

**Revista del Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias**

Volumen **15**
Volume

Número **1**
Number

Enero-Marzo **2002**
January-March

Artículo:

**Alteraciones de la glicosilación en
enfermedades humanas**

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Alteraciones de la glicosilación en enfermedades humanas

María del Carmen Jiménez Martínez*
Hugo Trejo Márquez*
Adrián Herrera Sánchez‡
José Luis Romero Ibarra‡
Raúl Chávez‡
Ricardo Lascrain*
Edgar Zenteno*

Palabras clave: Glicosilación, N-glicosilación, O-glicosilación, alteraciones.

Key words: Glycosylation, N-glycosylation, O-glycosylation, disorders.

RESUMEN

Los glicoconjugados intervienen en diversos procesos biológicos. Cambios en los procesos de glicosilación, generan trastornos en las funciones biológicas que realizan. Las alteraciones en la glicosilación pueden ser congénitamente determinadas, adquiridas o no enzimáticas. En este trabajo, se revisan los mecanismos de glicosilación que se encuentran alterados en diversas enfermedades humanas.

ABSTRACT

The glycoconjugates participate on a great variety of biological process. Depending on the specific

change in glycosylation may affect the biological function. Glycosylation disorders could be determined congenitally, acquired or by a non enzymatic process. Here we review the glycosylation disorders reported for human being.

INTRODUCCIÓN

Los glicoconjugados (glicoproteínas y glicolípidos) se encuentran presentes en todos los organismos realizando actividades biológicas esenciales para el desarrollo, crecimiento, funcionalidad y supervivencia¹. Los cambios en la glicosilación son fenómenos comunes en las enfermedades humanas, el ejemplo más conocido es el cáncer². Aunque los primeros reportes de este tipo de alteraciones fueron hechos hace más de 20 años, han sido poco estudiados. La dificultad en su estudio es debida en parte al desconocimiento de las enzimas involucradas en los procesos de glicosilación normales y a la gran diversidad de estructuras moleculares generadas por un mismo tipo de sacárido. En esta revisión, los autores agrupamos los cambios en la glicosilación que ocurren en las enfermedades humanas en tres tipos: alteraciones congénitas, alteraciones adquiridas y alteraciones no enzimáticas de la glicosilación (glicación).

La glicosilación de proteínas es un proceso enzimático postraducciona llevado a cabo en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi. Las reacciones de glicosilación son completadas por enzimas llamadas glicosiltransferasas, a partir de precursores monosacáridos de origen

* Departamento de Bioquímica, INER.

‡ Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina UNAM, México, DF.

Correspondencia:

María del Carmen Jiménez Martínez. Departamento de Bioquímica, Unidad de Investigación. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI. México, D.F., 14080.
Fax 52(5)665 46 23
E-mail: jmaricarmen@yahoo.com

Trabajo recibido: 30-I-2002; Aceptado: 27-II-2002

endógeno o exógeno³. Los tipos más comunes de glicoproteínas encontrados en células eucariotes son definidos de acuerdo a la naturaleza de las regiones de unión con la proteína, siendo las más frecuentes las de tipo N y O. Las N-glicanas son una cadena de oligosacáridos unida en forma covalente a un residuo de asparagina de una cadena polipeptídica dentro de una secuencia consenso: Asn-X-Ser/Thr, generalmente vía N-acetilglucosamina (GlcNAc) (Figura 1a). Las O-glicanas, son una cadena de oligosacáridos unida covalentemente a un residuo de serina o treonina (Ser/Thr-O) generalmente vía una N-acetilgalactosamina (GalNAc)⁴ (Figura 1b).

Las glicoproteínas, una vez sintetizadas pueden encontrarse en la superficie celular o como moléculas de secreción, por lo que pueden modular o mediar una gran variedad de eventos durante las interacciones celulares y de células con la matriz extracelular, cruciales para el desarrollo y funciones de organismos multicelulares complejos⁵. Debido a la gran cantidad de procesos biológicos en los que se encuentran involucrados, un cambio en la estructura molecular por una glicosilación alterada se manifiesta con deficiencias funcionales, que pueden ser desapercibidas clínicamente y, en casos severos, conducir al retraso mental y muerte de quienes las padecen como a continuación se menciona.

ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LA GLICOSILACIÓN

Este tipo de alteraciones tiene un amplio espectro de manifestaciones como son alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central, retardo psicomotor, alteraciones en la coagulación e inmunodeficiencia⁶. La variedad de la presentación clínica depende de la vía de glicosilación específicamente afectada, de tal forma que se les clasifica en tres grupos (Tabla I).

Tipo I. Es un grupo heterogéneo de enfermedades que fueron descritas de acuerdo al comportamiento isoeléctrico de la transferrina sérica. De manera natural esta proteína presenta varias isoformas dependiendo de su N-glicosilación⁷. Molecularmente se han encontrado deficiencias en el ensamble del oligosacárido al dolicolofosfato y/o a su transferencia a los residuos de asparagina en los polipéptidos nacientes⁸. Esta alteración ocasiona un defecto en la síntesis sistémica de N-glicoproteínas por lo que las manifestaciones clínicas incluyen hipotonía, retardo psicomotor severo, derrames pericárdicos, disfunción hepática, susceptibilidad a infecciones y muerte a temprana edad⁹. Actualmente, las alteraciones en el comportamiento isoeléctrico de la transferrina también han sido descritas en galactosemia¹⁰ e intolerancia hereditaria a la fructosa¹¹. En el caso de la primera el defecto se encuentra en una deficiencia de Gal-1-PO₄ uridiltransferasa, lo que impide que la galactosa de la dieta sea convertida en glucosa con la consecuente acumulación de Gal-1-PO₄ y los metabolitos resultantes que causan toxi-

cidad¹⁰. En el caso de la segunda, existe una deficiencia de la fructosa 1,6 di-PO₄ aldolasa¹², ocasionando que la fructosa 1-PO₄ se acumule e inhiba competitivamente a la fosfomanomutasa. (Figura 2a).

Tipo II. Son debidas a defectos en el procesamiento de las N-glicanas o en la adición de otras glicanas a proteínas. Dentro de este grupo se encuentra el síndrome de deficiencia en la adhesión leucocitaria tipo II (LAD-II, *Leukocyte adhesion deficiency type II*). Originalmente, este síndrome fue descrito como un defecto en la adhesión leucocitaria, con leucocitosis periférica e infecciones bacterianas recurrentes (LAD-I). La base molecular de LAD I es una disminución o ausencia en la expresión de una molécula de adhesión tipo integrina en linfocitos, por una mutación en la cadena β (CD18)¹³. En cambio, LAD-II es debida a una pérdida en la capacidad del transportador de fucosa (GDP-fucosa), (Figura 2b). Normalmente los leucocitos y células endoteliales presentan estructuras fucosiladas (por ejemplo el factor sialil Lewis X), las que funcionan como ligandos de las selectinas E, L y P (moléculas de adhesión, CD62)¹⁴. Las manifestaciones clínicas son similares al tipo I, debido a que no hay migración celular a través del endotelio a los sitios de lesión, por la ausencia del ligando fucosilado de las selectinas. Además de la leucocitosis persistente se agregan retardo psicomotor y antígenos sanguíneos (Sistema H/ABO, secretor y Lewis X) deficientemente fucosilados¹⁵.

Otras. HEMPAS (*Hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified-serum lysis*). Los individuos con este padecimiento contienen un anticuerpo que reconoce algún tipo de antígeno eritrocitario (no identificado aún), que genera la lisis de estas células cuando el suero es acidificado, de ahí su nombre. Se ha demostrado que en estos pacientes la serie eritroide tiene una deficiencia en la N-acetilglucosaminiltransferasa II (GlcNAcT-II) y/o en la α-manosidasa II; ocasionando eritropoyesis deficiente, anemia, hiperplasia medular y esplenomegalia. Sin embargo, las características moleculares en este padecimiento no han sido comprendidas en su totalidad^{16,17}.

ALTERACIONES ADQUIRIDAS DE LA GLICOSILACIÓN

La diversidad en este tipo de padecimientos es amplia, incluye enfermedades autoinmunes, infecciosas y cáncer, entre otras. En muchas ocasiones, los cambios en la glicosilación han demostrado ser los responsables de ciertos eventos clínicos. En otros casos, los cambios en la glicosilación reportados por algunos autores generan especulaciones sobre sus posibles consecuencias biológicas, sin que hasta el momento puedan ser entendidos. De cualquier forma, este tipo de alteraciones ha permitido sugerir y conocer las funciones de ciertas glicoproteínas dentro de una extensa gama de padecimientos.

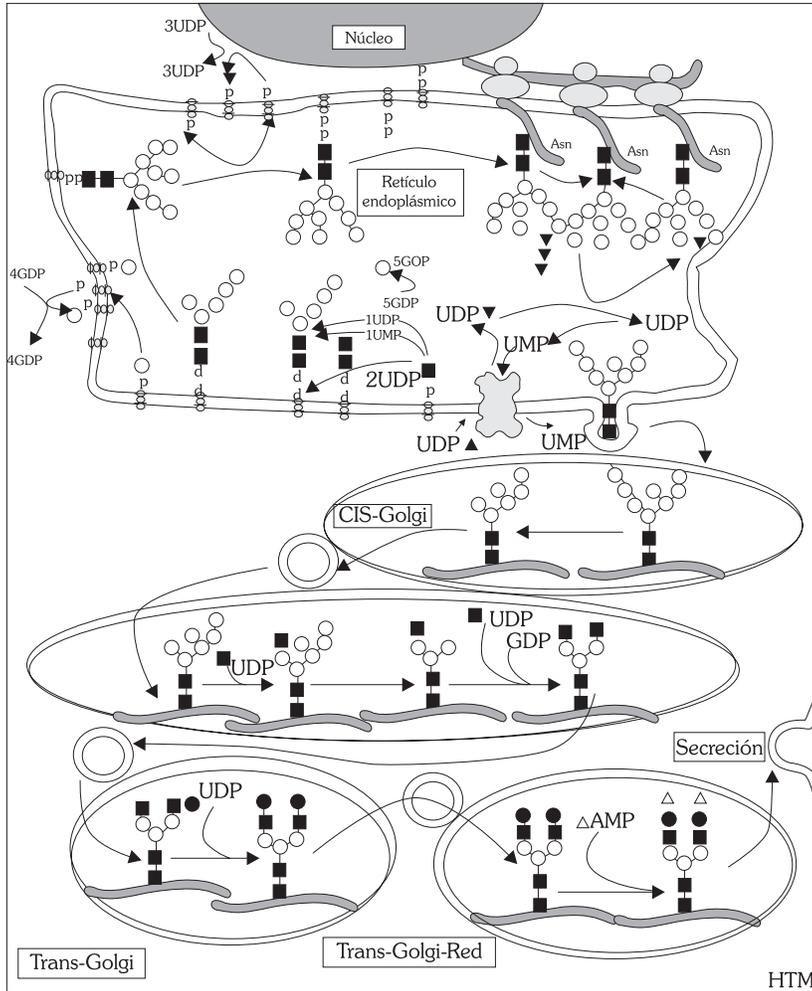


Figura 1a. N-glicosilación. Inicia con la adición de un oligosacárido en el grupo amino de la Asn de la proteína en RE, a partir de precursores (dolicolfosato) sintetizados en el citoplasma. Los azúcares (UDP-azúcar) son transportados del citosol hacia el lumen del RE. Finalmente, el complejo N-glicosilado (dolicolfosato-GlcNAc-Man) es transportado hacia la cadena peptídica de los ribosomas dejando al dolicolfosato remanente en la cara citosólica del RE. La proteína N-glicosilada es transportada al aparato de Golgi donde sufre cambios en sus ramificaciones de azúcares y adquiriendo GalNAc, Gal y NeuAc, para ser secretada de la célula. (Ref. 3,4).

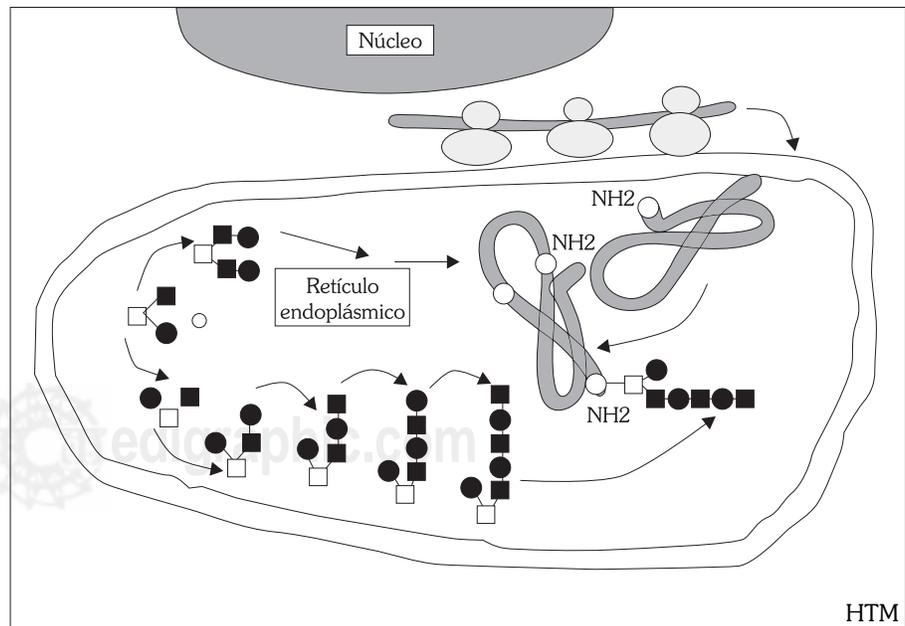
RE: Reticulo endoplásmico; Man: Manosa; Glc: Glucosa; Gal: Galactosa; GlcNAc: N-acetilglucosamin; GalNAc: N-acetilgalactosamina; NeuAc: Ácido neuroamínico; Asn: Aparagina.

■ GlcNAc ▲ Glc ● Gal ○ Man △ NeuAc ⊕ Dolicolfosato

Figura 1b. O-glicosilación. En la síntesis de la O-glicana el evento inicial es la adición del monosacárido GalNAc, sobre los residuos de Ser/Thr de la cadena peptídica. En la mayoría de las O-glicanas, los siguientes eventos son la incorporación de una estructura compuesta por Gal y/o GlcNAc adicionadas subsecuentemente formando ramificaciones. Todas las reacciones ocurren en el lumen del RE y en el aparato de Golgi (no se muestra). (Ref. 3, 4).

Ser: Serina; Thr: Treonina; GalNAc: N-acetilgalactosamina; GlcNAc: N-acetilglucosamina; RE: Reticulo endoplásmico.

■ GlcNAc ● Gal □ GalNAc ○ Proteína Serina o treonina



HTM

Tabla I. Alteraciones congénitas de la glicosilación.

Tipo	Defecto enzimático
I	
Ia	Fosfomanomutasa 2
Ib	Fosfomanosa isomerasa
Ic	Dolicil-P-Glc: Man ₉ GlcNAc ₂ -PP-dolicil α1, 3-Glucosil transferasa
Id	Dolicil-P-mAN:Man ₅ GlcNAc ₂ -PP-dolicil α1, 3-Manosil transferasa
Ie	Dolicol-P-Man sintasa 1
If	Dolicol-P-Man; Lec 35
Ix	base genética desconocida
II	
IIa	UDP-GlcNAc:α 6-D-manosidasa β 1,2- N-acetilglucosaminiltransferasa II
IIb	α 1,2 Glucosidasa I
IIc	Transportador GDP-fucosa I (antes LAD II)
Otras	
HEMPAS	α 3,6 manosidasa II Otros defectos desconocidos

Abreviaturas por sus siglas en inglés:
LAD II: Leucocyte adhesion deficiency type II; HEMPAS: Hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidifies serum lysis test. (Ref. 9). Para detalles consúltese el texto.

CAMBIOS EN LA N-GLICOSILACIÓN

Artritis reumatoide (AR). En individuos con este padecimiento se han observado deficiencias en la glicosilación de las IgG séricas. En el modelo murino se ha demostrado que existe una correlación directa entre la concentración sérica de IgG agalactosilada y el avance de la enfermedad¹⁸. Otros estudios han demostrado que los pacientes con AR tienen disminuida la actividad en la galactosiltransferasa linfocítica (GTasa) y esto correlaciona con los niveles séricos observados para IgG agalactosilada. Más aún, se ha demostrado que los individuos con AR tienen autoanticuerpos anti-GTasa en comparación con individuos sanos¹⁹. Estos datos sugieren que los cambios en la glicosilación de las IgG, pudieran estar involucrados en el daño por inmunocomplejos característicos de esta enfermedad.

Cáncer. Las alteraciones en la glicosilación de proteínas son eventos comunes en las neoplasias. Por ejemplo, en el coriocarcinoma uno de los cambios más consistentes es el incremento de oligosacáridos unidos en forma covalente a Asn. Este fenómeno se debe a que existe un aumento en la actividad de la N-acetilglucosaminiltransferasa²⁰. Otro ejemplo es el adenocarcinoma de pulmón, en donde se ha encontrado la expresión de una N-glicoproteína de la que se desconoce su función y que, en condiciones normales

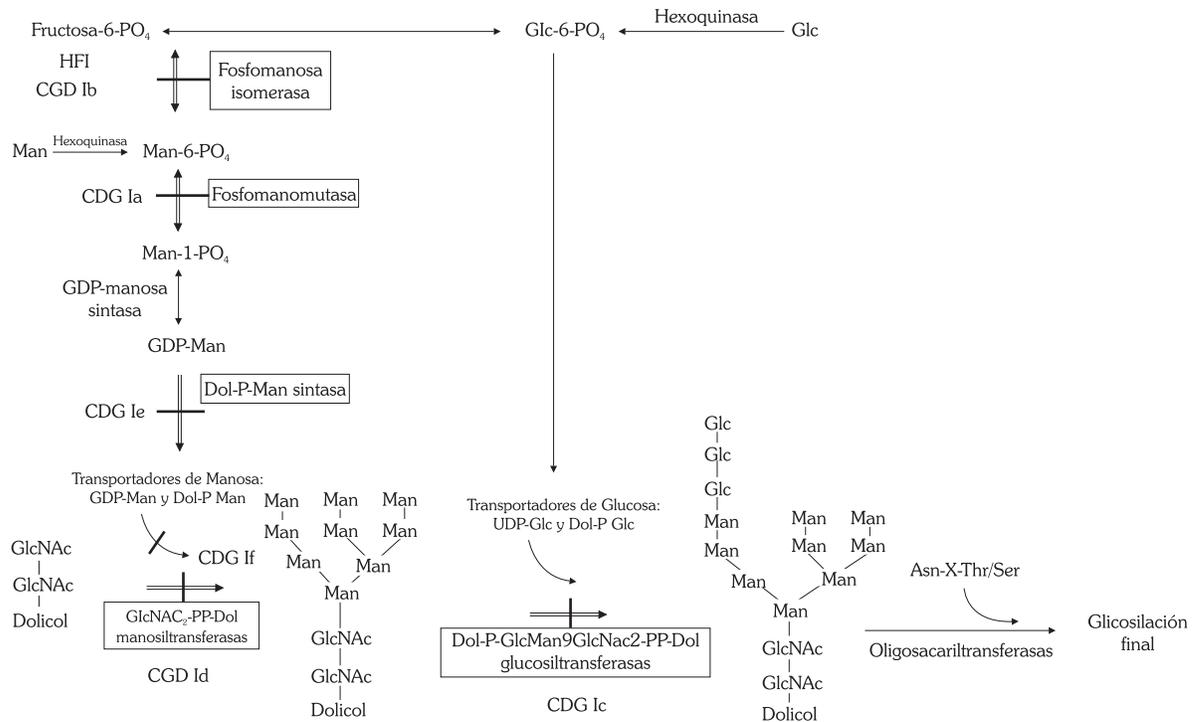


Figura 2a. Etapas de la biosíntesis de las N-glicanas afectadas durante algunas de las alteraciones congénitas de la glicosilación (Refs. 4, 9). Man: Manosa; Glc: Glucosa; GlcNAc: N-acetilglucosamina. Por sus siglas en inglés, CDG: Congenital disorders of glycosylation; HFI: Hereditary fructose intolerance.

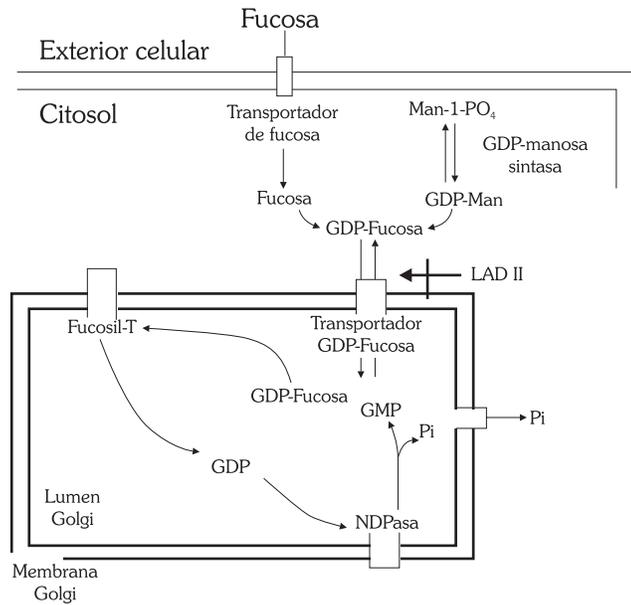


Figura 2b. Deficiencia en la adhesión leucocitaria tipo II. La mayor parte de la síntesis de GDP-Fucosa proviene de GDP-Man. Una vez formado el "nucleótido de azúcar" (GDP-Fuc), es importado al lumen del aparato de Golgi. El GDP resultante es convertido en GMP y fósforo inorgánico por una nucleósido fosfatasa. LAD II se caracteriza por una fucosilación deficiente debido a mutaciones puntuales en el transportador de fucosa. (Ref. 4, 9, 16).

Man: Manosa; LAD: Leukocyte adhesion deficiency.

sólo se encuentra en baja densidad en las células de intestino delgado y riñón²¹. En el cáncer de células de transición de vejiga se ha reportado función disminuida de una transferasa en los casos invasivos (acetilglucosaminiltransferasa T2) comparados con los no invasivos, lo que sugiere que esta transferasa pudiera estar involucrada en la progresión del cáncer y metástasis²².

Otros cambios en la N-glicosilación

En individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se ha encontrado transferrina deficientemente glicosilada en comparación con individuos sanos. Los autores sugieren que esto podría estar implicado en los mecanismos patogénicos de la enfermedad²³. Por otra parte, se ha reportado un mayor número de proteínas N-glicosiladas en individuos infectados con HIV, los cambios más significativos se encuentran asociados con la neumonía causada por *Pneumocystis carinii*²⁴.

CAMBIOS EN LA O-GLICOSILACIÓN

Glomerulonefritis. La nefropatía por IgA es una causa de glomerulonefritis, el mecanismo de depósito de IgA en riñón no es conocido del todo. Existen dos subclases de IgA:

IgA1, con glicosilaciones de tipo N y O e, IgA2 con glicosilaciones de tipo N. Durante la glomerulonefritis, los depósitos son primordialmente de la subclase IgA1. La N-glicosilación cursa sin alteraciones, mientras que la O-glicosilación es deficiente. Estas anomalías tienen implicaciones considerables en la generación de la nefropatía, ya que la glicosilación de tipo O en la IgA1 está situada cerca de la porción que actúa como ligando para los receptores de Fc (Fracción cristalizante de la inmunoglobulina). Los cambios en este sitio afectan las interacciones con sus receptores conduciendo a fallas en los mecanismos de aclaración de inmunocomplejos y por lo tanto, contribuyen al depósito mesangial²⁵. En el modelo murino con nefropatías inducidas por virus, también se ha observado que existe una reducción significativa en la O-glicosilación de la IgA. En este sentido, existe una correlación estrecha entre el patrón de secreción de citocinas tipo Th2 y la deficiencia en la O-glicosilación, pues la adición de IFN- γ disminuyó la deficiencia. Los autores de ese estudio sugieren que el incremento absoluto en la producción de citocinas tipo Th2, es un factor patogénico importante para la generación de la nefropatía por IgA en humanos²⁶.

Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS). Este es el padecimiento más característico en las enfermedades por defecto en la O-glicosilación, aunque se trata de una alteración ligada al cromosoma X²⁷. Clínicamente se presenta eczema, trombocitopenia e inmunodeficiencia severa. Característicamente los linfocitos de estos pacientes tienen un incremento en la glicosilación de tipo O en la molécula de superficie CD43²⁸. Los linfocitos provenientes de individuos con WAS muestran proliferación disminuida ante estímulos mitogénicos policlonales, en comparación con individuos sanos, ya que aparentemente la estructura O-glicosídica puede estar involucrada en los procesos de activación linfocitaria y consecuentemente en las alteraciones observadas en la misma²⁹.

Cáncer. Existe glicosilación incompleta en la que se expresan estructuras que comúnmente se encuentran formando la base del oligosacárido, como el antígeno T (Thomsen-Friedenreich) y Tn. Una gran variedad de cánceres presentan esta alteración: carcinoma epidermoide de la mucosa respiratoria³⁰, carcinoma colorrectal³¹ y carcinoma mamario³², entre otros. La característica que regularmente comparten estos cánceres son alteraciones en las mucinas. Estas son glicoproteínas que forman parte de los componentes estructurales de la superficie celular y del moco protector en los tractos respiratorios, gastrointestinales y reproductivos³³. Estructuralmente son oligómeros altamente O-glicosilados y flanqueados por dominios con secuencias específicas requeridas para su polimerización³⁴. En estos carcinomas las mucinas son expresadas en las células que las producen y la pérdida de la adhesión en las células cancerosas facilita que las mucinas lleguen incluso a circulación sanguínea.

Fibrosis quística (FQ). La alta morbilidad y letalidad en la FQ son debidas a infecciones respiratorias crónicas que culminan con la colonización de *Pseudomona aeruginosa*³⁵. Aunque el defecto primario de la FQ se encuentra en el gene CTRF que codifica para una proteína transmembranal que funciona como canal de cloro³⁶, los pacientes infectados con esta bacteria presentan un incremento en la glicosilación de mucinas. Se ha sugerido que la bacteria induce la expresión de sialiltransferasas y fucosiltransferasas en la mucosa bronquial³⁷, sin embargo otros factores inmunológicos como la inflamación persistente, podrían estar implicados en los cambios de la glicosilación ya que recientemente se reportó que el TNF- α es capaz de inducir la expresión de glicosiltransferasas y sulfoniltransferasas en células de la mucosa normal³⁸. Todos estos resultados son consistentes con las alteraciones en la glicosilación observadas en FQ.

Otros cambios en la O-glicosilación. Recientemente hemos reportado que durante procesos crónicos infecciosos como tuberculosis³⁹ y enfermedades atópicas⁴⁰, existe un incremento en el número de células que expresan una estructura O-glicosilada reconocida por una lectina específica para GalNAc (ALL, *Amaranthus leucocarpus* lectin)⁴¹. Sin embargo, aunque no hemos podido identificar la función de la O-glicoproteína durante los eventos celulares involucrados en estos padecimientos, es posible que los cambios observados se encuentren implicados en la inmunopatología de los mismos.

ALTERACIONES NO ENZIMÁTICAS DE LA GLICOSILACIÓN: GLICACIÓN

Es pertinente aclarar que aunque estas alteraciones también son adquiridas, se han clasificado como un grupo aparte, pues estrictamente no es un fenómeno de glicosilación debido a que no hay la participación de enzimas que transfieran oligosacáridos sobre una determinada proteína, por eso el término más conveniente es glicación⁴.

Diabetes mellitus (DM). Las complicaciones crónicas características de esta enfermedad (vasculopatía, retinopatía, neuropatía y nefropatía) han sido relacionadas con la glicación⁴². Existen tres factores involucrados con la formación de estos productos: hiperglicemia, cambios en los sustratos generando glicoxidación y la naturaleza prooxidante del microambiente. La glicación no enzimática resulta de la interacción de aldosas como la glucosa, con grupos amino en polipéptidos o directamente sobre lípidos. La formación de productos finales de la glicación como bases de Schiff y productos de Amadori (ejemplo hemoglobina glucosilada) es reversible. Existen otros cambios moleculares, que incluyen oxidación (glicooxidación), que generan productos finales con glicación avanzada (AGE, *Advanced Glycation Endproducts*), una vez formados los AGE, son muy estables e irreversibles^{43,44}. La acumulación de AGE por sí sola no es la causante de las mo-

dificaciones observadas durante el daño crónico, ya que es necesario que los AGE interactúen con su receptor (RAGE, *Receptor for Advanced Glycation end Products*)^{45,46} (Figura 3). Este receptor se encuentra ampliamente distribuido en los tejidos, teniendo su mayor expresión en endotelios, fagocitos mononucleares, eritrocitos, células mesangiales, músculo liso vascular y neuronas⁴⁷. Es miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas, la perturbación celular dependiente de RAGE incluye la activación de p21ras, que es una proteína con actividad enzimática involucrada en los procesos de activación de

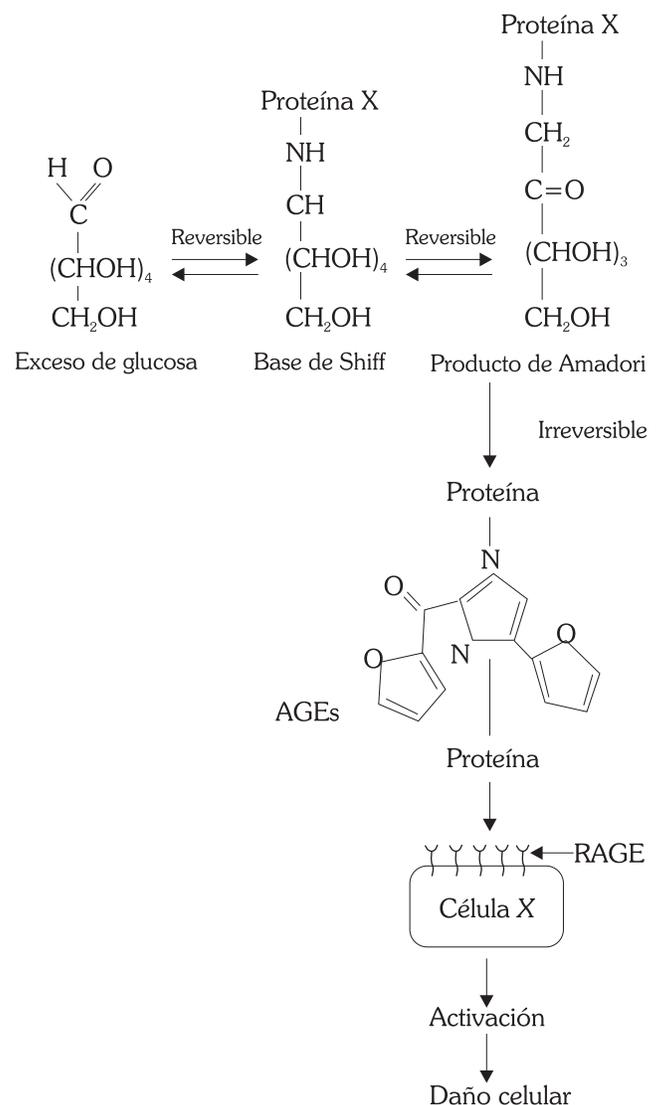


Figura 3. Glicosilación no enzimática. Eventos bioquímicos e interacción de los productos finales con glicación avanzada (AGE) con su ligando (RAGE). (Ref. 44-46). Abreviaturas por sus siglas en inglés, AGE: advanced glycation end products; RAGE: Receptor for AGE. Para detalles consúltese el texto.

MAP cinasas (*Mitogen activated protein kinases*), esto induce a su vez la translocación nuclear del factor de transcripción NF- κ B (*Nuclear Factor - κ B*)⁴⁸. Un ejemplo de las consecuencias de esta interacción es la expresión incrementada de VCAM-1 (molécula de adhesión, CD106) en endotelio de pacientes diabéticos, esto promueve la adherencia celular a la pared vascular. Otro factor que contribuye al daño microvascular es la glicación de lipoproteínas de baja densidad (LDL)⁴⁹. En ambos casos se contribuye a la formación de la placa ateromatosa.

Enfermedad de Alzheimer. La acumulación de AGE en el cerebro es una característica presente durante el envejecimiento normal. En el caso de esta enfermedad, se ha observado glicosilación no enzimática en los filamentos tau y amiloide β . El estrés oxidativo y los AGE inician un ciclo vicioso en el que los cambios normales relacionados con la edad desembocan en una cascada de eventos patofisiológicos⁵⁰. De esta manera, hay una correlación con la expresión de RAGE en la vasculatura cercana a los depósitos de amiloide, además de que la interacción AGE-RAGE en neuronas, induce la liberación del factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF, *Monocyte Colony Stimulating Factor*) vía NF- κ B; esta citocina activa a la microglia en la vecindad de los depósitos. De la misma forma la interacción de los AGE con su ligando incrementa la expresión del mismo, contribuyendo aún más a la disfunción neural⁵¹. Por otra parte, además de la generación de AGE, también se han demostrado procesos que incluyen N⁵² y O-glicosilación⁵³, sugiriéndose que tienen una estrecha correlación con el incremento del daño en esta enfermedad.

Tabaquismo. Es conocido que las enfermedades pulmonares, cardiovasculares y las cataratas oculares se encuentran en mayor proporción en personas fumadoras que en los no fumadores. Recientemente, se ha sugerido que algunos componentes del tabaco pueden reaccionar con proteínas del plasma y de la matriz extracelular de manera no covalente. Los AGE generados en los fumadores interactúan con las LDL y con proteínas del cristalino. Por lo que se sugiere la implicación de los eventos bioquímicos descritos para los productos finales con glicación avanzada, en la generación de aterosclerosis y otras enfermedades relacionadas al consumo del tabaco⁵⁴.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La biosíntesis de los glicoconjugados ocupa cerca del 1% del genoma humano⁵⁵, esto es sumamente importante si tenemos en cuenta que las posibilidades de unión de tres aminoácidos generan nueve variaciones, mientras que tres hexosas pueden producir de 1,056 a 27,648 trisacáridos diferentes⁵⁶. De tal forma que el número de combinaciones sacarídicas es teóricamente infinito, lo que explica la dificultad en el estudio de los cambios en la glicosilación y que sus repercusiones fisiológicas sean, en la mayoría de

los casos, desconocidas. Las alteraciones enumeradas aquí son una muestra de la diversidad de funciones en las que intervienen y sólo las alteraciones más severas han ofrecido alguna luz en el conocimiento de la función de ciertos glicoconjugados.

El impacto y la relevancia de la glicobiología apenas se vislumbra en la práctica clínica⁸, por lo pronto es posible considerar algunas alteraciones en la glicosilación como indicadores pronósticos o diagnósticos de enfermedad^{57,58}. No estamos tan lejos de aplicar estos conocimientos en beneficio del paciente, por ejemplo en DM, además del control glucémico se están desarrollando fármacos inhibidores de AGE y se ha sugerido la utilización de antioxidantes para prevenir los eventos bioquímicos descritos en esta revisión⁵⁹. Estos fármacos también podrían ser aplicados al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en una terapia combinada con drogas antiinflamatorias⁵⁰. Los autores estamos seguros que la capacidad para descubrir tratamientos efectivos para estas enfermedades dependerá del entendimiento en los procesos bioquímicos involucrados en este tipo de alteraciones.

REFERENCIAS

1. Jürgen R. *Subcellular organization of glycosylation in mammalian cells*. BBA 1987;405-436.
2. Hakomori S. *Aberrant glycosylation in cancer cell membranes as focused on glycolipids: overview and perspectives*. Cancer Res 1985;45:2405-2414.
3. Lis H, Sharon N. *Protein glycosylation. Structural and functional aspects*. Eur J Biochem 1993;218:1-27.
4. Varki A, Cummings R, Esko J, Freeze H, Hart G, Marth J. *Essentials of glycobiology. Protein-Glycan interactions*. Cold Spring Harbor Laboratory Press 1999;41-59.
5. Zannetta JP, Kuchler S, Lehmann S, Badache A, Maschke S, Tomas D, et al. *Glycoproteins and lectins in cell adhesion and recognition processes*. Histochem J 1992;24:791-804.
6. Schenk B, Imbach T, Frank Ch, Grubenmann C, Raymond G, Hurvitz H, et al. *MPDU1 mutations underlie a novel human congenital disorder of glycosylation, designated type If*. J Clin Invest 2001;108:1687-1695.
7. Yamashita K, Ideo H, Ohkura T, Fukushima K, Yuasa I, Ohno K, et al. *Sugar chains of serum*. J Biol Chem 1993; 268:5783-5789.
8. Schachter H. *The clinical relevance of glycobiology*. J Clin Invest 2001; 108:1579-1582.
9. Kjaergaard S, Schwartz M, Skovby F. *Congenital disorder of glycosylation type Ia (CDG-Ia): phenotypic spectrum of the R141H/F119L genotype*. Arch Dis Child 2001;85:236-239.
10. Ornstein KS, McGuire EJ, Berry GT, Roth S, Segal S. *Abnormal galactosylation of complex carbohydrates in cultured fibroblasts from patients with galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency*. Pediatr Res 1992;31:508-511.
11. Jaeken J, Pirard M, Adamowicz M, Pronicka E, Van Schaufingen E. *Inhibition of phosphomannose isomerase by fructose 1-phosphate: an explanation for defective N-glycosylation in hereditary fructose intolerance*. Pediatr Res 1996; 40:764-766.

12. Lopes AI, Almeida AG, Costa AE, Costa A, Leite M. *Hereditary fructose intolerance*. Acta Med Port 1998;11:1121-1125.
13. Horwitz BH, Mizgerd JP, Scott ML, Doerschuk CM. *Mechanisms of granulocytosis in the absence of CD18*. Blood 2001;97:1578-1583
14. Alon R, Chen S, Fuhlbrigge R, Puri KD, Springer TA. *The kinetics and shear threshold of transient and rolling interactions of L-selectin with its ligand on leukocytes*. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:11631-11636.
15. Schachter H. *Congenital disorders involving defective N-glycosylation of proteins*. Cell Mol Life Sci 2001;58:1085-1104.
16. Charuk J, Tan J, Bernardini M, Haddad S, Reitheiner R, Jaeken J, et al. *Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type II-An autosomal recessive N-acetylglucosaminyltransferase II deficiency different from typical hereditary erythroblastic multinuclearity, with a positive acidified-serum lysis test (HEMPAS)*. Eur J Biochem 1995; 230:797-805.
17. Chui D, Oh-Eda M, Liao YF, Panneerselvam P, Lai A, Marek K. *α -mannosidase-II deficiency results in dyserythropoiesis and unveils an alternate pathway in oligosaccharide biosynthesis*. Cell 1997;90:157-167.
18. Yagev H, Frenkel A, Cohen IR, Friedman A. *Adjuvant arthritis is associated with changes in the glycosylation of serum IgG1 and IgG2b*. Clin Exp Immunol 1993;94:452-458.
19. Axford JS, Sumar N, Alavi A, Isenberg DA, Young A, Bodman KB, et al. *Changes in normal glycosylation mechanisms in autoimmune rheumatic disease*. J Clin Invest 1992; 89:1021-1031.
20. Kobata A. *Structural changes induced in the sugar chains of glycoproteins by malignant transformation of producing cells and their clinical application*. Biochimie 1988;70:1575-1585.
21. Motte P, Takahashi H, Ozturk M, Wilson BE, Wands JR. *Characterization of a malignant phenotype-associated cell surface glycoprotein common to various human tumor cells and preferentially expressed on adenocarcinoma of the lung*. Cancer Res 1989;49:1349-1356.
22. Gromova I, Gromov P, Celis JE. *A novel member of the glycosyltransferase family, beta 3 Gn-T2, highly downregulated in invasive human bladder transitional cell carcinomas*. Mol Carcinog 2001;32:61-72.
23. Nihlen U, Montnemery P, Lindholm LH, Lofdahl CG. *Increased serum levels of carbohydrate-deficient transferrin in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Scand J Clin Lab Invest 2001;61:341-347.
24. Mackiewicz A, Khan MA, Gorny A, Kapcinska M, Juszczak J, Calabrese LH, et al. *Glycoforms of alpha 1-acid glycoprotein in sera of human immunodeficiency virus-infected persons*. J Infect Dis 1994;169:1360-1363.
25. Allen AC, Harper SJ, Feehally J. *Galactosylation of N- and O-linked carbohydrate moieties of IgA1 and IgG in IgA nephropathy*. Clin Exp Immunol 1995;100:470-474.
26. Chintalacheruvu SR, Nagy NU, Sigmund N, Nedrud JG, Amm ME, Emancipator SN. *T cell cytokines determine the severity of experimental IgA nephropathy by regulating IgA glycosylation*. Clin Exp Immunol 2001;126:326-333.
27. Derry JM, Kerns JA, Weinberg KI, Ochs HD, Volpini V, Estivill X, et al. *WASP gene mutations in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia*. Hum Mol Genet 1995;4:1127-1135
28. Durand G, Seta N. *Protein glycosylation and diseases: Blood and urinary oligosaccharides as markers for diagnosis and therapeutic monitoring*. Clin Chem 2000;46:795-805.
29. Greer WL, Higgins E, Sutherland DR, Novogrodsky A, Brockhausen I, Peacocke M. *Altered expression of leukocyte sialoglycoprotein in Wiskott-Aldrich syndrome is associated with a specific defect in O-glycosylation*. Biochem Cell Biol 1989;67:503-509.
30. Copin MC, Devisme L, Buisine MP, Marquette CH, Wurtz A, Aubert JP. *From normal respiratory mucosa to epidermoid carcinoma: expression of human mucin genes*. Int J Cancer 2000;86:162-168.
31. Meichenin M, Rocher J, Galanina O, Bovin N, Nifantev N, Sherman A, et al. *Tk, a new colon tumor-associated antigen resulting from altered O-glycosylation*. Cancer Res 2000;60:5499-5507.
32. Babino A, Oppezzo P, Bianco S, Barrios E, Berois N, Navarrete H, et al. *Tn antigen is a pre-cancerous biomarker in breast tissue and serum in n-nitrosomethylurea-induced rat mammary carcinogenesis*. Int J Cancer 2000 15;86:753-759.
33. Gum JR. *Mucin genes and the proteins they encode: structure, diversity, and regulation*. Am J Respir Cell Mol Biol 1992;7:557-564.
34. Carraway KL, Hull SR. *Cell surface mucin-type glycoproteins and mucin-like domains*. Glycobiology 1991;1:131-138.
35. Govan JR, Deretic V. *Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia*. Microbiol Rev 1996;60:539-574.
36. Schwiebert EM, Benos DJ, Egan ME, Stutts MJ, Guggino WB. *CFTR is a conductance regulator as well as a chloride channel*. Physiol Rev 1999;79(1Suppl):145S-166S.
37. Davril M, Degroote S, Humbert P, Galabert C, Dumur V, Lafitte JJ, et al. *The sialylation of bronchial mucins secreted by patients suffering from cystic fibrosis or from chronic bronchitis is related to the severity of airway infection*. Glycobiology 1999;9:311-321.
38. Delmotte P, Degroote S, Lafitte JJ, Lamblin G, Perini JM, Roussel P. *Tumor necrosis factor alpha increases the expression of glycosyltransferases and sulfotransferases responsible for the biosynthesis of sialylated and/or sulfated Lewis x epitopes in the human bronchial mucosa*. J Biol Chem 2002;277:424-431.
39. Jiménez MC, Báez R, Andrade A, Torres J, Chávez R, Lascurain R, et al. *Increased O-glycoprotein expression on CD4+ T cells in human tuberculosis*. Glyco XVI. The Hague 2001: 76.
40. Garfias Y, Rojas E, Lascurain R, Chávez R, Martínez-Cairo S, Zenteno E. *Differences on the expression of an O-glycosylprotein on CD4+ T cells, compared with phenotypic cell surface markers on different atopic diseases*. Glyco XVI. The Hague 2001: 76.
41. Zenteno E, Lascurain R, Montaña L, Vázquez L, Debray H. *Specificity of Amaranthus leucocarpus lectin*. Glycoconj J 1992; 9:204-208.
42. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L *Advanced glycation end-products: a review*. Diabetologia 2001;44:129-146.
43. Brownlee M. *The pathological implications of protein glycation*. Clin Invest Med 1995;18:275-281.
44. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. *Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications*. N Engl J Med 1988;318:1315-1321.

45. Schmidt AM, Du Yan S, Wautier JL, Stern D. *Activation of receptor for advanced glycation end products. A mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis.* Circ Res 1999;89:489-497.
46. Wautier JL, Wautier MP, Schmidt AM, Anderson M, Hori O, Zoukourian C, et al. *Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: A link between surface-associated AGEs and diabetic complications.* Proc Natl Acad Sci. USA 1994; 91:7742-7746.
47. Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stern D. *Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions.* Arterioscler Thromb 1994;14:1521-1528.
48. Lander H, Taurast J, Ogiste J, Hori O, Moss R, Schmidt AM. *Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21 ras-dependent Mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress.* J Biol Chem 1997;272:17810-17814.
49. Picard S. *Lipoprotein glyco-oxidation.* Diabete Metab 1995;21:89-94.
50. Munch G, Thome J, Foley P, Schinzel R, Riederer P. *Advanced glycation endproducts in ageing and Alzheimer's disease.* Brain Res Brain Res Rev 1997;23:134-143.
51. Yan SD, Chen X, Schmidt AM, Brett J, Godman G, Zou YS, et al. *Glycated tau protein in Alzheimer's disease: a mechanism for induction of oxidant stress.* Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:7787-7791.
52. Sato Y, Naito Y, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Endo T. *Analysis of N-glycans of pathological tau: possible occurrence of aberrant processing of tau in Alzheimer's.* FEBS Letters 2001;496:152-160.
53. Espinosa B, Zenteno R, Mena R, Robitaille Y, Zenteno E, Guevara J. *O-glycosylation in sprouting neurons in Alzheimer disease, indicating reactive plasticity.* J Neuropathol Exp Neurol 2001;260:441-448.
54. Nicholl ID, Bucala R. *Advanced glycation endproducts and cigarette smoking.* Cell Mol Biol 1998;44:1025-1033.
55. Varki a, Marth J. *Oligosaccharides in vertebrate development.* Sem Developmental Biol 1995 6:127-138.
56. Varki A, Cummings R, Esko J, Freeze H, Hart G, Marth J. *Essentials of glycobiology. Historical background and overview.* Cold Spring Harbor Laboratory Press 1999;1-15.
57. Hassanein AM, Al-Quran SZ, Kantor GR, Pauporte M, Telang GH, Spielvogel RL. *Thomsen-Friedenreich (T) antigen: a possible tool for differentiating sebaceous carcinoma from its simulators.* Appl Immunohistochem Mol Morphol 2001;9:250-254.
58. Turner GA. *N-glycosylation of serum proteins in disease and its investigation using lectins.* Clin Chim Acta 1992;208:149-171.
59. Nawroth PP, Bierhaus A, Vogel GE, Hofmann MA, Zumbach M, Wahl P, et al. *Non-enzymatic glycation and oxidative stress in chronic illnesses and diabetes mellitus* Med Klin 1999;94:29-38.

