

XII Congresso Nazionale SIMMESN 2022

Bari 9-11 novembre 2022

PREMIO MIGLIORE COMUNICAZIONE ORALE

GALNT6 -CDG: un nuovo disordine della N- e O-glicosilazione potenzialmente trattabile con D-galattosio

De Nictolis F^{1,6}, Barone R², Lepri F⁴, Vitale A¹, Fagone E², Amorini A⁵, Sturiale L³, Goffredo B¹, Novelli A⁴, Dionisi-Vici C¹, Martinelli D¹

¹UOC Malattie Metaboliche, OPBG IRCCS, Roma, Italy, ²Dip Med Clinica e Sperim, Univ Catania, Catania, Italy, ³IPCB- CNR Catania, Catania, Italy, ⁴UOC Lab Genetica Medica, OPBG IRCCS, Roma, Italy, ⁵Dip Sci Biomediche biotecn, Univ Catania, Catania, Italy, ⁶Universita Tor Vergata, Roma, Italy

INTRODUZIONE/BACKGROUND: Descriviamo una nuova CDG II da difetto della N- ed O-glicosilazione con fenotipo neurologico ed epatico dovuta a mutazione di GALNT6.

METODI / PAZIENTI: Riportiamo un paziente con disabilità intellettiva, ADHD ed epatopatia ad impronta fibrotica con ipertransaminasemia e normale funzione protido-sintetica. Gli esami metabolici hanno dimostrato una riduzione nel siero di rame e ceruloplasmina e un'alterazione del profilo delle sialotransferrine con aumento della a-, mono- e trisialo e riduzione della tetrasialo e pentaesialotransferrina, suggestivo di CDG tipo II.

RISULTATI: Lo studio di glicomica su sangue e fibroblasti ha evidenziato severa riduzione della glicosilazione di ApoCIII indicativo di difetto della O-glicosilazione mucin-type, difetto della espressione di ICAM nei fibroblasti rispetto ai controlli, migliorata dalla supplementazione di galattosio in vitro, e un aumento intracellulare di UDP-zuccheri, incluso UDP-GalNAc, suggestivo di difetto del pathway della GalNAc transferasi. Un esoma di ricerca diretto verso geni coinvolti nel pathway ha individuato due varianti a carico del gene GALNT6, sinora non associato a malattia. Il gene appartiene ad una famiglia di proteine UDP-N-acetil- α -D-Galattosamina: Polipeptide N-Acetilgalattosaminiltransferasi (GALNTs), che iniziano la *mucin-type* O-glicosilazione. Le GALNTs hanno un ruolo nei processi di sviluppo di numerosi organi, compreso fegato e cervello, e sono state associate ai processi di metastasi tumorali. Solo due geni del pathway sono stati associati a malattia umana: GALNT3, responsabile della Familial Tumoral Calcinosis e GALNT2, responsabile di una CDG con fenotipo prevalentemente neurologico.

DISCUSSIONE: GALNT6-CDG è una nuova malattia del pathway della GalNAc transferasi, caratterizzata da interessamento multiorgano e difetto di N- ed O-glicosilazione. Le alterazioni cellulari sono migliorabili dalla supplementazione di galattosio, suggerendone l'impiego terapeutico in vivo.