

Resumen #1917

Investigación traslacional en salud humana pediátrica: Enfermedades metabólicas poco frecuentes debidas a Desórdenes Congénitos de la Glicosilación en Argentina¹Sclausero AC, ¹Cubilla MA, ¹Urquiza LB, ²Guelbert G, ²Becerra A, ¹Pigino GF, ³Asteggiano CG¹Núcleo Multidisciplinario de Investigación en Salud Pediátrica de Precisión. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad; ²Servicio de Enfermedades Metabólicas. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad; ³Núcleo Multidisciplinario de Investigación en Salud Pediátrica de Precisión. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad / Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas / Facultad de Ciencias de la Salud. UCC.**Área:** Clínico / Quirúrgica **Disciplina:** Otra **Resumen:**

Este trabajo representa dos décadas de esfuerzo multidisciplinario e interinstitucional en investigación asociada al diagnóstico de patologías metabólicas hereditarias con presentación clínica multisistémica conocidas como Desórdenes Congénitos de la Glicosilación (CDG). Herramientas innovadoras como la secuenciación masiva, junto a la interacción disciplinaria, posibilitan el desarrollo de protocolos de investigación traslacional y el diagnóstico preciso de estas patologías. La glicosilación proteica es un proceso postraduccional responsable de la formación de numerosos glicoconjugados. La alteración en esta vía metabólica puede resultar en una hipoglicosilación multisistémica y manifestaciones clínicas severas en las primeras etapas de la vida. Los objetivos del presente trabajo fueron: a) Comunicar el algoritmo multidisciplinario necesario para diagnosticar CDG y b) Presentar la cohorte de pacientes Argentinos (ARG-CDG).

Se incluyeron en este estudio pacientes con sospecha clínica de CDG. Se analizó transferrina sérica como biomarcador ya que permite observar un patrón alterado de glicanos mediante isoelectroenfoque y/o electroforesis capilar. Estudios de bioanalítica de precisión son necesarios, como cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas (HPLC-MS) junto a la secuenciación de genes ya sea exoma (WES) o genoma (WGS).

Entre los pacientes con diagnóstico de CDG (n: 15), el 80% se determinaron por secuenciación masiva (8 WES y 4 WGS). La clase más frecuente de CDG (PMM2-CDG) fue la mayormente detectada en Argentina (46%). Observamos clases de CDG poco frecuentes a nivel mundial: ALG2-CDG (n: 2), ALG1-CDG (n: 1), ATP6AP2-CDG (n: 1), SLC39A8-CDG (n: 1), MAN1B1-CDG (n: 1), CCDC115-CDG (n: 1) y ALG13/PIGN-CDG en estudio. Estos resultados destacan la importancia del diagnóstico genético temprano, el conocimiento de nuevos genes y el estudio de variantes de significado incierto (VUS), actualmente en modelos celulares (661W y HEK293).

La investigación en medicina traslacional proporcionó respuestas tempranas y eficaces. Sigue siendo un desafío involucrar profesionales de múltiples especialidades clínicas con el objetivo de detectar y diagnosticar CDG. Conjuntamente, incorporar el trabajo en red que promueve la participación de las familias. Este trabajo propone una nueva perspectiva sobre un conjunto de patologías de naturaleza metabólica y hereditaria, con presentación multisistémica, poco conocidas a nivel clínico en Argentina.

(CONICET; FONCYT; UCC) Aprobado CIEIS Version1.1-2024.

Palabras Clave: metabolopatías; glicosilación; CDG; pediatría; genética metabólica  Versión para impresión |  PDF version

Abstract #1917

Translational research in pediatric human health: Rare metabolic diseases due to Congenital Disorders of Glycosylation in Argentina¹Sclausero AC, ¹Cubilla MA, ¹Urquiza LB, ²Guelbert G, ²Becerra A, ¹Pigino GF, ³Asteggiano CG¹Núcleo Multidisciplinario de Investigación en Salud Pediátrica de Precisión. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad; ²Servicio de Enfermedades Metabólicas. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad; ³Núcleo Multidisciplinario de Investigación en Salud Pediátrica de Precisión. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad / Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas / Facultad de Ciencias de la Salud. UCC.**Abstract:**

This work represents two decades of multidisciplinary and inter-institutional effort to diagnose hereditary metabolic pathologies with multisystemic clinical presentation known as Congenital Disorders of Glycosylation (CDG). Innovative tools such as bioanalytical and high-throughput genetic sequencing allows the development of translational research protocols to arrive the precise diagnosis. Protein glycosylation is a postraductional process responsible for the formation of numerous glycoconjugates, and results in multisystemic hypoglycosylation and severe clinical manifestations in the early stages of life, when this metabolic pathway is affected. Two objectives drive/guide our research and collaborative effort: a) Communicate the multidisciplinary algorithm necessary to detect and diagnose patients of CDG. b) Present the cohort of Argentinean patients (ARG-CDG).

Patients with clinical suspicion of CDG were included in this study. Serum transferrin was analyzed as a biomarker of altered glycan pattern by isoelectric focusing and capillary electrophoresis. Precision bioanalytics studies are necessary, as high-resolution liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS) along with gene sequencing, whether it be exome (WES) or genome (WGS).

Among patients diagnosed with CDG (n: 15), 80% were determined by massive sequencing (8 WES and 4 WGS). The most common class of CDG, PMM2-CDG, was the most detected in Argentina (46%). We observed CDG classes with very low incidence worldwide including ALG2-CDG (n: 2), ALG1-CDG (n: 1), ATP6AP2-CDG (n: 1), SLC39A8-CDG (n: 1), MAN1B1-CDG (n: 1), CCDC115-CDG (n: 1) and a compound heterozygous patient ALG13/PIGN-CDG under study. These results highlight the importance of early genetic diagnosis and the knowledge of new genes and variants of uncertain significance (VUS), which are currently under investigation using two cellular models (661W and HEK293).

Research in translational medicine has provided early and effective answers. However, it remains a challenge to engage professionals from multiple clinical specialties with the objective of detecting and diagnosing CDG. In addition, there is a need to incorporate networking efforts that promotes the participation of families. This work proposes a new perspective on a group of metabolic and hereditary disorders with multisystemic presentation, which are little known at the clinical level in Argentina.

(CONICET; FONCYT; UCC) Approved CIEIS V.1.1-2024

Keywords: metabolic disorders; glycosylation; CDG; pediatrics; metabolic genetics