

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15581-98>

# Лизосомные болезни накопления. Муколипидозы

В.Н. Горбунова<sup>1</sup>, Н.В. Бучинская<sup>1, 2</sup>, А.О. Вечкасова<sup>2</sup><sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Представлены эпидемиология, клиническая, биохимическая и молекулярно-генетическая характеристика муколипидозов — аутосомно-рецессивных лизосомных болезней накопления, сочетающих в себе клинические проявления мукополисахаридозов и сфинголипидозов. В соответствии с современной классификацией муколипидозы I, II и III типов относят к гликопротеинозам, а муколипидозы IV типа — к ганглиозидозам. Муколипидоз I типа, или сиалидоз, обусловлен присутствием инактивирующих мутаций в гене  $\alpha$ -нейраминидазы *NEU1*, а родственное ему заболевание — галактосиалидоз, сопровождающийся вторичной недостаточностью  $\alpha$ -нейраминидазы и  $\beta$ -галактозидазы, в гене *CTSA* протективного белка катепсина А. Для обоих заболеваний характерны ранняя прогрессирующая задержка психомоторного развития, мышечные миоклонии, тяжелая офтальмопатия и ранняя гибель больных. Патогенез заболеваний связан с избыточным накоплением в лизосомах сиалосодержащих гликопротеинов и олигосахаридов. Наследственная недостаточность N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазы, необходимой для присоединения маннозо-6-фосфата к олигосахаридам лизосомных ферментов, лежит в основе развития двух аллельных заболеваний, обусловленных мутацией в гене *GNPTAB*, муколипидоза II типа, или «I-клеточной» болезни и муколипидоза III типа, альфа/бета или псевдополидистрофии Гурлера. Мутации в гене *GNPTG*, кодирующем гамма субъединицу этого фермента, — причина развития более мягкого муколипидоза III типа (гамма). Для всех этих заболеваний характерны нарушения фосфорилирования и транспорта лизосомных ферментов, что сопровождается грубой задержкой роста, скелетными аномалиями и ранней гибелью больных. Патогенез муколипидоза IV типа, или сиалолипидоза, связан с одновременным накоплением фосфолипидов, сфинголипидов, мукополисахаридов и ганглиозидов, которое происходит в результате мутаций в гене *MCOLN1*, кодирующем муколипин 1, образующий канал, локализованный на мембранах лизосом и эндосом, и участвующий в регуляции транспорта липидов и белков. В статье приведено описание клинических случаев муколипидоза II и IIIA типов. Преклинические испытания показали перспективность ферментной заместительной терапии, шаперонотерапии и генной терапии для лечения сиалидоза и галактосиалидоза. Однако в клинической практике патогенетические методы терапии муколипидозов к настоящему времени не описаны.

**Ключевые слова:** обзор; лизосомные болезни накопления; муколипидозы.

## Как цитировать

Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Вечкасова А.О. Лизосомные болезни накопления. Муколипидозы // Педиатр. 2024. Т. 15. № 5. С. 81–98.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15581-98>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15581-98>

# Lysosomal storage diseases. Mucopolipidosis

Viktoria N. Gorbunova<sup>1</sup>, Natalia V. Buchinskaia<sup>1, 2</sup>, Anastasia O. Vechkasova<sup>2</sup><sup>1</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

The epidemiology, clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of mucopolipidoses — autosomal recessive lysosomal storage diseases that combine the clinical manifestations of mucopolysaccharidoses and sphingolipidoses — are presented. In accordance with the modern classification, types I, II and III mucopolipidoses are classified as glycoproteinoses, and type IV mucopolipidoses are classified as gangliosidoses. Mucopolipidoses type I, or sialidosis, is caused by the presence of inactivating mutations in the  $\alpha$ -neuraminidase gene *NEU1*, and a related disease is galactosialidosis, accompanied by secondary deficiency of  $\alpha$ -neuraminidase and  $\beta$ -galactosidase in the *CTSA* gene of the protective protein cathepsin A. Both diseases are characterized by early progressive delay in psychomotor development, muscle myoclonus, severe ophthalmopathy and early death of patients. The pathogenesis of diseases is associated with excessive accumulation of sialocontaining glycoproteins and oligosaccharides in lysosomes. Hereditary deficiency of N-acetylglucosaminyl-1-phosphotransferase, necessary for the addition of mannose-6-phosphate to the oligosaccharides of lysosomal enzymes, underlies the development of two allelic diseases caused by mutations in the *GNPTAB* gene mucopolipidoses type II, or “I-cell” disease and mucopolipidoses type III, alpha/beta or pseudopolydystrophy of Hurler. Mutations in the *GNPTG* gene, which encodes the gamma subunit of this enzyme, are responsible for the development of the milder type III mucopolipidoses (gamma). All these diseases are characterized by impaired phosphorylation and transport of lysosomal enzymes, which is accompanied by severe growth retardation, skeletal abnormalities and early death of patients. Pathogenesis of mucopolipidoses type IV, or sialolipidosis, associated with the simultaneous accumulation of phospholipids, sphingolipids, mucopolysaccharides and gangliosides, which occurs as a result of mutations in the *MCOLN1* gene, encoding mucolipin 1, which forms a channel localized on the membranes of lysosomes and endosomes, involved in the regulation of lipid and protein transport. The article presents a description of clinical cases of mucopolipidosis types II and IIIA. Preclinical trials have shown promise for enzyme replacement therapy, chaperone therapy, and gene therapy for the treatment of sialidosis and galactosialidosis. However, pathogenetic methods of therapy for mucopolipidoses have not been described in clinical practice to date.

**Keywords:** review; lysosomal storage disorders; mucopolipidoses.

## To cite this article

Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Vechkasova AO. Lysosomal storage diseases. Mucopolipidosis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(5):81–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15581-98>

Received: 22.08.2024

Accepted: 25.09.2024

Published online: 30.10.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Муколипидозы — это группа аутосомно-рецессивных лизосомных болезней, обусловленных накоплением в организме мукополисахаридов, гликопротеинов, олигосахаридов и гликолипидов. Свое название группа получила по аналогии с другими лизосомными болезнями накопления, такими как мукополисахаридозы и сфинголипидозы [29]. Первоначально в группу муколипидозов входили четыре типа заболеваний — I, II, III и IV. В соответствии с современной Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) муколипидозы I, II и III типов относят к гликопротеинозам: муколипидоз I типа, или сиалидоз, а также галактиосиалидоз — к дефектам деградации гликопротеинов; муколипидоз II типа, или «I-клеточную» болезнь, так же как муколипидоз III типа, или псевдополидистрофию Гурлера, — к дефектам посттрансляционной модификации лизосомных ферментов. Муколипидоз IV типа, или сиалолипидоз, рассматривают в настоящее время как одну из форм ганглиозидоза. Однако для удобства изложения в данном обзоре мы будем придерживаться старой классификации.

Муколипидоз I типа обусловлен наследственной недостаточностью лизосомной  $\alpha$ -нейраминидазы вследствие мутаций в гене *NEU1* [12]. В этом обзоре мы рассмотрим также клинически схожее заболевание — галактиосиалидоз, обусловленный мутациями в гене *CTSA* протективного белка катепсина А (PPCA), приводящими к вторичной недостаточности двух лизосомных ферментов —  $\beta$ -галактозидазы и  $\alpha$ -нейраминидазы [36].

В основе муколипидозов II и III типов лежит недостаточность ферментов, участвующих в процессинге лизосомных гидролаз, таких как N-ацетилглюкозамин-1-фосфотрансфераза — фермент, необходимый для присоединения маннозо-6-фосфата к олигосахаридам лизосомных ферментов [3, 16, 60]. Без маннозо-6-фосфата ферменты не попадают в лизосомы и выводятся из клетки. Наиболее известные муколипидозы — это «I-клеточная» болезнь, клиническая картина которой во многом напоминает синдром Гурлера, и псевдогурлеровская полидистрофия, отличающаяся более поздним началом и легким течением.

Муколипидоз IV типа, или сиалолипидоз, — это аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, обусловленное мутациями в гене муколипина *MCOLN1* [66]. Патогенез заболевания связан с накоплением холестерина, фосфолипидов, сфинголипидов, кислых мукополисахаридов и ганглиозидов, что свидетельствует о дефекте эндоцитоза мембранных компонентов [9].

## СИАЛИДОЗ, ИЛИ МУКОЛИПИДОЗ I ТИПА, НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НЕЙРАМИНИДАЗЫ Клиническая картина и эпидемиология

Сиалидоз (OMIM 256550) — это аутосомно-рецессивное заболевание, при котором происходит поражение

многих органов и тканей, включая нервную систему. Болезнь обусловлена наследственной недостаточностью лизосомной  $\alpha$ -нейраминидазы и накоплением сиалосодержащих гликопротеинов и олигосахаридов вследствие мутаций в гене *NEU1* [12, 41]. У больных количество лизосом, нагруженных сиалосодержащими компонентами, и их размеры прогрессивно нарастают. При гистологическом анализе можно обнаружить большое число «пенистых» клеток, цитоплазма которых заполнена лизосомами с накапливающимися сиалосодержащими биополимерами. Происходит вакуолизация лимфоцитов, нейронов спинного и головного мозга, а также других типов клеток. Это сопровождается множественными вторичными метаболическими нарушениями и гибелью клеток. Следует отличать сиалидоз от сиалурии, при которой можно наблюдать накопление и экскрецию свободной сиаловой кислоты, а не ковалентно связанной с гликопротеинами и/или олигосахаридами, как в первом случае.

В зависимости от дебюта, тяжести и ведущих клинических проявлений сиалидоз делят на два типа, однако симптом «вишневой косточки», как правило, присутствует при обеих формах заболевания [52].

Сиалидоз I типа, называемый также миоклоническим синдромом с симптомом «вишневой косточки», дебютирует в конце первого или во втором десятилетии жизни. У больных происходит нарушение походки, снижение остроты зрения. Заболевание неуклонно прогрессирует, развиваются мышечные миоклонии, атаксия, тремор нижних конечностей, самостоятельные передвижения больных возможны только с помощью инвалидных колясок. При этом дизморфические черты лица и поражение скелета не характерны. Со стороны органа зрения, наряду с симптомом «вишневой косточки», наблюдается дегенерация макулы, нарушение цветового зрения или ночная слепота, которая может прогрессировать до полной слепоты. В дальнейшем присоединяются признаки периферической нейропатии и гиперрефлексия. Хотя IQ больных снижен и обычно не превышает 50, прогрессирования снижения интеллекта до глубокой умственной отсталости не наблюдается, и продолжительность жизни больных сохраняется в пределах нормы. При нейровизуализации у взрослых пациентов с сиалидозом I типа можно увидеть атрофию коры головного мозга, и в особенности, мозжечка [34]. Описаны случаи сиалидоза I типа с миоклониями в конечностях, без симптома «вишневой косточки» и с нормальной экскрецией сиализированных олигосахаридов [67].

Сиалидоз II, или дизморфического типа, протекает значительно тяжелее. При врожденных формах заболевания гепатоспленомегалия и водянка плода могут развиваться уже в эмбриональном периоде, и иногда подобная беременность заканчивается преждевременными родами. Уже при рождении наблюдаются асцит, гепатоспленомегалия, кардиомегалия, паховые грыжи, отек головного мозга. Такие пациенты погибают в период новорожденности.

При инфантильной форме симптомы заболевания появляются на первом году жизни: грубые черты лица, множественный дизостоз, гепатоспленомегалия, кардиомегалия, задержка психомоторного развития, а в дальнейшем миоклонус-эпилепсия, симптом «вишневой косточки», снижение слуха и зрения. Смерть наступает на втором десятилетии жизни.

Сиалидоз относится к числу очень редких наследственных заболеваний. По всему миру описано лишь несколько десятков случаев. Например, с 1980 по 2018 г. в библиотеке данных PubMed приведены описания 27 случаев заболевания [52]. Больные с I типом часто бывают выходцами из семей итальянского происхождения, в то время как сиалидоз II типа чаще встречается в Японии [41].

### Биохимические основы патогенеза

Сиалидоз характеризуется прогрессирующим накоплением сиалосодержащих гликопротеинов и олигосахаридов в лизосомах и их повышенной экскрецией с мочой в результате снижения или полного отсутствия активности лизосомной  $\alpha$ -нейраминидазы (сиалидазы). Основная функция  $\alpha$ -нейраминидазы — отщепление терминальных остатков сиаловой кислоты (N-ацетилнейраминовой кислоты) от сиалосодержащих белков и олигосахаридов. Также фермент участвует в формировании клеточного иммунитета. Нейраминидаза человека состоит из 415 аминокислот. Активный фермент с молекулярной массой 48.3 кД образуется после отщепления 47-аминокислотного сигнального пептида и гликозилирования.

В лизосомах  $\alpha$ -нейраминидаза, как правило, находится в комплексе с  $\beta$ -галактозидазой и протективным белком — катепсином А [73]. Транспортировка  $\alpha$ -нейраминидазы к лизосомам и их стабильность непосредственно зависят от катепсина А и ее субъединицы [74]. Недостаточность катепсина А приводит к развитию родственного лизосомного заболевания — галактосиалидоза, при котором дополнительно можно наблюдать вторичную недостаточность  $\alpha$ -нейраминидазы и  $\beta$ -галактозидазы.

Катепсин А необходим также для агрегации мономеров  $\beta$ -галактозидазы в высокомолекулярные мультимеры. Если подобной агрегации не происходит, мономеры  $\beta$ -галактозидазы быстро деградируют под действием собственных лизосомных катепсинов. Из-за мутаций в гене  $\beta$ -галактозидазы (*GLB1*) развивается тяжелое лизосомное заболевание — GM1-ганглиозидоз [1, 2].

Существует тесная корреляция между остаточной активностью  $\alpha$ -нейраминидазы и тяжестью течения заболевания. При тяжелом инфантильном типе заболевания  $\alpha$ -нейраминидаза каталитически неактивна и полностью отсутствует в лизосомах. У пациентов с I типом сиалидоза сохранена остаточная активность фермента [23]. В норме в клетках сиалидаза присутствует в двух изоформах — растворимой и мембранно-связанной. Можно

предположить, что трансмембранный домен сиалидазы отщепляется в лизосомах. При патологии обе изоформы сиалидазы отсутствуют. Транспорт сиалидазы в лизосомы происходит с помощью адапторных белков, ассоциированных с тирозин-содержащим сигналом интернализации, расположенным на С-конце фермента [42]. Показано, что  $\alpha$ -нейраминидаза участвует в негативной регуляции лизосомного экзоцитоза [76].

### Картирование и идентификация гена *NEU1*

Описание больного ребенка одной из инбредных японских семей, у которого сиалидоз сочетался с адреногенитальным синдромом, позволило картировать ген  $\alpha$ -нейраминидазы — *NEU1* — в области 6p21.33 [12, 54]. Выделена и проклонирована кДНК гена нейраминидазы [58].

### Мутации в гене *NEU1*

В настоящее время в гене *NEU1* идентифицировано более 40 мутаций [34, 64]. Большинство из них миссенс-типа, но описаны также нонсенс-мутации, небольшие делеции и дупликации. У 7 не родственных пациентов, проживающих в северной части Индии, с типом II сиалидоза, характеризующимся дополнительно присутствием необычной макулопатии (bull's-eye), в гене *NEU1* найдена однотипная гомозиготная миссенс-мутация с.679G>A (p.Gly227Arg) [5].

### Экспериментальные модели

В инбредной линии мышей SM/J, селектированной из природной популяции, можно было наблюдать снижение активности  $\alpha$ -нейраминидазы и нарушение сиализирования ряда лизосомных гликопротеинов. Показано, что эти изменения обусловлены присутствием миссенс-мутации p.Leu209Ile в гене *NEU1* [61]. Таким образом, линия мышей SM/J стала естественной моделью мягких форм сиалидоза, при которых сохранена остаточная активность фермента.

В трансгенной нокаут-линии мышей *NEU1*(–/–) каталитическая активность  $\alpha$ -нейраминидазы полностью отсутствует, и фенотип животных сходен с клиническими проявлениями раннего сиалидоза у детей, включая тяжелую нефропатию, прогрессирующую водянку, спленомегалию, кифоз и экскрецию с мочой сиализированных олигосахаридов [50].

Путем трансгеноза создана новая модельная линия мышей с направленно введенной в повсеместно экспрессирующийся ген  $\alpha$ -нейраминидазы миссенс мутацией с.160G>A (p.Val54Met), идентифицированной ранее у взрослого пациента с типом I сиалидоза [13]. У экспериментальных животных на втором году жизни появляются признаки лизосомного заболевания, особенно очевидные в почках, хотя низкая остаточная активность  $\alpha$ -нейраминидазы сохранена во всех исследованных типах клеток. Активность мутантного фермента достоверно возростала во всех тканях после проведения

шаперон-опосредованной генной терапии с использованием протективного белка — катепсина А (PPCA), введенного в составе рекомбинантного вектора AAV2/8. При этом исчезали многие патологические фенотипические особенности этой линии. Таким образом, PPCA-шаперон-опосредованную генную терапию можно рассматривать как один из наиболее перспективных методов лечения сиалидоза I типа.

### Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

У пациентов с клиническими признаками тяжелого лизосомного заболевания, сопровождающегося миоклоническими или генерализованными судорогами, можно наблюдать гиперэкскрецию олигосахаридов в моче и недостаточность  $\alpha$ -нейраминидазы в лейкоцитах и культуре фибробластов при сохранении нормальной активности  $\beta$ -галактозидазы. Подтверждение диагноза — идентификация мутаций в гене *NEU1*.

Возможна пренатальная диагностика в семьях высокого риска путем выявления мутации в ворсинах хориона.

В опытах, проведенных на культуре фибробластов больных сиалидозом и галактосиалидозом, показана принципиальная возможность ферментной заместительной терапии, так же как и генной терапии, этих тяжелых лизосомных болезней [53]. Разработанная авторами высокочувствительная система оценки терапевтического эффекта после векторного введения в культивируемые клетки больных рекомбинантной нейраминидазы или протективного белка PPCA показала снижение уровня накапливаемых сиалогликоконъюгатов.

В системе *in vitro* на культурах фибробластов больных сиалидозом I типа и на экспериментальных моделях показана перспективность шаперонотерапии с использованием рекомбинантного протективного белка — катепсина А, в сочетании с нестандартной диетотерапией с добавлением бетаина, активатора в синтезе фосфолипидов клеточных мембран [47].

В настоящее время не существует патогенетической терапии для лечения пациентов с сиалидозом. Поскольку сиалидоз — очень редкое, орфанное, заболевание, для разработки и внедрения в практику терапевтических подходов необходимы координированные усилия различных клинических центров, осуществляющих диагностику и ведение пациентов, и научных лабораторий, исследующих молекулярные механизмы патогенеза этого заболевания [19].

## ГАЛАКТОСИАЛИДОЗ

### Клиническая картина и эпидемиология

Галактосиалидоз (OMIM 256540) — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *CTSA* протективного белка (катепсина А, PPCA), приводящими к вторичной недостаточности двух лизосомных

ферментов —  $\beta$ -галактозидазы и  $\alpha$ -нейраминидазы. По возрасту манифестации выделяют ранние инфантильные, поздние инфантильные и ювенильные/взрослые формы. Большинство клинических описаний в литературе посвящено ювенильной/взрослой форме [14]. Клинические проявления галактосиалидоза типичны для многих лизосомных болезней. Клиническая картина представлена грубыми чертами лица по типу «гаргоилизма», множественным дизостозом с преимущественным поражением позвоночника, присутствием симптома «вишневой косточки», пенистых клеток в костном мозге, вакуолизированных лимфоцитов в периферической крови. При ранних инфантильных формах заболевания водянка развивается внутриутробно у плода. После рождения можно наблюдать эдему, асцит, висцеромегалию, множественные скелетные нарушения, поражение сердечно-сосудистой системы (гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия, снижение сократительной способности миокарда), грубую задержку психомоторного развития. Продолжительность жизни, как правило, не превышает двух лет. Поздние инфантильные формы дебютируют в возрасте от 1 до 3 лет и характеризуются гепатоспленомегалией, задержкой роста, помутнением роговицы, поражением сердечно-сосудистой системы (преимущественное поражение клапанов с формированием пороков сердца), характерны задержка психоречевого развития и сенсоневральная тугоухость. На магнитно-резонансной томографии головного мозга при инфантильных формах галактосиалидоза можно выявить: увеличенные желудочки головного мозга, гиперинтенсивное белое вещество, стриато-таламическую васкулопатию и расширенные перинцефалические пространства [14]. При наиболее частых ювенильных или взрослых формах галактосиалидоза у больных развиваются миоклонии, атаксия, задержка умственного развития, ангиокератомы, телеангиэктазии конъюнктивы. Висцеромегалия не характерна. При этом витальный прогноз благоприятный.

Большинство больных диагностировано в Японии. Всего в мире описано около 100 случаев галактосиалидоза.

### Биохимические основы патогенеза

Протективный белок, или катепсин А, присутствует во многих тканях и обладает одновременно диамидазной, эстеразной и карбоксипептидазной активностями преимущественно по отношению к субстратам с гидрофобными аминокислотами в положении P1'. В лизосомах он выполняет функции сериновой карбоксипептидазы, функционирующей в составе мультибелкового комплекса, как шаперон для нейраминидазы и  $\beta$ -галактозидазы. Образование этого комплекса принципиально важно как для обеспечения стабилизации лизосомной  $\beta$ -галактозидазы, так и для активации  $\alpha$ -нейраминидазы [63].

Зрелый катепсин А — гетеродимерный белок, состоящий из двух субъединиц с молекулярной массой 32 и 20 кД



соответственно. Каждая из этих субъединиц содержит по одному сайту N-гликозилирования в положении asn117 и asn305 соответственно. Показано, что правильное расположение asn в позиции 117 32-кД-субъединицы катепсина А принципиально важно для его ассоциации с лизосомами [46].

В фибробластах при ранних инфантильных формах галактосиалидоза каталитическая активность катепсина А практически отсутствует, в то время как при поздних инфантильных и ювенильных или взрослых формах остаточная активность этого фермента составляет от 2 до 5 % соответственно [36].

### Картирование и идентификация гена *CTSA*

Первые указания на локализацию гена катепсина А (*CTSA*) на хромосоме 20 были получены в опытах по соматической гибридизации [48]. В дальнейшем эти предположения были подтверждены при описании пациентов с недостаточностью карбоксипептидазной активности и хромосомными нарушениями, затрагивающими длинное плечо хромосомы 20 [28]. С использованием методов гибридизации *in situ* ген *CTSA* был картирован в области 20q13.1 [75].

Ген *CTSA* экспрессируется во многих тканях с образованием 2-кб мРНК, предположительно кодирующей белок-предшественник, состоящий из 480 аминокислот, 28 из которых — это сигнальный N-терминальный пептид, а 298 и 154 аминокислот входят в состав 32- и 20-кД-субъединиц зрелого гетеродимерного белка соответственно [26].

### Мутации в гене *CTSA*

Частая мутация в гене *CTSA* у японских больных с дебютом неврологических проявлений в ювенильном или взрослом возрасте — это сплайсинговая мутация IVS7+3A>G, сопровождающаяся делецией экзона 7 [68]. У больных с поздней инфантильной формой галактосиалидоза наиболее часто встречаются миссенс-мутации с.1231T>G (p.Phe411Val) и с.658T>A (p.Tyr221Asn) [78]. При ранних инфантильных формах миссенс-мутации часто приводят к нарушениям гликозилирования катепсина А, а значит, и его транспорта в лизосомы. По-видимому, главный фактор, определяющий клиническое течение галактосиалидоза, — это уровень активности фермента в лизосомах. Пациенты с поздней инфантильной формой часто бывают компаунд-гетерозиготами, при этом по крайней мере одна из двух мутаций не нарушает транспорта катепсина А в лизосомы.

### Экспериментальные модели

Создана трансгенная линия мышей с гомозиготной нулевой мутацией в гене катепсина А (*Ppca*-/-), моделирующая галактосиалидоз человека [77]. Вскоре после рождения у экспериментальных животных появляются фенотипические признаки лизосомного заболевания в сочетании с вакуолизацией клеток в большинстве тканей.

Состояние (*Ppca*-/-) мышей прогрессивно ухудшается вследствие тяжелой дисфункции многих органов и особенно почек. В дальнейшем развивается тяжелая нейропатия, атаксия и наступает преждевременная гибель животных.

При трансплантации нулевым мутантам генно-модифицированных клеток костного мозга с гиперэкспрессией в эритроидных клетках или моноцитах/макрофагах РРСА человека наблюдали коррекцию патологических проявлений галактосиалидоза во многих внутренних органах, причем эта процедура оказалась более эффективна по сравнению с трансплантацией нормального костного мозга [77]. Хорошие результаты были получены и при трансплантации нулевым мутантам *Ppca*-/- предшественников гемопоэтических клеток, трансдуцированных ретровирусным вектором, обеспечивающим гиперэкспрессию РРСА человека [40]. На протяжении 10 мес. после трансплантации наблюдали полную коррекцию фенотипических проявлений заболевания во всех органах. Донорские клетки были обнаружены во всех тканях с высоким уровнем экспрессии РРСА — в печени, селезенке, костном мозге, тимусе и легких. Иммуногистохимический анализ лизосом показал присутствие корректирующего белка не только в гемопоэтических клетках, что указывает на возможность его эффективного поглощения этими клетками и кросс-коррекцию. Экспрессия РРСА в центральную нервную систему ограничивалась периваскулярными областями, но этого было достаточно, чтобы предотвратить начало дегенерации клеток Пуркинье и атаксию. Таким образом, на этой модели показана перспективность использования трансплантации генно-модифицированных клеток костного мозга для лечения галактосиалидоза у человека.

Линия *Ppca*-/- оказалась удобна и для разработки методов генотерапии галактосиалидоза [32]. Внутривенные инъекции мутантным животным в возрасте одного месяца gAAV2/8-вектора, экспрессирующего РРСА под контролем печень-специфического промотора, привели к нормализации физических и поведенческих особенностей животных этой линии без видимых нежелательных последствий. Несмотря на то что экспрессия трансгена ограничивалась печенью, иммуногистохимический и биохимический анализы показали возможность доза-зависимой кросс-коррекции во многих других органах и тканях. Высокий уровень экспрессии РРСА наблюдался и в репродуктивных органах, что приводило к восстановлению плодовитости мутантных животных. Таким образом, преклинические испытания, выполненные на модельной линии мышей *Ppca*-/-, показали возможность использования gAAV-РРСА-вектора для безопасной доставки нормального гена *CTSA* и лечения не нейронопатических форм галактосиалидоза.

### Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

Клиническая диагностика: наличие наиболее характерных симптомов (миоклония, атаксия, задержка

умственного развития, ангиокератомы). Лабораторные исследования — изменение лимфоцитов периферической крови (вакуализация, «пенистые» клетки в биоптате костного мозга). В моче — протеинурия и гиперэкскреция олигосахаридов. Специфический биохимический маркер заболевания — комплексная недостаточность  $\alpha$ -нейраминидазы,  $\beta$ -галактозидазы и катепсин А-подобной активности в лейкоцитах и культуре фибробластов. Подтверждением диагноза служит идентификация инактивирующих мутаций в гене *CTSA*. В качестве пренатальной диагностики проводят хорионбиопсию с последующим поиском семейной мутации в ворсинах хориона.

Преклинические испытания ферментной заместительной терапии галактосиалидоза с использованием рекомбинантного РРСА показали, что в культуре фибробластов больных происходит восстановление активности трех белков — катепсина А, нейраминидазы 1 и  $\beta$ -галактозидазы [15]. Инъекция рекомбинантного фермента лабораторным мышам линии *Ppca*—/— с недостаточностью РРСА приводит к его дозозависимой интернализации клетками различных органов, включая мозг, и восстановлением или нормализацией активности всех трех ферментов с последующим снижением уровня сиалолигосахаридов в моче. Эти результаты убедительно показывают перспективность ферментной заместительной терапии галактосиалидоза с использованием рекомбинантного РРСА.

В преклинических испытаниях, выполненных на культурах кожных фибробластов четырех пациентов, один из которых был с ранней инфантильной, а трое — с более поздними формами галактосиалидоза, была продемонстрирована перспективность шаперонотерапии заболевания с использованием синтетического производного галактозы — N-октил-4-эпи- $\beta$ -валиенамина (NOEV), который служит потенциальным ингибитором  $\beta$ -галактозидазы [31]. Ранее в модельных экспериментах была показана эффективность использования этого шаперона для коррекции патологических проявлений GM1-ганглиозидоза, обусловленного мутациями в гене  $\beta$ -галактозидазы [2, 30].

Рассматривается также возможность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для лечения гликопротеинозов, включая сиалидоз и галактосиалидоз [51].

## МУКОЛИПИДОЗ II, АЛЬФА/БЕТА ИЛИ «I-КЛЕТОЧНАЯ» БОЛЕЗНЬ; МУКОЛИПИДОЗ III, АЛЬФА/БЕТА ИЛИ ПОЛИДИСТРОФИЯ ПСЕВДО-ГУРЛЕРА

### Клиническая картина и эпидемиология

Муколипидоз II альфа/бета, или «I-клеточная» болезнь (OMIM 252500), а также муколипидоз III альфа/бета, или полидистрофия псевдо-Гурлера (OMIM 252600), — это аллельные аутосомно-рецессивные заболевания, обусловленные мутациями в гене *GNPTAB*, кодирующем

альфа и бета субъединицы N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазы или GlcNAc-1-фосфотрансферазы [16].

Муколипидоз II характеризуется низкими весо-ростовыми показателями при рождении, дальнейшей задержкой роста вплоть до полной остановки к двум годам, паховыми и пупочными грыжами, остеопенией в неонатальном периоде, которая может привести к патологическим переломам, и множественными скелетными аномалиями, мышечной гипотонией, грубыми чертами лица (Гурлер-фенотип), множественным дизостозом, прогрессирующей тугоподвижностью и контрактурами суставов [4]. У пациентов еще до одного года начинает формироваться типичный фенотип: крупные грубые черты лица, выступающие лобные бугры, эпикант, короткий нос с запавшей переносицей, широким кончиком и развернутыми ноздрями, макроглоссия, гиперплазия альвеолярных отростков и десен (связана с дефицитом катепсина L). Хондроциты при муколипидозе увеличены в размерах и перегружены вакуолями [35]. Слизистые оболочки верхних дыхательных путей утолщены, дыхательные пути сужены, что служит предпосылкой к развитию частых респираторных заболеваний, склонностью к обструкции на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Со стороны внутренних органов характерны: гепатоспленомегалия и поражение сердца: кардиомегалия, утолщение и кальцификация клапанов. Характерен дефицит веса, сложности при кормлении и невозможность достижения нормальных возрастных весо-ростовых показателей. У детей можно наблюдать нарушения сна, прогрессирующую задержку психомоторного и психоречевого развития, отсутствие или утрату способности самостоятельно сидеть, стоять или ходить. Смерть наступает до 3–5 лет от интеркуррентных инфекций, сердечно-сосудистой и/или дыхательной недостаточности.

Муколипидоз III типа — более легкая форма по сравнению с муколипидозом II. Первые клинические проявления в виде задержки роста, тугоподвижности суставов и обнаруживаемых рентгенологически множественных скелетных аномалий возникают обычно после 3 лет или при более мягких формах во второй декаде жизни. Пациенты обычно маленького роста, у многих развиваются признаки остеопороза, с возрастом появляются боли в суставах (особенно тазобедренных), увеличивается частота острых респираторных заболеваний и рецидивов хронических, и инфекций среднего уха. Характерно развитие карпального туннельного синдрома [35]. В 50 % случаев можно наблюдать признаки когнитивного дефицита и трудности в обучении. Общая продолжительность жизни снижена.

Муколипидоз II и III типа относят к редким моногенным заболеваниям с частотами, варьирующими в пределах от 1:100 до 1:400 тыс. населения.

### Биохимические основы патогенеза

GlcNAc-1-фосфотрансфераза представляет собой гексамерный комплекс, состоящий из двух альфа-, двух бета-

и двух гамма-субъединиц. Его основная функция связана с подготовкой вновь синтезированных гидролаз к транспорту в лизосомы. GlcNAc-1-фосфотрансфераза катализирует начальный шаг в синтезе маннозо-6-фосфата (M6P), присутствие которого необходимо для направления фермента в лизосомы, а также участвует в процессе прикрепления этой метки к специфическим гидролазам. Альфа- и бета-субъединицы комплекса кодируются геном *GNPTAB* [16], а гамма-субъединица — геном *GNPTG*. Мутации в каждом из этих генов, сопровождающиеся недостаточностью GlcNAc-1-фосфотрансферазы, приводят к нарушению фосфорилирования и транспорта специфических лизосомных ферментов и накоплению подходящих лизосомных субстратов. Альфа- и бета-субъединицы, размером 928 и 328 аминокислот соответственно, образуются путем протеолитического расщепления lys-asp-связи, которое происходит с участием сайт-1-протеазы — SIP [44]. В опытах, выполненных на культурах клеток, показано, что недостаточность SIP приводит к метаболическим нарушениям, сходным с теми, которые наблюдаются у больных муколипидозом II и III типов.

Остаточная активность GlcNAc-1-фосфотрансферазы составляет менее 1 % у больных муколипидозом II типа с тяжелыми черепно-лицевыми и ортопедическими нарушениями, очевидными с момента рождения. При муколипидозе III альфа/бета эта активность колеблется в пределах от 1 до 10 % [17].

### Картирование и идентификация гена *GNPTAB*

Анализ компьютерных баз геномной ДНК человека привел к идентификации гена *GNPTAB*, продукт которого — полипептидная цепь, состоящая из 1256 аминокислот [69]. Ген расположен в области 12q23.3, состоит из 21 экзона, его общая протяженность — 85 кБ, кДНК гена *GNPTAB* клонирована [5, 37].

### Мутации в гене *GNPTAB*

В настоящее время в гене *GNPTAB* идентифицировано более 120 мутаций, приводящих к недостаточности GlcNAc-1-фосфотрансферазы [10, 16, 22, 38, 55]. При этом одни и те же мутации могут присутствовать у пациентов как со второй, так и с третьей формой муколипидоза альфа/бета. Хотя нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки считывания чаще обнаруживают при тяжелых формах, дифференциальная диагностика этих заболеваний может быть проведена только с учетом клинических проявлений, включая возраст начала и тяжесть течения. Для разных этнических групп характерны различные спектры мутаций. Так, наиболее часты у японских больных нонсенс-мутация с.3565C>T (p.Arg1189Ter) и миссенс-мутация с.1122T>G (p.Phe374Leu), которые можно встретить среди мутантных аллелей в 41 и 10 % случаев соответственно. У пациентов португальского происхождения чаще встречаются мутации, приводящие к преждевременной терминеции трансляции. Среди них наиболее часто встречается

делеция двух нуклеотидов — 3503delTC, данный вариант найден в 45 % случаев. Эта же делеция мажорная в американской популяции [17]. Она была обнаружена у 18 больных муколипидозом II альфа/бета и у 4 больных муколипидозом III альфа/бета среди общего числа из 61 обследованного американского больного.

Некоторые мутации в гене *GNPTAB* ассоциированы с заиканием. Так, анализ сцепления, проведенный в большой инбредной пакистанской семье, в которой на протяжении 6 поколений наблюдали пациентов с заиканием, показал, что этот признак cosegregирует с маркерами длинного плеча хромосомы 12 [38]. При дальнейшем исследовании у 25 пациентов с заиканием была найдена миссенс-мутация G1200K в гене *GNPTAB*, причем у 12 из них эта мутация находилась в гомозиготном состоянии. Однако эта мутация, по-видимому, обладает неполной пенетрантностью, так как 2 гомозиготных и 9 гетерозиготных носителей не имели заикания, а у троих с заиканием не было этой мутации. Были также обнаружены 3 аллельных варианта в гене *GNPTAB* у 4 неродственных пациентов с заиканием. Никто из них не имел признаков муколипидоза. При дальнейшем исследовании мутация G1200K была найдена в трех других пакистанских семьях с заиканием, а также у одного североамериканского пациента, у которого предки были выходцами из Индии. В то же время эта мутация не обнаружена в 192 контрольных случаях у пакистанцев и в 552 контрольных случаях у жителей Северной Америки, не имеющих заикания. Анализ гаплотипов показал, что распространение мутации G1200K связано с «эффектом основателя», а сама мутация возникла около 14 300 лет тому назад [25, 49].

При изучении ассоциации с заиканием других генов, участвующих в контроле транспорта гидролаз в лизосомы, были обследованы 270 североамериканских и британских семей с заиканием [33]. В 11 из них найдены необычные аллельные варианты в каждом из генов *GNPTG* и *NAGPA*, продукт которого участвует в процессинге маннозо-6-фосфата (M6P). При этом в 276 контрольных хромосомах таких аллелей не обнаружено. По-видимому, некоторые нарушения метаболизма лизосомных ферментов могут рассматриваться в настоящее время в качестве генетических факторов риска, предрасполагающих к развитию несиндромального персистирующего заикания.

### Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

У детей с клиническими проявлениями мукополисахаридоза, ранней задержкой роста, скелетными аномалиями, множественным дизостозом и поражением клапанов сердца при биохимическом анализе отсутствует гиперэкскреция мукополисахаридов в моче и резко повышена активность в сыворотке крови маркерных лизосомных гидролаз, таких как гексозаминидазы, N-ацетил- $\alpha$ -D-глюкозаминидазы,  $\beta$ -D-галактозидазы,  $\alpha$ -D-маннозидазы. При этом в культивируемых фибробластах активность этих гидролаз, так же



как N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазы, снижена. Подтверждением диагноза служит идентификация мутаций в гене *GNPTAB*.

Методов патогенетического лечения муколипидозов II и III типов не описано.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Мальчик в возрасте 3 мес. был направлен на консультацию к врачу-генетику. Из анамнеза известно, что ребенок от третьей беременности (во втором браке), от третьих срочных родов на 37/38-й неделе беременности путем кесарева сечения в связи с преждевременным излитием околоплодных вод, дистресс-синдромом и врожденными пороками развития плода. У пробанда имеются два единоплодных полусибса: первая и вторая беременности матери в первом браке, оба мальчика здоровы.

Аntenатально по данным ультразвуковых скринингов определяли остеохондродистрофию с нарушением роста трубчатых костей. При рождении: рост — 47 см, масса — 2740 г, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Неонатологами были выявлены множественные микроаномалии развития, укорочение верхних и нижних конечностей за счет проксимальных отделов, искривление голеней. Ребенок выписан на 4-е сутки жизни с диагнозом «Остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночного столба».

При осмотре в СПбГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)» в возрасте 3 мес. определены низкорослость (52 см,  $-4,63$  SD), дефицит веса (3924 г,  $-3,89$  SD), микрокrania (36,5 см). Форма головы — ближе к тригоноцефалии. Грубые черты лица, узкий лоб, большие глаза, экзофтальм, седловидный нос, удлинённый фильтр. Широкие гиперплазированные альвеолярные отростки, высокое нёбо. Гипертелоризм сосков. Укорочение верхних и нижних конечностей. Тугоподвижность локтевых суставов. Поперечные ладонные борозды с обеих сторон. Микромелия, косолапость справа.

В динамике при осмотре в 8 мес. обращали на себя внимание микроцефалия, грубые черты лица, гиперплазия десен, экзофтальм, укорочение шеи и конечностей, пупочная и паховые грыжи, тугоподвижность крупных суставов, асимметричная килевидная деформация грудной клетки, сколиоз, задержка психомоторного и психоречевого развития. По результатам осмотра и консультации врача-ортопеда выставлен диагноз «Множественный врожденный порок развития скелета, множественная эпиметафизарная дисплазия. Недифференцированный генетический синдром».

В связи с низкорослостью и укорочением длинных трубчатых костей была проведена ДНК-диагностика (поиск частых мутаций в гене *FGFR3*): мутации с.1123G>T, с.1138G>A, с.1138G>C, с.1619A>G, с.1620C>A, с.1620C>G не выявлены. Был также осуществлен скрининг на лизосомные болезни накопления (Гоше, Фабри, Ниманна-Пика

тип A/B, Помпе, Краббе, мукополисахаридоз I тип): повышение уровня сфингомиелиназы до 154,65 (норма 1,5–25,0 мкМ/л×час) — обнаруженные отклонения недиагностически значимы для исследованных лизосомных болезней накопления. По результатам исследования гликозаминогликанов в утренней порции мочи не найдено отклонений от нормы.

С учетом несоответствия клинических данных и результатов исследований было проведено полноэкзомное секвенирование методом NGS. В гене *GNPTAB* выявлен патогенный вариант с.1123C>T (p.Arg375Ter) в гомозиготном состоянии.

На основании клинических проявлений и результатов молекулярно-генетического исследования выставлен диагноз — муколипидоз II типа.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пробанд — мальчик в возрасте 2 дней — осмотрен врачом-генетиком в отделении реанимации и интенсивной терапии детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий Санкт-Петербурга.

Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности и первых срочных родов путем кесарева сечения на 37-й неделе. Antenатально по данным ультразвукового исследования (УЗИ) на 22-й неделе выявлено укорочение длинных трубчатых костей, умеренное маловодие. При рождении: вес — 2500 г, рост — 45 см, шкала Апгар — 7/8 баллов. С рождения состояние тяжелое по основному заболеванию. Мышечный тонус диффузно снижен, двигательная активность ослаблена.

При проведении объективного осмотра были отмечены следующие фенотипические особенности: укорочение проксимальных отделов конечностей, их деформация, избыточная складчатость кожи, микрогнатия, иктеричность кожных покровов.

С 1-го года у ребенка наблюдали увеличение и диффузные изменения печени, постоянное повышение щелочной фосфатазы. Далее в 1 год 7 мес. пробанду было осуществлено оперативное вмешательство — двусторонняя вертикальная остеотомия нижней челюсти.

При осмотре в 2 года были выявлены множественные микроаномалии развития: костная асимметрия лица и мозговой части черепа; широкий лоб с выступающими лобными буграми; деформированные и низкопосаженные ушные раковины; вывернутые наружу крылья носа; плоский фильтр; широкий альвеолярный край; микрогения; укорочение проксимальных сегментов конечностей; деформация голеней; грудная клетка узкая, вытянутой формы. При пальпации живота: печень +2 см из-под реберной дуги.

Далее при осмотре в динамике отмечали: резкую гипоплазию нижней челюсти асимметричного характера; антимонолоидный разрез правого глаза; брахицефалию;

деформацию нижней части голени (изогнуты в передне-заднем направлении); гиперплазия десен; односторонний крипторхизм.

### Данные инструментальных методов обследования

При проведении рентгенографии в возрасте 6 мес. выявлены множественные консолидирующие переломы со смещением бедренных костей и костей голени с образованием обширных костных мозолей и периостальных реакций. Бедренные кости и кости голени деформированы. Костная структура разрежена, неправильного строения, метафизарные пластины уплотнены. Крыши вертлужных впадин сглажены, верхнелатеральные края крыш не дифференцируются. На рентгенограмме грудной клетки, плеч и предплечий кости укорочены, поперечные размеры их равномерно увеличены за счет гиперостоза, контуры костей четкие с незначительной деформацией оси кости. Метафизы костей расширены по типу «бокалов», метафизарные зоны неровные, уплотнены. Ребра с консолидирующимися переломами. По результатам рентгенографии предположен диагноз несовершенного остеогенеза.

Нейросонография: асимметричная вентрикулодилатация за счет боковых отделов правого желудочка; легкое расширение субарахноидальных пространств. Далее была выполнена многослойная спиральная компьютерная томограмма: признаки сочетанного нарушения развития черепа — краниосиностоз, базиллярная импрессия, умеренная внутренняя гидроцефалия.

По данным УЗИ органов брюшной полости не обнаружено патологии. УЗИ почек и мочевого пузыря: пиелозклатия правой почки. Эхокардиография: пролабирование аортального клапана, аортальная недостаточность II степени. Пролапс митрального клапана I степени, регургитация I степени.

По результатам биохимического анализа крови выявлено повышение следующих показателей: щелочной фосфатазы — до 2004, 2805, 3539, 3193 Ед/л (в динамике); паратормона — до 178 пг/мл (референсные значения до 28 пг/мл), уровень общего кальция — 2,2 ммоль/л,  $\text{Ca}^{++}$  — 1,07–1,24 ммоль/л.

По результатам консультации офтальмолога выставлен диагноз: «Экзофтальм, расходящееся косоглазие». Заключение ортопеда: левосторонний грудопоясничный сколиоз II степени.

В связи с наличием множественных микроаномалий развития для исключения хромосомной патологии было проведено кариотипирование: кариотип пробанда — 46,XYgh— (нормальный мужской кариотип, уменьшение гетерохроматина Y-хромосомы — вариант нормы).

На основании клинических данных заподозрена лизосомная болезнь накопления, а именно муколипидоз. Осуществлен скрининг на муколипидоз в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»: N-ацетил-альфа-D-глюкозаминидаза — 1759,5 нМ/л (референсные значения 257,9–611,1 нМ/мл),

гексозаминидаза тотальная — 3698 нМ/мл (референсные значения 523,5–866,1 нМ/мл), гексозаминидаза А — 1 % (референсные значения 50,9–57,3 %). Выявлено повышение активности лизосомных ферментов в плазме крови, высоковероятен диагноз — «Муколипидоз». При этом исследовании в динамике наблюдали повышение активности фермента: гексозаминидаза тотальная — 4132 нМ/мл (референсные значения 523,5–866,1 нМ/мл), гексозаминидаза А — 1 % (референсные значения 50,9–57,3 %).

Для подтверждения диагноза выполнено молекулярно-генетическое исследование в ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова»: в экзоне 13 гена *GNPTAB* выявлен патогенный вариант с.2213C>A (p.Ser738Ter) в гомозиготном состоянии.

На основании клинических данных и результатов лабораторных и молекулярно-генетического исследований пациенту установлен диагноз «Муколипидоз III А».

## МУКОЛИПИДОЗ III, ГАММА

### Клиническая картина и эпидемиология

Муколипидоз III гамма (OMIM 252605) — это ауто-сомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене гамма-субъединицы GlcNAc-1-фосфотрансферазы — *GNPTG* [60]. Его клинические проявления сходны с теми, которые наблюдаются при муколипидозе III альфа/бета [4]. Однако болезнь в среднем дебютирует позднее — в возрасте 5–10 лет. Первые клинические проявления — боли и прогрессирующая тугоподвижность суставов. При этом, как правило, не наблюдается задержки психического развития.

Основная клиническая особенность — скелетная дисплазия. Наиболее распространенные симптомы: тугоподвижность суставов, расширение лучезапястного сустава, сколиоз и помутнение роговицы. Менее распространенные симптомы: низкий рост, грубые черты лица, утолщение кожи, астигматизм, гиперметропия, аномалии сердечных клапанов, умственная отсталость, гепатоспленомегалия и кардиореспираторные проблемы [49].

С детского возраста на рентгенограммах скелета выявляют признаки множественного дизостоза [49].

Дистрофия сетчатки — необычная находка при муколипидозе III гамма, и в литературе описано только два случая [20, 62].

### Биохимические основы патогенеза

В культивируемых фибробластах снижена активность многих лизосомных ферментов до 30–50 %, по сравнению с нормой, а в экстрактах фибробластов обнаружен низкий уровень М6Р-содержащих белков [57]. Около 70 % вновь синтезированных гидролаз попадают в культуральную среду, а не направляются в лизосомы. Таким образом, можно обнаружить высокие уровни лизосомных ферментов в плазме крови.

## Картирование и идентификация гена *GNPTG*

Анализ сцепления, проведенный в большой семье друзей, в которой наблюдали несколько больных муколипидозом III гамма, показал, что ген *GNPTG* расположен в области короткого плеча хромосомы 16 (16p13.3) [60]. Ген кодирует полипептидную цепь, состоящую из 281 аминокислоты.

## Мутации в гене *GNPTG*

Из 9 мутаций, идентифицированных в гене *GNPTG*, 8 приводят к преждевременной терминации трансляции. Это небольшие делеции со сдвигом рамки считывания, сплайсинговые и нонсенс-мутации [22, 49, 56, 57].

## Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

У детей с клиническими проявлениями муколипидоза III при биохимическом анализе можно наблюдать: (1) недостаточность N-ацетилглюкозаминил-1-фосфотрансферазы и маркерных лизосомных ферментов (гексозаминидазы, N-ацетил- $\alpha$ -D-глюкозаминидазы,  $\beta$ -D-галактозидазы,  $\alpha$ -D-маннозидазы) в фибробластах; (2) повышение активности маркерных лизосомных ферментов в сыворотке крови; (3) отсутствие гиперэкскреции гликозаминогликанов с мочой. Подтверждение диагноза — идентификация мутаций в гене *GNPTG*.

Методов патогенетического лечения муколипидоза III типа не описано.

## МУКОЛИПИДОЗ IV, СИАЛОЛИПИДОЗ

### Клиническая картина и эпидемиология

Муколипидоз IV (OMIM 252650) — это аутосомно-рецессивное нейродегенеративное заболевание, обусловленное мутациями в гене *MCOLN1* [66]. Основные клинические проявления заболевания: задержка психомоторного развития в сочетании с офтальмологическими аномалиями, прогрессирующими с возрастом до полной потери зрения. В большинстве случаев типичная клиника муколипидоза развивается в течение первого года жизни. Дети не способны удерживать предметы и самостоятельно передвигаться из-за выраженной мышечной гипотонии, переходящей с возрастом в мышечную ригидность. Они испытывают трудности с жеванием, глотанием, координацией, приобретением навыков. Нарушения в психомоторном развитии с возрастом прогрессируют.

У детей в первой декаде жизни развивается помутнение роговицы с последующей постепенной фиброзной дисплазией роговицы и дегенерацией сетчатки. Тяжелые дефекты зрения или слепота появляются из-за атрофии зрительного нерва. К частым проблемам относятся также косоглазие и светобоязнь [27].

Поражение центральной нервной системы характеризуется гипомиелинизирующей лейкодистрофией с накоплением железа в головном мозге, с дегенеративными изменениями мозжечка и нейроаксональным повреждением,

что клинически проявляется нарушениями психомоторного развития и неврологической симптоматикой.

Магнитно-резонансная томография головного мозга может показать характерные нарушения: гипоплазию мозолистого тела, уменьшение белого вещества с различными гиперинтенсивными поражениями на T2-взвешенных изображениях, отложение ферритина в базальных ганглиях и относительную сохранность кортикального серого вещества [45].

Диагностические признаки заболевания: анемия и снижение продукции соляной кислоты в желудочном соке — ахлоргидрия. В результате в крови можно наблюдать необычно высокий уровень гастрина — гормона, участвующего в регуляции содержания желудочного сока. Средняя продолжительность жизни при муколипидозе IV типа снижена.

В 5 % случаев возможно развитие атипичной формы заболевания, при которой сохраняется способность к самостоятельному передвижению, интеллектуальные расстройства менее выражены и офтальмологические нарушения развиваются значительно медленнее. При этом ахлоргидрия сохраняется.

Частота муколипидоза IV — 1:40 000. Около 70–80 % выявляемых больных относятся к этнической группе евреев восточно-европейского происхождения (ашкенази), причем в большинстве случаев их предки — это выходцы из Польши или Литвы [18, 59].

### Биохимические основы патогенеза

В отличие от большинства болезней накопления, активность лизосомных гидролаз в плазме крови сохраняется в пределах нормы. При гистологическом исследовании в лизосомах фибробластов обнаруживают накопления холестерина, фосфатидилхолина, так же как других фосфолипидов, сфинголипидов, кислых мукополисахаридов и ганглиозидов, и эта гетерогенность свидетельствует о дефекте эндоцитоза мембранных компонентов [9]. По-видимому, происходит избыточная транспортировка этих макромолекул в лизосомы, а не их рециклирование к плазматической мембране. У больных нарушен мембранно-ассоциированный транспорт лизосомных субстратов и/или поздние шаги эндоцитоза, что и приводит к внутриклеточному накоплению соответствующих субстратов. Эндоцитоз мембранных компонентов отличается от рецептор-опосредованного эндоцитоза, который у больных муколипидозом IV не нарушен. С использованием различных маркеров эндоцитоза показано, что интернализация и рециклирование компонентов плазматической мембраны сохраняются в пределах нормы [18].

Продукт гена *MCOLN1* — белок муколипин-1, локализованный на мембранах лизосом и эндосом. Муколипин-1 участвует в регуляции транспорта липидов и белков между этими органеллами, и его функции особенно важны для нормального развития головного мозга и сетчатки. В клетках желудка роль муколипина-1 связана с производством кислот, участвующих в переваривании пищи.

Впервые муколипин-1 был идентифицирован как проницаемый для натрия и калия рН-зависимый кальцевый канал, локализованный и на внутриклеточных везикулярных мембранах, включая лизосомы, и на плазмемной мембране [39, 43]. При муколипидозе IV типа в клетках нарушен процесс высвобождения кальция из этого канала, что и приводит к снижению мембранного транспорта между лизосомами и эндосомами. Муколипин-1 состоит из 580 аминокислот и имеет молекулярную массу 65 кД. Он содержит 1 трансмембранный хеликсный домен и 5 трансмембранных доменов в N- и C-терминальных районах, соответственно. Муколипин-1 относится к семейству рецепторных потенциал-зависимых  $\text{Ca}^{2+}$  каналов — TRPM, играющих важную роль в транспорте ионов кальция и мембранопосредованном эндоцитозе [11].

В опытах *in vitro* показано, что при муколипидозе IV типа повышен уровень аутофагии, и аутофагосомы содержат убиквитинизированные белковые агрегаты, что может лежать в основе процесса нейродегенерации [72].

### Картирование и идентификация гена *MCOLN1*

Анализ сцепления, проведенный в 13 семьях с муколипидозом IV типа, позволил картировать ген *MCOLN1* в коротком плече хромосомы 19 в области 19p13.3-p13.2 [65].

С использованием методов позиционного клонирования в области 19p13.3-p13.2 в двух лабораториях независимо был идентифицирован ген, обозначенный разными авторами *MCOLN1* и *ML4* соответственно [7, 11]. Его продукт был назван муколипином-1 или муколипидином. Протяженность гена *MCOLN1* составляет 14 кб, он разделен на 14 экзонов. Ген *MCOLN1* клонирован [66].

### Мутации в гене *MCOLN1*

При изучении 21 семьи евреев-ашкенази с муколипидозом IV типа были идентифицированы 2 мажорные мутации в гене *MCOLN1*, ассоциированные с двумя разными гаплотипами [7]. Одна из них — сплайсинговая мутация IVS3-2A-G, и другая — протяженная внутригенная делеция del Ex1-Ex7 — встречаются более чем у 95 % больных данной этнической группы в соотношении 78 и 22 % соответственно [6]. Частота гетерозиготного носительства этих двух мутаций в популяции евреев-ашкенази немногим больше 1 % [8, 21]. Клинические проявления муколипидоза IV типа у гомозигот и компаунд-гетерозигот по каждой из этих двух мутаций сходны по характеру.

Идентифицированы также другие мутации в гене *MCOLN1*, большинство из которых приводит к преждевременной терминации трансляции. При этом муколипин-1 у больных, как правило, полностью отсутствует.

### Экспериментальные модели

Найдена инактивирующая мутация в гене *cup5* — гомологе гена *MCOLN1* — у *Caenorhabditis elegans* [24]. В таких клетках можно наблюдать снижение скорости

деградации белков мембранного эндоцитоза и накопление крупных вакуолей, что указывает на участие гена *cup5* в контроле некоторых аспектов эндоцитоза. Эта генетическая линия *C. elegans* может быть использована в качестве модели для изучения наиболее значимых особенностей структуры и функций муколипина-1, которые оказались консервативными в процессе эволюции.

На модели муколипидоза IV типа у дрозофил (*Trpml*—/—) показано, что накопление макромолекул в везикулах мутантных мух обусловлено дефектом аутофагии с последующим оксидативным стрессом и нарушением синаптической передачи [70]. В головном мозге экспериментальных животных присутствует большое количество клеток, находящихся на поздней стадии апоптоза. Все эти нарушения супрессируются при экспрессии нормального гена *Trpml* в нейронах, глиальных и гемопоэтических клетках.

Создана трансгенная «нокаут»-линия мышей *Mcoln1*(—/—) [71]. У лабораторных животных во всех клетках, и особенно в нейронах головного мозга, присутствуют компактные аномальные включения, в крови повышен уровень гастрина, некоторые типы клеток излишне вакуолизированы, наблюдается дегенерация сетчатки и прогрессирующие нарушения походки вплоть до полного паралича передних конечностей. Смерть наступает в возрасте около 8 мес. Фенотип данной модели животных отражает основные клинические проявления муколипидоза IV типа. Трансгенная нокаут-линия мышей *Mcoln1*(—/—) может быть использована для более подробного изучения молекулярных основ его патогенеза и поиска биомаркеров для лекарственной терапии этого тяжелого заболевания.

### Лабораторная диагностика, профилактика и лечение

У детей с задержкой психомоторного развития в сочетании с тяжелыми офтальмопатиями и ахлоргидрией при иммуногистохимическом анализе в лизосомах фибробластов можно выявить накопления фосфолипидов, сфинголипидов, кислых мукополисахаридов и ганглиозидов. Активность лизосомных гидролаз при этом сохранена в пределах нормы. Специфический биохимический маркер заболевания — это повышенная концентрация гастрина в сыворотке крови в 10 раз и более.

Методов патогенетического лечения муколипидоза IV типа не описано.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Муколипидозы — группа очень редких заболеваний, клиническая диагностика которых крайне затруднена в связи с малой встречаемостью данной патологии. Важно включение муколипидозов в круг дифференциальной диагностики у пациентов с тяжелым прогрессирующим поражением центральной нервной системы, системной ортопедической патологией и вовлечением органа зрения. На амбулаторном или госпитальном уровне важно



заподозрить лизосомную болезнь накопления и правильно маршрутизировать пациента для установки диагноза и прогноза потомства для семьи. Выявление пациентов с редкими заболеваниями дает основание для инициации и проведения исследований в области разработки патогенетической терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ADDITIONAL INFO

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., и др. Педиатрия: Национальное руководство. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–84. EDN: LTJHVN doi: 10.17816/PED12273-83
3. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В., Вечкасова А.О., Круглова В.С. Лизосомные болезни накопления. Сфинголипидозы — лейкодистрофии // Педиатр. 2023. Т. 14, № 6. С. 89–112. EDN: ARALAQ doi: 10.17816/PED626382
4. Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Букина Т.М., и др. Клинико-генетическая характеристика муколипидоза II и IIIa типов у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017. Т. 62, № 3. С. 71–78. EDN: YUBSJH doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78
5. Arora V., Setia N., Dalal A., et al. Sialidosis type II: Expansion of phenotypic spectrum and identification of a common mutation in seven patients // Mol Genet Metab Rep. 2020. Vol. 22. ID 100561. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100561
6. Bach G., Webb M.B., Bargal R., et al. The frequency of mucopolipidosis type IV in the Ashkenazi Jewish population and the identification of 3 novel MCOLN1 mutations // Hum Mutat. 2005. Vol. 26, N 6. ID 591. doi: 10.1002/humu.9385
7. Bargal R., Avidan N., Ben-Asher E., et al. Identification of the gene causing mucopolipidosis type IV // Nat Genet. 2000. Vol. 26, N 1. P. 118–123. doi: 10.1038/79095
8. Bargal R., Avidan N., Olender T., et al. Mucopolipidosis type IV: novel MCOLN1 mutations in Jewish and non-Jewish patients and the frequency of the disease in the Ashkenazi Jewish population // Hum Mutat. 2001. Vol. 17, N 5. P. 397–402. doi: 10.1002/humu.1115
9. Bargal R., Bach G. Mucopolipidosis type IV: abnormal transport of lipids to lysosomes // J Inheret Metab Dis. 1997. Vol. 20, N 5. P. 625–632. doi: 10.1023/a:1005362123443
10. Bargal R., Zeigler M., Abu-Libdeh B., et al. When Mucopolipidosis III meets Mucopolipidosis II: GNPTA gene mutations in 24 patients // Mol Genet Metab. 2006. Vol. 88, N 4. P. 359–363. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.03.003
11. Bassi M.T., Manzoni M., Monti E., et al. Cloning of the gene encoding a novel integral membrane protein, mucolipidin and identification of the two major founder mutations causing mucopolipidosis type IV // Am J Hum Genet. 2000. Vol. 67, N 5. P. 1110–1120. doi: 10.1086/321205
12. Bonten E., Spoel A., van der Fornerod M., et al. Characterization of human lysosomal neuraminidase defines the molecular basis of the metabolic storage disorder sialidosis // Genes Dev. 1996. Vol. 10. P. 3156–3169. doi: 10.1101/gad.10.24.3156
13. Bonten E.J., Yogalingam G., Hu H., et al. Chaperone-mediated gene therapy with recombinant AAV-PPCA in a new mouse model of type I sialidosis // Biochim Biophys Acta. 2013. Vol. 1832, N 10. P. 1784–1792. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.06.002
14. Caciotti A., Catarzi S., Tonin R., et al. Galactosialidosis: review and analysis of CTSA gene mutations // Orphanet J Rare Dis. 2013. Vol. 8. ID 114. doi: 10.1186/1750-1172-8-114
15. Cadaoas J., Hu H., Boyle G., et al. Galactosialidosis: preclinical enzyme replacement therapy in a mouse model of the disease, a proof of concept // Mol Ther Methods Clin Dev. 2020. Vol. 20. P. 191–203. doi: 10.1016/j.omtm.2020.11.012
16. Kudo M., Brem M.S., Canfield W.M. Mucopolipidosis II (I-cell disease) and mucopolipidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta-subunits precursor gene // Am J Hum Genet. 2006. Vol. 78, N 3. P. 451–463. doi: 10.1086/500849
17. Cathey S.S., Leroy J.G., Wood T., et al. Phenotype and genotype in mucopolipidoses II and III alpha/beta: a study of 61 probands // J Med Genet. 2010. Vol. 47, N 1. P. 38–48. doi: 10.1136/jmg.2009.067736
18. Chen C.-S., Bach G., Pagano R.E. Abnormal transport along the lysosomal pathway in mucopolipidosis, type IV disease // PNAS USA. 1998. Vol. 95, N 11. P. 6373–6378. doi: 10.1073/pnas.95.11.6373
19. d'Azzo A., Machado E., Annunziata I. Pathogenesis, emerging therapeutic targets and treatment in Sialidosis // Expert Opin Orphan Drugs. 2015. Vol. 3, N 5. P. 491–504. doi: 10.1517/21678707.2015.1025746
20. De Geer K., Mascianica K., Naess K., et al. Unraveling mucopolipidosis type III gamma through whole genome sequencing in late-onset retinitis pigmentosa: a case report // BMC Ophthalmol. 2023. Vol. 23, N 1. ID 394. doi: 10.1186/s12886-023-03136-4
21. Edelmann L., Dong J., Desnick R.J., Kornreich R. Carrier screening for mucopolipidosis type IV in the American Ashkenazi Jewish

- population // *Am J Hum Genet.* 2002. Vol. 70, N 4. P. 1023–1027. doi: 10.1086/339519
22. Encarnação M., Lacerda L., Costa R., et al. Molecular analysis of the GNPTAB and GNPTG genes in 13 patients with mucopolipidosis type II or type III — identification of eight novel mutations // *Clin Genet.* 2009. Vol. 76, N 1. P. 76–84. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01185.x
23. Bonten E.J., Arts W.F., Beck M., et al. Novel mutations in lysosomal neuraminidase identify functional domains and determine clinical severity in sialidosis // *Hum Mol Genet.* 2000. Vol. 9, N 18. P. 2715–2725. doi: 10.1093/hmg/9.18.2715
24. Fares H., Greenwald I. Genetic analysis of endocytosis in *Caenorhabditis elegans*: coelomocyte uptake defective mutants // *Genetics.* 2001. Vol. 159, N 1. P. 133–145. doi: 10.1093/genetics/159.1.133
25. Fedyna A., Drayna D., Kang C. Characterization of a mutation commonly associated with persistent stuttering: evidence for a founder mutation // *J Hum Genet.* 2011. Vol. 56, N 1. P. 80–82. doi: 10.1038/jhg.2010.125
26. Galjart N.J., Gillemans N., Harris A., et al. Expression of cDNA encoding the human “protective protein” associated with lysosomal beta-galactosidase and neuraminidase: homology to yeast proteases // *Cell.* 1988. Vol. 54, N 6. P. 755–764. doi: 10.1016/S0092-8674(88)90999-3
27. Geer J.S., Skinner S.A., Goldin E., Holden K.R. Mucopolipidosis type IV: a subtle pediatric neurodegenerative disorder // *Pediatr Neurol.* 2010. Vol. 42, N 3. P. 223–226. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.10.002
28. Halal F., Chitayat D., Parikh H., et al. Ring chromosome 20 and possible assignment of the structural gene encoding human carboxypeptidase-L to the distal segment of the long arm of chromosome 20 // *Am J Med Genet.* 1992. Vol. 43, N 3. P. 576–579. doi: 10.1002/ajmg.1320430314
29. Harrison T.R. Chapter 316. Lysosomal storage diseases. В кн.: Internal diseases. In 10 books. B. 8. 1996. P. 250–273.
30. Higaki K., Li L., Bahrudin U., et al. Chemical chaperone therapy: chaperone effect on mutant enzyme and cellular pathophysiology in  $\beta$ -galactosidase deficiency // *Hum Mutat.* 2011. Vol. 32, N 7. P. 843–852. doi: 10.1002/humu.21516
31. Hossain M.A., Higaki K., Shinpo M., et al. Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on  $\beta$ -galactosidase activities in fibroblasts // *Brain Dev.* 2016. Vol. 38, N 2. P. 175–180. doi: 10.1016/j.braindev.2015.07.006
32. Hu H., Gomero E., Bonten E., et al. Preclinical dose-finding study with a liver-tropic, recombinant AAV-2/8 vector in the mouse model of galactosialidosis // *Mol Ther.* 2012. Vol. 20, N 2. P. 267–274. doi: 10.1038/mt.2011.227
33. Kang C., Riazuddin S., Mundorff J., et al. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering // *N Engl J Med.* 2010. Vol. 362, N 8. P. 677–685. doi: 10.1056/NEJMoa0902630
34. Khan A., Sergi C. Sialidosis: A review of morphology and molecular biology of a rare pediatric disorder // *Diagnostics (Basel).* 2018. Vol. 8, N 2. ID 29. doi: 10.3390/diagnostics8020029
35. Khan S.A., Tomatsu S.C. Mucopolipidoses overview: Past, present, and future // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 18. ID 6812. doi: 10.3390/ijms21186812
36. Kleijer W.J., Geilen G.C., Janse H.C., et al. Cathepsin A deficiency in galactosialidosis: studies of patients and carriers in 16 families // *Pediatr Res.* 1996. Vol. 39, N 6. P. 1067–1071. doi: 10.1203/00006450-199606000-00022
37. Kudo M., Bao M., D'Souza A., et al. The alpha- and beta-subunits of the human UDP-N-acetylglucosamine: lysosomal enzyme N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase [corrected] are encoded by a single cDNA // *J Biol Chem.* 2005. Vol. 280, N 43. P. 36141–36149. doi: 10.1074/jbc.M509008200
38. Kudo M., Brem M.S., Canfield W.M. Mucopolipidosis II (I-cell disease) and mucopolipidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha / beta-subunits precursor gene // *Am J Hum Genet.* 2006. Vol. 78, N 3. P. 451–463. doi: 10.1086/500849
39. LaPlante J.M., Ye C.P., Quinn S.J., et al. Functional links between mucolipin-1 and  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent membrane trafficking in mucopolipidosis IV // *Biochem Biophys Res Commun.* 2004. Vol. 322, N 4. P. 1384–1391. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.045
40. Leimig T., Mann L., del Pilar Martin M., et al. Functional amelioration of murine galactosialidosis by genetically modified bone marrow hematopoietic progenitor cells // *Blood.* 2002. Vol. 99, N 9. P. 3169–3178. doi: 10.1182/blood.V99.9.3169
41. Lowden J.A., O'Brien J.S. Sialidosis: a review of human neuraminidase deficiency // *Am J Hum Genet.* 1979. Vol. 31, N 1. P. 1–18.
42. Lukong K.E., Landry K., Elsliger M.-A., et al. Mutations in sialidosis impair sialidase binding to the lysosomal multienzyme complex // *J Biol Chem.* 2001. Vol. 276, N 20. P. 17286–17290. doi: 10.1074/jbc.M100460200
43. Raychowdhury M.K., González-Perrett S., Montalbetti N., et al. Molecular pathophysiology of mucopolipidosis type IV: pH dysregulation of the mucolipin-1 cation channel // *Hum Mol Genet.* 2004. Vol. 13, N 6. P. 617–627. doi: 10.1093/hmg/ddh067
44. Marschner K., Kollmann K., Schweizer M., et al. A key enzyme in the biogenesis of lysosomes is a protease that regulates cholesterol metabolism // *Science.* 2011. Vol. 333, N 6038. P. 87–90. doi: 10.1126/science.1205677
45. Misko A., Wood L., Kiselyov K., et al. Progress in elucidating pathophysiology of mucopolipidosis IV // *Neurosci Lett.* 2021. Vol. 755. ID 135944. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135944
46. Morreau H., Galjart N.J., Willemsen R., et al. Human lysosomal protective protein. Glycosylation, intracellular transport, and association with beta-galactosidase in the endoplasmic reticulum // *J Biol Chem.* 1992. Vol. 267, N 25. P. 17949–17956. doi: 10.1016/S0021-9258(19)37135-2
47. Mosca R., van de Vlekkert D., Campos Y., et al. Conventional and unconventional therapeutic strategies for sialidosis type I // *J Clin Med.* 2020. Vol. 9, N 3. ID 695. doi: 10.3390/jcm9030695
48. Mueller O.T., Henry W.M., Haley L.L., et al. Sialidosis and galactosialidosis: chromosomal assignment of two genes associated with neuraminidase-deficiency disorders // *PNAS USA.* 1986. Vol. 83, N 6. P. 1817–1821. doi: 10.1073/pnas.83.6.1817
49. Nampoothiri S., Elcioglu N.H., Koca S.S., et al. Does the clinical phenotype of mucopolipidosis-IIIy differ from its  $\alpha\beta$  counterpart?: supporting facts in a cohort of 18 patients // *Clin Dysmorphol.* 2019. Vol. 28, N 1. P. 7–16. doi: 10.1097/MCD.0000000000000249
50. de Geest N., Bonten E., Mann L., et al. Systemic and neurologic abnormalities distinguish the lysosomal disorders sialidosis and galactosialidosis in mice // *Hum Mol Genet.* 2002. Vol. 11, N 12. P. 1455–1464. doi: 10.1093/hmg/11.12.1455

51. Naumchik B.M., Gupta A., Flanagan-Steet H., et al. The role of hematopoietic cell transplant in the glycoprotein diseases // *Cells*. 2020. Vol. 9, N 6. ID 1411. doi: 10.3390/cells9061411
52. Neeraja K., Holla V.V., Prasad S., et al. Sialidosis type I without a cherry red spot — is there a genetic basis? // *J Mov Disord*. 2021. Vol. 14, N 1. P. 65–69. doi: 10.14802/jmd.20083
53. Oheda Y., Kotani M., Murata M., et al. Elimination of abnormal sialylglycoproteins in fibroblasts with sialidosis and galactosialidosis by normal gene transfer and enzyme replacement // *Glycobiology*. 2006. Vol. 16, N 4. P. 271–280. doi: 10.1093/glycob/cwj069
54. Oohira T., Nagata N., Akaboshi I., et al. The infantile form of sialidosis type II associated with congenital adrenal hyperplasia: possible linkage between HLA and the neuraminidase deficiency gene // *Hum Genet*. 1985. Vol. 70, N 4. P. 341–343. doi: 10.1007/BF00295374
55. Otomo T., Muramatsu T., Yorifuji T., et al. Mucopolipidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation // *J Hum Genet*. 2009. Vol. 54, N 3. P. 145–151. doi: 10.1038/jhg.2009.3
56. Persichetti E., Chuzhanova N.A., Dardis A., et al. Identification and molecular characterization of six novel mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit (GNPTG) gene in patients with mucopolipidosis III gamma // *Hum Mutat*. 2009. Vol. 30, N 6. P. 978–984. doi: 10.1002/humu.20959
57. Pohl S., Encarnação M., Castrichini M., et al. Loss of N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit due to intronic mutation in GNPTG causes mucopolipidosis type III gamma: Implications for molecular and cellular diagnostics // *Am J Med Genet A*. 2010. Vol. 152A, N 1. P. 124–132. doi: 10.1002/ajmg.a.33170
58. Pshezhetsky A.V., Richard C., Michaud L., et al. Cloning, expression and chromosomal mapping of human lysosomal sialidase and characterization of mutations in sialidosis // *Nat Genet*. 1997. Vol. 15, N 3. P. 316–320. doi: 10.1038/ng0397-316
59. Raas-Rothschild A., Bargal R., DellaPergola S., et al. Mucopolipidosis type IV: the origin of the disease in the Ashkenazi Jewish population // *Eur J Hum Genet*. 1999. Vol. 7, N 4. P. 496–498. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200277
60. Raas-Rothschild A., Cormier-Daire V., Bao M., et al. Molecular basis of variant pseudo-hurler polydystrophy (mucopolipidosis IIIC) // *J Clin Invest*. 2000. Vol. 105, N 5. P. 673–681. doi: 10.1172/JCI5826
61. Rottier R.J., Bonten E., d'Azzo A. A point mutation in the *neu-1* locus causes the neuraminidase defect in the SM/J mouse // *Hum Mol Genet*. 1998. Vol. 7, N 2. P. 313–321. doi: 10.1093/hmg/7.2.313
62. Schrader K.A., Heravi-Moussavi A., Waters P.J., et al. Using next-generation sequencing for the diagnosis of rare disorders: a family with retinitis pigmentosa and skeletal abnormalities // *J Pathol*. 2011. Vol. 225, N 1. P. 12–18. doi: 10.1002/path.2941
63. Seyrantepe V., Hinek A., Peng J., et al. Enzymatic activity of lysosomal carboxypeptidase (cathepsin) A is required for proper elastic fiber formation and inactivation of endothelin-1 // *Circulation*. 2008. Vol. 117, N 15. P. 1973–1981. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.733212
64. Seyrantepe V., Poupetova H., Froissart R., et al. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis // *Hum Mutat*. 2003. Vol. 22, N 5. P. 343–352. doi: 10.1002/humu.10268
65. Slaugenhaupt S.A., Acierno J.S. Jr., Helbling L.A., et al. Mapping of the mucopolipidosis type IV gene to chromosome 19p and definition of founder haplotypes // *Am J Hum Genet*. 1999. Vol. 65, N 3. P. 773–778. doi: 10.1086/302549
66. Sun M., Goldin E., Stahl S., et al. Mucopolipidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel // *Hum Mol Genet*. 2000. Vol. 9, N 17. P. 2471–2478. doi: 10.1093/hmg/9.17.2471
67. Takahashi Y., Nakamura Y., Yamaguchi S., Orii T. Urinary oligosaccharide excretion and severity of galactosialidosis and sialidosis // *Clin Chim Acta*. 1991. Vol. 203, N 2–3. P. 199–210. doi: 10.1016/0009-8981(91)90292-k
68. Takano T., Shimmoto M., Fukuhara Y., et al. Galactosialidosis: clinical and molecular analysis of 19 Japanese patients // *Brain Dysfunct*. 1991. Vol. 4, N 5. P. 271–280.
69. Tiede S., Muschol N., Reutter G., et al. Missense mutations in N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase alpha/beta subunit gene in a patient with mucopolipidosis III and a mild clinical phenotype // *Am J Med Genet A*. 2005. Vol. 137A, N 3. P. 235–240. doi: 10.1002/ajmg.a.30868
70. Venkatachalam K., Long A.A., Elsaesser R., et al. Motor deficit in a Drosophila model of mucopolipidosis type IV due to defective clearance of apoptotic cells // *Cell*. 2008. Vol. 135, N 5. P. 838–851. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.041
71. Venugopal B., Browning M.F., Curcio-Morelli C., et al. Neurologic, gastric, and ophthalmologic pathologies in a murine model of mucopolipidosis type IV // *Am J Hum Genet*. 2007. Vol. 81, N 5. P. 1070–1083. doi: 10.1086/521954
72. Vargarajauregui S., Connelly P.S., Daniels M.P., Puertollano R. Autophagic dysfunction in mucopolipidosis type IV patients // *Hum Mol Genet*. 2008. Vol. 17, N 17. P. 2723–2737. doi: 10.1093/hmg/ddn174
73. Verheijen F.W., Palmeri S., Hoogeveen A.T., Galjaard H. Human placental neuraminidase. Activation, stabilization and association with beta-galactosidase and its protective protein // *Eur J Biochem*. 1985. Vol. 149, N 2. P. 315–321. doi: 10.1111/j.1432-1033.1985.tb08928.x
74. Verheijen F.W., Palmeri S., Galjaard H. Purification and partial characterization of lysosomal neuraminidase from human placenta // *Eur J Biochem*. 1987. Vol. 162, N 1. P. 63–67. doi: 10.1111/j.1432-1033.1987.tb10542.x
75. Wiegant J., Galjart N.J., Raap A.K., d'Azzo A. The gene encoding human protective protein (PPGB) is on chromosome 20 // *Genomics*. 1991. Vol. 10, N 2. P. 345–349. doi: 10.1016/0888-7543(91)90318-9
76. Yogalingam G., Weber B., Meehan J., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIB: characterisation and expression of wild-type and mutant recombinant alpha-N-acetylglucosaminidase and relationship with sanfilippo phenotype in an attenuated patient // *Biochim Biophys Acta*. 2000. Vol. 1502, N 3. P. 415–425. doi: 10.1016/S0925-4439(00)00066-1
77. Zhou X.-Y., Morreau H., Rottier R., et al. Mouse model for the lysosomal disorder galactosialidosis and correction of the phenotype with overexpressing erythroid precursor cells // *Genes Dev*. 1995. Vol. 9, N 21. P. 2623–2634. doi: 10.1101/gad.9.21.2623
78. Zhou X.-Y., van der Spoel A., Rottier R., et al. Molecular and biochemical analysis of protective protein/cathepsin A mutations: correlation with clinical severity in galactosialidosis // *Hum Mol Genet*. 1996. Vol. 5, N 12. P. 1977–1987. doi: 10.1093/hmg/5.12.1977



## REFERENCES

1. Avanesyan RI, Avdeeva TG, Alexeeva EI, et al. *Pediatrics: national guidelines. Vol. 1*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)
2. Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal storage diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):73–84. EDN: LTJHVN doi: 10.17816/PED12273-83
3. Gorbunova VN, Buchinskaia NV, Vechkasova AO, Kruglova VS. Lysosomal storage diseases. Sphingolipidoses — leukodystrophy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(6):89–112. EDN: ARALAQ doi: 10.17816/PED626382
4. Semyachkina AN, Voskoboeva EYu, Bukina TM, et al. Clinical and genetic characteristics of mucopolipidosis II and IIIa types in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(3):71–78. EDN: YUBSJH doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-71-78
5. Arora V, Setia N, Dalal A, et al. Sialidosis type II: Expansion of phenotypic spectrum and identification of a common mutation in seven patients. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;22:100561. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100561
6. Bach G, Webb MB, Bargal R, et al. The frequency of mucopolipidosis type IV in the Ashkenazi Jewish population and the identification of 3 novel MCOLN1 mutations. *Hum Mutat*. 2005;26(6):591. doi: 10.1002/humu.9385
7. Bargal R, Avidan N, Ben-Asher E, et al. Identification of the gene causing mucopolipidosis type IV. *Nat Genet*. 2000;26(1):118–123. doi: 10.1038/79095
8. Bargal R, Avidan N, Olender T, et al. Mucopolipidosis type IV: novel MCOLN1 mutations in Jewish and non-Jewish patients and the frequency of the disease in the Ashkenazi Jewish population. *Hum Mutat*. 2001;17(5):397–402. doi: 10.1002/humu.1115
9. Bargal R, Bach G. Mucopolipidosis type IV: abnormal transport of lipids to lysosomes. *J Inherit Metab Dis*. 1997;20(5):625–632. doi: 10.1023/a:1005362123443
10. Bargal R, Zeigler M, Abu-Libdeh B, et al. When Mucopolipidosis III meets Mucopolipidosis II: GNPTA gene mutations in 24 patients. *Mol Genet Metab*. 2006;88(4):359–363. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.03.003
11. Bassi MT, Manzoni M, Monti E, et al. Cloning of the gene encoding a novel integral membrane protein, mucopolipidin and identification of the two major founder mutations causing mucopolipidosis type IV. *Am J Hum Genet*. 2000;67(5):1110–1120. doi: 10.1086/321205
12. Bonten E, Spoel A, van der Fornerod M, et al. Characterization of human lysosomal neuraminidase defines the molecular basis of the metabolic storage disorder sialidosis. *Genes Dev*. 1996;10:3156–3169. doi: 10.1101/gad.10.24.3156
13. Bonten EJ, Yogalingam G, Hu H, et al. Chaperone-mediated gene therapy with recombinant AAV-PPCA in a new mouse model of type I sialidosis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(10):1784–1792. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.06.002
14. Caciotti A, Catarzi S, Tonin R, et al. Galactosialidosis: review and analysis of CTSA gene mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:114. doi: 10.1186/1750-1172-8-114
15. Cadaoas J, Hu H, Boyle G, et al. Galactosialidosis: preclinical enzyme replacement therapy in a mouse model of the disease, a proof of concept. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;20:191–203. doi: 10.1016/j.omtm.2020.11.012
16. Kudo M, Brem MS, Canfield WM. Mucopolipidosis II (I-cell disease) and mucopolipidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta-subunits precursor gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78(3):451–463. doi: 10.1086/500849
17. Cathey SS, Leroy JG, Wood T, et al. Phenotype and genotype in mucopolipidoses II and III alpha/beta: a study of 61 probands. *J Med Genet*. 2010;47(1):38–48. doi: 10.1136/jmg.2009.067736
18. Chen C-S, Bach G, Pagano RE. Abnormal transport along the lysosomal pathway in mucopolipidosis, type IV disease. *PNAS USA*. 1998;95(11):6373–6378. doi: 10.1073/pnas.95.11.6373
19. d'Azzo A, Machado E, Annunziata I. Pathogenesis, emerging therapeutic targets and treatment in Sialidosis. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015;3(5):491–504. doi: 10.1517/21678707.2015.1025746
20. De Geer K, Mascianica K, Naess K, et al. Unraveling mucopolipidosis type III gamma through whole genome sequencing in late-onset retinitis pigmentosa: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):394. doi: 10.1186/s12886-023-03136-4
21. Edelmann L, Dong J, Desnick RJ, Kornreich R. Carrier screening for mucopolipidosis type IV in the American Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*. 2002;70(4):1023–1027. doi: 10.1086/339519
22. Encarnação M, Lacerda L, Costa R, et al. Molecular analysis of the GNPTAB and GNPTG genes in 13 patients with mucopolipidosis type II or type III — identification of eight novel mutations. *Clin Genet*. 2009;76(1):76–84. doi: 10.1111/j.1399-0004.2009.01185.x
23. Bonten EJ, Arts WF, Beck M, et al. Novel mutations in lysosomal neuraminidase identify functional domains and determine clinical severity in sialidosis. *Hum Mol Genet*. 2000;9(18):2715–2725. doi: 10.1093/hmg/9.18.2715
24. Fares H, Greenwald I. Genetic analysis of endocytosis in *Caenorhabditis elegans*: coelomocyte uptake defective mutants. *Genetics*. 2001;159(1):133–145. doi: 10.1093/genetics/159.1.133
25. Fedyna A, Drayna D, Kang C. Characterization of a mutation commonly associated with persistent stuttering: evidence for a founder mutation. *J Hum Genet*. 2011;56(1):80–82. doi: 10.1038/jhg.2010.125
26. Galjart NJ, Gillemans N, Harris A, et al. Expression of cDNA encoding the human “protective protein” associated with lysosomal beta-galactosidase and neuraminidase: homology to yeast proteases. *Cell*. 1988;54(6):755–764. doi: 10.1016/S0092-8674(88)90999-3
27. Geer JS, Skinner SA, Goldin E, Holden KR. Mucopolipidosis type IV: a subtle pediatric neurodegenerative disorder. *Pediatr Neurol*. 2010;42(3):223–226. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.10.002
28. Halal F, Chitayat D, Parikh H, et al. Ring chromosome 20 and possible assignment of the structural gene encoding human carboxypeptidase-L to the distal segment of the long arm of chromosome 20. *Am J Med Genet*. 1992;43(3):576–579. doi: 10.1002/ajmg.1320430314
29. Harrison TR. Chapter 316. Lysosomal storage diseases. In: *Internal diseases. In 10 books. B. 8*. 1996. P. 250–273.
30. Higaki K, Li L, Bahrudin U, et al. Chemical chaperone therapy: chaperone effect on mutant enzyme and cellular pathophysiology in  $\beta$ -galactosidase deficiency. *Hum Mutat*. 2011;32(7):843–852. doi: 10.1002/humu.21516
31. Hossain MA, Higaki K, Shinpo M, et al. Chemical chaperone treatment for galactosialidosis: Effect of NOEV on  $\beta$ -galactosidase activities in fibroblasts. *Brain Dev*. 2016;38(2):175–180. doi: 10.1016/j.braindev.2015.07.006
32. Hu H, Gomero E, Bonten E, et al. Preclinical dose-finding study with a liver-tropic, recombinant AAV-2/8 vector in the mouse model of galactosialidosis. *Mol Ther*. 2012;20(2):267–274. doi: 10.1038/mt.2011.227
33. Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, et al. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering. *N Engl J Med*. 2010;362(8):677–685. doi: 10.1056/NEJMoa0902630



34. Khan A, Sergi C. Sialidosis: A review of morphology and molecular biology of a rare pediatric disorder. *Diagnostics (Basel)*. 2018;8(2):29. doi: 10.3390/diagnostics8020029
35. Khan SA, Tomatsu SC. Mucopolidoses overview: Past, present, and future. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6812. doi: 10.3390/ijms21186812
36. Kleijer WJ, Geilen GC, Janse HC, et al. Cathepsin A deficiency in galactosialidosis: studies of patients and carriers in 16 families. *Pediatr Res*. 1996;39(6):1067–1071. doi: 10.1203/00006450-199606000-00022
37. Kudo M, Bao M, D'Souza A, et al. The alpha- and beta-subunits of the human UDP-N-acetylglucosamine: lysosomal enzyme N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase [corrected] are encoded by a single cDNA. *J Biol Chem*. 2005;280(43):36141–36149. doi: 10.1074/jbc.M509008200
38. Kudo M, Brem MS, Canfield WM. Mucopolidosis II (I-cell disease) and mucopolidosis IIIA (classical pseudo-hurler polydystrophy) are caused by mutations in the GlcNAc-phosphotransferase alpha / beta-subunits precursor gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78(3):451–463. doi: 10.1086/500849
39. LaPlante JM, Ye CP, Quinn SJ, et al. Functional links between mucolipin-1 and Ca<sup>2+</sup>-dependent membrane trafficking in mucopolidosis IV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322(4):1384–1391. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.045
40. Leimig T, Mann L, del Pilar Martin M, et al. Functional amelioration of murine galactosialidosis by genetically modified bone marrow hematopoietic progenitor cells. *Blood*. 2002;99(9):3169–3178. doi: 10.1182/blood.V99.9.3169
41. Lowden JA, O'Brien JS. Sialidosis: a review of human neuraminidase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1979;31(1):1–18.
42. Lukong KE, Landry K, Elsliger M-A, et al. Mutations in sialidosis impair sialidase binding to the lysosomal multienzyme complex. *J Biol Chem*. 2001;276(20):17286–17290. doi: 10.1074/jbc.M100460200
43. Raychowdhury MK, González-Perrett S, Montalbetti N, et al. Molecular pathophysiology of mucopolidosis type IV: pH dysregulation of the mucolipin-1 cation channel. *Hum Mol Genet*. 2004;13(6):617–627. doi: 10.1093/hmg/ddh067
44. Marschner K, Kollmann K, Schweizer M, et al. A key enzyme in the biogenesis of lysosomes is a protease that regulates cholesterol metabolism. *Science*. 2011;333(6038):87–90. doi: 10.1126/science.1205677
45. Misko A, Wood L, Kiselyov K, et al. Progress in elucidating pathophysiology of mucopolidosis IV. *Neurosci Lett*. 2021;755:135944. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135944
46. Morreau H, Galjart NJ, Willemsen R, et al. Human lysosomal protective protein. Glycosylation, intracellular transport, and association with beta-galactosidase in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*. 1992;267(25):17949–17956. doi: 10.1016/S0021-9258(19)37135-2
47. Mosca R, van de Vlekkert D, Campos Y, et al. Conventional and unconventional therapeutic strategies for sialidosis type I. *J Clin Med*. 2020;9(3):695. doi: 10.3390/jcm9030695
48. Mueller OT, Henry WM, Haley LL, et al. Sialidosis and galactosialidosis: chromosomal assignment of two genes associated with neuraminidase-deficiency disorders. *PNAS USA*. 1986;83(6):1817–1821. doi: 10.1073/pnas.83.6.1817
49. Nampoothiri S, Elcioglu NH, Koca SS, et al. Does the clinical phenotype of mucopolidosis-IIIy differ from its αβ counterpart?: supporting facts in a cohort of 18 patients. *Clin Dysmorphol*. 2019;28(1):7–16. doi: 10.1097/MCD.0000000000000249
50. de Geest N, Bonten E, Mann L, et al. Systemic and neurologic abnormalities distinguish the lysosomal disorders sialidosis and galactosialidosis in mice. *Hum Mol Genet*. 2002;11(12):1455–1464. doi: 10.1093/hmg/11.12.1455
51. Naumchik BM, Gupta A, Flanagan-Steet H, et al. The role of hematopoietic cell transplant in the glycoprotein diseases. *Cells*. 2020;9(6):1411. doi: 10.3390/cells9061411
52. Neeraja K, Holla VV, Prasad S, et al. Sialidosis type I without a cherry red spot — is there a genetic basis? *J Mov Disord*. 2021;14(1):65–69. doi: 10.14802/jmd.20083
53. Oheda Y, Kotani M, Murata M, et al. Elimination of abnormal sialylglycoproteins in fibroblasts with sialidosis and galactosialidosis by normal gene transfer and enzyme replacement. *Glycobiology*. 2006;16(4):271–280. doi: 10.1093/glycob/cwj069
54. Oohira T, Nagata N, Akaboshi I, et al. The infantile form of sialidosis type II associated with congenital adrenal hyperplasia: possible linkage between HLA and the neuraminidase deficiency gene. *Hum Genet*. 1985;70(4):341–343. doi: 10.1007/BF00295374
55. Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, et al. Mucopolidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. *J Hum Genet*. 2009;54(3):145–151. doi: 10.1038/jhg.2009.3
56. Persichetti E, Chuzhanova NA, Dardis A, et al. Identification and molecular characterization of six novel mutations in the UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit (GNPTG) gene in patients with mucopolidosis III gamma. *Hum Mutat*. 2009;30(6):978–984. doi: 10.1002/humu.20959
57. Pohl S, Encarnação M, Castrichini M, et al. Loss of N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit due to intronic mutation in GNPTG causes mucopolidosis type III gamma: Implications for molecular and cellular diagnostics. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(1):124–132. doi: 10.1002/ajmg.a.33170
58. Pshezhetsky AV, Richard C, Michaud L, et al. Cloning, expression and chromosomal mapping of human lysosomal sialidase and characterization of mutations in sialidosis. *Nat Genet*. 1997;15(3):316–320. doi: 10.1038/ng0397-316
59. Raas-Rothschild A, Bargal R, DellaPergola S, et al. Mucopolidosis type IV: the origin of the disease in the Ashkenazi Jewish population. *Eur J Hum Genet*. 1999;7(4):496–498. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200277
60. Raas-Rothschild A, Cormier-Daire V, Bao M, et al. Molecular basis of variant pseudo-hurler polydystrophy (mucopolidosis IIIC). *J Clin Invest*. 2000;105(5):673–681. doi: 10.1172/JCI5826
61. Rottier RJ, Bonten E, d'Azzo A. A point mutation in the *neu-1* locus causes the neuraminidase defect in the SM/J mouse. *Hum Mol Genet*. 1998;7(2):313–321. doi: 10.1093/hmg/7.2.313
62. Schrader KA, Heravi-Moussavi A, Waters PJ, et al. Using next-generation sequencing for the diagnosis of rare disorders: a family with retinitis pigmentosa and skeletal abnormalities. *J Pathol*. 2011;225(1):12–18. doi: 10.1002/path.2941
63. Seyrantepe V, Hinek A, Peng J, et al. Enzymatic activity of lysosomal carboxypeptidase (cathepsin) A is required for proper elastic fiber formation and inactivation of endothelin-1. *Circulation*. 2008;117(15):1973–1981. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.733212
64. Seyrantepe V, Poupetova H, Froissart R, et al. Molecular pathology of NEU1 gene in sialidosis. *Hum Mutat*. 2003;22(5):343–352. doi: 10.1002/humu.10268
65. Slaugenaupt SA, Acierno JS Jr, Helbling LA, et al. Mapping of the mucopolidosis type IV gene to chromosome 19p and definition of founder haplotypes. *Am J Hum Genet*. 1999;65(3):773–778. doi: 10.1086/302549

66. Sun M, Goldin E, Stahl S, et al. Mucopolipidosis type IV is caused by mutations in a gene encoding a novel transient receptor potential channel. *Hum Mol Genet.* 2000;9(17):2471–2478. doi: 10.1093/hmg/9.17.2471
67. Takahashi Y, Nakamura Y, Yamaguchi S, Orii T. Urinary oligosaccharide excretion and severity of galactosialidosis and sialidosis. *Clin Chim Acta.* 1991;203(2–3):199–210. doi: 10.1016/0009-8981(91)90292-k
68. Takano T, Shimmoto M, Fukuhara Y, et al. Galactosialidosis: clinical and molecular analysis of 19 Japanese patients. *Brain Dysfunct.* 1991;4(5):271–280.
69. Tiede S, Muschol N, Reutter G, et al. Missense mutations in N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase alpha/beta subunit gene in a patient with mucopolipidosis III and a mild clinical phenotype. *Am J Med Genet A.* 2005;137A(3):235–240. doi: 10.1002/ajmg.a.30868
70. Venkatachalam K, Long AA, Elsaesser R, et al. Motor deficit in a Drosophila model of mucopolipidosis type IV due to defective clearance of apoptotic cells. *Cell.* 2008;135(5):838–851. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.041
71. Venugopal B, Browning MF, Curcio-Morelli C, et al. Neurologic, gastric, and ophthalmologic pathologies in a murine model of mucopolipidosis type IV. *Am J Hum Genet.* 2007;81(5):1070–1083. doi: 10.1086/521954
72. Vergarajaregui S, Connelly PS, Daniels MP, Puertollano R. Autophagic dysfunction in mucopolipidosis type IV patients. *Hum Mol Genet.* 2008;17(17):2723–2737. doi: 10.1093/hmg/ddn174
73. Verheijen FW, Palmeri S, Hoogeveen AT, Galjaard H. Human placental neuraminidase. Activation, stabilization and association with beta-galactosidase and its protective protein. *Eur J Biochem.* 1985;149(2):315–321. doi: 10.1111/j.1432-1033.1985.tb08928.x
74. Verheijen FW, Palmeri S, Galjaard H. Purification and partial characterization of lysosomal neuraminidase from human placenta. *Eur J Biochem.* 1987;162(1):63–67. doi: 10.1111/j.1432-1033.1987.tb10542.x
75. Wiegant J, Galjart NJ, Raap AK, d'Azzo A. The gene encoding human protective protein (PPGB) is on chromosome 20. *Genomics.* 1991;10(2):345–349. doi: 10.1016/0888-7543(91)90318-9
76. Yogalingam G, Weber B, Meehan J, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIB: characterisation and expression of wild-type and mutant recombinant alpha-N-acetylglucosaminidase and relationship with sanfilippo phenotype in an attenuated patient. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1502(3):415–425. doi: 10.1016/s0925-4439(00)00066-1
77. Zhou X-Y, Morreau H, Rottier R, et al. Mouse model for the lysosomal disorder galactosialidosis and correction of the phenotype with overexpressing erythroid precursor cells. *Genes Dev.* 1995;9(21):2623–2634. doi: 10.1101/gad.9.21.2623
78. Zhou X-Y, van der Spoel A, Rottier R, et al. Molecular and biochemical analysis of protective protein/cathepsin A mutations: correlation with clinical severity in galactosialidosis. *Hum Mol Genet.* 1996;5(12):1977–1987. doi: 10.1093/hmg/5.12.1977

## ОБ АВТОРАХ

**\*Виктория Николаевна Горбунова**, д-р биол. наук, профессор, кафедра общей и молекулярной медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; e-mail: vngor@mail.ru

**Наталья Валерьевна Бучинская**, канд. мед. наук, врач-педиатр, ассистент кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

**Анастасия Олеговна Вечкасова**, врач-терапевт, врач-генетик консультативного отделения, СПб ГБУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Viktoria N. Gorbunova**, PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor, Department of General and molecular medical genetics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 2 Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russia; e-mail: vngor@mail.ru

**Natalia V. Buchinskaia**, MD, PhD pediatrician, Assistant at the Department of Hospital Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; geneticist, Consulting Department, Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0002-2335-3023; eLibrary SPIN: 4820-4246; e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

**Anastasia O. Vechkasova**, General Practitioner, Geneticist, Consulting Department, Saint Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0009-0004-8775-9630; eLibrary SPIN: 2642-3514; e-mail: vechkasova.nastia@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author