstico Molecular,
Centro de Investigación en Dinámica Celular, Universidad Autónoma
del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México.

²Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (CEMECO - CONICET),
Hospital de Niños de la Sma. Trinidad, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina. Facultad de
Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina

³ Coordinador del capítulo, duncker@uaem.mx +52 777 257 7337

LISTA DE ABREVIATURAS

α -DG: α -Distroglicano
AD: Autosómica dominante
ADN: Ácido desoxirribonucleico
ApoCIII: Apolipoproteína C-III
AR: Autosómica recesiva
ARN: Ácido ribonucleico
Asn: Asparagina
Cer: Ceramida
Cd²⁺: Cadmio
CDG: Desórdenes Congénitos de la Glicosilación
CMP: Citidín monofosfato
Cys: Cisteína
Dol: Dolicol
EPOF: Enfermedades poco frecuentes
Fuc: Fucosa
Gal: Galactosa
GalNAc: *N*-Acetilgalactosamina
GDP: Guanosín difosfato
Glc: Glucosa
GlcA: Ácido glucorónico
GlcNAc: *N*-Acetilglucosamina
GPI: Glicosil-fosfatidil-inositol
HDAC: Histona desacetilasa
HPLC: Cromatografía líquida de alta presión
IEF: Isoelectroenfoque
Man: Manosa
ManNAc: *N*-Acetilmanosamina
Mn²⁺: Manganeseo
MnCl₂: Cloruro de manganeseo
OMS: Organización Mundial de la Salud
OMIM: Herencia Mendeliana en el Hombre
OST: Oligosacaril transferasa
RE: Retículo endoplásmico
RMN: Resonancia magnética nuclear
Ser: Serina
Sia: Ácido siálico
SMo: Mosaicismo somático
SNC: Sistema nervioso central
Thr: Treonina
UDP: Uridín difosfato
UMP: Uridín monofosfato
XD: Dominante ligado al cromosoma X
XR: Recesivo ligado al cromosoma X
Zn²⁺: Zinc

INTRODUCCIÓN

La glicosilación es un proceso enzimático fundamental que ocurre en todas nuestras células y que consiste en la síntesis de estructuras sacarídicas llamadas glicanos. Los glicanos están formados por monosacáridos que se encuentran unidos entre sí por enlaces glicosídicos, pueden estar en forma libre (ej. glicosaminoglicanos) o conjugados por enlaces covalente a proteínas, lípidos y ácido ribonucleico para formar glicoconjugados (glicoproteínas, glicolípidos, proteoglicanos, anclas de GPI y glicoARN). Las estructuras de los glicanos, definidas por el tipo y cantidad de monosacáridos, así como los diferentes enlaces que pueden ser formados entre ellos, les dotan de una amplia diversidad estructural, que los ha definido como componentes esenciales para codificar información biológica, determinando tanto las propiedades estructurales como funcionales de las macromoléculas que los portan.

Existen diferentes tipos de glicosilación con sus respectivas vías de biosíntesis. En el caso de los glicanos unidos a las proteínas, se encuentran los *N*-glicanos, los *O*-glicanos y los proteoglicanos. En el caso de los glicanos asociados a lípidos, están los glicolípidos y las anclas de glicosil-fosfatidil-inositol (GPI). Los glicanos que se encuentran en forma libre o no conjugada, frecuentemente definen propiedades estructurales y funcionales en los espacios fisiológicos donde se encuentran, como es el caso de los glicosaminoglicanos de la matriz extracelular (ej. dermatán sulfato, queratán sulfato, condroitín sulfato) (Varki A, Cummings RD, Esko JD 2017).

Las enfermedades poco frecuentes (EPOF) constituyen un grupo extenso y complejo de entidades clínicas. Según datos de la Organización Mundial de la

Salud, existen cerca de 7.000 enfermedades denominadas “poco frecuentes” (mal llamadas “raras”) que afectan al 7% de la población mundial (Lira Weld 2013), las últimas estimaciones calculan que hay cerca de 42 millones de individuos afectados en Latinoamérica. Como parte del conjunto de patologías agrupadas como EPOF, se encuentra el grupo de trastornos hereditarios raros llamados desórdenes congénitos de la glicosilación o CDG (del acrónimo en inglés *Congenital Disorders of Glycosylation*).

Los CDG son enfermedades hereditarias metabólicas, bioquímica y clínicamente heterogéneas, generalmente multiorgánicas y con afectación del sistema nervioso central (SNC) (Péanne *et al.* 2018). Un diagnóstico de CDG debe ser buscado en cualquier síndrome neurológico inexplicado, particularmente asociado con enfermedad de otro órgano y también en cualquier otro síndrome, aún sin afectación neurológica (Lefeber, Morava, y Jaeken 2011).

El primer desorden congénito de la glicosilación (PMM2-CDG) fue reportado en 1980 (Jaeken *et al.* 1980), desde entonces más de 130 subtipos han sido descritos, afectando a distintos niveles las vías de glicosilación (Péanne *et al.* 2018). La prevalencia de CDG en Europa, región donde existe un mayor diagnóstico en la población, es de aproximadamente 0.1-0.5/100,000, lo cual es mucho menor respecto a la prevalencia calculada de 1/20,000 para el PMM2-CDG (Brum *et al.* 2012; Jaeken y Matthijs 2001). Esto sugiere que los pacientes afectados por CDG sufren de una severa falta de diagnóstico a nivel mundial, particularmente en América Latina. En México, el primer diagnóstico de CDG se realizó hasta el 2014, donde se reportó que dos pacientes con síndrome de cutis laxa causado por mutaciones en una bomba de protones ATP6V0A2 presentaban un perfil anormal de glicosilación en una glicoproteína sérica llamada transferrina, este reporte constituye uno de los primeros diagnósticos de pacientes con CDG en América Latina (Bahena-Bahena *et al.* 2014), entre otros primeros aportes en el diagnóstico en la región, realizados particularmente en Argentina (Asteggiano *et al.* 2018; Bistué Millón *et al.* 2011; Delgado *et al.* 2014) y Brasil (Paula *et al.* 2019).

Las mutaciones causales de los CDG ocurren en distintos genes que codifican para proteínas involucradas, directa o indirectamente, en la glicosilación y que podemos funcionalmente agrupar en: a) activación-transporte de glicosil-nucleótidos y síntesis de azúcares unidos a dolicol; b) síntesis y modificación de glicanos y c) homeostasis del aparato de Golgi y tráfico celular (Hansen *et al.* 2015; Thompson *et al.* 2012). La nomenclatura de estas enfermedades está basada en el nombre del gen mutado, seguido del prefijo -CDG (ej. COG-CDG) (Jaeken *et al.* 2009).

La transmisión de los CDG es autosómica recesiva en su mayoría, no obstante hay algunos subtipos que son autosómicos dominantes (*A4GALT*: Lactosilceramida α 1-4 Gal transferasa, *ARCNI1*: Subunidad delta de la proteína COPI, *COPA*: Subunidad alfa de la proteína COPI, *DPM1*: Dol-P-Man transferasa I, *EXT1*: Exostosina 1, *EXT2*: Exostosina 2, *GNE*: UDP-GlcNAc2 epimerasa/*N*-acetil-manosamina cinasa, *PIGP*: Proteína de síntesis de GlcNAc-PI, *POFUT1*: O-fucosil transferasa, *POGLUT1*: Proteína O-glucosiltransferasa 1, *PRKCSH*: Subunidad β de la glucosidasa II, *SEC23B*: Componente del complejo proteico COPII), ligados al cromosoma X (*ALG13*: UDP-GlcNAc:Dol-P-GlcNAc-P transferasa, *ATP6AP1*: Subunidad S1 de la V-ATPasa, *ATP6AP2*: Subunidad de la V-ATPasa, *C1GALT1C1*: Chaperona de β 1-3 Galactosil transferasa, *OGT*: O-GlcNAc transferasa, *PIGA*: GlcNAc transferasa (GPI-GnT), *SSR4*: Proteína de la secuencia señal del receptor del complejo TRAP, delta, *RAPPC2*: Subunidad 2 del complejo proteico TRAPP, *VMA21*: Proteína de membrana integral de ensamblaje de la V-ATPasa) y algunos CDG que han ocurrido por mutaciones *de novo* (*ALG13*: UDP-GlcNAc:Dol-P-GlcNAc-P transferasa, *SLC35A2*: Transportador de UDP-Gal, *DHDDS*: Isoprenil transferasa y *NUS1*: Subunidad de la cis-isoprenil transferasa).

Esta revisión tiene como objetivo comunicar a la comunidad médica y biomédica, las características clínicas así como las bases genéticas y bioquímicas de los distintos CDG que han sido caracterizados hasta el momento. Adicionalmente, se describirán los métodos para diagnosticarlos y los

tratamientos correctivos disponibles. Abordaremos a los CDG presentes en cada una de las vías de glicosilación, con una sección particular de CDG “mixtos” que afectan a más de una vía.

CDG CAUSADOS POR DEFECTOS EN LA *N*-GLICOSILACIÓN

El ensamblaje de los *N*-glicanos inicia en la cara citosólica de la membrana del retículo endoplásmico (RE), culminando en la síntesis de un glicano precursor sobre un portador lipídico llamado dolicol (Dol) (Glucosa(Glc)₃Manosa(Man)₉*N*-acetil-glucosamina(GlcNAc)₂-PP-Dol). El glicano precursor es posteriormente transferido en bloque por el complejo oligosacaril transferasa (OST), uniéndose mediante un enlace glicosídico entre el residuo GlcNAc del glicano y el grupo amida de un residuo de asparagina (Asn) de la proteína naciente. Esta unión se realiza en una secuencia consenso Asn-X-Ser/Thr/Cys, donde X puede ser cualquier aminoácido, excepto prolina. En este proceso también es importante la participación del complejo translocón que incorpora las proteínas a través de la membrana del RE (figura 1).

Posteriormente y aún en el RE, el glicano es sujeto a un proceso de remodelamiento iniciado por glicosidasas, lo cual forma parte de un importante control de calidad de las *N*-glicoproteínas. El remodelamiento del glicano continúa en el aparato de Golgi, donde es procesado a través de la acción de glicosidasas y glicosiltransferasas para dar lugar a glicanos maduros (figura 1).

Los *N*-glicanos determinan distintas características y funciones de las glicoproteínas que incluyen su conformación, localización, señalización, antigenicidad y reconocimiento por parte de sus ligandos. En diversas revisiones se puede encontrar una explicación más detallada sobre los aspectos bioquímicos de esta vía (Trombetta 2003; Varki A, Cummings RD, Esko JD 2017; Zhang y Wang 2016).

DATOS CLÍNICOS

Los datos clínicos más relevantes de cada uno de los subtipos de CDG afectando estrictamente la vía de la *N*-glicosilación se muestran en la tabla 1. Los CDG que afectan simultáneamente la *N*-glicosilación y otras vías son tratados en la sección correspondiente a CDG mixtos.

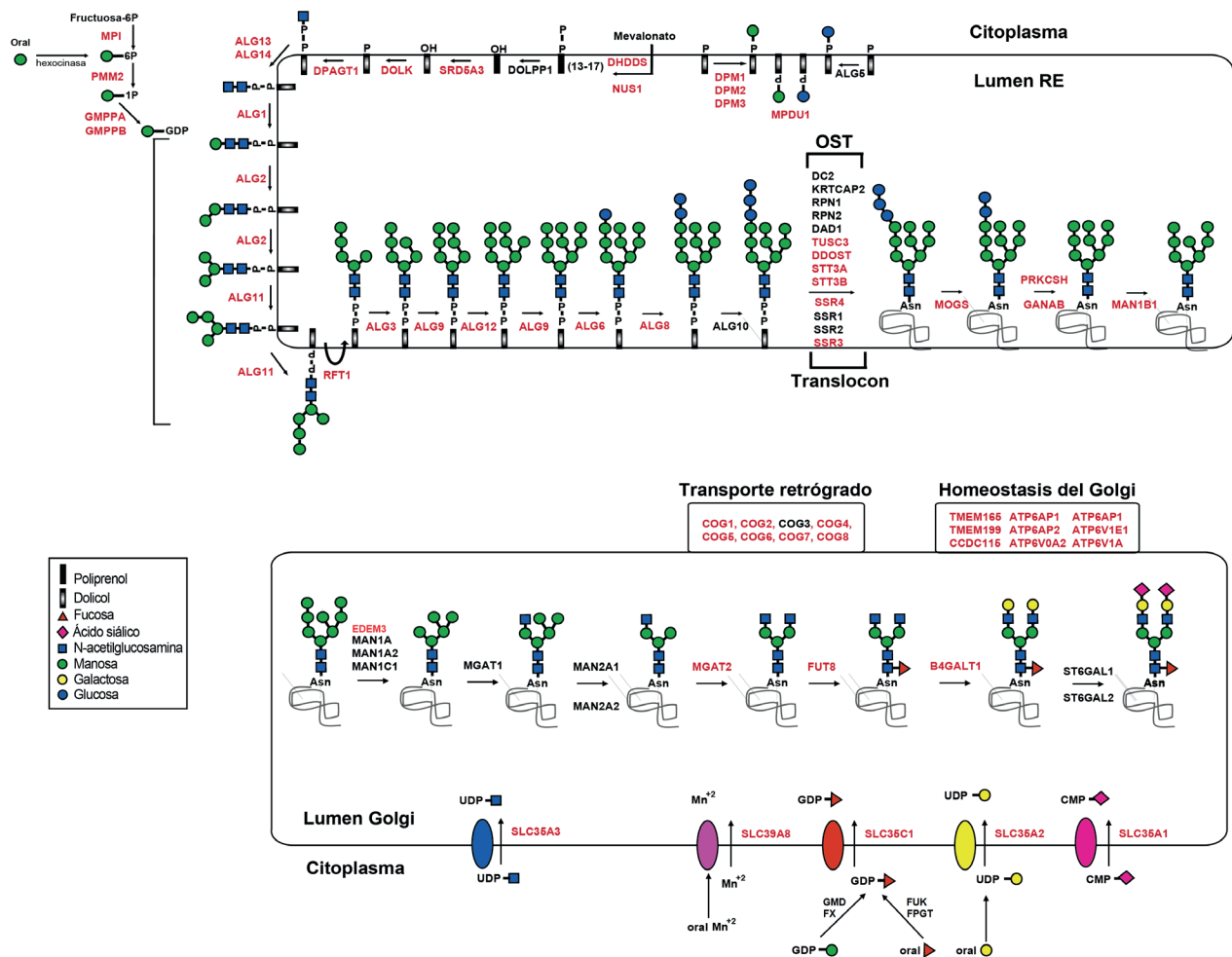


Figura 1. Visión general de los diferentes compartimentos celulares implicados en la N-glicosilación. Se señalan los genes participantes en la síntesis de N-glicanos y los que se han reportado afectados (rojo) en casos de CDG. Se han señalado algunos genes que afectan otras vías de glicosilación (O-glicosilación) RE, retículo endoplásmico. La manosa oral, la galactosa oral, la fucosa oral y el manganeso oral se administran en pacientes con MPI-CDG, PGM1-CDG, SLC35C1-CDG y SLC39A8-CDG, respectivamente (ver tratamiento). Figura tomada y modificada de Varki A, Cummings RD, Esko JD, *et al.* 2017. “Essentials of Glycobiology. 3rd Edition.” Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor.

Fuente: elaboración propia.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Los defectos de la *N*-glicosilación pueden ser inicialmente detectados mediante el estudio de las isoformas de transferrina sérica (*N*-glicoproteína), definidas por su punto isoeléctrico, en un experimento de isoelectroenfoque (IEF). Las alteraciones de la *N*-glicosilación pueden observarse al obtener perfiles de migración anormales de las glicofomas de transferrina en muestras de suero. Con excepción de ciertos polimorfismos, el perfil de migración en el IEF es determinado por la composición de los glicanos asociados a la transferrina, particularmente de su contenido de ácido siálico (monosacárido con carga negativa), lo cual permite establecer la presencia de una alteración en la *N*-glicosilación.

El perfil normal de IEF de la transferrina se caracteriza por la abundancia mayoritaria de una isoforma con dos cadenas biantenarias con ácido siálico en el extremo reductor del glicano (tetrasialotransferrina) (figura 2). La ausencia de ácido siálico por defectos en la síntesis del glicano precursor o el procesamiento del *N*-glicano, origina el incremento en las isoformas hipoglicosiladas anormales (trisialo, disialo, monosialo y asialotransferrina) que son detectadas por IEF (figura 2).

Aunque el IEF de la transferrina sérica sigue siendo el método de elección para el diagnóstico de los trastornos de *N*-glicosilación, más recientemente se han utilizado técnicas como HPLC y electroforesis capilar, así como espectrometría de masas (Lefeber *et al.* 2011). Adicionalmente, se pueden utilizar otros biomarcadores de *N*-glicanos, sin embargo, su uso es poco frecuente e incluyen la haptoglobina, la α 1-anti-tripsina y la glicoproteína α -1 ácida (Bruneel *et al.* 2017).

Se pueden identificar dos perfiles patológicos de IEF en los pacientes con CDG. El tipo I, caracterizado por un incremento de la di- o asialotransferrina y el tipo II, que puede presentar patrones menos definidos, siendo más frecuente un patrón de aumento de todas las formas con bajo contenido de ácido siálico

(incremento de la asialo a la trisialotransferrina) o un patrón disialo (con disialo y trisialotransferrina incrementadas). Los perfiles de tipo I son causados por defectos que afectan la síntesis de dolicol o en el ensamblaje o transferencia del glicano unido a dolicol, lo cual conduce a una falta de transferencia de cadenas completas a las glicoproteínas. Los perfiles de tipo II son causados por mutaciones en los genes que participan en el procesamiento de los *N*-glicanos, es decir, en los pasos de remodelamiento subsecuentes a la transferencia del glicano a la proteína que ocurren en el RE y posteriormente en el aparato de Golgi. El perfil de transferrina de estos pacientes presenta un incremento en las isoformas que tienen glicanos truncados.

Debido a que los perfiles de tipo I se conforman por un incremento en las isoformas de transferrina anormales con cadenas ausentes, su análisis estructural no revela el defecto preciso, sólo indica que está localizado en alguna de las etapas de síntesis que se llevan a cabo en el RE. Por ello, frente a un perfil de tipo I se descartan los dos tipos de CDG más comunes, el PMM2-CDG y el MPI-CDG, realizando los ensayos enzimáticos correspondientes en fibroblastos o leucocitos y procediendo a la secuenciación del gen correspondiente a la actividad enzimática alterada (figura 6) (Matthijs *et al.* 2000; Quintana *et al.* 2009).

De resultar normales las actividades de ambas enzimas, es necesario realizar un análisis estructural de los intermediarios en la vía de síntesis de los glicanos (Dol-PP-glicano), partiendo de un cultivo celular (normalmente fibroblastos) establecido a partir de una biopsia de piel. El tipo de intermediario que se acumula en el RE de las células cultivadas usualmente indica el punto afectado en el proceso de biosíntesis, permitiendo identificar el gen alterado y proceder a su secuenciación. Si el análisis de intermediarios (Dol-PP-glicanos) resulta en un patrón inconcluso o normal, se debe considerar posibles defectos en la síntesis del dolicol (ej. SRD5A3-CDG) (Bistué Millón *et al.* 2011).

En los perfiles de tipo II, el análisis estructural del glicano mediante HPLC acoplado a espectrometría de masas, puede permitir identificar el paso truncado y apuntar al defecto enzimático y gen responsable, permitiendo realizar

estudios genéticos dirigidos y/o análisis de la actividad enzimática correspondiente. Si un perfil de transferrina muestra un patrón de tipo II se debe realizar un IEF de ApoCIII (*O*-glicoproteína con núcleo o “core” de tipo 1, *O*-*N*-Acetilgalactosamina [GalNAc]) para identificar defectos que afecten a otras vías de glicosilación, particularmente la *O*-glicosilación (CDG mixtos) (Pokrovskaya *et al.* 2011). Ello permite dirigir los estudios a ciertos grupos de genes que participan en procesos que afectan a más de una vía de biosíntesis (CDG Mixtos) (figura 6).

El perfil de transferrina puede presentar un patrón anormal en pacientes con fructosemia, galactosemia, abuso de alcohol e infecciones bacterianas, condiciones que deben descartarse cuando se confirma un perfil anormal de IEF. Además, algunos defectos en el ensamblaje como TUSC3-CDG o procesamiento como GCS1-CDG, SLC35C1-CDG y SLC35A1-CDG pueden mostrar un perfil normal de IEF (Lefeber *et al.* 2011). Recientemente ha sido reportado que algunos pacientes con PMM2-CDG presentan un patrón normal de IEF (Péanne *et al.* 2018).

TRATAMIENTO

El defecto congénito MPI-CDG responde a manosa oral (1 g/kg/día dividido en 3-4 dosis) (Harms *et al.* 2002). La manosa oral es captada por las células y transformada en manosa-6-fosfato, la cual es usualmente sintetizada a partir de la fructosa-6-fosfato cuando hay una MPI funcional (figura 1). Debido a que el MPI-CDG cursa con afectación hepática, principal causa de morbi-mortalidad, el trasplante hepático ha sido útil en algunos pacientes (Verheijen *et al.* 2019).

Los tratamientos disponibles para los CDG mixtos (PGM1-CDG, SLC35C1-CDG, SLC39A8-CDG y TMEM165-CDG) son descritos en la sección correspondiente.

El EDEM3-CDG recientemente fue reportado como un defecto asociado a la vía de degradación en el retículo endoplásmico, en el reconocimiento de proteínas mal plegadas. Los pacientes que presentan este CDG, muestran un perfil normal de glicosilación de la transferrina (Polla *et al.* 2021).

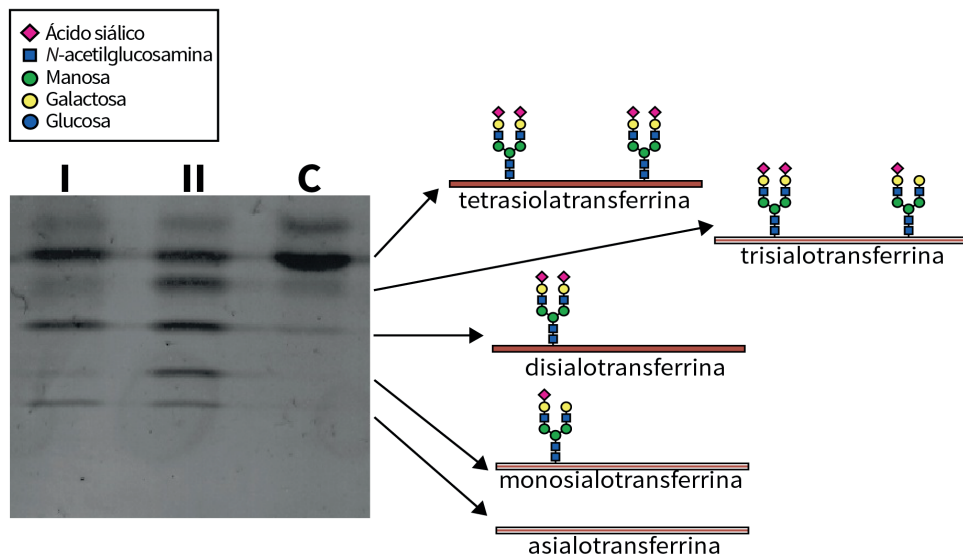


Figura 2. Perfil de IEF de transferrina en CDG. Un total de 6 µg de proteína sérica total de individuos Control, CDG-Tipo I y CDG-Tipo II fueron separadas por IEF. Las proteínas fueron inmunofijadas con un suero de conejo inmunizado con transferrina humana (el suero fue producido en el Laboratorio de Glicobiología Humana y Diagnóstico Molecular del Centro de Investigación en Dinámica Celular de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos). Posteriormente se tiñeron las proteínas. Se puede observar que en el control, están señaladas todas las bandas que se utilizan para establecer los perfiles de tipo I o II; asimismo, observamos que en el control, la forma más abundante es la tetrasialotransferrina mientras que en los patrones I y II se observa un incremento en isoformas hipoglicosiladas de transferrina. Los patrones tipo I tienen pérdida de cadenas de glicanos completas y muestran transferrina que contiene 0, 2 o 4 ácidos siálicos. Los patrones tipo II tienen cadenas truncadas con transferrina que muestra 0, 1, 2, 3, 4 ácidos siálicos.

Fuente: elaboración propia.

| TABLA 1 | | | | |
|---------------------------------|---|---|--------|----------|
| CDG asociados a N-Glicosilación | | | | |
| CDG | Hallazgos clínicos | Proteína afectada | OMIM | Herencia |
| Con afectaciones en SNC | | | | |
| ALG1 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía, inmunodeficiencia, infecciones, falla hepática, hipogonadismo, miocardiopatía hipertrófica, nefropatía, microcefalia, micrognatia, hipertelorismo, fontanela alargada. | GDP-Man: GlcNAc2-PP-Dol manosiltransferasa I | 608540 | AR |
| ALG2 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía, hipomielinización, nistagmo, coloboma del iris, hepatomegalia, coagulopatía, infecciones, microcefalia, cataratas. | GDP-Man: Man1GlcNAc2-PP-Dol manosiltransferasa II | 607906 | AR |
| ALG3 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía, atrofia cerebral, atrofia cerebelar progresiva, atrofia del nervio óptico, microcefalia postnatal, hipertelorismo con puente nasal ancho, orejas gruesas y alargadas, labios delgados, micrognatia. | Dol-P-Man: Man5GlcNAc2-PP-Dol manosiltransferasa VI | 601110 | AR |
| ALG6 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, ataxia, convulsiones, hipotonía, falla hepática, problemas de alimentación, microcefalia. | Dol-P-Glc: Man9GlcNAc2-PP-Dol glucosiltransferasa I | 603147 | AR |
| ALG8 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía, ascitis, coagulopatía, enteropatía perdedora de proteínas, hepatomegalia, nefropatía, linfedema, cataratas, orejas de implantación baja, retrognatia. | UDP-GlcNAc-GlcNAc-PP-Dolglucosiltransferasa II | 608104 | AR |
| ALG9 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía muscular, hepatomegalia, microcefalia progresiva, hipertelorismo, puente nasal deprimido, frente protuberante, orejas con implantación baja, boca grande. | Dol-P-Man: Man 6 y 8 GlcNAc2-PP-Dol manosiltransferasa VII/IX | 608776 | AR |
| ALG11 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, falta de desarrollo del habla convulsiones, opistótono, hipotonía, deterioro auditivo neurosensorial, desorden en la termorregulación, dificultades en la ingesta de alimentos y vómitos, pezones invertidos, microcefalia, estrabismo, frente alta, línea de cabello posterior baja. | Dol-P-Man: Man 4 y 5 GlcNAc2-PP-Dol manosiltransferasa IV/V | 613661 | AR |

| | | | | |
|--------|--|---|--------|-----|
| ALG12 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, hipotonía, convulsiones, hipogonadismo, hipogamaglobulinemia, infecciones respiratorias recurrentes, coagulopatía, microcefalia progresiva. | Dol-P-Man: Man7GlcNAc2-PP-Dol manosiltransferasa VIII | 607143 | AR |
| ALG13 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, desarrollo tardío del habla y lenguaje, deterioro cognitivo, autismo, convulsiones, hipotonía, anormalidad del ventrículo lateral, atrofia del nervio óptico, nistagmo horizontal, hipsarritmia, pobre control de la cabeza, contacto visual deficiente, disminución del peso corporal, hepatomegalia, infecciones recurrentes, microcefalia, pulgar aducido, punta nasal hacia arriba, barbilla corta, filtrum largo, hipertelorismo. | UDP-GlcNAc:Dol-P-GlcNAc-P transferasa | 300884 | X D |
| ALG14 | Retraso psicomotor, hipotonía, síndrome miasténico, parálisis facial, calambres musculares, escoliosis, múltiples contracturas articulares, hiperlaxitud articular, ptosis, estrabismo. | UDP-GlcNAc:Dol-PP-GlcNAc transferasa | 616227 | AR |
| DDOST | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, hipotonía, convulsiones, disfunción motora-oral, hipomielinización, coagulopatía, esteatosis hepática, hipotiroidismo primario, falta de crecimiento, maduración esquelética acelerada, infecciones del oído, lipodistrofia, movimiento muscular no intencional, osteopenia, piel seca, proteinuria nefrótica, reflujo gastroesofágico, baja estatura, esotropía, baja estatura. | Subunidad DDOST del complejo OST | 614507 | AR |
| DPAGT1 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, hipotonía, convulsiones, infecciones, síndrome miasténico congénito, microcefalia, micrognatia, clinodactilia del quinto dedo. | UDP-GlcNAc:Dol-P-GlcNAc-1-P transferasa | 608093 | AR |
| EDEM3 | Discapacidad intelectual, retraso del habla, hipotonía, fisuras palpebrales estrechas, pliegues epicantales, altura de la nariz incrementada, punta nasal bulbosa, hueso nasal hipoplásico, surco nasolabial corto, labio superior delgado, retrognatia, reflujo gastroesofágico. | Proteína 3 similar a la α -manosidasa que mejora la degradación en el RE | 610214 | AR |
| FUT8 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor severo, dificultades respiratorias, problemas de alimentación, baja estatura, osteopenia, dislocación de cadera, cifoescoliosis. | α 1-6 fucosiltransferasa | 618005 | AR |
| MAN1B1 | Discapacidad intelectual no sindrómica (NSID), retraso psicomotor, retraso del habla, características dismórficas variables, obesidad troncal, macrocefalia. | Manosidasa I | 614202 | AR |

| | | | | |
|-------|---|--|--------|-----|
| MGAT2 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, problemas de alimentación, coagulopatía, diarrea severa, orejas largas con rotación posterior con antihélix prominente, boca abierta, dientes grandes y compactados, estatura alta. | GlcNAc transferasa II | 212066 | AR |
| MOGS | Convulsiones, hipotonía, dificultad en la ingesta de alimentos, hepatomegalia, coagulopatía, hipoplasia genital, escoliosis, movimientos estereotípicos de las manos, occipucio prominente, fisuras palpebrales cortas, cejas largas, nariz ancha, paladar con arco alto, retrognatia, tetrasacárido único en la orina, hipogamaglobulinemia severa. | Glucosidasa I | 606056 | AR |
| PMM2 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, retraso en el crecimiento, convulsiones, hipotonía, hipoplasia cerebelosa, hiporeflexia, diarrea, coagulopatía, cardiomiopatía, endocrinopatía, hepatopatía, estrabismo, dedos largos, lipodistrofia, boca ancha, pezones invertidos, filtrum largo, laxitud articular. | Fosfomanomutasa II | 212065 | AR |
| RFT1 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, discapacidad auditiva, discapacidad visual sin fijación, anormalidad de la fosa craneal posterior, lesión de los ganglios basales, ataxia, hipotonía, atrofia cortical cerebral, convulsiones, estatura baja, artrogriposis múltiple congénita, dificultad en la ingesta de alimentos, hepatomegalia, coagulopatía, microcefalia, micrognatia, pulgares aducidos, pezones invertidos. | Man5GlcNAc2-PP-Dol-flipasa | 612015 | AR |
| SSR3 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, convulsiones, estructura cerebral anormal, microcefalia. | Proteína de la secuencia señal del receptor del complejo TRAP, gamma | 606213 | AR |
| SSR4 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía, coagulopatía, conducto arterioso persistente, dificultad en la ingesta de alimentos, reflujo gastroesofágico, vómito, dislocación articular, escoliosis, riñón en herradura, microcefalia, estrabismo, boca ancha, macrotia, dientes espaciados, micrognatia, exceso de piel alrededor del cuello. | Proteína de la secuencia señal del receptor del complejo TRAP, delta | 300934 | X R |
| STT3A | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, atrofia cerebelosa, convulsiones, hipotonía, criptorquidia, dificultad en la ingesta de alimentos, microcefalia, micropene, hipoplasia escrotal. | Subunidad del complejo OST | 615596 | AR |

| | | | | |
|--------------------------------|---|---|--------|----|
| STT3B | Discapacidad intelectual, retraso en el crecimiento intrauterino, retraso psicomotor, atrofia cerebelosa, hipotonía, atrofia óptica, convulsiones, criptorquidia, dificultad en la ingesta de alimentos, dificultad respiratoria, trombocitopenia, microcefalia, micropene. | Subunidad del complejo OST | 615597 | AR |
| TUSC3 | Discapacidad intelectual no sindrómica (NSID). Retraso en el crecimiento, dismorfia, camptodactilia, sindactilia. | Subunidad del complejo OST | 611093 | AR |
| Sin afectaciones en SNC | | | | |
| GANAB | Enfermedad renal y poliquística autosómica dominante. | Subunidad α de la glucosidasa II | 600666 | AR |
| MPI | Coagulopatía, enteropatía perdedora de proteínas, fibrosis hepática, hipoglucemia hiperinsulinémica, linfangiectasia, vómitos. | Fosfomano isomerasa | 602579 | AR |
| PRKCSH | Enfermedad renal y poliquística autosómica dominante. | Subunidad β de la glucosidasa II | 174050 | AD |

AR: Autosómica recesiva. XD: Dominante ligado a X. XR: Recesivo ligado a X. OMIM: Herencia Mendeliana en el Hombre (Online Mendelian Inheritance in Man)

Fuente: elaboración propia.

CDG ASOCIADOS A DEFECTOS EN LA O-GLICOSILACIÓN

A diferencia de la *N*-glicosilación, la *O*-glicosilación inicia con el ensamblaje del glicano directamente sobre la proteína que será glicosilada, estableciendo inicialmente un enlace glicosídico entre un monosacárido y el grupo -OH de los aminoácidos serina, treonina o hidroxilisina. En humanos, existen al menos 7 diferentes subtipos de *O*-glicanos, los cuales se clasifican por el primer carbohidrato enlazado al grupo OH del aminoácido: *O*-Fucosil (fucosa) *O*-Galactosil (galactosa), *O*-GalNAc, *O*-GlcNAc, *O*-Glucosil (glucosa), *O*-Manosil (manosa) y *O*-Xilosil (xilosa). La biosíntesis de los *O*-glicanos se inicia después del plegamiento de la proteína (post-traduccionalmente) y puede iniciar en el RE o en el aparato de Golgi. Los defectos ubicados en la síntesis de *O*-glicanos se resumen en la figura 3.

En general, se ha encontrado que la *O*-glicosilación es importante para conferir estabilidad a las proteínas, participa en mecanismos de inmunidad, señalización mediada por receptor, interacciones no específicas de proteínas, en la modulación de la actividad de enzimas, así como en la expresión y procesamiento de proteínas (Wevers, Wopereis, y Lefeber 2006). En diversas revisiones se puede encontrar una explicación más detallada sobre los aspectos bioquímicos de esta vía (Krasnova y Wong *s/f*; Steen *et al.* 2008; Varki A, Cummings RD, Esko JD 2017; Wevers *et al.* 2006).

ALTERACIÓN EN LA O-GLICOSILACIÓN DEL α -DISTROGLICANO

Se denominan distroglicanopatías a un conjunto de patologías de herencia autosómica recesiva, causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas involucradas en la síntesis de *O*-manosil glicanos, particularmente los que se encuentran en una proteína localizada en la membrana de las células musculares y de las neuronas llamada α -distroglicano (α -DG) (Holt *et al.* 2000) (Carss *et al.* 2013, Manya and Endo 2017). Generalmente se presentan con un fenotipo

de déficit muscular de inicio temprano, con o sin afectación del sistema nervioso central. La deficiencia del α -DG o su hipoglicosilación, afecta la unión de la matriz extracelular con el citoesqueleto de actina, lo que conlleva a infiltración de miofibras, debilidad muscular y retraso en la migración neuronal, frecuentemente causando la presencia de afectaciones del SNC y daño ocular (Aguilera y Vega 2016).

ALTERACIÓN EN LA O-GLICOSILACIÓN DE REPETICIONES EGFR Y TSR

Diversos defectos enzimáticos están asociados a una alteración en la glicosilación de repeticiones similares al factor de crecimiento epidermal (EGFR) son pequeños dominios de proteínas. Los EGFR se encuentran en diversas proteínas, algunas involucradas en la formación y disolución de coágulos, así como la familia de receptores NOTCH y ligandos canónicos NOTCH (Delta y Serrate/Jagged) que participan en la embriogénesis y mantenimiento de tejidos adultos (Varki A, Cummings RD, Esko JD 2017).

Las modificaciones que se pueden encontrar en los dominios EGFR son de tipo O-fucosil, O-glucosil y O-GlcNAcil (Harris y Spellman 1993).

Las modificaciones con O-fucosa también se pueden encontrar en repeticiones de trombospondina tipo 1 (TSR). Estos pequeños dominios se encuentran en distintas proteínas secretadas y de superficie celular (Varki A, Cummings RD, Esko JD 2017).

ALTERACIÓN EN LA O-GLICOSILACIÓN DE TIPO MUCINOSO

FGF23 es una proteína fosfatúrica que requiere ser modificada con O-GalNac mediante la enzima GALNT3 para no ser degradada, el defecto de glicosilación condiciona que haya retención de fosfato en el organismo, lo cual conlleva entre otras cosas a calcificación de tejidos blandos (Kato *et al.* 2006).

Por otra parte, las mutaciones en la chaperona C1GALT1C1 causan que la enzima C1GALT1 se degrade, esto impide la síntesis del antígeno T a partir de la galactosilación del antígeno Tn en las mucinas (Wang *et al.* 2010). La falta de esta conversión expone el antígeno críptico Tn ante el cual se generan anticuerpos, los cuales causan poliaglutinación de células circulantes, particularmente eritrocitos (Crew *et al.* 2008).

ALTERACIÓN EN LA O-GLICOSILACIÓN DE LA COLÁGENA

Las mutaciones en PLOD1 condicionan una afectación a la formación de hidroxilisina en colágenas. La hidroxilación de la lisina permite que sea glicosilada, pero también fomenta la estabilidad intermolecular de la colágena (Hautala *et al.* 1992).

ALTERACIONES EN LA SÍNTESIS DE GLICOSAMINOGLICANOS UNIDOS A PROTEOGLICANOS

Los proteoglicanos son estructuras biológicas complejas que participan en diversos procesos celulares como la comunicación célula-célula, la diferenciación y desarrollo celular o la embriogénesis; a nivel tisular, son esenciales para el correcto mantenimiento de la estructura, la porosidad e integridad de los tejidos.

Los proteoglicanos están compuestos por la unión covalente de una cadena de aminoácidos y uno o varios glicosaminoglicanos sulfatados, como el heparán sulfato, el condroitín sulfato o el dermatán sulfato; mutaciones implicadas en la síntesis o en la modificación postraducciona de los glicosaminoglicanos derivan en pacientes que presentan defectos estructurales en la matriz extracelular.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Los datos clínicos más relevantes de cada uno de los subtipos de CDG afectando estrictamente la O-glicosilación se muestran en la tabla 2. Los defectos que afectan la O-glicosilación y otras vías, son tratados en la sección correspondiente a CDG mixtos.

Los CDG que afectan estrictamente la O-glicosilación son entidades muy diferentes unas de otras y son diagnosticados a través de un abordaje clínico especializado y de estudios complementarios específicos (ej. diagnóstico por imágenes y confirmación inmunohistopatológica de hipoglicosilación de α -DG en biopsias musculares o cultivo de fibroblastos), sumado a estudios genético-moleculares de genes individuales y paneles de genes candidatos (figura 6) (Taniguchi-ikeda *et al.* 2016); así como por secuenciación genética (WES; whole exome sequencing; WGS: whole genome sequencing).

El diagnóstico diferencial clínico del conjunto de estos CDG y/o la sospecha del posible gen afectado es complejo dada la gran variedad de fenotipos posibles a partir de diferentes mutaciones en un mismo gen y la superposición clínica fenotípica de mutaciones en estos genes (Muntoni *et al.* 2007; Shenoy *et al.* 2010).

TRATAMIENTO

No hay tratamientos correctivos validados disponibles para estas patologías.

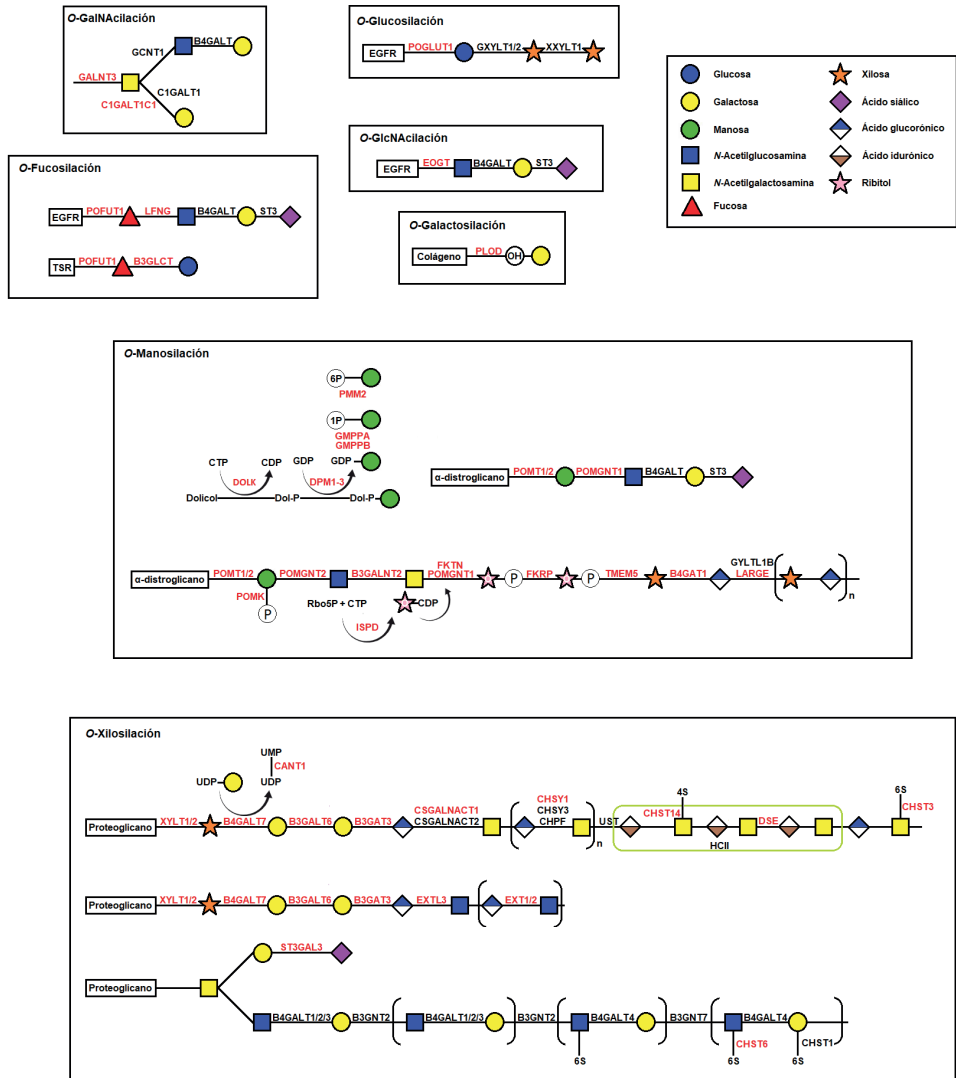


Figura 3. Tipos de O-glicanos presentes en humanos, los cuales se clasifican por el primer carbohidrato enlazado al residuo OH del aminoácido Ser/Thr. Se señalan los genes participantes en la síntesis de O-glicanos y los que se han reportado afectados (rojo) en casos de CDG. EFGR: Repeticiones similares a EGF; TSR: repeticiones similares a la trombospondina tipo 1.

Fuente: elaboración propia.

| TABLA 2 | | | | |
|---------------------------------|---|------------------------------------|--------|----------|
| CDG asociados a O-Glicosilación | | | | |
| CDG | Hallazgos clínicos | Proteína afectada | OMIM | Herencia |
| Con afectaciones en SNC | | | | |
| B3GLCT | Discapacidad intelectual, retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, anomalía de Peters, anomalía de la cámara anterior ocular, hidrocefalia, braquidactilia, micrognatia, labio y paladar hendidos. | β 1-3 Glc transferasa | 261540 | AR |
| B4GALT7 | Forma progeroide con retraso psicomotor, cicatrización de heridas defectuosas, hipotonía, osteopenia, piel suelta pero elástica, hiperlaxitud articular, baja estatura, anomalías esqueléticas, cara relativamente pequeña con frente prominente, puente nasal aplanado, ojos grandes y protuberantes, orejas pequeñas, pliegues nasolabiales profundos, boca pequeña y cuello corto. | Galactosiltransferasa VII | 130070 | AR |
| CHSY1 | Discapacidad intelectual, discapacidad auditiva, baja estatura, anomalías de pies y manos. | Condroitina sintasa I GalNAc/GlcAc | 605282 | AR |
| EXTL3 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, inmunodeficiencia combinada grave, displasia esquelética. | GlcA/GlcNAc-transferasa | 617425 | AR |
| PLOD | Retraso psicomotor, ceguera, desprendimiento de retina, glaucoma, hemorragias gastrointestinales, hernia inguinal, hipotonía, insuficiencia respiratoria, miopía, osteoporosis, ruptura arterial, escoliosis congénita progresiva, hiperlaxitud articular, microcornea, pie plano, piel hiperextensible. | Lisil-hidroxilasa 1 | 225400 | AR |
| XYLT1 | Discapacidad intelectual moderada, retraso psicomotor, distribución alterada de la grasa, pseudoxantoma elástico, cara plana con ojos prominentes, sinofris, bordes nasales profundos, macrocefalia relativa, filtrum largo, pulgares anchos, clinodactilia, coxa valga, pies planos, piel con apariencia abultada, displasia esquelética, baja estatura, laxitud articular. | Xilosiltransferasa I | 615777 | AR |

| | | | | |
|-----------------------------------|--|--|--------|----|
| XYLT2 | Defectos leves de aprendizaje, pérdida auditiva neurosensorial, desprendimiento de retina, osteoporosis, cataratas, anomalías de la columna. | Xilosiltransferasa II | 605822 | AR |
| B3GALNT2 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía. CK elevada, malformaciones cerebrales (hidrocefalia, lisencefalia, paquigiria, polimicrogria, hipoplasia cerebelar, atrofia cortical, quistes cerebelosos) y oculares (desprendimiento de retina, displasia de retina, cataratas, atrofia del nervio óptico), espasticidad. | β 1-3 GalNAc-transferasa 2 | 615181 | AR |
| B4GAT1 | | β 1-4 glucuroniltransferasa | 615287 | AR |
| FKRP | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía. CK elevada, malformaciones cerebrales (hidrocefalia, lisencefalia, paquigiria, polimicrogria, hipoplasia cerebelar, atrofia cortical, quistes cerebelosos) y oculares (desprendimiento de retina, displasia de retina, cataratas, atrofia del nervio óptico), espasticidad. | Proteína relacionada a fukutina, ribitol 5 fosfato transferasa | 613153 | AR |
| FKTN | | Ribitol 5 fosfato transferasa | 253800 | AR |
| ISPD | | Metileritritol 4-fosfato citidiltransferasa | 614643 | AR |
| LARGE | | Homólogo de la β 1, 3-N-acetilglucoaminiltransferasa | 613154 | AR |
| POMGNT1 | | O-Man:GlcNAc transferasa I | 253280 | AR |
| POMGNT2 | | β 1-4 GlcNAc-transferasa | 614830 | AR |
| POMK | | O-Man cinasa | 615249 | AR |
| POMT1 | | O-Manosil transferasa I | 613155 | AR |
| POMT2 | | O-Manosil transferasa II | 613150 | AR |
| TMEM5 | | β 1-4 Xilosiltransferasa | 615041 | AR |
| Sin alteraciones en el SNC | | | | |
| B3GALT6 | Hipotonía, deformidad de la columna vertebral, dislocación articular, laxitud de la piel, tejidos esqueléticos y conectivos anormales, dismorfia craneofacial, escleras azules y ojos prominentes, filtrum largo. | β 1-3 Gal-transferasa II | 271640 | AR |

| | | | | |
|------------|---|--|--------|-----|
| B3GAT3 | Defectos congénitos del corazón, esclera azul, baja estatura, anomalías esqueléticas, dislocaciones de hombro, cadera, codo y rodilla, dismorfismo craneofacial, frente prominente, puente nasal deprimido, proptosis. | β 1-3 GlcA-transferasa I | 245600 | AR |
| C1GALT1C1 | Anemia hemolítica con trombocitopenia, leucopenia, expresión de antígeno Tn. | Chaperona de β 1-3 Galactosil transferasa | 300622 | X L |
| CANT1 | Retraso en el crecimiento prenatal y postnatal grave, escoliosis progresiva, extremidades cortas, laxitud articular. Displasia de Desbuquois. | UDP-Gal nucleotidasa | 251450 | AR |
| CHST14 | Hiperlaxitud articular, pie equinovaro, pulgar aducido, laxitud de la piel, cifoescoliosis severa, hipotonía, braquicefalia, fontanela grande, hipertelorismo, fisuras palpebrales en declive, microcórneas, pliegues nasolabiales prominentes, estrabismo, labio superior delgado, boca pequeña, paladar alto, microretrognatia. | Dermatán sulfato GalNAc 4-O sulfotransferasa 1 | 601776 | AR |
| CHST3 | Pie equinovaro, dislocación de rodillas y/o cadera, displasia de la articulación del codo con subluxación y extensión limitada, baja estatura, cifosis. | Condroitín-6-O-sulfotransferasa | 143095 | AR |
| CSGALNACT1 | Displasia de Desbuquois. Baja estatura y laxitud articular, dismorfia. | Condroitín sulfato N-acetilgalactosaminiltransferasa-1 | 616615 | AR |
| DSE | Hematomas subcutáneos grandes, esclerótica azul. Contracturas congénitas de los pulgares y pies, debilidad muscular, hiperlaxitud de las articulaciones de los dedos, frente prominente, fontanela anterior abierta, telecanto, paladar alto, apiñamiento dental, braquicefalia, orejas prominentes. | Dermatán sulfato epimerasa | 615539 | AR |
| EOGT | Aplasia cutis congénita, uñas hipoplásicas o ausentes, falanges distales variablemente ausentes, defecto septal atrial y ventricular. | Dominio EGF de la O-GlcNAc transferasa | 615297 | AR |
| EXT1 | Exostosis múltiple del hueso, caracterizado por múltiples proyecciones de hueso cubiertas por cartílago, deformidad en manos, antebrazos y piernas. | Exostosina 1 | 133700 | AD |
| EXT2 | | Exostosina 2 | 133701 | AD |

| | | | | |
|---------|---|-------------------------------------|--------|----|
| GALNT3 | Depósitos masivos de fosfato de calcio en la piel y tejidos, pseudoxantoma elástico. | O-GalNac transferasa | 211900 | AR |
| LFNG | Disostosis espondilocostal con anomalías vertebrales graves, dedos largos y delgados, camptodactilia del dedo índice izquierdo, cifosis. | GlcNac transferasa | 609813 | AR |
| POFUT1 | Trastorno de la piel que muestra hiper e hipopigmentación reticulada en regiones de flexión como el cuello, la axila y las áreas debajo de los senos y la ingle. | O-fucosil transferasa | 615327 | AD |
| POGLUT1 | Prurito, trastorno de la piel que muestra hiper e hipopigmentación reticulada en regiones de flexión como el cuello, la axila, las puntas de las orejas y las áreas debajo de los senos y la ingle. | Proteína O-glucosiltransferasa 1 | 615696 | AD |

AR: Autosómica recesiva. AD: Autosómico dominante. XL: Ligado a X. OMIM: Herencia Mendeliana en el Hombre (Online Mendelian Inheritance in Man)

Fuente: elaboración propia.

CDG ASOCIADOS A DEFECTOS EN LAS ANCLAS DE GPI Y GLICOLÍPIDOS

ANCLAS DE GPI

Las anclas de GPI están conformadas por un grupo fosfatidil-inositol unido a través de un puente de carbohidratos y un puente de etanolamina fosfato al aminoácido C-terminal de una proteína. Más de cien proteínas humanas están ancladas a la membrana plasmática por medio de un GPI (Rudd *et al.* 1998).

Las anclas de GPI están presentes principalmente en balsas lipídicas, un componente clave en la membrana celular que brinda funciones específicas como, transducción de señales, tráfico vesicular, conformación de proteínas de anclaje, dirección de las proteínas apicales que dirigen la polarización de la célula y la solubilización selectiva de proteínas asociadas a membrana (Jaeken y Péanne 2017; Péanne *et al.* 2018).

La biosíntesis de las anclas de GPI es un proceso que se divide en tres fases 1) la formación del glicolípido (GPI Man α 1-2- Man α 1-6-Man α 1-4-Glc-acil-PI) (Orlean y Menon 2007); 2) la adición de la proteína y 3) la maduración y transporte a la membrana plasmática que comienza en el lado citosólico del RE y termina en el aparato de Golgi (Varki A, Cummings RD, Esko JD 2017). Los CDG relacionados a defectos en la vía de biosíntesis de GPI se resumen en la figura 4 (Péanne *et al.* 2018) (Jaeken y Péanne 2017). En diversas revisiones se puede encontrar una explicación más detallada sobre los aspectos bioquímicos de esta vía (Kinoshita y Fujita 2016; Varki A, Cummings RD, Esko JD 2017; Zurzolo y Simons 2016).

GLICOLÍPIDOS

Los glicolípidos son biomoléculas que contienen uno o más residuos de carbohidratos unidos a un residuo lipídico hidrófobo a través de un enlace glicosídico. Los glicolípidos que contienen un esfingoide o una ceramida como el residuo lipídico hidrófobo se denominan glicoesfingolípidos (Robert K. Yu, Yi-Tzang Tsai, Toshio Ariga 2011).

Actualmente existen tres CDG asociados a defectos en la biosíntesis de gangliósidos, ST3GAL5-CDG, B4GALNT1-CDG y ST3GAL3-CDG (Jaeken y Péanne 2017). Los gangliósidos son glicoesfingolípidos con uno o más ácidos siálicos y están presentes en procesos biológicos como el desarrollo embrionario, en procesos de señalización, así como en diferenciación celular, incluyendo la activación de linfocitos T CD4+ y de células dopaminérgicas (Gil-tommee *et al.* 2019; Villanueva-cabello *et al.* 2015).

La biosíntesis de los gangliósidos es un proceso secuencial que inicia con la biosíntesis del precursor lactosil ceramida (Cer-Glc-Gal) (Varki A, Cummings RD, Esko JD 2017). En diversas revisiones se puede encontrar una explicación más detallada sobre los aspectos bioquímicos de esta vía (Robert K. Yu, Yi-Tzang Tsai, Toshio Ariga 2011; Schnaar 2018; Varki A, Cummings RD, Esko JD 2017).

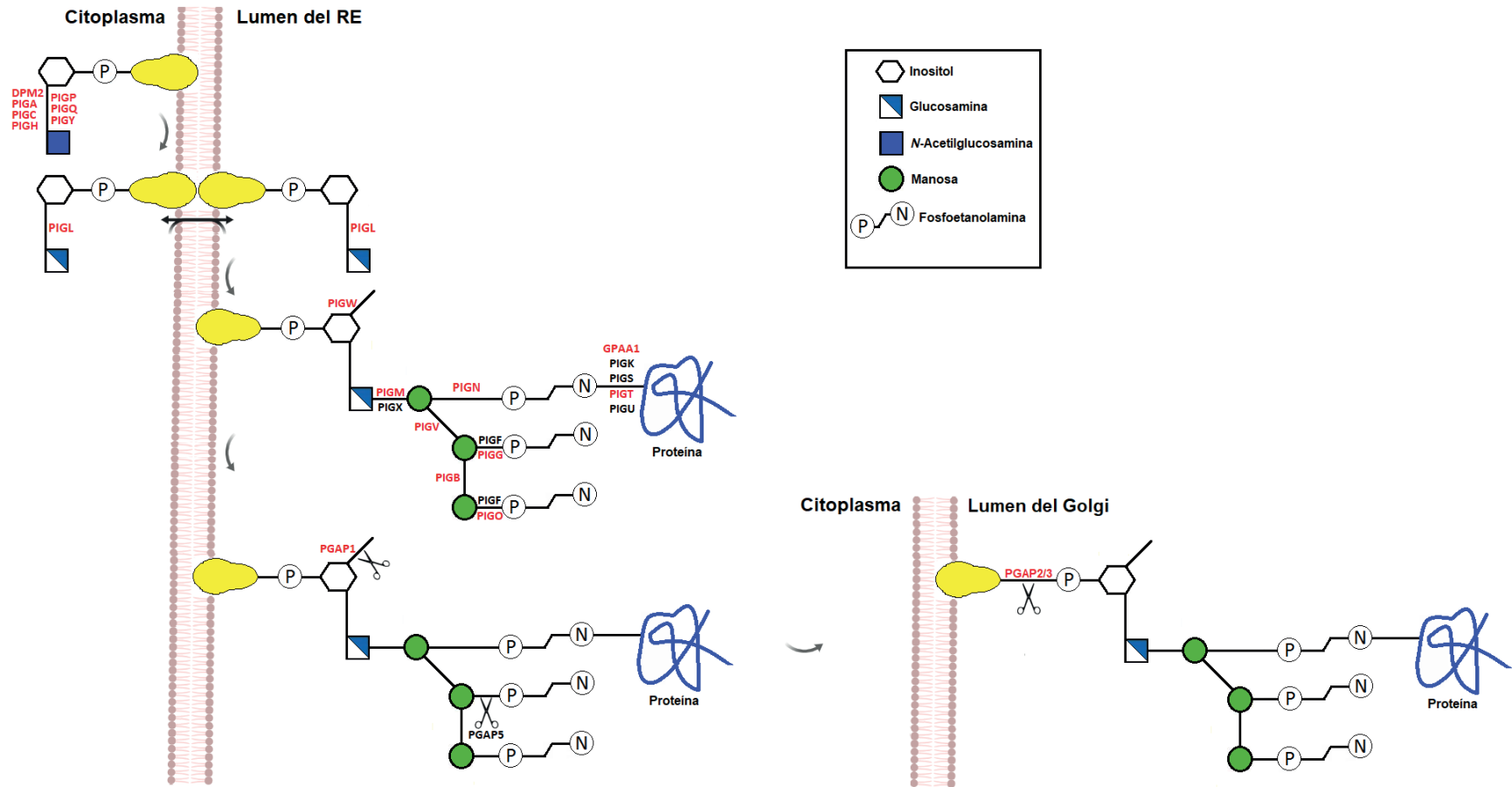


Figura 4. Estructura de las anclas de GPI. Se señalan los genes participantes en la biosíntesis de anclas de GPI y los que se han reportado afectados (rojo) en casos de CDG. Figura basada en Varki A, Cummings RD, Esko JD, *et al.* 2017. “Essentials of Glycobiology. 3rd Edition.” Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Los datos clínicos más relevantes de cada uno de los subtipos de CDG, afectando estrictamente la biosíntesis de las anclas de GPI y glicolípidos, se muestran a continuación (tabla 3). Los defectos que afectan la formación de las anclas de GPI y glicolípidos, así como otras vías son tratados en la sección correspondiente a CDG mixtos.

El análisis estructural del glicano mediante RMN, HPLC o espectrometría de masa puede permitir identificar el paso truncado y apuntar al defecto enzimático. También se sugiere que el gen afectado sea identificado mediante secuenciación de exomas (WES), a partir de ADN genómico extraído de sangre periférica (WGS) o de cultivos de células del paciente (figura 6). Asimismo la detección por citometría de flujo de proteínas ancladas por GPI, como es el caso de CD16 y CD24 pueden utilizarse para diagnóstico de pacientes con deficiencias en la síntesis de anclas de GPI (Skauli et al. 2016).

TRATAMIENTO

PIGA-CDG. Se han probado dietas cetogénicas enriquecidas en omega 3 y 6, las cuales recientemente han sido descritas con efectos modulatorios en los canales iónicos que causan un efecto antiepiléptico. Se debe tener en consideración que una dieta cetogénica puede potenciar la hipoglicemia en estos pacientes (Brasil *et al.* 2018).

PIGM-CDG. Almeida y colaboradores, describieron que el butirato de sodio induce la acetilación de histonas, aumentando de esa forma la transcripción de PIGM, reduciendo así los ataques epilépticos. Estos datos sugieren que el uso de inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC) puede ser un enfoque terapéutico para los CDG (Brasil *et al.* 2018).

PIGO-CDG. La administración oral de 400 mg (20 mg / kg) de vitamina B6 (piridoxina) ha dejado a un paciente con PIGO-CDG libre de ataques epilépticos (Brasil *et al.* 2018).

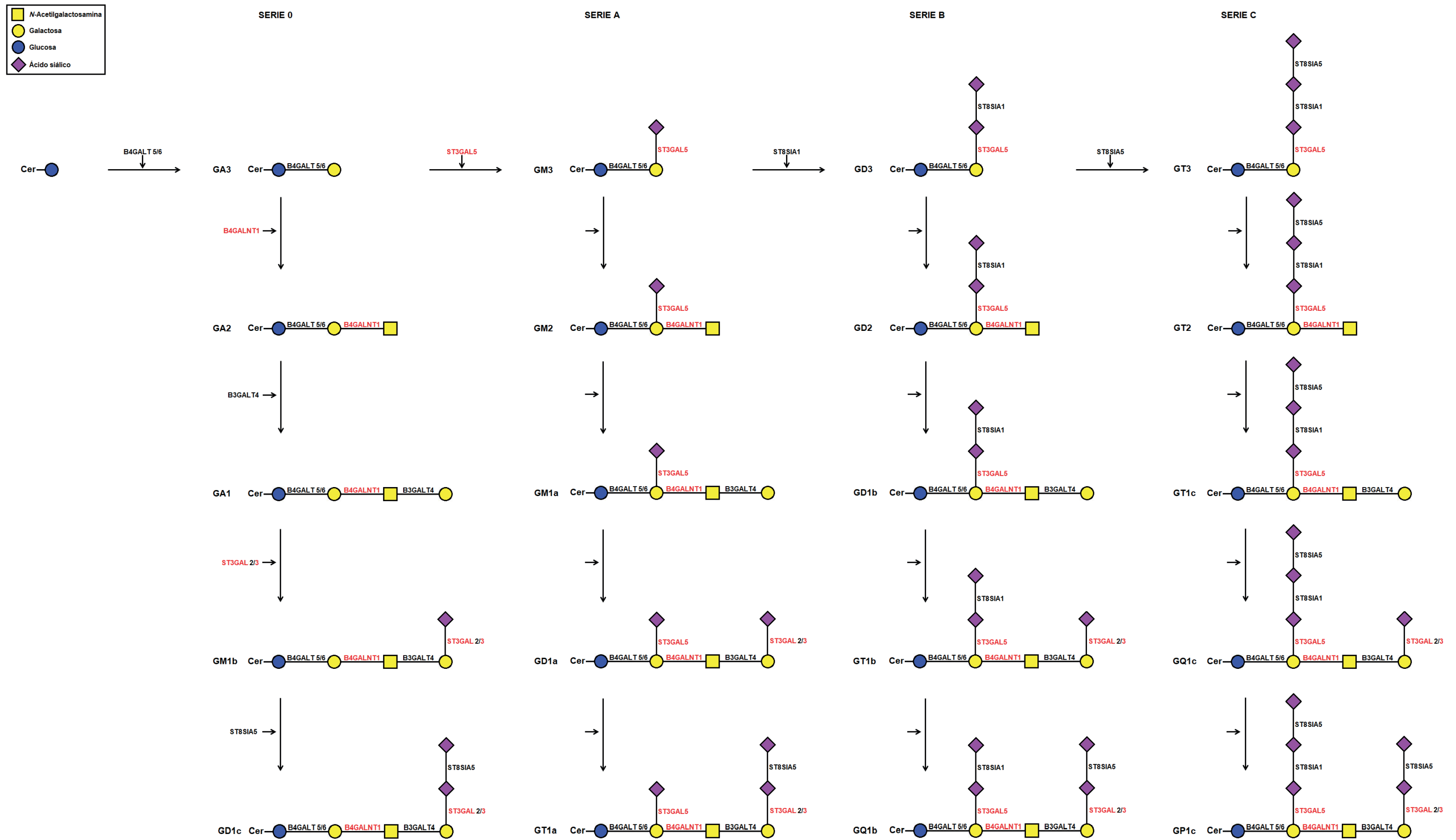


Figura 5. Biosíntesis de gangliósidos. Se señalan los genes participantes en la biosíntesis de gangliósidos y los que se han reportado afectados (rojo) en casos de CDG. La acción secuencial de ST3Gal5 (GM3 sintasa), ST8SiaI (GD3 sintasa) y ST8Sia5 (GT3 sintasa) conduce a la biosíntesis de los precursores de los gangliósidos de las series a, b y c, respectivamente. Los gangliósidos de la serie 0 se sintetizan directamente a partir de lactosilceramida. Figura basada en Varki A, Cummings RD, Esko JD, *et al.* 2017. "Essentials of Glycobiology. 3rd Edition." Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor.

Fuente: elaboración propia.

| TABLA 3 | | | | |
|---|--|-------------------------------------|--------|----------|
| CDG asociados a Glicolípidos y anclas GPI | | | | |
| CDG | Hallazgos clínicos | Proteína afectada | OMIM | Herencia |
| Con afectaciones en SNC | | | | |
| B4GALNT1 | Discapacidad intelectual, disartria, discinesia, neuropatía periférica, atrofia cortical, cataratas, debilidad muscular, espasticidad de las extremidades, escoliosis. | β1-4 GalNAc-transferasa 1 (GM2) | 609195 | AR |
| GPAA1 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, atrofia cerebelosa, convulsiones, hipotonía, osteopenia/osteoporosis, estrechamiento bitemporal, hipertelorismo, raíz nasal amplia y narinas antevertidas. | Complejo GPI transamidasa | 617810 | AR |
| PGAP1 | Discapacidad intelectual, deterioro visual cortical, hipotonía, retraso psicomotor, anomalías estructurales cerebrales, orejas grandes, raíz nasal aplanada, cabeza pequeña, frente prominente, cejas arqueadas, boca grande con dientes anormales, cuello corto, morfología anormal de las manos, estrabismo, nistagmo. | Inositol deacilasa | 615802 | AR |
| PGAP2 | Discapacidad intelectual, discapacidad motora con afectación de la deambulación, habla deficiente, hipotonía. Aumento de la fosfatasa alcalina sérica, microcefalia, paladar hendido, puente nasal amplio. | Fosfolipasa A2 | 614207 | AR |
| PGAP3 | Discapacidad intelectual, falta de adquisición del habla, convulsiones, hipotonía, retraso psicomotor. Aumento de la fosfatasa alcalina sérica, hipertelorismo, fisuras palpebrales ascendentes, puente nasal ancho, nariz corta, filtrum largo, lóbulos grandes y carnosos. | Proteína remodeladora del ancla GPI | 615716 | AR |
| PIGA | Anomalías congénitas variables que afectan los sistemas nervioso central, cardíaco y urinario, cirrosis, convulsiones mioclónicas, hipotonía neonatal, secuencia de Pierre Robin, occipucio prominente, fontanela amplia, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, aplanamiento malar, hélix sobreplegada, hipertrofia gingival, boca pequeña de forma triangular, cuello pequeño, pecho globuloso y uñas pequeñas. | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 300868 | X R |

| | | | | |
|------|--|--|--------|----|
| PIGC | Discapacidad intelectual y retraso psicomotor, epilepsia. | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 617816 | AR |
| PIGG | Discapacidad intelectual, convulsiones, hipotonía, ataxia, retraso psicomotor, cuerpo calloso delgado, asimetría de los ventrículos laterales, hipoplasia cerebelosa y atrofia cerebral leve. | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 616917 | AR |
| PIGH | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, autismo, convulsiones, hipertrigliceridemia, hipotonía, cuerpo calloso displásico. | Proteína H de la biosíntesis del ancla GPI | 618010 | AR |
| PIGL | Discapacidad intelectual, colobomas, convulsiones, defectos cardíacos congénitos, dermatosis ictiosiforme, anomalías en las orejas, paladar hendido, braquidactilia. | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 280000 | AR |
| PIGM | Discapacidad intelectual, convulsiones, trombosis, hipertensión. | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 610293 | AR |
| PIGN | Discapacidad intelectual, convulsiones, hipotonía, anomalías congénitas variables que afectan los sistemas cardíaco, urinario y gastrointestinal, retraso psicomotor, circunferencia de la cabeza grande al nacer, boca abierta, labios delgados, puente nasal deprimido, estrechamiento bitemporal, orejas grandes con hélices sobre plegadas y facies gruesas, nistagmo. | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 614080 | AR |
| PIGO | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, convulsiones, hipotonía. Aumento de la fosfatasa alcalina sérica, braquicefalia, microcefalia, estenosis anal, puente nasal corto, fisuras palpebrales largas, hipoplasia de las uñas y/o uñas ausentes. | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 614749 | AR |
| PIGP | Discapacidad intelectual, convulsiones, hipotonía, retraso psicomotor, circunferencia pequeña de la cabeza, cuerpo calloso delgado. | Proteína de síntesis de GlcNAc-PI | 617599 | AD |
| PIGQ | Encefalopatía epiléptica | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 605754 | AR |
| PIGT | Discapacidad intelectual, convulsiones, hipotonía neonatal, anomalías congénitas variables que afectan los sistemas cardíaco, urinario y gastrointestinal, macrocefalia, braquicefalia, frente alta con estrechamiento bitemporal, puente nasal deprimido, filtrum largo con un surco profundo, boca abierta, hipoplasia cerebelosa, estrabismo, nistagmo. | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 615398 | AR |

| | | | | |
|--------------------------------|--|--|--------|----|
| PIGV | Discapacidad intelectual, convulsiones, epilepsia, hipotonía. Aumento de los niveles de fosfatasa alcalina sérica, braquicefalia, macrocefalia, falanges hipoplásicas, cejas arqueadas, paladar hendido, puente nasal ancho, hipertelorismo, displasia en las uñas. | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 239300 | AR |
| PIGW | Discapacidad intelectual, convulsiones, hipotonía, retraso psicomotor. Aumento de la fosfatasa alcalina sérica, puente nasal ancho. | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 616025 | AR |
| PIGY | Discapacidad intelectual, convulsiones, hipotonía. Aumento de los niveles de fosfatasa alcalina sérica, fisuras palpebrales largas, cataratas congénitas, estrabismo, puente nasal deprimido, cuello corto, lóbulos de las orejas carnosos, braquicardia, displasia de cadera, osteopenia. | GlcNAc transferasa (GPI-GnT) | 616809 | AR |
| ST3GAL5 | Discapacidad intelectual, regresión del desarrollo, convulsiones, pérdida visual, máculas cutáneas hipo o hiperpigmentadas en la cara, el tronco y/o las extremidades, hipoplasia y prognatismo de cara media, microcefalia, escoliosis. | Lactosilceramida α -2,3 sialiltransferasa (GM3) | 609056 | AR |
| Sin alteraciones en SNC | | | | |
| A4GALT | Síndrome de poliaglutinación asociado a grupo sanguíneo tipo P. | Lactosilceramida α 1-4 Gal transferasa | 111400 | AD |

AR: Autosómica recesiva. XR: Recesivo ligado a X. OMIM: Herencia Mendeliana en el Hombre (Online Mendelian Inheritance in Man)

Fuente: elaboración propia.

CDG MIXTOS

Es importante destacar que existen CDG causados por alteraciones en más de una vía de glicosilación, ya sea por mutaciones en genes que codifican para proteínas comunes (transportadores, enzimas y cinasas) o proteínas involucradas en mantener un contexto celular normal por la adecuada función de la maquinaria de glicosilación, tabla 4. Se pueden distinguir mutaciones que afectan 1) la vía de síntesis del dolicol y dolicol-P-Manosa; 2) la sialilación y 3) la homeostasis del aparato de Golgi.

LA VÍA DE SÍNTESIS DEL DOLICOL Y DOLICOL-P-MANOSA

Existen CDG causados por defectos en la biosíntesis del dolicol fosfato (DHDDS-CDG, DOLK-CDG, SRD5A3-CDG, NUS1-CDG), una molécula lipídica que participa como portador lipídico en la primera etapa de biosíntesis de los *N*-glicanos, pero además como parte de los sustratos donadores de distintas glicosiltransferasas en forma de Dol-P-Glucosa (Glc) y Dol-P-Manosa (Man).

Adicionalmente han sido identificados defectos en la síntesis de Dol-P-Man, por mutaciones puntuales en los genes que codifican para DPM-1, DPM-2 y DPM-3 (Dol-P-Man sintasas). MPDU1-CDG se genera debido a mutaciones en el gen que codifica para una chaperona involucrada en el uso de Dol-P-Man y Dol-P-Glc (Schenk *et al.* 2001).

SIALILACIÓN CELULAR

Hasta la fecha han sido descritos tres CDG asociados a la biosíntesis y utilización del CMP-ácido siálico. Los ácidos siálicos representan una familia de amino azúcares de nueve carbonos que tienen como característica principal la presencia de una carga negativa, lo cual le confiere propiedades particulares. Se encuentran en la posición terminal de diferentes tipos de glicanos, teniendo

un impacto muy importante en definir o modular la unión de los ligandos de las proteínas que los portan.

SLC35A1-CDG es causado por mutaciones en el SLC35A1, gen que codifica para una proteína involucrada en el transporte del CMP-ácido siálico, desde el citosol al lumen del aparato de Golgi. Las sialiltransferasas utilizan CMP-ácido siálico como sustrato donador, y cuando existen mutaciones en la proteína transportadora de este sustrato se presenta hiposialilación de *O*- y *N*- glicanos (Martinez-duncker *et al.* 2004; Mohamed *et al.* 2013).

GNE-CDG es causado por mutaciones en el gen que codifica para la enzima UDP- GlcNAc epimerasa/*N*-acetilmanosamina (ManNAc) cinasa, una enzima clave en la biosíntesis del CMP-ácido siálico (Savelkoul *et al.* 2006).

NANS-CDG es causado por mutaciones en el gen que codifica para la sintasa del ácido siálico, el cual está implicado en la biosíntesis *de novo* del ácido siálico (Freeze 2016).

HOMEOSTASIS DEL RE Y APARATO DE GOLGI

BIOSÍNTESIS Y TRANSPORTE DE NUCLEÓTIDOS-CARBOHIDRATOS

Los nucleótidos-carbohidratos son sintetizados en el citoplasma, con excepción del CMP-Sia, posteriormente son transportados al lumen del RE y del aparato de Golgi, donde son utilizados como sustratos donadores de las glicosiltransferasas (Hadley *et al.* 2014; Handford 2006). Los CDG causados por mutaciones en transportadores de nucleótidos-carbohidratos incluyen: SLC35A1-CDG [CMP-Sia], SLC35A2-CDG [UDP-Gal], SLC35A3-CDG [UDP-GlcNAc], SLC35C1-CDG [GDP-Fuc] y SLC35D1-CDG [UDP-GlcA/UDP-GalNAc]. En estos casos la reducción parcial o absoluta en el transporte de los nucleótidos-carbohidratos del citoplasma al lumen de los organelos, altera las estructuras de los glicanos con impactos funcionales muy importantes.

En el caso de los CDG que involucran afectaciones en la biosíntesis de metabolitos primarios, se han identificado los siguientes: G6PC3-CDG es causado

por mutaciones en una glucosa-6-fosfatasa. GFPT1-CDG es causado por mutaciones en la enzima glutamina-fructuosa-6-fosfato amidotransferasa 1, una enzima clave en la vía de biosíntesis que permite sintetizar el glicosil-nucleótido UDP-GlcNAc. GMPPA-CDG y GMPPB-CDG que son causados por mutaciones en los genes homólogos que catalizan la síntesis de GDP-manosa a partir de manosa-1-fosfato y guanosina trifosfato. Mutaciones en fosfoglucomutasas afectan también la síntesis de glicosil-nucleótidos e incluyen PGM1-CDG (UDP-Gal, UDP-Glc y UDP-GalNAc) y PGM3-CDG (UDP-GalNAc).

También se han identificado mutaciones en genes que participan en la síntesis de uridina, como sucede en el caso del CAD-CDG. CAD es un complejo enzimático multifuncional que incluye actividad glutamina amidotransferasa, carbamoil fosfato sintasa, aspartato transcarbamilasa y dihidroorotasa, que cataliza los primeros pasos en la biosíntesis *de novo* de pirimidina, que subsecuentemente finaliza por la síntesis de uridin monofosfato (UMP). El UMP participa en la síntesis de ADN, ARN, así como en la biosíntesis de glicoproteínas, lípidos y polisacáridos a través de la síntesis de glicosil-nucleótidos UDP-Gal, UDP-GalNAc, UDP-GlcNAc y UDPGlcA.

TRÁFICO VESICULAR

La comunicación entre muchos de los organelos celulares está mediada por vesículas, las cuales transportan las moléculas en su interior o incluidas en sus membranas. El proceso de transporte de biomoléculas en vesículas se denominan tráfico vesicular (Pawlina, Ross, y Negrete 2012). Recientemente, se han reportado mutaciones en genes involucrados en el tráfico vesicular que causan CDG (COG1, 2, 4, 5, 6, 7 y 8- CDG).

El complejo COG, ha sido descrito como un conjunto proteico citosólico que está asociado periféricamente con el aparato de Golgi, su función es mantener los elementos involucrados en el transporte retrógrado justo en su sitio efector RE o Cis-Golgi (Ungar *et al.* 2002). Adicionalmente, se han reportado

CDG por defectos en múltiples genes asociados al tráfico vesicular (ARCN1-CDG, B4GALT-CDG, COPA-CDG, COPB2-CDG, GCS1-CDG, OST-CDG, SAR1B-CDG, SEC23A-CDG, SEC23B-CDG, SEC24D-CDG, ST3GAL-CDG, TRAPPC2-CDG, TRAPPC6B-CDG, TRAPPC9-CDG, TRAPPC11-CDG, TRAPPC12-CDG, TRIP11-CDG) alterando de igual forma la homeostasis del Golgi (Yarwo *et al.* 2020).

BOMBA DE PROTONES

La V-ATPasa es una proteína de membrana de ~ 1 MDa, la cual forma un complejo que acopla la hidrólisis del ATP citosólico al movimiento transmembrana de protones en básicamente todas las células eucariotas, esta función de bombeo de ácido juega roles críticos en la acidificación de los compartimentos endosomal / lisosomal y por lo tanto en transporte, reciclaje y vías degradativas (Harrison MA 2018). Los CDG asociados a mutaciones en distintos genes que codifican para subunidades de esta bomba incluyen: ATP6AP1-CDG, ATP6AP2-CDG, ATP6V0A2-CDG, ATP6V1A-CDG, ATP6V1E1, CCDC115-CDG y TMEM199-CDG (Van Damme *et al.* 2017).

TRANSPORTADORES DE IONES

Los transportadores iónicos tienen un impacto secundario en la glicosilación debido a la dependencia de las transferasas por el uso de algunos cationes como el Manganeso (Mn^{2+}), Zinc (Zn^{2+}) y Cadmio (Cd^{2+}). Tal es el caso del SLC39A8-CDG, que se manifiesta debido a mutaciones en el gen que codifica para el transportador de Mn^{2+} , Zn^{2+} y Cd^{2+} o TMEM165-CDG, que se presenta por un defecto en un transportador de Mn^{2+} presente en el aparato de Golgi; asimismo existen otros CDG reportados por defectos en transportadores asociados a membrana (TGDS-CDG, VMA21-CDG y VPS13B-CDG).

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Datos que indiquen defectos de glicosilación de más de un tipo de glicano, evidenciados frecuentemente por un perfil anormal de transferrina y de ApoCIII, o bien la presencia de más de una anomalía estructural en un tipo de glicano, deben hacer sospechar de un defecto mixto. Un análisis integral, bioquímico y clínico (tabla 4), permite seleccionar genes sospechosos para su secuenciación o proceder a la secuenciación de exoma (WES) (figura 6).

TRATAMIENTO

PGM1-CDG: El tratamiento oral con 0.5 a 1.5 g de galactosa/kg/día incrementa los niveles de galactosa-1-P y subsecuentemente de UDP-Glc y UDP-Gal a niveles que permiten restaurar la glicosilación dependiente de estos glicosil-nucleótidos (Radenkovic *et al.* 2019).

SLC35C1-CDG: El tratamiento de suplementación con L-fucosa consiste en administrar 5 dosis de fucosa por día, comenzando con 25 mg/kg de peso corporal por dosis única. Durante 9 meses de tratamiento, la suplementación se incrementa lentamente a 492 mg/kg en 5 dosis diarias (Morelle *et al.* 2017).

SLC39A8-CDG: El tratamiento oral con manganeso consiste en administrar de 15 a 20 mg de MnSO₄/kg/día en 5 dosis (Park *et al.* 2018). Los pacientes suplementados con manganeso oral disminuyeron la frecuencia y la gravedad de las convulsiones y los niveles de transferrina glicosilada normalmente incrementaron (Park *et al.* 2018).

TMEM165-CDG: El tratamiento oral con D-galactosa se suministra por un periodo de 18 semanas, de la siguiente manera: semanas 0 a 6, 0.5 g/kg/día; semanas 7 a 12, 1 g/kg/día; semanas 13 a 18 1.5 g/kg/día; el propósito de ir

en incremento gradual es para minimizar la irritación gastrointestinal y los efectos metabólicos secundarios (Morelle *et al.* 2017). El tratamiento con MnCl_2 [100 μM] (Mn^{2+}) suprime totalmente el defecto de glicosilación observado en los glicolípidos (Morelle *et al.* 2017).

| TABLA 4 | | | | |
|-------------------------|---|---|--------|----------|
| CDG mixtos | | | | |
| CDG | Hallazgos clínicos | Proteína afectada | OMIM | Herencia |
| Con afectaciones en SNC | | | | |
| ARCN1 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, autismo, convulsiones, defecto del tabique ventricular, criptorquidia, catarata posterior, microcefalia, micrognatia, paladar hendido, laxitud de las articulaciones pequeñas. | COP-I subunidad delta | 617164 | AD |
| ATP6AP1 | Discapacidad intelectual, anomalías neurocognitivas variables, disfunción hepática, inmunodeficiencia, hipogammaglobulinemia. | Subunidad S1 de la V-ATPasa | 300972 | X R |
| ATP6AP2 | Discapacidad intelectual, cutis laxa, hiporreflexia, parkinsonismo, atrofia cerebelar. | Subunidad de la V-ATPasa | 300556 | X R |
| ATP6V0A2 | Discapacidad intelectual, cutis laxa, hipotonía, epilepsia, convulsiones, dificultad en la ingesta de alimentos, miopatía, osteoporosis, anomalías craneofaciales, cierre tardío de las fontanelas, microcefalia, hiperlaxitud articular, dislocación congénita de la cadera, escoliosis, hernias abdominales, filtrum largo. | Subunidad A2, dominio V0 de la V-ATPasa | 219200 | AR |
| ATP6V1A | Discapacidad intelectual, cutis laxa, anomalías de la materia blanca, anomalías cardiacas, hipotonía, orejas prominentes, pequeñas fisuras palpebrales, cataratas, estrabismo, retrognatia, microcefalia, cara triangular. | Subunidad A, dominio V1 de la V-ATPasa | 617403 | AR |
| ATP6V1E1 | Discapacidad intelectual, cutis laxa, anomalías cardiacas, estenosis pilórica, frente corta, blefarofimosis, estrabismo, entropión, hinchazón infraorbitaria, hipoplasia maxilar, apiñamiento de los dientes, mandíbula prominente, mejillas caídas, nares antevértidos, fístula larga, paladar medio, venas prominentes, testículos bilaterales no descendidos, micropene, camptodactilia. | Subunidad E1, dominio V1 de la V-ATPasa | 617402 | AR |
| B4GALT1 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, malformación de Dandy-Walker, hipotonía, miopatía, coagulopatía, hepatomegalia, anomalías craneofaciales, hidrocefalia, hipertensión intracraneal, macrocefalia. | β 1-4 galactosiltransferasa | 607091 | AR |

| | | | | |
|---------|--|---|--------|----|
| CAD | Discapacidad intelectual, regresión severa del desarrollo, retraso psicomotor, convulsiones de inicio temprano, anemia normocítica, hipotonía. | Carbamoil fosfato sintetasa II/ Aspartato transcarbamilasa | 616457 | AR |
| CCDC115 | Discapacidad intelectual, hepatoesplenomegalia aminotransferasas elevadas, colesterol elevado, fosfatasa alcalina derivada de hueso muy elevada, metabolismo anormal del cobre, cara larga y ptosis. | Proteína con dominio de superenrollamiento 115 | 616828 | AR |
| COG1 | Discapacidad intelectual, hipotonía, anomalías cardiovasculares, baja estatura, dificultad en la ingesta de alimentos, espondilosis, hepatomegalia, osteoporosis, anomalías craneofaciales, micrognatia, hipertelorismo, puente nasal ancho, filtrum largo, boca pequeña, paladar alto, orejas poco rotadas, microtia derecha, huesos acortados. | Complejo COG, subunidad 1 | 611209 | AR |
| COG2 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, cuadriplejía espástica, convulsiones, disfunción hepática, hipoceruloplasmínemia, hipocupremia, microcefalia. | Complejo COG, subunidad 2 | 617395 | AR |
| COG4 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, epilepsia, ataxia, hipotonía, convulsiones, falta de crecimiento en la infancia con diarrea recurrente, dificultad en la ingesta de alimentos, hepatoesplenomegalia, infecciones del tracto respiratorio, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, muerte prematura, anomalías craneofaciales, microcefalia, nistagmo, hiperreflexia. | Complejo COG, subunidad 4 | 613489 | AR |
| COG5 | Discapacidad intelectual, ataxia, discinesia, hipotonía, retraso del habla, atrofia del cerebelo y del tronco cerebral. | Complejo COG, subunidad 5 | 613612 | AR |
| COG6 | Discapacidad intelectual, convulsiones, epilepsia, hipotonía, hepatomegalia, diarrea, vómitos, enfermedades renales, hiperhidrosis e hiperquetarosis, retrognatia, microcefalia, fisuras palpebrales amplias, retrognatia, polidactilia postaxial y anteposición anal. | Complejo COG, subunidad 6 | 614576 | AR |
| COG7 | Discapacidad intelectual, retraso en el crecimiento, anomalías cardíacas, convulsiones, epilepsia, hipotonía, hepatomegalia, hiperbilirrubinemia, ictericia, muerte prematura, micrognatia, microcefalia, cuello corto, pulgares aducidos, cutis laxa. | Complejo COG, subunidad 7 | 608779 | AR |

| | | | | |
|-------|---|---|--------|----|
| COG8 | Discapacidad intelectual, epilepsia, convulsiones, hipotonía, letargo, mioclono, estrabismo, microcefalia. | Complejo COG, subunidad 8 | 611182 | AR |
| COPB2 | Retraso psicomotor grave, falta de crecimiento, ceguera cortical, microcefalia, espasticidad. | COP-I subunidad beta 2 | 617800 | AR |
| DOLK | Discapacidad intelectual, hipotonía, convulsiones, epilepsia, distrofia muscular, hiperqueratosis, ictiosis, infecciones en el tracto respiratorio, coagulopatía, cardiomiopatía, hipoglucemia, nistagmo, enanismo, microcefalia. | Dolicol cinasa | 610768 | AR |
| DPM1 | Discapacidad intelectual, ataxia, hipotonía, convulsiones, epilepsia, ceguera, distrofia muscular, dificultad para tragar, discinesia. CK elevada, trigonocefalia, microcefalia, micrognatia, frente prominente, puente nasal alto, nistagmo, estrabismo, hipertelorismo. | Dol-P-Man transferasa I | 608799 | AD |
| DPM2 | Discapacidad intelectual, convulsiones, hipoplasia cerebelosa, hipotonía, distrofia muscular. CK y transaminasas elevadas, trigonocefalia, microcefalia, micrognatia, hipotelorismo, nariz pequeña, paladar arqueado. | Dol-P-Man transferasa 2 | 615042 | AR |
| DPM3 | Discapacidad intelectual, episodio similar a un accidente cerebrovascular, miocardiopatía dilatada, distrofia muscular. CK elevada. | Dol-P-Man transferasa 3 | 612937 | AR |
| GCS1 | Discapacidad intelectual, apnea, convulsiones, epilepsia, dificultades en la ingesta de alimentos, hepatomegalia, hipotonía, inmunodeficiencias, trastornos de la respiración, escoliosis, anomalías craneofaciales, anomalías urogenitales. | Manosil-oligosacárido glucosidasa | 601336 | AR |
| GMPPA | Discapacidad intelectual, hipotonía, acalasia, alacrimia, sordera, anomalías de la marcha, espasticidad, hipohidrosis. | Subunidad α de la GDP-Man: pirofosforilasa | 615510 | AR |
| GMPPB | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, retraso en el habla, ataxia, disfunción retinal. CK elevada, microcefalia, malformaciones del cerebro y los ojos. | Subunidad β de la GDP-Man: pirofosforilasa | 615350 | AR |
| MPDU1 | Discapacidad intelectual, convulsiones, epilepsia, hipotonía, dermatitis, trastorno cutáneo similar a ictiosis, dificultades graves de alimentación, trastorno de la respiración, enanismo. | Dol-P-Man flipasa | 609180 | AR |

| | | | | |
|---------|---|--|--------|-----------|
| NANS | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor severo de inicio infantil, displasia esquelética, braquicefalia, microcefalia, cara aplanada con nariz ligeramente grande, frente prominente, puente nasal hundido. | NANA sintetasa | 610442 | AR |
| NUS1 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, hipotonía, convulsiones, microcefalia, espasticidad, escoliosis congénita. | Subunidad de la cis-isoprenil transferasa | 617082 | AR |
| OGT | Discapacidad intelectual, hipertelorismo, nistagmo, orejas bajas, nariz ancha, labios carnosos, pezón supernumerario, dedo del pie hipoplásico, retrognatia leve, dedos largos y delgados, clinodactilia, microcefalia, ambliopía y posible astigmatismo. | O-GlcNAc transferasa | 300997 | X R |
| PGM3 | Discapacidad intelectual, atopia grave, aumento de los niveles séricos de IgE, autoinmunidad, inmunodeficiencia, ataxia, hiperreflexia de los tobillos. | Fosfoglucomutasa III | 615816 | AR |
| SEC24D | Desarrollo intelectual normal, hidrocefalia, exoftalmos, fisuras palpebrales descendentes, fontanelas abiertas, raíz angular de la nariz, retrognatia, turricefalia. | COP II | 616294 | AR |
| SLC35A1 | Discapacidad intelectual, ataxia, convulsiones, neutropenia, sangrado, trombocitopenia, afectación renal y cardíaca, occipital plano, hipertelorismo, ojos hundidos, filtrum corto, clinodactilia, hiperlaxitud articular. | Transportador de CMP-NeuAc | 603585 | AR |
| SLC35A2 | Discapacidad intelectual, convulsiones, hipsarritmia, anomalías esqueléticas, hipotonía, extremidades acortadas, cejas gruesas, puente nasal ancho, labios gruesos, boca semiabierta y prognatismo maxilar. | Transportador de UDP-Gal | 300896 | SMo / X D |
| SLC35A3 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, epilepsia, hipotonía, trastorno del espectro autista, artrogriposis, dislocación de cadera, microcefalia, retromicrognatia. | Transportador de UDP-GlcNAc | 615553 | AR |
| SLC35C1 | Discapacidad intelectual, convulsiones, epilepsia, hipotonía, infecciones con neutrofilia, otitis, enanismo, microcefalia. | Transportador de GDP-Fucosa | 266265 | AR |
| SLC35D1 | Condrosdisplasia letal neonatal, displasia esquelética de miembros cortos. | Transportador de Golgi UDP-GlcA / UDP-GalNAc | 269250 | AR |

| | | | | |
|----------|---|--|--------|----|
| SLC39A8 | Discapacidad intelectual, retraso psicomotor, discapacidad visual, atrofia cerebelosa, hipotonía, convulsiones, estatura baja, hiperreflexia, estrabismo. | Transportador de manganeso | 616721 | AR |
| SRD5A3 | Discapacidad intelectual, ataxia, hipotonía, ceguera, cifosis, coagulopatía, coloboma, discinesia, disfunción hepática, anemia, hipertricotosis, ictiosis, cataratas, malformaciones oculares y cerebrales, nistagmo. | Poliprenol reductasa | 612379 | AR |
| ST3GAL3 | Discapacidad intelectual no sindrómica (NSID), espasmos infantiles, hipsarritmia. | <i>N</i> -acetillactosaminida α -2-3 sialiltransferasa | 611090 | AR |
| TMEM165 | Retraso psicomotor, anomalías oculares, displasia esquelética, epilepsia, espondilosis, hepatomegalia, hipotonía, osteoporosis, retraso en el crecimiento, microcefalia, ptosis, orejas bajas, paladar alto, cuello corto y ancho, generalmente presentan estatura baja, cifosis, escoliosis, cutis laxa. | Proteína transmembranal 165 | 614727 | AR |
| TRAPPC11 | Acalasia, alacrima, atrofia cerebral o fístula, distrofia muscular, retraso psicomotor, microcefalia, escoliosis, cataratas. | Subunidad de TRAPP (Complejo de partículas de proteínas de tráfico 11) | 615356 | AR |
| TRAPPC12 | Retraso psicomotor, pérdida auditiva, hipsarritmia, hipotonía, microcefalia, escoliosis. | Subunidad de TRAPP (Complejo de partículas de proteínas de tráfico 12) | 617669 | AR |
| TRAPPC6B | Retraso psicomotor, características autistas, hipotonía, convulsiones, epilepsia, microcefalia, baja estatura. | Subunidad de TRAPP (Complejo de partículas de proteínas de tráfico 6B) | 617862 | AR |
| TRAPPC9 | Discapacidad intelectual, bruxismo, defectos en la mielinización, hipertelorismo, paladar hendido, incisivos superiores prominentes, cuello corto, dedos largos y delgados, microcefalia. | Subunidad de TRAPP (Complejo de partículas de proteínas de tráfico 9) | 613192 | AR |
| VPS13B | Discapacidad intelectual, neutropenia congénita intermitente, hipotonía, obesidad troncal, retinopatía progresiva, incisivos prominentes con boca abierta, hipoplasia maxilar, microcefalia, laxitud articular. | Proteína vacuolar de selección 13 homólogo B | 216550 | AR |

| Sin afectaciones en SNC | | | | |
|-------------------------|---|--|--------|---------|
| CHST6 | Fotofobia dolorosa, nubes y erosiones corneales. | Queratán sulfato 6-O-sulfotransferasa | 217800 | AR |
| COPA | Artritis inflamatoria, enfermedad pulmonar intersticial, dificultad para respirar o tos, enfermedad renal mediada por complejos inmunitarios. | COP-I subunidad alfa | 616414 | AD |
| DHDDS | Retinitis pigmentosa en judíos ashkenazis, convulsiones, hipotonía axial, hipertonía periférica, hígado agrandado, criptorquidia, micropene. | Isoprenil transferasa | 613861 | AR |
| G6PC3 | Anomalías cardíacas, infecciones recurrentes, neutropenia congénita grave, venas superficiales prominentes, hepatoesplenomegalia, microcefalia, plagiocefalia, pelo escaso del cuero cabelludo, hipoplasia de la parte media de la cara, paladar hendido. | Glc-6 fosfatasa | 612541 | AR |
| GFPT1 | Síndrome miasténico congénito con agregados tubulares. | Glutamina:Fructosa-6-P amidotransferasa I | 610542 | AR |
| GNE | Debilidad muscular proximal y distal, desgaste de las extremidades superiores e inferiores, preservación del cuadriceps. | UDP-GlcNAc2 epimerasa/N-acetil-manosamina cinasa | 605820 | AR / AD |
| PGM1 | Cardiomiopatías, disnea, hepatopatía, hipertermia maligna, hipoglucemia, miocardiopatía dilatada, paro cardíaco, rabdomiólisis, trombosis, labio leporino, paladar hendido, úvula bífida. | Fosfoglucomutasa I | 614921 | AR |
| SAR1B | Retraso en el crecimiento, diarrea, esteatorrea. | GTPasa COP II | 246700 | AR |
| SEC23A | Defectos esqueléticos, displasia cráneo lenticulosutural, cataratas suturales, hipertelorismo, fontanelas de cierre tardío, nariz prominente, paladar hendido, macrocefalia. | COP II | 607812 | AR |
| SEC23B | Anemia, colelitiasis, eritropoyesis interrumpida con eritroblastos multinucleados en la médula ósea, hiperbilirrubinemia, ictericia. | COP II | 224100 | AR / AD |

| | | | | |
|---------|--|---|--------|-----|
| TGDS | Glosoptosis, micrognatia, paladar hendido, hipertelorismo, cuello corto, clinodactilia, hiperfalangia bilateral con un hueso accesorio entre el segundo metacarpo y la falange proximal con desviación radial del dedo índice, escoliosis. | TDP-Glc 4,6-deshidratasa | 616145 | AR |
| TMEM199 | Aumento de las enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina, deficiencias del factor de coagulación, disfunción hepática leve, hipercolesterolemia y baja ceruloplasmina. | Proteína transmembranal 199 | 616829 | AR |
| TRAPPC2 | Artritis, anomalías esqueléticas, baja estatura. | Subunidad de TRAPP (Complejo de partículas de proteínas de tráfico 2) | 313400 | X R |
| TRIP11 | Acondrogénesis letal, osificación deficiente, turricefalia, puente nasal hipoplásico, cuello y tronco cortos, extremidades cortas y arqueadas, pie equinovaro. | Proteína de unión a microtúbulos asociada a Golgi | 200600 | AR |
| VMA21 | Debilidad muscular progresiva, miopatía, enzimas hepáticas elevadas, CK elevada, paladar arqueado. | Proteína de membrana integral de ensamblaje de la V-ATPasa | 310440 | X R |

AR: Autosómica recesiva. AD: Autosómico dominante. XD: Dominante ligado a X. XR: Recesivo ligado a X. SMO: Mosaicismo somático. OMIM: Herencia Mendeliana en el Hombre (Online Mendelian Inheritance in Man)

Fuente: elaboración propia.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

En la actualidad no hay una prueba de detección general disponible para estos trastornos, sin embargo una vez que existe la sospecha de CDG, es necesario identificar el defecto enzimático/genético, siguiendo el algoritmo diagnóstico de CDG presentado en la figura 6.

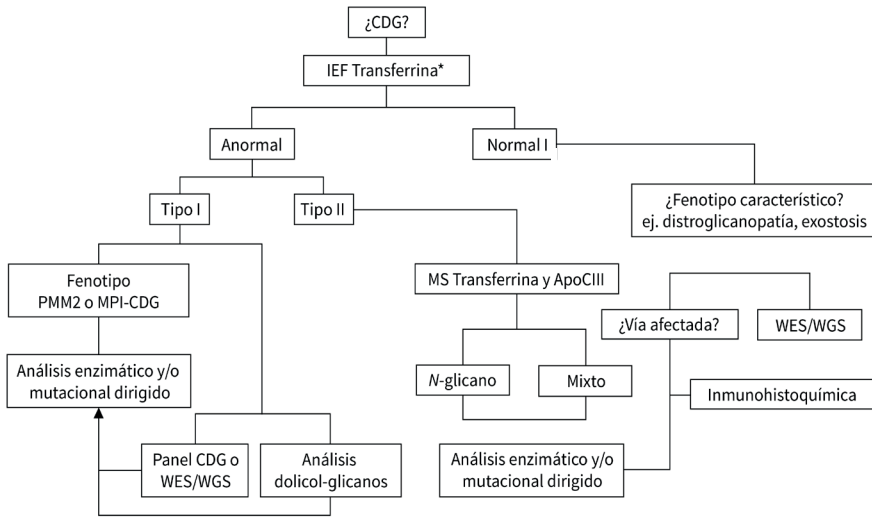


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de CDG. IEF: isoelectroenfoque; MS: espectrometría de masa; WES; whole exome sequencing; WGS: whole genome sequencing. * También se puede utilizar HPLC o espectrometría de masas.

Fuente: elaboración propia.

El diagnóstico de los desórdenes congénitos de la glicosilación presenta diversos retos que debemos atender, tanto desde la investigación genética como del diagnóstico clínico.

1. La diversidad de cuadros clínicos dentro de este grupo de desórdenes metabólicos es amplia, lo cual dificulta definir el gen afectado a partir del

cuadro clínico y puede retrasar su diagnóstico por ser considerado una etiología de último recurso, sin embargo, si el paciente presenta un cuadro clínico de afectación multisistémica es importante que la sospecha de CDG se pueda establecer lo antes posible y trazar una ruta diagnóstica temprana, particularmente haciendo uso del IEF de transferrina como un primer paso, pero con un conocimiento del contexto general de los CDG y de las limitaciones diagnósticas de esta prueba. Subyacente a las problemáticas específicas de su diagnóstico, es que los médicos sospechen de un CDG y puedan entablar una ruta diagnóstica dirigida, lo cual hace crucial el dar difusión en los equipos de salud sobre las características clínicas y estrategias diagnósticas.

2. Aunque la transferrina es el biomarcador más relevante para establecer una sospecha de CDG, para la mayor parte de estas enfermedades no existe un biomarcador específico, lo cual condiciona el uso de estrategias genómicas para determinar su causa. A este respecto, se hace necesario incorporar en los algoritmos diagnósticos el uso obligado de tecnologías de secuenciación genómica como un recurso para establecer un diagnóstico genético, aunque es muy posible, particularmente frente al incremento en su disponibilidad y reducción de costo, que estas tecnologías se conviertan en una primera opción de diagnóstico molecular. Al día de hoy, el estudio del estado de la glicosilación de la transferrina mediante IEF, sigue siendo la estrategia diagnóstica más certera, de menor costo y fácil de establecer en los laboratorios diagnósticos de referencia, particularmente en América Latina, no obstante es necesario estimular a que esto ocurra y a que los médicos conozcan de su disponibilidad.

3. El tratamiento correctivo de estas enfermedades también representa un reto, tan solo algunos CDG cuentan con tratamientos correctivos específicos de naturaleza bioquímica, particularmente a base de suplementación con carbohidratos, no obstante para la mayoría de los CDG se carece de un

tratamiento específico. Ello plantea la necesidad de impulsar la investigación en esta área y cuyos retos obedecen al conjunto de EPOF que carecen de interés suficiente por parte de las industrias farmacéuticas para investigar y desarrollar tratamientos específicos. Ciertamente hay una gran esperanza en que pacientes con CDG se puedan beneficiar por terapias de edición genómica que prometen ser de mayor facilidad en su diseño que lo que contemplan las estrategias bioquímicas. El incrementar el financiamiento público para el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades reside no sólo en incrementar su visibilización por parte de la comunidad científica y médica, sino también por las familias afectadas, lo cual hace obligado que se estimule su organización como sociedades civiles que permitan contribuir a la generación de las condiciones socio-políticas que permitan una atención digna y de calidad a los pacientes afectados, tanto desde la investigación científica como el diagnóstico y tratamiento médicos.

REFERENCIAS

- Asteggiano, Carla Gabriela, Papazoglu Magali, Bistué Millón María Beatriz, Peralta María Fernanda, Azar Nydia Beatriz, Spécola Norma, Guelbert Norberto Bernardo, Suldrup Niels, Pereyra Marcela, y Dodelson de Kremer Raquel. 2018. “Ten years of screening for congenital disorders of glycosylation in Argentina: case studies and pitfalls”. *Pediatric Research* 1–6.
- Bahena-Bahena, D., J. López-Valdez, K. Raymond, R. Salinas-Marin, A. Ortega-Garcia, B. G. Ng, H. H. Freeze, M. Ruiz-Garcia, y I. Martinez-Duncker. 2014. “ATP6V0A2 mutations present in two Mexican Mestizo children with an autosomal recessive cutis laxa syndrome type IIA”. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*.
- Bistué Millón, M. B., M. A. Delgado, N. B. Azar, N. Guelbert, R. D. de Kremer, L. Sturiale, D. Garozzo, G. Matthijs, J. Jaeken, C. G. Asteggiano, C. G. Asteggiano, y C. G. Asteggiano. 2011. “Two argentinean siblings with CDG-IX: A novel type of congenital disorder of glycosylation?” *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1.
- Brasil, Sandra, Carlota Pascoal, Rita Francisco, Dorinda Marques-da-Silva, Giuseppina Andreotti, Paula A. Videira, Eva Morava, Jaak Jaeken, y Vanessa Dos Reis Ferreira. 2018. “CDG therapies: From bench to bedside”. *International Journal of Molecular Sciences* 19(5):1–47.
- Brum, Jaime Moritz, Isabela Maria, Pinto De Oliveira, Daniel Rocha De Carvalho, Ana Luiza, Villaça Coelho, y Monica Magalhães. 2012. “Clinical and Molecular Features of Patients with Congenital Disorders of Glycosylation in Brazil *Pediatrics & Therapeutics*”.
- Bruneel, Arnaud, Florence Habarou, Tanya Stojkovic, Grégory Plouviez, Laure Bougas, Fanny Guillemet, Nadine Brient, Dominique Henry, Thierry Dupré, Sandrine Vuillaumier-barrot, y Nathalie Seta. 2017. “Two-dimensional

- electrophoresis highlights haptoglobin beta chain as an additional biomarker of congenital disorders of glycosylation”. *Clinica Chimica Acta* 470(April):70–74.
- Crew, Vanja Karamatic, K. Belinda, Carole Green, F. Stephen, Geoff Daniels, y J. David. 2008. “New mutations in C1GALT1C1 in individuals with Tn positive phenotype”. *British Journal of Haematology* (June):657–67.
- Delgado, M. A., G. Martinez-Domenech, P. Sarrión, R. Urreizti, L. Zecchini, H. H. Robledo, F. Segura, R. Dodelson De Kremer, S. Balcells, D. Grinberg, y C. G. Asteggiano. 2014. “A broad spectrum of genomic changes in latinamerican patients with *EXT1/EXT2*-CDG”. *Scientific Reports* 4:1–7.
- Freeze, Hudson H. 2016. “Perhaps a wee bit of sugar would help”. *Nature Genetics* 48(7):705–7.
- Gil-tommee, Carolina, Guadalupe Vidal-martinez, C. Annette Reyes, Javier Vargas-medrano, Gloria V Herrera, Silver M. Martin, Stephanie A. Chaparro, y Ruth G. Perez. 2019. “Parkinsonian GM2 synthase knockout mice lacking mature gangliosides develop urinary dysfunction and neurogenic bladder”. *Experimental Neurology* 311(October 2018):265–73.
- Hadley, Barbara, Andrea Maggioni, Angel Ashikov, Christopher J. Day, Thomas Haselhorst, y Joe Tiralongo. 2014. “Structure and function of nucleotide sugar transporters : Current progress”. *CSBJ* 10(16):23–32.
- Handford, M. 2006. “Nucleotide-sugar transporters : structure , function and roles in vivo”. 39:1149–58.
- Hansen, Lars, Allan Lind-thomsen, Hiren J. Joshi, Nis Borbye Pedersen, Christian Theil Have, Yun Kong, Shengjun Wang, Thomas Sparso, Niels Grarup, Malene Bech Vester-christensen, Katrine Schjoldager, Hudson H. Freeze, Torben Hansen, Oluf Pedersen, Bernard Henrissat, Ulla Mandel, Henrik Clausen, Hans H. Wandall, y Eric P. Bennett. 2015. “Original Article A glycogene mutation map for discovery of diseases of glycosylation”. 25(2):211–24.

- Harms, H. K., K. P. Zimmer, K. Kurnik, R. M. Bertele-Harms, S. Weidinger, y K. Reiter. 2002. "Oral mannose therapy persistently corrects the severe clinical symptoms and biochemical abnormalities of phosphomannose isomerase deficiency". *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 91(10):1065–72.
- Harris, Reed J. y Michael W. Spellman. 1993. "O-Linked fucose and other post-translational modifications unique to EGF modules". *Glycobiology* 3(3):219–24.
- Harrison MA, Muench SP. 2018. "The Vacuolar ATPase - A Nano-scale Motor That Drives Cell Biology." *Subcellular Biochemistry* 409–59.
- Hautala, Timo, Mary G. Byers, Roger L. Eddy, Thomas B. Shows, Kari I. Kivirikko, y Raili Myllyla. 1992. "Cloning of Human Lysyl Hydroxylase: Complete cDNA-Derived Amino Acid Sequence and Assignment of the Gene (PLOD)". *Genomics* 69:62–69.
- Jaeken, J. y Gert Matthijs. 2001. "Congenital disorders of glycosylation". *Annu Rev Genomics Hum Genet* (2):129–51.
- Jaeken, J., M. Vanderschueren-Lodeweyckx, P. Casaer, L. Snoeck, L. Corbeel, E. Eggermont, y R. Eeckels. 1980. "Familial psychomotor retardation with markedly fluctuating serum prolactin, FSH and GH levels, partial TBG-deficiency, increased serum arylsulphatase A and increased CSF protein: a new syndrome?: 90". *Pediatric Research* 14(2):179–179.
- Jaeken, Jaak, Thierry Hennet, Gert Matthijs, y H. H. Freeze. 2009. "CDG nomenclature: time for a change". *Biochim Biophys Acta* 1792(9):825–826.
- Jaeken, Jaak y Romain Péanne. 2017. "What is new in CDG?" *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1–17.
- Kato, Kentaro, Charlotte Jeanneau, Mads Agervig Tarp, Anna Benet-page, Bettina Lorenz-depiereux, Eric Paul Bennett, Ulla Mandel, Tim M. Strom, y Henrik Clausen. 2006. "Polypeptide GalNAc-transferase T3 and Familial Tumoral Calcinosis". *The Journal of biological chemistry* 281(27):18370–77.

- Kinoshita, Taroh y Morihisa Fujita. 2016. “Biosynthesis of GPI-anchored proteins : special emphasis on GPI lipid remodeling”. 57.
- Krasnova, Larissa y Chi-huey Wong. s/f. *Understanding the Chemistry and Biology of Glycosylation with Glycan Synthesis*.
- Lefeber, Dirk J., Eva Morava, y Jaak Jaeken. 2011. “How to find and diagnose a CDG due to defective N-glycosylation”. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 34(4):849–52.
- Lira Weld, Luis. 2013. “Enfermedades raras - Rare diseases”. *Rev. chil. reumatol* 29(4):248.
- Martinez-duncker, Ivan, Thierry Dupre, Friedrich Piller, Jean-jacques Candelier, Catherine Trichet, Gil Tchernia, Rafael Oriol, y Rosella Mollicone. 2004. “Genetic complementation reveals a novel human congenital disorder of glycosylation of type II, due to inactivation of the Golgi CMP – sialic acid transporter”. 105(7):2671–77.
- Matthijs, G., E. Schollen, C. Bjursell, A. Erlandson, H. Freeze, F. Imtiaz, S. Kjaergaard, T. Martinsson, M. Schwartz, N. Seta, y others. 2000. “Mutations in PMM2 that cause congenital disorders of glycosylation, type Ia (CDG-Ia)”. *Human mutation* 16(5):386–394.
- Mohamed, Miski, Angel Ashikov, Mailys Guillard, Joris H. Robben, Samuel Schmidt, B. Van Den Heuvel, Arjan P. M. De Brouwer, Rita Gerardy-Schahn, Peter M. T. Deen, Ron A. Wevers, Dirk J. Lefeber, y Eva Morava. 2013. “Intellectual disability and bleeding diathesis due to deficient CMP-sialic acid transport”. *Neurology* 81(7):681–87.
- Morelle, Willy, Sven Potelle, Peter Witters, Sunnie Wong, Leslie Climer, Vladimir Lupashin, Gert Matthijs, Therese Gadomski, Jaak Jaeken, David Cassiman, Eva Morava, y François Foulquier. 2017. “Galactose supplementation in patients with TMEM165-CDG rescues the glycosylation defects”. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 102(4):1375–86.
- Orlean, P. y A. Menon. 2007. “Thematic review series: Lipid Posttranslational Modifications. GPI anchoring of protein in yeast and mammalian cells, or:

- how we learned to stop worrying and love glycopospholipids”. *The Journal of Lipid Research* 48(5):993–1011.
- Park, J. H., Hoglebe, M., Fobker, M., Brackmann, R., Fiedler, B., Reunert, J., Rust, S., Tsiakas, K., Santer, R., Grüneberg, M., & Marquardt, T. (2018). SLC39A8 deficiency: biochemical correction and major clinical improvement by manganese therapy. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 20(2), 259–268.
- Paula, Ana, Pereira Scholz, De Magalhães, Maira Graeff, Carolina Fischinger, Moura De Souza, Fernanda Hendges, De Bitencourt, Fernanda Medeiros, Thiago Oliveira, Filippo Pinto, Ida Vanessa, y Doederlein Schwartz. 2019. “Transferrin isoelectric focusing for the investigation of congenital disorders of glycosylation : analysis of a ten-year experience in a Brazilian center & , &”. *Jornal de Pediatria (xx)*:1–7.
- Pawlina, Wojciech; Michael H; Ross, y Jorge Horacio. Negrete. 2012. *Histología i texto y atlas color con biología celular y molecular*. Buenos Air.
- Péanne, Romain, Pascale de Lonlay, François Foulquier, Uwe Kornak, Dirk J. Lefeber, Eva Morava, Belén Pérez, Nathalie Seta, Christian Thiel, Emile Van Schaftingen, Gert Matthijs, y Jaak Jaeken. 2018. “Congenital disorders of glycosylation (CDG): Quo vadis?” *European Journal of Medical Genetics* (July):1–21.
- Polla, D. L., Edmondson, A. C., Duvet, S., March, M. E., Sousa, A. B., Lehman, A., CAUSES Study, Niyazov, D., van Dijk, F., Demirdas, S., van Slegtenhorst, M. A., Kievit, A., Schulz, C., Armstrong, L., Bi, X., Rader, D. J., Izumi, K., Zackai, E. H., de Franco, E., Jorge, P., ... de Brouwer, A. (2021). Bi-allelic variants in the ER quality-control mannosidase gene EDEM3 cause a congenital disorder of glycosylation. *American journal of human genetics*, 108(7), 1342–1349.
- Pokrovskaya, Irina D., Rose Willett, Richard D. Smith, Willy Morelle, Tetyana Kudlyk, y Vladimir V. Lupashin. 2011. “Conserved oligomeric Golgi

- complex specifically regulates the maintenance of Golgi glycosylation machinery”. *Glycobiology* 21(12):1554–69.
- Quintana, Ester, Aleix Navarro-Sastre, José María Hernández-Pérez, Judit García-Villoria, Raquel Montero, Rafael Artuch, Antonia Ribes, y Paz Briones. 2009. “Screening for congenital disorders of glycosylation (CDG): transferrin HPLC versus isoelectric focusing (IEF).” *Clinical biochemistry* 42(4–5):408–15.
- Radenkovic, Silvia, Matthew J. Bird, Tim L. Emmerzaal, Sunnie Y. Wong, Catarina Felgueira, Kyle M. Stiers, Leila Sabbagh, Nastassja Himmelreich, Gernot Poschet, Petra Windmolders, Jan Verheijen, Peter Witters, Ruqaiyah Altassan, Tomas Honzik, Christian Thiel, Pieter Vermeersch, David Cassiman, Lesa Beamer, Eva Morava, y Bart Ghesquie. 2019. “The Metabolic Map into the Pathomechanism and Treatment of PGM1-CDG”. *The American Journal of Human Genetics* 1–12.
- Robert K. Yu, Yi-Tzang Tsai, Toshio Ariga, and Makoto Yanagisawa. 2011. “Structures, biosynthesis, and functions of gangliosides—An overview”. *J Oleo Sci* 60(10):537–44.
- Rudd, P. M., B. P. Morgan, M. R. Wormald, D. J. Harvey, C. W. van den Berg, S. J. Davis, M. a Ferguson, y R. a Dwek. 1998. “The glycosylation of the complement regulatory protein, human erythrocyte CD59.” *Advances in experimental medicine and biology* 435(11):153–62.
- Savelkoul, Paul J. M., Irini Manoli, Susan E. Sparks, Carla Ciccone, William A. Gahl, Donna M. Krasnewich, y Marjan Huizing. 2006. “Normal sialylation of serum N-linked and O-GalNAc-linked glycans in hereditary inclusion-body myopathy”. *Molecular Genetics and Metabolism* 88(4):389–90.
- Schenk, B., T. Imbach, C. G. Frank, C. E. Grubenmann, G. V. Raymond, H. Hurvitz, A. Raas-Rotschild, A. S. Luder, J. Jaeken, E. G. Berger, G. Matthijs, T. Hennet, y M. Aebi. 2001. “MPDU1 mutations underlie a novel human congenital disorder of glycosylation, designated type If”. *Journal of Clinical Investigation* 108(11):1687–95.

- Schnaar, Ronald L. 2018. *The Biology of Gangliosides*. 1a ed. Elsevier Inc.
- Skauli, N., Wallace, S., Chiang, S. C., Barøy, T., Holmgren, A., Stray-Pedersen, A., Bryceson, Y. T., Strømme, P., Frengen, E., & Misceo, D. (2016). Novel PIGT Variant in Two Brothers: Expansion of the Multiple Congenital Anomalies-Hypotonia Seizures Syndrome 3 Phenotype. *Genes*, 7(12), 108.
- Steen, Philippe Van Den, Pauline M. Rudd, Raymond A. Dwek, Philippe Van Den Steen, Pauline M. Rudd, Raymond A. Dwek, y Ghislain Opdenakker. 2008. "Concepts and Principles of O-Linked Glycosylation Concepts and Principles of O-Linked Glycosylation". 9238.
- Thompson, Andrew J., Rohan J. Williams, Zalihe Hakki, Dominic S. Alonzi, Tom Wennekes, y Tracey M. Gloster. 2012. "Structural and mechanistic insight into N-glycan processing by endo- α -mannosidase". 109(3):781-86.
- Trombetta, E. Sergio. 2003. "The contribution of N-glycans and their processing in the endoplasmic reticulum to glycoprotein biosynthesis". 13(9):77-91.
- Ungar, Daniel, Toshihiko Oka, Elizabeth E. Brittle, Eliza Vasile, Vladimir V. Lupashin, Jon E. Chatterton, John E. Heuser, Monty Krieger, y M. Gerard Waters. 2002. "Characterization of a mammalian Golgi-localized protein complex, COG, that is required for normal Golgi morphology and function". *Journal of Cell Biology* 157(3):405-15.
- Varki A, Cummings RD, Esko JD, *et al.* 2017. "Essentials of *Glycobiology*. 3rd edition." *Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor*.
- Verheijen, Jan, Shawn Tahata, Tamas Kozicz, Peter Witters, y Eva Morava. 2019. "Therapeutic approaches in Congenital Disorders of Glycosylation (CDG) involving N-linked glycosylation: an update". *GENETICS in MEDICINE* 0(0):1-12.
- Villanueva-cabello, Tania M., Rosella Mollicone, Mario E. Cruz-muñoz, Delia V López-guerrero, Iván Martínez-duncker, Laboratorio De Glicobiología Humana, Centro De Investigación, Universidad Autónoma, Estado De Morelos, Instituto De Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma De, Laboratorio De Inmunología Molecular, Laboratorio De Inmunología

- Viral, y Facultad De Medicina. 2015. "Activation of human naïve Th cells increases surface expression of GD3 and induces neoexpression of GD2 that colocalize with TCR clusters". 25(12):1454–64.
- Wang, Yingchun, Tongzhong Ju, Xiaokun Ding, Baoyun Xia, Wenyi Wang, Lijun Xia, y Miao He. 2010. "Cosmc is an essential chaperone for correct protein". *Proceedings of the National Academy of Sciences*.
- Wevers, Ron A., Suzan Wopereis, y Dirk J. Lefeber. 2006. "Mechanisms in Protein O-Glycan Biosynthesis and Clinical and Molecular Aspects of Protein O-Glycan Biosynthesis Defects : A Review". 600:574–600.
- Yarwood, R., Hellicar, J., Woodman, P. G., & Lowe, M. (2020). Membrane trafficking in health and disease. *Disease models & mechanisms*, 13(4), dmm043448.
- Zhang, Xiaoyan y Yanzhuang Wang. 2016. "Glycosylation Quality Control by the Golgi Structure". *Journal of Molecular Biology* 428(16):3183–93.
- Zurzolo, Chiara y Kai Simons. 2016. "Glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins : Membrane organization and transport". *BBA - Biomembranes* 1858(4):632–39.

La primera edición de *Los desórdenes congénitos de la glicosilación*, perteneciente a la serie *La glicobiología: avances en temas de salud prioritarios*, fue creada en Cuernavaca, Morelos, en septiembre de 2021

