

# El distroglicano y las distroglicanopatías

Cristina Quereda<sup>1</sup> y José Martín Nieto<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante, E-03080 Alicante, España

<sup>2</sup> Instituto Multidisciplinar para el Estudio del Medio 'Ramón Margalef', Universidad de Alicante, E-03080 Alicante, España

Autor de Correspondencia: José Martín Nieto: [jmnieto@ua.es](mailto:jmnieto@ua.es)

## RESUMEN

El distroglicano (DG) es una proteína constituyente del complejo distrofina-glicoproteína que se expresa en una amplia variedad de tejidos de mamíferos y está compuesta por dos polipéptidos que permanecen unidos de forma no covalente en la membrana plasmática: el  $\alpha$ -DG, que es extracelular y altamente *O*-manosilglicosilado, y el  $\beta$ -DG, una subunidad transmembrana integral. El DG participa en la epitelialización, la miogénesis y la neurogénesis durante el desarrollo, así como en el mantenimiento de la integridad y función de los tejidos en el adulto. En este contexto, el  $\alpha$ -DG proporciona un nexo fundamental dependiente de su *O*-glicosilación para el anclaje de las células a la matriz extracelular, mientras que el  $\beta$ -DG se asocia al citoesqueleto a través de la distrofina y además participa en una variedad de rutas que transmiten señales extracelulares al núcleo.

Deficiencias en el proceso de glicosilación del  $\alpha$ -DG provocan un conjunto de distrofias neuromusculares congénitas recesivas denominadas distroglicanopatías (DGPs). En este proceso actúan, directa o indirectamente, los productos proteicos de un total de 20 genes, denominados genes asociados a DGPs, de forma secuencial a lo largo de una ruta biosintética compleja y ramificada.

Adicionalmente, existen evidencias crecientes de que el DG ejerce un papel fundamental en la modulación de la proliferación celular y la prevención de la migración anómala y la invasividad celulares. Alteraciones en la expresión del  $\alpha$ - y  $\beta$ -DG y/o la glicosilación del  $\alpha$ -DG, así como en la expresión o actividad de las proteínas asociadas a DGPs, pueden dar lugar al origen y progresión de tumores humanos, por mecanismos moleculares y celulares que se empiezan a dilucidar.

**Palabras clave:** distroglicano, distroglicanopatías, distrofias neuromusculares congénitas, *O*-manosilglicosilación, glicosiltransferasas.

## EL DISTROGLICANO

El distroglicano (DG) fue descrito por primera vez en células neurales murinas híbridas neuroblastoma x glioma de la línea NG108-15, en fibroblastos embrionarios de ratón de la línea 3T3 y en cerebro embrionario de pollo como la glicoproteína predominante de la membrana plasmática capaz de unirse a la laminina (Smalheiser y Schwartz, 1987), el componente principal de la lámina basal de la matriz extracelular (ECM) (Durbeej, 2010). El DG está codificado por el gen *DAG1* (OMIM 128239), localizado en el cromosoma 3p21 y constituido por dos exones separados por un largo intrón. Este gen se transcribe en un único mRNA de 5748 bases cuyo producto proteico contiene 895 aminoácidos (aas) y presenta una masa mole-

cular de 97,5 kDa en nuestra especie. Este polipéptido sufre una escisión postraducciona de forma autocatalítica en el residuo Ser-654 para producir las subunidades denominadas  $\alpha$ -distroglicano ( $\alpha$ -DG) y  $\beta$ -distroglicano ( $\beta$ -DG), las cuales permanecen asociadas de forma no covalente en la membrana plasmática (Ibraghimov-Beskrovnyaya *et al.*, 1992; Holt *et al.*, 2000; Akhavan *et al.*, 2008; Oppizzi *et al.*, 2008). La secuencia de aminoácidos adyacente al sitio de escisión no está conservada entre vertebrados e invertebrados. Sin embargo, se ha demostrado que la sobreexpresión de un propéptido alterado en este sitio, portador de la sustitución S654A (Ala en lugar de Ser-654), impide su procesamiento postraducciona y provoca cambios distróficos en el músculo esquelético

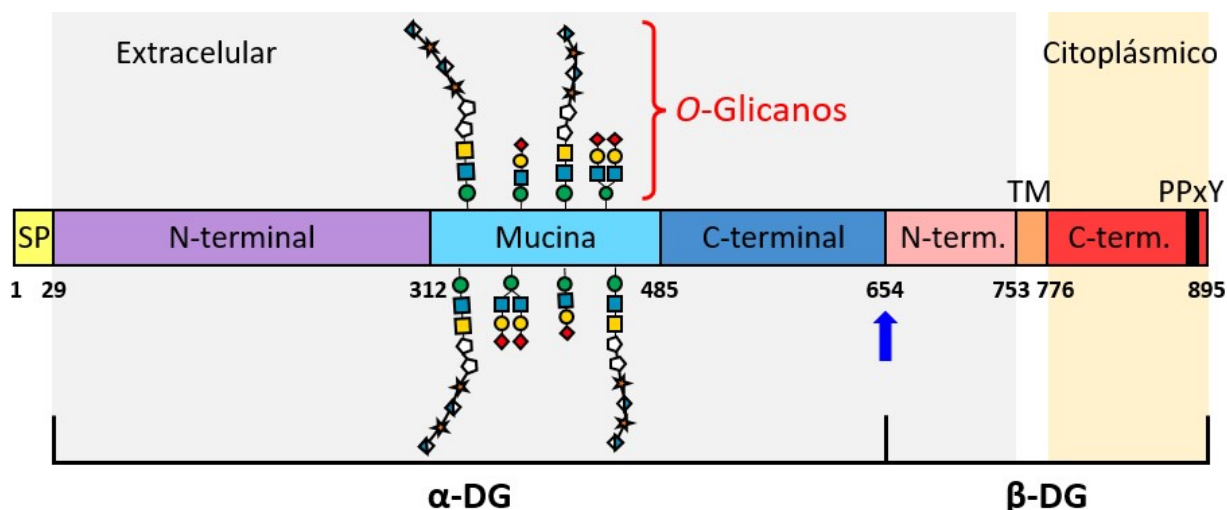


Figura 1. Organización estructural del distroglicano. Se muestra la estructura en dominios del distroglicano. El propéptido traducido a partir del gen *DAG1* contiene un péptido señal (SP), que se elimina posteriormente, y dos subunidades,  $\alpha$ - y  $\beta$ -DG. El  $\alpha$ -DG maduro se localiza extracelularmente y está compuesto por un dominio N-terminal, un dominio tipo mucina altamente O-glicosilado y un dominio C-terminal. El  $\beta$ -DG contiene un dominio N-terminal extracelular con una región transmembrana (TM), y un dominio C-terminal donde reside el motivo PPxY de unión a distrofina. El sitio de escisión entre las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  del DG está representado por una flecha azul. Figura de elaboración propia a partir de Endo, 2015 y Halmo *et al.*, 2017.

de ratones transgénicos (Jayasinha *et al.*, 2003). Ello sugiere que la escisión del DG en sus dos subunidades es crucial para la función y el desarrollo normal de (al menos) los músculos esqueléticos.

La estructura primaria del DG, a diferencia del sitio de escisión, está altamente conservada en vertebrados, sugiriendo que su función y estructura se han mantenido durante la evolución de los cordados (Parsons *et al.*, 2002). Esta glicoproteína se expresa en una amplia variedad de tejidos fetales y adultos, entre los que se encuentran el músculo, los nervios, el tejido adiposo, el epitelio, el endotelio y la sangre, siendo prevalente en el músculo esquelético y el cerebro (Ibraghimov-Beskrovnaya *et al.*, 1992, 1993; Durbeej *et al.*, 1995, 1998; Durbeej y Campbell, 1999). Los primeros 29 aminoácidos traducidos del propéptido son predominantemente hidrofóbicos y constituyen el péptido señal del DG (Barresi y Campbell, 2006) (Fig. 1), cuya función general es determinar la vía de transporte, la localización y la eficiencia de secreción de la proteína. Una vez eliminado el péptido señal, la subunidad  $\alpha$ -DG madura (aas 30-653; ~74 kDa) constituye un polipéptido extracelular asociado a la membrana celular, formado por dos dominios globulares N- y C-terminales separados por una región de tipo mucina rica en residuos de prolina, serina y treonina altamente O-glicosilados, y que

además contiene tres sitios de N-glicosilación (Ervasti y Campbell, 1991; Ibraghimov-Beskrovnaya *et al.*, 1992; Brancaccio *et al.*, 1995, 1997) (Fig. 1). En cambio, la subunidad  $\beta$ -DG (aas 654-895; ~43 kDa) contiene un único residuo N-glicosilado y carece de sitios de O-glicosilación (Ibraghimov-Beskrovnaya *et al.*, 1992; Oppizzi *et al.*, 2008). Este polipéptido está constituido por un dominio N-terminal que contiene una región transmembrana, y un dominio C-terminal citoplásmico enriquecido en residuos de prolina y que alberga un motivo PPxY de unión a la distrofina (Brancaccio *et al.*, 1995; Jung *et al.*, 1995) (Fig. 1).

El DG forma parte del llamado complejo distrofina-glicoproteína (DGC), el cual es responsable de unir determinadas proteínas de la ECM a la actina del citoesqueleto a través de la distrofina en células del músculo esquelético y tejidos no musculares (Winder, 2001; Ervasti y Sonnemann 2008; Dobson *et al.*, 2013). Este complejo está también compuesto por el sarcoglicano (en el músculo), distrobrevinas, sintrofinas y sarcospán, e incluye otros elementos periféricos o proteínas asociadas, como son la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS o NOS1) y la caveolina 3 (Cav-3) (Ervasti y Campbell, 1991, 1993; Durbeej y Campbell, 1999) (Fig. 2).

El DGC contribuye a la estabilidad estructural de la membrana plasmática de la célula muscular

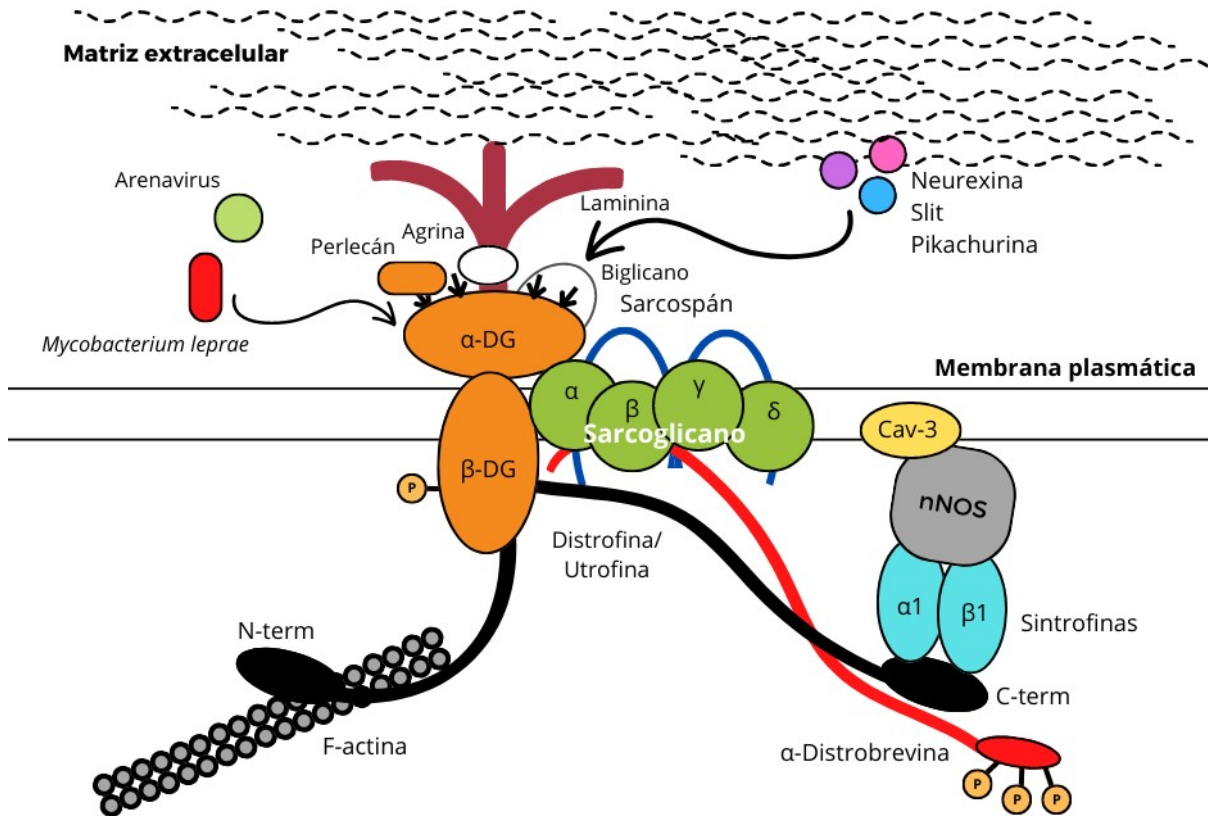


Figura 2. Complejo distrofina glicoproteína (DGC). Se representa de forma esquemática la estructura y componentes del DGC, en el cual el DG se encuentra anclado a la membrana plasmática por medio del dominio transmembrana del  $\beta$ -DG. Se muestran además los ligandos del  $\alpha$ -DG en la ECM y los del  $\beta$ -DG en el citosol. Como se observa en la figura, el DG se asocia a la ECM esencialmente mediante su unión a la laminina por un lado, y al citoesqueleto por medio de su unión a distrofina o utrofina por otro. Para mayor detalle sobre los distintos componentes del DGC, ver texto. Figura modificada de Gawor y Prószyński, 2018.

(sarcolema) durante los ciclos de contracción y relajación, protegiendo al músculo del daño en la membrana inducido por estrés (Petrof *et al.*, 1993; Campbell, 1995; Cohn, 2005). Así, alteraciones en el DG o el sarcoglicano provocan inestabilidad y contracción en el sarcolema, originando un incremento en el flujo entrante de  $\text{Ca}^{2+}$  en este último (Alderton y Steinhardt, 2000) que puede causar la necrosis de las fibras musculares, característica principal de las distrofias musculares (Bushby, 2000; Cohn y Campbell, 2000). Además, el DGC está implicado en otras funciones, como son el desarrollo temprano del embrión de ratón (Williamson *et al.*, 1997), la estructura y función del sistema nervioso central (CNS) (Moore *et al.*, 2002), la mielinización y establecimiento de la estructura nodal de los nervios periféricos (Cohn *et al.*, 2002; Saito *et al.*, 2003), la morfogénesis epitelial (Durbeej y Ekblom, 1997; Durbeej *et al.*, 2001), la adhesión celular (Matsumura *et al.*, 1997; Bello *et al.*,

2015), la sinaptogénesis (Jacobson *et al.*, 1998; Montanaro *et al.*, 1998), la señalización intracelular en el músculo esquelético (Langenbach y Rando, 2002; Spence *et al.*, 2004) y el mantenimiento de la organización estructural de la retina (Clements *et al.*, 2017).

En el DGC el  $\alpha$ -DG es responsable de la unión de la célula a la ECM, al interactuar de forma no covalente por un lado con el dominio N-terminal del  $\beta$ -DG, y de forma dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  por otro con proteínas componentes de la ECM, como son la laminina, agrina, perlecán y biglicano en tejidos musculares y nerviosos, neurexina y slit en el cerebro, y pikachurina en la retina, a través de los O-manosilglicanos unidos a su dominio de tipo mucina (Huang *et al.*, 2000; Barresi y Campbell, 2006; Samwald, 2007; Sato *et al.*, 2008; Nickolls y Bönnemann, 2018) (Fig. 2). Es esencial que el  $\alpha$ -DG esté altamente glicosilado para su correcto funcionamiento como receptor en la super-

ficie de las fibras musculares y de las células del sistema nervioso (Barresi y Campbell, 2006), pero también para llevar a cabo otras funciones en las que se ha demostrado más recientemente que está involucrado, como son la embriogénesis, procesos neoplásicos y progresión tumoral, transducción de señales, y adhesión y entrada de patógenos a sus células hospedadoras. En este último caso, el  $\alpha$ -DG glicosilado interacciona extracelularmente, actuando como receptor, con determinados agentes infecciosos, como son algunos miembros de la familia arenavirus, entre ellos el responsable de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) y el de la fiebre de Lassa (LFV), y la bacteria *Mycobacterium leprae* en las células de Schwann (Winder, 2001; Bozzi *et al.*, 2009; Yoshida-Moriguchi y Campbell, 2015).

Por su parte, en el DGC la porción citosólica del  $\beta$ -DG, es decir, su dominio C-terminal (Fig. 1), está anclada al citoesqueleto de actina mediante su interacción, bien con la distrofina en el músculo, bien con su parólogo utrofina en tejidos no musculares y en la unión neuromuscular (Bozzi *et al.*, 2009; Montanaro y Martin, 2011) (Fig. 2). Este dominio contiene el llamado motivo PPxY<sup>892</sup>, el cual se une al dominio WW de la distrofina o de la utrofina (Fig. 2), y al dominio SH3 de la llamada proteína 2 unida a receptores de factores de crecimiento (Grb2). El residuo Tyr-892 presente en dicho motivo puede ser fosforilado, provocando que el  $\beta$ -DG se disocie de los dominios WW y SH3, perdiendo así su nexa con el citoesqueleto y ganando afinidad por proteínas adaptadoras que contienen el dominio SH2, como son Grb2 y c-Src. Ello le permite al  $\beta$ -DG desempeñar una función clave en la modulación de diversas rutas de señalización intracelular (Bello *et al.*, 2015).

## LA GLICOSILACIÓN DEL $\alpha$ -DISTROGLICANO

El DG es una proteína altamente glicosilada en el dominio de tipo mucina de su subunidad  $\alpha$ , el cual contiene un elevado número de sitios de *O*-glicosilación y tres sitios de *N*-glicosilación, mientras que la subunidad  $\beta$  solo presenta un único residuo *N*-glicosilado (Ervasti y Campbell, 1991; Ibraghimov-Beskrovnaya *et al.*, 1992; Brancaccio *et al.*, 1995, 1997; Oppizzi *et al.*, 2008). Como resultado de la ex-

tensa glicosilación de su polipéptido central, el  $\alpha$ -DG, del cual se predice una masa molecular de aproximadamente 74 kDa, se detecta mediante *Western blotting* como una banda que varía ampliamente de tamaño entre 100 y 190 kDa dependiendo del tejido estudiado (Ibraghimov-Beskrovnaya *et al.*, 1992; Matsumura *et al.* 1997; Cohn, 2005; Barresi y Campbell, 2006). La eliminación de los *N*-glicanos mediante el tratamiento del  $\alpha$ -DG con *N*-glicosidasas disminuye su masa molecular en tan solo 4 kDa (Ervasti y Campbell, 1991), por lo que la amplia variabilidad de tamaños citada es probablemente el resultado de diferencias en el grado de *O*-glicosilación de su dominio de tipo mucina que se originan durante el desarrollo (Barresi y Campbell, 2006). Adicionalmente, otros estudios revelan que los *N*-glicanos no tienen relevancia para la función del  $\alpha$ -DG como receptor de la ECM, lo que indica que dichos azúcares no son necesarios para la unión a sus ligandos. En cambio, la completa desglucosilación del  $\alpha$ -DG tiene como resultado una pérdida total de su actividad de unión a ligandos (Ervasti y Campbell, 1993). Por ello, los *O*-glicanos unidos al dominio de tipo mucina son los responsables de las interacciones del  $\alpha$ -DG con otras proteínas de la ECM (Barresi y Campbell, 2006).

En el dominio de tipo mucina del  $\alpha$ -DG existen alrededor de 50 residuos de serina y treonina susceptibles de ser *O*-glicosilados. La estructura básica de las cadenas de *O*-glicanos del  $\alpha$ -DG es una mezcla de polisacáridos que comienzan por *N*-acetilgalactosamina (GalNAc) o manosa (Man), siendo estos últimos los más abundantes (Martin, 2003). La *O*-manosilglicosilación de proteínas es un proceso altamente conservado evolutivamente desde hongos hasta mamíferos (Panin y Wells, 2014), siendo el  $\alpha$ -DG la primera proteína confirmada en sufrir esta particular modificación postraduccional (Chiba *et al.*, 1997; Wells, 2013; Sheikh *et al.*, 2017). Los *O*-manosilglicanos unidos al  $\alpha$ -DG son cadenas heterogéneas, catalizadas por distintas glicosiltransferasas que actúan secuencialmente (Martin, 2007), que se clasifican según el enlace establecido entre la *N*-acetilglucosamina (GlcNAc) y la *O*-manosa, esta unida a una serina o treonina del  $\alpha$ -DG, en tres núcleos estructurales denominados M1, M2 y M3 (Yoshida-

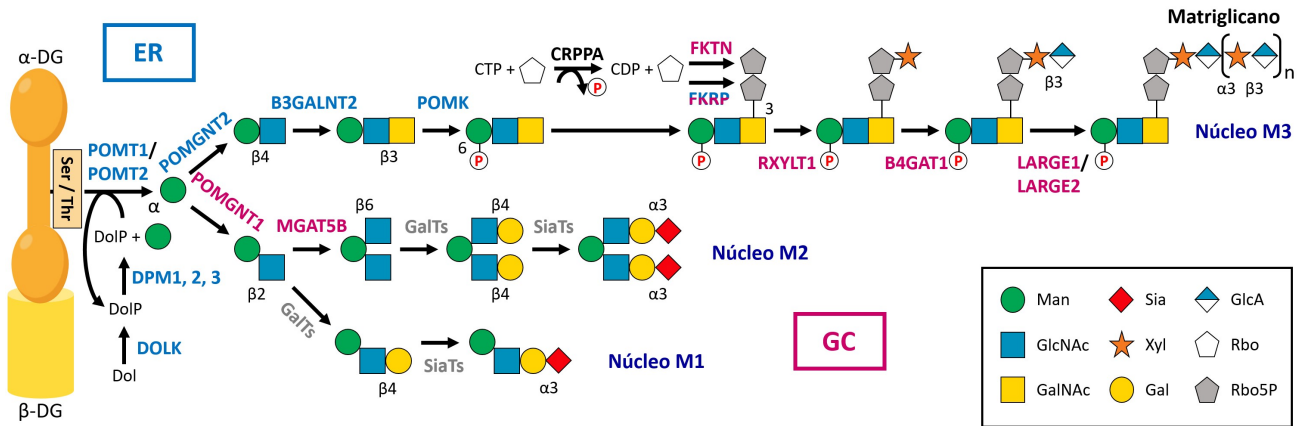


Figura 3. Rutas de *O*-manosilglicosilación del  $\alpha$ -DG. Representación esquemática de las rutas biosintéticas de los núcleos estructurales de *O*-manosilglicanos M1, M2 y M3 en el  $\alpha$ -DG. Las flechas representan cada reacción de glicosilación en dichas rutas biosintéticas, y se indican además las glicosiltransferasas involucradas en cada paso de elongación (en azul si se ha descrito su ubicación en el ER, en magenta en el GC o en negro si actúan en el citosol) y los tipos de enlaces que se generan en cada caso. Abreviaturas: ER, retículo endoplásmico; GC, complejo de Golgi; Ser, serina; Thr, treonina; Dol, dolicol; DolP, dolicol-fosfato; CTP, citidín-trifosfato; CDP, citidín-difosfato; P, fosfato; GalTs, galactosiltransferasas; SiaTs, sialiltransferasas; Man, manosa; GlcNAc, N-acetilglucosamina; GalNAc, N-acetilgalactosamina; Gal, galactosa; Sia, ácido siálico; Xyl, xilosa; GlcA, ácido glucurónico; Rbo, ribitol; Rbo5P, ribitol 5-fosfato. Figura de elaboración propia a partir de Ragni *et al.*, 2016 y Kanagawa y Toda, 2018.

Moriguchi *et al.*, 2013; Endo, 2015, 2019; Sheikh *et al.*, 2017).

La *O*-manosilglicosilación del  $\alpha$ -DG, así como la síntesis de los tres núcleos estructurales descritos, comienza en la cara citosólica del retículo endoplásmico con la generación de una molécula de dolicol-fosfato-manosa (Dol-P-Man), donadora de manosa, por la actividad del complejo dolicol-fosfato manosiltransferasa, constituido por tres subunidades denominadas DPM1, 2 y 3 (Maeda *et al.*, 2000; Lefeber *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2013) (Fig. 3). A continuación, las enzimas conocidas como proteína *O*-manosiltransferasas 1 (POMT1) y 2 (POMT2), las cuales forman un heterocomplejo, son las responsables de transferir una unidad de manosa desde la Dol-P-Man al grupo OH de los residuos de serina o treonina del dominio de tipo mucina del  $\alpha$ -DG (Manya *et al.*, 2004) (Fig. 3).

El primer paso en la elongación de la *O*-manosa del núcleo M1 es la adición de una molécula de GlcNAc mediante un enlace  $\beta$ 1,2, catalizada en el complejo de Golgi por la enzima denominada proteína *O*-manosa  $\beta$ 1,2-*N*-acetilglucosaminiltransferasa 1 (POMGNT1), la cual utiliza como sustrato UDP-GlcNAc para originar el disacárido Man- $\beta$ 1,2-GlcNAc (Yoshida *et al.*, 2001; Vester-Christensen *et al.*, 2013; Endo, 2015, 2019; Sheikh *et al.*, 2017) (Fig. 3). Poste-

riormente, la enzima  $\alpha$ 1,6-manosilglicoproteína  $\beta$ 1,6-*N*-acetilglucosaminiltransferasa B (MGAT5B), también conocida como GnT-Vb o GnT-IX, puede catalizar en el complejo de Golgi la adición de una unidad de GlcNAc al núcleo M1 mediante un enlace  $\beta$ 1,6 para formar el núcleo M2 (Inamori *et al.*, 2004; Sheikh *et al.*, 2017). Los *O*-manosilglicanos en los núcleos M1 y M2 son posteriormente elongados de forma secuencial por *N*-acetilglucosaminiltransferasas (GlcNTs), galactosiltransferasas (GalTs), sialiltransferasas (SiaTs), glucuroniltransferasas (GlcATs), sulfotransferasas (STs) y fucosiltransferasas (FUTs), teóricamente en el complejo de Golgi, aunque los detalles de estas reacciones aún no se conocen (Endo, 2015; 2019) (Fig. 3).

Con respecto a la formación del núcleo M3, el primer paso ocurre en el retículo endoplásmico y consiste en la adición a la *O*-manosa de una unidad de GlcNAc mediante un enlace  $\beta$ 1,4 a partir de una molécula de UDP-GlcNAc, catalizada por la enzima denominada proteína *O*-manosa  $\beta$ 1,4-*N*-acetilglucosaminiltransferasa 2 (POMGNT2) (Manzini *et al.*, 2012; Endo, 2015, 2019; Sheikh *et al.*, 2017). A continuación, la enzima denominada  $\beta$ 1,3-*N*-acetilgalactosaminiltransferasa 2 (B3GALNT2) cataliza la adición de una unidad de GalNAc mediante un enlace  $\beta$ 1,3, con posterior fosforilación en la posición

6 de la *O*-manosa llevada a cabo por la enzima proteína *O*-manosa quinasa (POMK) (Yoshida-Moriguchi *et al.*, 2013; Endo, 2015, 2019; Sheikh *et al.*, 2017). Una vez fosforilada la *O*-manosa, el  $\alpha$ -DG viaja al Golgi, donde continúa la elongación del núcleo M<sub>3</sub> mediante la actuación de las enzimas fukutina (FKTN) y proteína relacionada con la fukutina (FKRP). Estas proteínas utilizan como sustrato la molécula citidín-difosfato-ribitol (CDP-ribitol), producida por la enzima CDP-L-ribitol pirofosforilasa A (CRPPA), también conocida como ISPD, para sintetizar y añadir dos unidades de ribitol 5-fosfato (Rbo5P) en tándem al núcleo M<sub>3</sub> (Kanagawa *et al.*, 2016; Kanagawa y Toda, 2017, 2018).

Finalmente, el núcleo estructural de azúcares M<sub>3</sub> se caracteriza por estar elongado en su extremo por una estructura denominada matriglicano, que consiste en un polisacárido compuesto por repeticiones de un disacárido de xilosa (Xyl) y ácido glucurónico (GlcA) ( $\alpha$ <sub>1,3</sub>-Xyl- $\beta$ <sub>1,3</sub>-GlcA) y que permite la unión del DG a sus ligandos en la ECM (Yoshida-Moriguchi y Campbell, 2015). La síntesis del matriglicano se inicia mediante la actividad de la enzima ribitol-5-fosfato xilosiltransferasa 1 (RXYLT1), también llamada TMEM5, la cual transfiere la primera molécula de Xyl del matriglicano sobre las unidades de Rbo5P en tándem (Manya *et al.*, 2016; Praissman *et al.*, 2016). A continuación, la enzima  $\beta$ <sub>1,4</sub>-glucuroniltransferasa 1 (B4GAT1) agrega la primera unidad de GlcA del matriglicano (Praissman *et al.*, 2014; Willer *et al.*, 2014), a partir de la cual la enzima xilosil- y glucuroniltransferasa 1 (LARGE1) o 2 (LARGE2), según el tipo de tejido, elonga la cadena del matriglicano añadiendo repetidamente unidades alternas de Xyl y GlcA (Inamori *et al.*, 2012, 2014; Yoshida-Moriguchi *et al.*, 2013; Praissman *et al.*, 2014; Willer *et al.*, 2014; Endo, 2015, 2019; Yoshida-Moriguchi y Campbell, 2015) (Fig. 3).

## DISTROGLICANOPATÍAS

Las distrofias neuromusculares tradicionalmente conocidas como distroglicanopatías (DGPs), clasificadas en la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) como distrofias musculares-

distroglicanopatías (MDDGs), constituyen un grupo de enfermedades congénitas clínica y genéticamente heterogéneas que se heredan de forma autosómica recesiva y ofrecen en los casos más graves una corta esperanza de vida (Muntoni y Voit, 2004; Reed, 2009). Estos trastornos genéticos pueden derivar de anomalías en la estructura o expresión del propio DG o de una deficiente glicosilación del dominio de tipo mucina del  $\alpha$ -DG, lo que tiene como resultado una reducción de su capacidad de unión a sus ligandos de la ECM en tejidos musculares y nerviosos (Martin, 2007). Sus síntomas conllevan un amplio espectro de distrofias musculares congénitas, las cuales aparecen en el momento del nacimiento o en los primeros meses antes de los dos años (edad de adquisición de la marcha), o bien pueden tratarse de distrofias musculares más tardías, como es el caso de las distrofias musculares de cinturas (LGMDs).

Las DGPs se caracterizan por presentar distrofia muscular progresiva acompañada de un aumento (de más de 5-10 veces) en los niveles de creatina quinasa (hiperCKemia) en el músculo, lo cual contribuye a la detección de estas enfermedades (Bönneman *et al.*, 2014). Frecuentemente también se acompañan de anomalías del CNS conducentes a lisencefalia (cerebro liso) en 'empedrado', discapacidad intelectual y una serie de defectos oculares que en numerosos casos implican a la retina (Schessler *et al.* 2006; Reed, 2009; Godfrey *et al.*, 2011).

Las DGPs descritas hasta la fecha, ordenadas de mayor a menor gravedad, son el síndrome de Walker-Warburg (WWS), la enfermedad de músculo-ojo-cerebro (MEB), la distrofia muscular congénita de Fukuyama (FCMD), las distrofias musculares congénitas de severidad intermedia (CMDs) y las LGMDs (Schessler *et al.* 2006; Reed, 2009; Godfrey *et al.*, 2011; Montanaro y Martin, 2011; Mercuri y Muntoni, 2012). El WWS, la MEB y la FCMD son sindrómicas clínico-neurorradiológicas, mientras que otras CMDs, menos severas a nivel cerebral (incluso con intelecto conservado), así como las LGMDs, generalmente no lo son.

El WWS está considerado como la DGP más severa, y se caracteriza por desarrollarse en edades muy tempranas, es decir, en la fase prenatal o justo después

del nacimiento. Los pacientes suelen presentar graves anomalías estructurales del cerebro, como son agiria (ausencia de circunvoluciones cerebrales), lisencefalia severa, hidrocefalia (acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo en el cerebro) y ausencia total o parcial del cuerpo calloso (Beltrán-Valero de Bernabé *et al.*, 2002). También conlleva anomalías oculares, como son cataratas congénitas y microftalmia, y otras que afectan a la retina, como displasia retiniana, atrofia y desprendimiento de la retina, junto a un grave deterioro del desarrollo motor. Los pacientes que padecen este síndrome presentan una esperanza de vida muy corta, de tan solo unos meses (Godfrey *et al.*, 2011).

La MEB y la FCMD muestran una patogénesis similar a la del WWS, aunque con un fenotipo menos grave. Actualmente, el cuadro clínico y radiológico de la MEB que suele asociarse a mutaciones en el gen *POMGNT1* se considera equivalente al de la FCMD causada por mutaciones que afectan al gen *FKTN*, y ofrece una esperanza de vida superior a la de los pacientes de WWS, pudiendo llegar incluso a la edad adulta (Mendell *et al.*, 2006; Dobson *et al.*, 2013). En esta enfermedad es característica la presencia de distrofia muscular congénita, lisencefalia y anomalías estructurales del ojo.

El WWS, la MEB y la FCMD se clasifican como MDDGs de tipo A o MDDGA según el gen mutado que causa la enfermedad: MDDGA1 (OMIM 236670), asociada a mutaciones en el gen *POMT1*; MDDGA2 (OMIM 613150), en el gen *POMT2*; MDDGA3 (OMIM 253280), en el gen *POMGNT1*; MDDGA5 (OMIM 613153), en el gen *FKRP*; MDDGA6 (OMIM 613154), en el gen *LARGE1*; MDDGA7 (OMIM 614643), en el gen *ISPD* (actualmente conocido como *CRPPA*); MDDGA8 (OMIM 614830), en el gen *POMGNT2*; MDDGA9 (OMIM 616538), en el gen *DAG1*; MDDGA10 (OMIM 615041), en el gen *RXYLT1*; MDDGA11 (OMIM 615181), en el gen *B3GALNT2*; MDDGA12 (OMIM 615249), en el gen *POMK*; MDDGA13 (OMIM 615287), en el gen *B4GAT1*; y MDDGA14 (OMIM 615350), en el gen *GMPPB* (Tabla 1).

La FCMD o MDDGA4 (OMIM 253800) se debe únicamente a mutaciones en el gen *FKTN* y es muy frecuente, aunque no exclusiva, en la población japone-

sa, con una incidencia aproximada de 3/100.000 nacimientos (Ishigaki *et al.*, 2018), debido a una mutación ancestral fundadora originada por la inserción de un retrotransposón de 3 kb en la región 3'-UTR del gen mencionado (Fukuyama *et al.*, 1981; Kobayashi *et al.*, 1998, 2017).

Las CMDs intermedias, o MDDGBs, son DGPs menos severas que las MDDGs de tipo A, aunque también pueden cursar con anomalías cerebrales y oculares. Se caracterizan por ser enfermedades musculares con herencia autosómica recesiva que pueden conllevar o no discapacidad intelectual. Las anomalías musculares no sindrómicas aparecen antes de la edad de adquisición de la marcha en estos pacientes y varían desde miopatía hasta distrofia, dependiendo de la edad a la que se realice la biopsia muscular (Bertini *et al.*, 2011).

Las CMDs han sido clasificadas según el gen asociado como: MDDGB1 (OMIM 613155), causada por mutaciones en el gen *POMT1*; MDDGB2 (OMIM 613156), en el gen *POMT2*; MDDGB3 (OMIM 613151), en el gen *POMGNT1*; MDDGB4 (OMIM 613152), en el gen *FKTN*; MDDGB5 (OMIM 606612), en el gen *FKRP*; MDDGB6 (OMIM 608840), en el gen *LARGE1*; MDDGB14 (OMIM 615351), en el gen *GMPPB*; y MDDGB15 (OMIM 616992), en el gen *DPM3* (Tabla 1). Adicionalmente, cabe mencionar que se han identificado mutaciones en el gen *GOSR2* que provocan, además de hipoglicosilación del  $\alpha$ -DG y un aumento de los niveles de CK, CMDs que aún no han sido descritas como MDDG en la base de datos OMIM (Larson *et al.*, 2018) (Tabla 1).

Por último, las LGMDs son las DGPs menos graves y consisten en un grupo heterogéneo de distrofias musculares leves de manifestación tardía (tras la adquisición de la marcha en la edad pediátrica o en fase adulta). Afectan principalmente a las cinturas pélvica y escapular, y suelen cursar sin afectación cerebral ni ocular, aunque a veces pueden conllevar cierto grado de discapacidad intelectual o microcefalia (Godfrey *et al.*, 2011).

Las LGMDs asociadas a defectos en la glicosilación del  $\alpha$ -DG se clasifican según el gen responsable como: MDDGC1 (OMIM 609308), causadas por muta-

Tabla 1. Genes asociados a distroglicanopatías.

Gen	Proteína	OMIM	Variantes de MDDG	Enfermedades asociadas	Localización celular	Referencia principal
<i>DAG1</i>	Distroglicano	128239	MDDGA9, C9	MEB, LGMD	PM, Nuc	Brancaccio, 2019
<i>POMT1</i>	Proteína O-manosiltransferasa 1	607423	MDDGA1, B1, C1	WWS, MEB, CMD, LGMD	ER	Godfrey <i>et al.</i> , 2007
<i>POMT2</i>	Proteína O-manosiltransferasa 2	607439	MDDGA2, B2, C2	WWS, MEB, CMD, LGMD	ER	Godfrey <i>et al.</i> , 2007
<i>POMGNT1</i>	Proteína O-manosa $\beta$ 1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa 1	606822	MDDGA3, B3, C3	WWS, MEB, CMD, LGMD	GC	Mercuri <i>et al.</i> , 2009
<i>FKTN</i>	Fukutina	607440	MDDGA4, B4, C4	FCMD, WWS, MEB, CMD, LGMD	GC, Cit, Nuc	Cotarello <i>et al.</i> , 2008
<i>FKRP</i>	Proteína relacionada con la fukutina	606596	MDDGA5, B5, C5	WWS, MEB, CMD, LGMD	ER, GC, Cit, ECM	Brockington <i>et al.</i> , 2001
<i>LARGE1</i>	Xilosil- y glucuroniltransferasa LARGE1	603590	MDDGA6, B6	WWS, MEB, CMD	GC	Longman <i>et al.</i> , 2003
<i>POMGNT2</i>	Proteína O-manosa $\beta$ 1,4-N-acetilglucosaminiltransferasa 2	614828	MDDGA8, C8	WWS, LGMD	ER	Manzini <i>et al.</i> , 2012
<i>RXYLT1</i>	Ribitol-5-fosfato xilosiltransferasa 1	605862	MDDGA10	WWS, MEB	GC	Vuillaumier-Barrot <i>et al.</i> , 2012
<i>B3GALNT2</i>	$\beta$ 1,3-N-acetilgalactosaminiltransferasa 2	610194	MDDGA11	WWS, MEB	ER, GC	Stevens <i>et al.</i> , 2013
<i>POMK</i>	Proteína O-manosa quinasa	615247	MDDGA12, C12	WWS, MEB, LGMD	ER	Di Costanzo <i>et al.</i> , 2014
<i>B4GAT1</i>	$\beta$ 1,4-glucuroniltransferasa 1	605517	MDDGA13	WWS	GC	Buyse <i>et al.</i> , 2013
<i>ISPD</i>	CDP-L-ribitol pirofosforilasa A	614631	MDDGA7, C7	WWS, MEB, LGMD	Cit	Willer <i>et al.</i> , 2012
<i>GMPPB</i>	GDP-manosa pirofosforilasa $\beta$	615320	MDDGA14, B14, C14	MEB, CMD, LGMD	Cit	Carss <i>et al.</i> , 2013
<i>DPM1</i>	Dolicol-fosfato manosiltransferasa 1	603503	CDG1E	CDG	ER	Kim <i>et al.</i> , 2000
<i>DPM2</i>	Dolicol-fosfato manosiltransferasa 2	603564	CDG1U	CDG	ER	Barone <i>et al.</i> , 2012
<i>DPM3</i>	Dolicol-fosfato manosiltransferasa 3	605951	MDDGB15, C15	CMD, LGMD	ER	Lefebvre <i>et al.</i> , 2009
<i>DOLK</i>	Dolicol quinasa	610746	CDG1M	CDG	ER	Kranz <i>et al.</i> , 2007
<i>TRAPPC11</i>	Complejo de tráfico de partículas proteicas, subunidad 11	614138	LGMDR18	LGMD	GC	Larson <i>et al.</i> , 2018
<i>GOSR2</i>	Complejo receptor de SNAP del Golgi, miembro 2	604027	N/A	CMD	GC	Larson <i>et al.</i> , 2018

Se indican las proteínas codificadas por los 20 genes asociados a DGPs, su número de registro en la base de datos OMIM, las variantes genéticas de distrofias musculares-distroglicanopatías (MDDG) correspondientes, las enfermedades asociadas según la nomenclatura médica tradicional y la localización intracelular de su producto proteico. Abreviaturas: WWS, síndrome de Walker-Warburg; MEB, enfermedad de músculo-ojo-cerebro; FCMD, distrofia muscular congénita de Fukuyama; LGMD, distrofia muscular de cinturas; CMD, distrofia muscular congénita (de severidad intermedia); CDG, trastorno congénito de glicosilación; SNAP, proteína soluble de fijación de factor sensible a N-etilmaleimida; Cit, citosol; Nuc, núcleo; ER, retículo endoplásmico; GC, aparato de Golgi; ECM, matriz extracelular; PM, membrana plasmática; N/A, MDDG aún no adscrita. Tabla elaborada a partir de la base de datos OMIM 2022, Bouchet-Séraphin *et al.*, 2015 y Nickolls y Bönnemann, 2018.



ones en el gen *POMT1*; MDDGC2 (OMIM 613158), en el gen *POMT2*; MDDGC3 (OMIM 613157), en el gen *POMGNT1*; MDDGC4 (OMIM 611588), en el gen *FKTN*; MDDGC5 (OMIM 607155), en el gen *FKRP*; MDDGC7 (OMIM 616052), en el gen *ISPD*; MDDGC8 (OMIM 618135), en el gen *POMGNT2*; MDDGC9 (OMIM 613818), en el gen *DAG1*; MDDGC12 (OMIM 616094), en el gen *POMK*; MDDGC14 (OMIM 615353), en el gen *GMPPB*; y MDDGC15 (OMIM 612937), en el gen *DPM3* (Tabla 1). Adicionalmente, cabe señalar que también se han identificado mutaciones en el gen *TRAPPC11* que provocan, además de hipoglicosilación del  $\alpha$ -DG y un aumento de los niveles de CK, la LGMD denominada LGMDR18 (OMIM 615356), que aún no ha sido adscrita como MDDG (Larson *et al.*, 2018) (Tabla 1).

Además, existen algunos genes involucrados en la ruta de glicosilación del  $\alpha$ -DG asociados a patologías conocidas en conjunto como trastornos congénitos de la glicosilación (CDGs). Estos constituyen una serie de trastornos autosómicos recesivos genéticamente heterogéneos causados por defectos enzimáticos en la síntesis y procesamiento de glicanos u oligosacáridos ligados a asparagina en glicoproteínas (Leroy, 2006). Los CDGs se clasifican según el gen responsable como: CDG1E (OMIM 608799), causados por mutaciones en el gen *DPM1*; CDG1U (OMIM 615042), en el gen *DPM2*; y CDG1M (OMIM 610768), en el gen *DOLK* (Tabla 1).

## GENES ASOCIADOS A DISTROGLICANOPATÍAS Y SU FUNCIÓN

Hasta la fecha se han identificado 20 genes asociados a DGPs cuyas mutaciones provocan hipoglicosilación del  $\alpha$ -DG, afectando a su función como receptor de ligandos de la ECM. Estos genes codifican, además del propio DG (gen *DAG1*), un conjunto de glicosiltransferasas conocidas o putativas y otras enzimas, en su mayoría residentes en el retículo endoplásmico o en el Golgi, que están directa o indirectamente implicadas en la adición de *O*-manosilglicanos al dominio de tipo mucina del  $\alpha$ -DG (Bozzi *et al.*, 2009; Endo, 2015, 2019; Ragni *et al.*, 2016; Nickolls y Bönnemann, 2018) y que ya se han citado en este trabajo. En la

actualidad se ha descrito la función que desempeñan todos estos genes (si bien en la mayoría de los casos el conocimiento es escaso) y a qué enfermedades concretas (variantes de DGPs) se hallan asociados (Tabla 1), aunque se sigue estudiando la posible implicación de nuevos genes y variantes génicas de los ya conocidos (Johnson *et al.*, 2018; Nickolls y Bönnemann, 2018).

Las DGPs se clasifican en primarias, secundarias o terciarias según su origen genético. Las DGPs primarias están causadas por mutaciones en el gen *DAG1*, que codifica el propio DG, y son las menos estudiadas, dado que se han detectado muy pocos casos hasta ahora (Hara *et al.*, 2011; Brancaccio, 2019). Las mutaciones en *DAG1* ocurren con baja frecuencia y se han identificado en familias consanguíneas, afectando al extremo N-terminal del  $\alpha$ -DG. Dichas mutaciones provocan alteraciones estructurales en el DG que comprometen su maduración y dificultan su interacción con las glicosiltransferasas, modificando su estado de glicosilación. También se han encontrado mutaciones que afectan a los extremos C-terminales del  $\alpha$ -DG y  $\beta$ -DG, alterando la estabilidad y la unión entre ambas subunidades del DG. Como consecuencia de estas mutaciones, las DGPs primarias originan una serie de síntomas y fenotipos que pueden variar desde distrofia muscular leve con hiperCKemia asintomática hasta LGMD o MEB (Bouchet-Séraphin *et al.*, 2015; Brancaccio, 2019) (Tabla 1).

Las DGPs secundarias, que son las más abundantes, están relacionadas con mutaciones en genes que codifican proteínas directamente implicadas en el proceso de *O*-glicosilación del  $\alpha$ -DG (Bouchet-Séraphin *et al.*, 2015), es decir, glicosiltransferasas de proteínas. Estos genes son: *POMT1* y *POMT2*, que codifican las proteínas que forman el heterocomplejo POMT1/2, el cual cataliza el primer paso de la glicosilación del  $\alpha$ -DG añadiendo una unidad de *O*-manosa a su dominio de tipo mucina; *POMGNT1*, responsable del primer paso de elongación de *O*-manosas para la síntesis de los núcleos estructurales M1 y M2 de *O*-manosilglicanos; los genes *POMGNT2*, *B3GALNT2*, *POMK*, *FKTN* y *FKRP*, responsables de la síntesis del núcleo estructural M3; y los que sintetizan la estructura denominada matriglicano sobre el núcleo M3:

*RXYLT*, *B4GAT1* y *LARGE1*. Mutaciones en alguno o varios de estos genes, que codifican glicosiltransferasas, causan DGPs de gravedad variable, desde el WWS hasta LGMDs en orden decreciente de severidad (Lommel *et al.*, 2010; Ragni *et al.*, 2016; Kanagawa y Toda, 2018; Nickolls y Bönnemann, 2018; Endo, 2019) (Tabla 1).

Finalmente, las DGPs terciarias se deben a mutaciones en los genes *ISPD*, *GMPPB*, *DPM1*, *DPM2*, *DPM3*, *DOLK*, *TRAPPC11* y *GOSR2*. Estos genes codifican enzimas responsables de la síntesis de sustratos utilizados en la glicosilación del  $\alpha$ -DG, transporte de solutos y partículas proteicas, fijación y recepción de vesículas, etc. Defectos en estas enzimas provocan DGPs que van desde el WWS hasta LGMDs (excepto la FCMD), y CDGs (Brancaccio, 2019) (Tabla 1).

## EL DISTROGLICANO EN EL CÁNCER

Durante la progresión del cáncer, el crecimiento normal de las células tumorales primarias se ve descontrolada mediante la modificación de las afinidades de unión de sus receptores en la membrana plasmática. En general, la proliferación e invasión desreguladas van acompañadas en dichas células de alteraciones drásticas en el patrón de expresión de moléculas activas en la interfaz entre la membrana basal de la ECM y la membrana plasmática celular (Sgambato y Brancaccio, 2005; Calogero *et al.*, 2006). En este contexto, se conoce que el DG actúa como un receptor crucial necesario para el desarrollo y mantenimiento de los tejidos epiteliales, musculares y neurales, entre muchos otros (Matsumura *et al.*, 1997; Durbeej *et al.*, 1998; Henry y Campbell, 1998; Bello *et al.*, 2015). La unión de la laminina al  $\alpha$ -DG regula la morfología celular mediante la reorganización del esqueleto de actina, modula la expresión génica específica de tejido y promueve la supervivencia y diferenciación celulares sobre la proliferación y migración. A medida que se produce la pérdida del DG, todas estas funciones se ven afectadas durante la progresión del tumor en una lista creciente de neoplasias humanas y líneas celulares derivadas de tumores (Matsumura *et al.*, 1997; Muschler *et al.*, 2002; Weir *et al.*, 2006; Beltrán-Valero de Bernabé *et al.*, 2009).

Se han detectado deficiencias en la expresión y, más frecuentemente, en la glicosilación del DG mediante el uso de anticuerpos que reconocen como epítomos estructuras específicas de carbohidratos O-manosilados en el  $\alpha$ -DG que forman parte del matriglicano. Dichos anticuerpos, como son IIH6 y VIA4-1, se han utilizado tanto en análisis de *Western blotting* como de inmunocito/histoquímica. Estas alteraciones se han detectado en una amplia variedad de tumores y líneas celulares, asociadas a la tumorigénesis, a la que contribuye la pérdida de adhesión de las células a la ECM (Moore y Winder, 2010; Montanaro y Martin, 2011). Adicionalmente, la subunidad  $\beta$  del DG es una proteína versátil que actúa como receptor para la interacción célula-ECM y como una plataforma multifuncional para la remodelación del citoesqueleto, la dinámica de adhesión celular, la transducción intracelular de señales y la modulación de la estructura y actividad nucleares (Moore y Winder, 2010; Vélez-Aguilera *et al.*, 2018). Alteraciones en estos procesos moduladores relacionados con el DG se están detectando en una variedad creciente de células tumorales humanas, especialmente en cánceres derivados de tejidos epiteliales.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El DG es una glicoproteína localizada en la membrana plasmática formando parte del DGC, que es esencial para la unión de determinadas proteínas de la ECM a la actina del citoesqueleto a través de la distrofina en células del músculo esquelético y tejidos no musculares. Actualmente se conocen un total de 20 genes implicados en la correcta expresión y glicosilación del DG cuyas mutaciones afectan a su función como receptor de ligandos de la ECM, provocando una serie de distrofias neuromusculares congénitas conocidas como DGPs. Entre estos genes se encuentra *DAG1*, que codifica el propio DG, y un conjunto de genes que codifican glicosiltransferasas conocidas o putativas así como otras enzimas, en su mayoría residentes en el retículo endoplásmico o en el Golgi, que están directa o indirectamente implicadas en la O-manosilglicosilación del dominio de tipo mucina del  $\alpha$ -DG. La dilucidación de la función que

desempeñan todos estos genes, que en la mayoría de los casos es poco conocida, y de las variantes concretas de DGPs a las que se hallan asociados, es esencial para mejorar la comprensión de su implicación en la ruta de glicosilación del DG y la importancia de su papel en cada tejido. También es importante el estudio de la posible implicación en esta ruta de nuevos genes y variantes génicas de los ya conocidos.

Adicionalmente, alteraciones en la expresión y/o glicosilación del DG se han descrito con frecuencia en una amplia variedad de distintos tipos de tumores humanos y líneas celulares derivadas de cáncer. Se ha detectado una correlación entre la hipoglicosilación del  $\alpha$ -DG y su pérdida de unión a laminina y, consecuentemente, del anclaje celular a la ECM del tejido en el que se origina el tumor. Asimismo, alteraciones en el papel del  $\beta$ -DG como molécula señalizadora y moduladora indirecta de la expresión génica se han relacionado con el contexto de la patogénesis del cáncer. Por tanto, las deficiencias en la expresión y/o glicosilación del DG se postulan como un hecho relevante que contribuye a la tumorigénesis y malignidad del cáncer, conduciendo probablemente a un aumento en el crecimiento y la proliferación celular, junto a la adquisición de propiedades de migración e invasividad, y derivando finalmente en un mal pronóstico y metástasis.

Por todo ello, se puede concluir que el estudio del DG y de genes y proteínas asociados a DGPs sigue siendo de suma importancia, no solo para la comprensión de las DGPs y el diseño de mejores tratamientos orientados a los pacientes que sufren estas distrofias neuromusculares, sino también para esclarecer el posible papel preventivo del DG sobre el desprendimiento celular de la ECM, la división celular descontrolada y la invasividad celular. Esto último debe proporcionar un marco de trabajo que permita identificar nuevos biomarcadores moleculares de diagnóstico y pronóstico del cáncer, así como nuevas dianas terapéuticas objeto de tratamientos más especializados.

## AGRADECIMIENTOS

La investigación de los autores está financiada por la Federación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) crowdfunding ref. PR320, por el Rotary Club Torrevieja donación ref. 1-19XPA, y por las ayudas de la Universidad de Alicante ref. VIGROB21-237, UADI-F21-77 y UAUSTI21-12 a JMN.

## Declaración de ausencia de conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses con el contenido de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

Akhavan A, et al. SEA domain proteolysis determines the functional composition of dystroglycan. *FASEB J*. 2008 Feb;22(2):612–621. doi: 10.1096/fj.07-8354com.

Alderton JM y Steinhardt RA. How calcium influx through calcium leak channels is responsible for the elevated levels of calcium-dependent proteolysis in dystrophic myotubes. *Trends Cardiovasc Med*. 2000 Aug;10(6):268–272. doi: 10.1016/s1050-1738(00)00075-x.

Barone R, et al. DPM2-CDG: A muscular dystrophy-dystroglycanopathy syndrome with severe epilepsy. *Ann Neurol*. 2012 Oct;72(4):550–558. doi: 10.1002/ana.23632.

Barresi R y Campbell KP. Dystroglycan: From biosynthesis to pathogenesis of human disease. *J Cell Sci*. 2006 Jan 15;119(2):199–207. doi: 10.1242/jcs.02814.

Bello V, et al. The dystroglycan: Nestled in an adhesive during embryonic development. *Dev Biol*. 2015 May 1;401(1):132–142. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.07.006.

Beltrán-Valero de Bernabé D, et al. Mutations in the *O*-mannosyltransferase gene *POMT1* give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet*. 2002 Nov;71(5):1033–1043. doi: 10.1086/342975.

Beltrán-Valero de Bernabé D, et al. Loss of  $\alpha$ -

- dystroglycan laminin binding in epithelium-derived cancers is caused by silencing of *LARGE*. *J Biol Chem*. 2009 Apr 24;284(17):11279–11284. doi: 10.1074/jbc.C900007200.
- Bertini E, et al. Congenital muscular dystrophies: A brief review. *Semin Pediatr Neurol*. 2011 Dec;18(4):277–288. doi: 10.1016/j.spen.2011.10.010.
- Bönnemann CG, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2014 Apr;24(4):289–311. doi: 10.1016/j.nmd.2013.12.011.
- Bouchet-Séraphin C, et al. Dystroglycanopathies: About numerous genes involved in glycosylation of one single glycoprotein. *J Neuromuscul Dis*. 2015;2(1):27–38. doi: 10.3233/JND-140047.
- Bozzi M, et al. Functional diversity of dystroglycan. *Matrix Biol*. 2009 May;28(4):179–187. doi: 10.1016/j.matbio.2009.03.003.
- Brancaccio A. A molecular overview of the primary dystroglycanopathies. *J Cell Mol Med*. 2019 May;23(5):3058–3062. doi: 10.1111/jcmm.14218.
- Brancaccio A, et al. Electron microscopic evidence for a mucin-like region in chick muscle  $\alpha$ -dystroglycan. *FEBS Lett*. 1995 Jul 10;368(1):139–142. doi: 10.1016/0014-5793(95)00628-m.
- Brancaccio A, et al. The N-terminal region of  $\alpha$ -dystroglycan is an autonomous globular domain. *Eur J Biochem*. 1997 May 15;246(1):166–172. doi: 10.1111/j.1432-1033.1997.00166.x.
- Brockington M, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (*FKRP*) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet*. 2001 Dec 1;10(25):2851–2859. doi: 10.1093/hmg/10.25.2851.
- Bushby K. Genetics and the muscular dystrophies. *Dev Med Child Neurol*. 2000 Nov;42(11):780–784. doi: 10.1017/S0012162200001444.
- Buysse K, et al. Missense mutations in  $\beta$ -1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 1 (*B3GNT1*) cause Walker–Warburg syndrome. *Hum Mol Genet*. 2013 May 1;22(9):1746–1754. doi: 10.1093/hmg/ddto21.
- Calogero A, et al. Altered expression of  $\alpha$ -dystroglycan subunit in human gliomas. *Cancer Biol Ther*. 2006 Apr;5(4):441–448. doi: 10.4161/cbt.5.4.2546.
- Campbell KP. Three muscular dystrophies: Loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell*. 1995 Mar 10;80(5):675–679. doi: 10.1016/0092-8674(95)90344-5.
- Cars J, et al. Mutations in GDP-mannose pyrophosphorylase B cause congenital and limb-girdle muscular dystrophies associated with hypoglycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan. *Am J Hum Genet*. 2013 Jul 11;93(1):29–41. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.009.
- Chiba A, et al. Structures of sialylated O-linked oligosaccharides of bovine peripheral nerve  $\alpha$ -dystroglycan: The role of a novel O-mannosyl-type oligosaccharide in the binding of  $\alpha$ -dystroglycan with laminin. *J Biol Chem*. 1997 Jan 24;272(4):2156–2162. doi: 10.1074/jbc.272.4.2156.
- Clements R, et al. Dystroglycan maintains inner limiting membrane integrity to coordinate retinal development. *J Neurosci*. 2017 Aug 30;37(35):8559–8574. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0946-17.2017.
- Cohn RD. Dystroglycan: Important player in skeletal muscle and beyond. *Neuromuscul Disord*. 2005 Mar;15(3):207–217. doi: 10.1016/j.nmd.2004.11.005.
- Cohn RD y Campbell KP. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve*. 2000 Oct;23(10):1456–1471. doi: 10.1002/1097-4598(200010)23:10<1456::aid-mus2>3.0.co;2-t.
- Cohn RD, et al. Disruption of *DAG1* in differentiated skeletal muscle reveals a role for dystroglycan in muscle regeneration. *Cell*. 2002 Sep 6;110(5):639–648. doi: 10.1016/S0092-8674(02)00907-8.
- Cotarelo R, et al. Two new patients bearing mutations in the *fukutin* gene confirm the relevance of this gene in Walker–Warburg syndrome. *Clin Genet*. 2008 Feb;73(2):139–145. doi: 10.1111/j.1399-0004.2007.00936.x.
- Di Costanzo S, et al. *POMK* mutations disrupt muscle

- development leading to a spectrum of neuromuscular presentations. *Hum Mol Genet.* 2014 Nov 1;23(21):5781–5792. doi: 10.1093/hmg/ddu296.
- Dobson CM, et al. *O*-Mannosylation and human disease. *Cell Mol Life Sci.* 2013 Aug;70(16):2849–2857. doi: 10.1007/s00018-012-1193-0.
- Durbeej M. Laminins. *Cell Tissue Res.* 2010 Jan;339(1):259–268. doi: 10.1007/s00441-009-0838-2.
- Durbeej M y Campbell KP. Biochemical characterization of the epithelial dystroglycan complex. *J Biol Chem.* 1999 Sep 10;274(37):26609–26616. doi: 10.1074/jbc.274.37.26609.
- Durbeej M y Ekblom P. Dystroglycan and laminins: Glycoconjugates involved in branching epithelial morphogenesis. *Exp Lung Res.* 1997 Mar-Apr;23(2):109–118. doi: 10.3109/01902149709074024.
- Durbeej M, et al. Distribution of dystroglycan in normal adult mouse tissues. *J Histochem Cytochem.* 1998 Apr;46(4):449–457. doi: 10.1177/002215549804600404.
- Durbeej M, et al. Non-muscle  $\alpha$ -dystroglycan is involved in epithelial development. *J Cell Biol.* (1995) Jul;130(1):79–91. doi: 10.1083/jcb.130.1.79.
- Durbeej M, et al. Dystroglycan binding to laminin  $\alpha$ 1LG4 module influences epithelial morphogenesis of salivary gland and lung in vitro. *Differentiation.* 2001 Dec;69(2–3):121–134. doi: 10.1046/j.1432-0436.2001.690206.x.
- Endo T. Glycobiology of  $\alpha$ -dystroglycan and muscular dystrophy. *J Biochem.* 2015 Jan;157(1):1–12. doi: 10.1093/jb/mvu066.
- Endo T. Mammalian *O*-mannosyl glycans: Biochemistry and glycopathology. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2019;95(1):39–51. doi: 10.2183/pjab.95.004.
- Ervasti JM y Campbell KP. Membrane organization of the dystrophin-glycoprotein complex. *Cell.* 1991 Sep 20;66(6):1121–1131. doi: 10.1016/0092-8674(91)90035-w.
- Ervasti JM, y Campbell KP. A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin. *J Cell Biol.* 1993 Aug;122(4):809–823. doi: 10.1083/jcb.122.4.809.
- Ervasti JM y Sonnemann KJ. Biology of the striated muscle dystrophin-glycoprotein complex. *Int Rev Cytol.* 2008;265:191–225. doi: 10.1016/S0074-7696(07)65005-0.
- Fukuyama Y, et al. Congenital progressive muscular dystrophy of the fukuyama type — clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev.* 1981;3(1):1–29. doi: 10.1016/s0387-7604(81)80002-2.
- Gawor M y Prószyński TJ. The molecular cross talk of the dystrophin-glycoprotein complex. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1412(1):62–72. doi: 10.1111/NYAS.13500.
- Godfrey C, et al. Refining genotype-phenotype correlations in muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan. *Brain.* 2007 Oct;130(10):2725–2735. doi: 10.1093/brain/awm212.
- Godfrey C, et al. Dystroglycanopathies: Coming into focus. *Curr Opin Genet Dev.* 2011 Jun;21(3):278–285. doi: 10.1016/j.gde.2011.02.001.
- Halmó SM, et al. Protein *O*-linked mannosyl  $\beta$ -1,4-N-acetylglucosaminyltransferase 2 (POMGNT2) is a gatekeeper enzyme for functional glycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan. *J Biol Chem.* 2017 Feb 10;292(6):2101–2109. doi: 10.1074/jbc.M116.764712.
- Hara Y, et al. A Dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy. *N Engl J Med.* 2011 Mar 10;364(10):939–946. doi: 10.1056/nejmoa1006939.
- Henry MD y Campbell KP. A role for dystroglycan in basement membrane assembly. *Cell.* 1998 Dec 11;95(6):859–870. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81708-0.
- Holt KH, et al. Biosynthesis of dystroglycan: Processing of a precursor propeptide. *FEBS Lett.* 2000 Feb 18;468(1):79–83. doi: 10.1016/s0014-5793(00)01195-9.
- Huang X, et al. Structure of a WW domain containing fragment of dystrophin in complex with  $\beta$ -dystroglycan. *Nat Struct Biol.* 2000 Aug;7(8):634–638. doi: 10.1038/77923.
- Ibraghimov-Beskrovnaia O, et al. Primary structure

- of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to the extracellular matrix. *Nature*. 1992 Feb 20;355(6362):696–702. doi: 10.1038/355696a0.
- Ibraghimov-beskrovnaya O, et al. Human dystroglycan: Skeletal muscle cDNA, genomic structure, origin of tissue specific isoforms and chromosomal localization. *Hum Mol Genet*. 1993 Oct;2(10):1651–1657. doi: 10.1093/hmg/2.10.1651.
- Inamori K, et al. N-acetylglucosaminyltransferase IX acts on the GlcNAc $\beta$ 1,2-Man $\alpha$ 1-Ser/Thr moiety, forming a 2,6-branched structure in brain O-mannosyl glycan. *J Biol Chem*. 2004 Jan 23;279(4):2337–2340. doi: 10.1074/jbc.C300480200.
- Inamori K, et al. Endogenous glucuronyltransferase activity of LARGE or LARGE2 required for functional modification of  $\alpha$ -dystroglycan in cells and tissues. *J Biol Chem*. 2014 Oct 10;289(41):28138–28148. doi: 10.1074/jbc.M114.597831.
- Inamori K, et al. Dystroglycan function requires xylosyl- and glucuronyltransferase activities of LARGE. *Science*. 2012 Jan 6;335:93–96. doi: 10.1126/science.1214115.
- Ishigaki K, et al. National registry of patients with Fukuyama congenital muscular dystrophy in Japan. *Neuromuscul Disord*. 2018 Oct;28(10):885–893. doi: 10.1016/j.nmd.2018.08.001.
- Jacobson C, et al.  $\alpha$ -Dystroglycan functions in acetylcholine receptor aggregation but is not a coreceptor for agrin-MuSK signaling. *J Neurosci*. 1998 Aug 15;18(16):6340–6348. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-16-06340.1998.
- Jayasinha V, et al. Inhibition of dystroglycan cleavage causes muscular dystrophy in transgenic mice. *Neuromuscul Disord*. 2003 Jun;13(5):365–375. doi: 10.1016/s0960-8966(03)00040-3.
- Johnson K, et al. Detection of variants in dystroglycanopathy-associated genes through the application of targeted whole-exome sequencing analysis to a large cohort of patients with unexplained limb-girdle muscle weakness. *Skelet Muscle*. 2018 Jul 30;8(1):1–12. doi: 10.1186/s13395-018-0170-1.
- Jung D, et al. Identification and characterization of the dystrophin anchoring site on  $\beta$ -dystroglycan. *J Biol Chem*. 1995 Nov 10;270(45):27305–27310. doi: 10.1074/jbc.270.45.27305.
- Kanagawa M, et al. Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Rep*. 2016 Mar 8;14(9):2209–2223. doi: 10.1016/j.celrep.2016.02.017.
- Kanagawa M y Toda T. Muscular dystrophy with ribitol-phosphate deficiency: A novel post-translational mechanism in dystroglycanopathy. *J Neuromuscul Dis*. 2017;4(4):259–267. doi: 10.3233/JND-170255.
- Kanagawa M y Toda T. Ribitol-phosphate—a newly identified posttranslational glycosylation unit in mammals: Structure, modification enzymes and relationship to human diseases. *J Biochem*. 2018 May 1;163(5):359–369. doi: 10.1093/jb/mvy020.
- Kim S, et al. Dolichol phosphate mannose synthase (*DPM1*) mutations define congenital disorder of glycosylation 1e (CDG-1e). *J Clin Invest*. 2000 Jan;105(2):191–198. doi: 10.1172/JCI7302.
- Kobayashi K, et al. Deep-intronic variant of *fukutin* is the most prevalent point mutation of Fukuyama congenital muscular dystrophy in Japan. *J Hum Genet*. 2017 Nov;62(11):945–948. doi: 10.1038/jhgh.2017.71.
- Kobayashi K, et al. An ancient retrotransposal insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature*. 1998 Jul 23;394(6691):388–392. doi: 10.1038/28653.
- Kranz C, et al. A defect in dolichol phosphate biosynthesis causes a new inherited disorder with death in early infancy. *Am J Hum Genet*. 2007 Mar;80(3):433–440. doi: 10.1086/512130.
- Langenbach KJ y Rando TA. Inhibition of dystroglycan binding to laminin disrupts the PI3K/AKT pathway and survival signaling in muscle cells. *Muscle Nerve*. 2002 Nov;26(5):644–653. doi: 10.1002/mus.10258.
- Larson AA, et al. *TRAPPC11* and *GOSR2* mutations associate with hypoglycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan and muscular dystrophy. *Skelet Muscle*. 2018 May 31;8(1):1–10. doi: 10.1186/s13395-018-0163-0.
- Lefebvre DJ, et al. Deficiency of Dol-P-Man synthase

- subunit DPM<sub>3</sub> bridges the congenital disorders of glycosylation with the dystroglycanopathies. *Am J Hum Genet.* 2009 Jul;85(1):76–86. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.06.006.
- Leroy JG. Congenital disorders of *N*-glycosylation including diseases associated with *O*- as well as *N*-glycosylation defects. *Pediatr Res.* 2006 Dec;60(6):643–656. doi: 10.1203/01.pdr.0000246802.57692.ea.
- Lommel M, et al. Correlation of enzyme activity and clinical phenotype in POMT<sub>1</sub>-associated dystroglycanopathies. *Neurology.* 2010 Jan 12;74(2):157–164. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c919d6.
- Longman C, et al. Mutations in the human *LARGE* gene cause MDC1D, a novel form of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan. *Hum Mol Genet.* 2003 Nov 1;12(21):2853–2861. doi: 10.1093/hmg/ddg307.
- Maeda Y, et al. Human dolichol-phosphate-mannose synthase consists of three subunits, DPM<sub>1</sub>, DPM<sub>2</sub> and DPM<sub>3</sub>. *EMBO J.* 2000 Jun 1;19(11):2475–2482. doi: 10.1093/emboj/19.11.2475.
- Manya H, et al. Demonstration of mammalian protein *O*-mannosyltransferase activity: Coexpression of POMT<sub>1</sub> and POMT<sub>2</sub> required for enzymatic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jan 13;101(2):500–505. doi: 10.1073/pnas.0307228101.
- Manya H, et al. The muscular dystrophy gene *TMEM5* encodes a ribitol  $\beta$ <sub>1,4</sub>-xylosyltransferase required for the functional glycosylation of dystroglycan. *J Biol Chem.* 2016 Nov 18;291(47):24618–24627. doi: 10.1074/jbc.M116.751917.
- Manzini MC, et al. Exome sequencing and functional validation in zebrafish identify *GTDC2* mutations as a cause of Walker-Warburg syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012 Sep 7;91(3):541–547. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.07.009.
- Martin PT. Dystroglycan glycosylation and its role in matrix binding in skeletal muscle. *Glycobiology.* 2003 Aug;13(8):55–66. doi: 10.1093/glycob/cwg076.
- Martin PT. Congenital muscular dystrophies involving the *O*-mannose pathway. *Curr Mol Med.* 2007 Jun;7(4):417–425. doi: 10.2174/156652407780831601.
- Matsumura K, et al. A role of dystroglycan in schwannoma cell adhesion to laminin. *J Biol Chem.* 1997 May 23;272(21):13904–13910. doi: 10.1074/jbc.272.21.13904.
- Mendell JR, et al. The congenital muscular dystrophies: Recent advances and molecular insights. *Pediatr Dev Pathol.* 2006 Nov-Dec;9(6):427–443. doi: 10.2350/06-07-0127.1.
- Mercuri E, et al. Congenital muscular dystrophies with defective glycosylation of dystroglycan: A population study. *Neurology.* 2009 May 26;72(21):1802–1809. doi: 10.1212/01.wnl.0000346518.68110.60.
- Mercuri E y Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. *Ann Neurol.* 2012 Jul;72(1):9–17. doi: 10.1002/ana.23548.
- Montanaro F, et al. Laminin and  $\alpha$ -dystroglycan mediate acetylcholine receptor aggregation via a MuSK-independent pathway. *J Neurosci.* 1998 Feb 15;18(4):1250–1260. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-04-01250.1998.
- Montanaro F y Martin PT. Defective glycosylation of dystroglycan in muscular dystrophy and cancer. *Prot Rev.* 2011 Sep;13:119–143. doi: 10.1007/978-1-4419-6382-6\_6.
- Moore CJ y Winder SJ. Dystroglycan versatility in cell adhesion: A tale of multiple motifs. *Cell Commun Signal.* 2010 Feb 17;8:3–15. doi: 10.1186/1478-811X-8-3.
- Moore SA, et al. Deletion of brain dystroglycan recapitulates aspects of congenital muscular dystrophy. *Nature.* 2002 Jul 25;418(6896):422–425. doi: 10.1038/nature00838.
- Muntoni F y Voit T. The congenital muscular dystrophies in 2004: A century of exciting progress. *Neuromuscul Disord.* 2004 Oct;14(10):635–649. doi: 10.1016/j.nmd.2004.06.009.
- Muschler J, et al. A role for dystroglycan in epithelial polarization: Loss of function in breast tumor cells. *Cancer Res.* 2002 Dec 1;62(23):7102–7109.

- Nickolls AR y Bönnemann CG. The roles of dystroglycan in the nervous system: Insights from animal models of muscular dystrophy. *Dis Model Mech*. 2018 Dec 19;11(12):dmm035931. doi: 10.1242/dmm.035931.
- Oppizzi ML, et al. Nuclear translocation of  $\beta$ -dystroglycan reveals a distinctive trafficking pattern of autoproteolyzed mucins. *Traffic*. 2008 Dec;9(12):2063–2072. doi: 10.1111/j.1600-0854.2008.00822.x.
- Parsons MJ, et al. Zebrafish mutants identify an essential role for laminins in notochord formation. *Development*. 2002 Jul;129(13):3137–3146. doi: 10.1242/dev.129.13.3137
- Petrof BJ, et al. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Apr 15;90(8):3710–3714. doi: 10.1073/pnas.90.8.3710.
- Panin VM y Wells L. Protein O-mannosylation in metazoan organisms. *Curr Protoc Protein Sci*. 2014 Feb 3;75(1):12.12. 11-12.12. 29. doi: 10.1002/0471140864.ps1212575.
- Praissman JL, et al. B<sub>4</sub>GAT<sub>1</sub> is the priming enzyme for the LARGE-dependent functional glycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan. *eLife*. 2014 Oct 3;3:e03943. doi: 10.7554/eLife.03943.
- Praissman JL, et al. The functional O-mannose glycan on  $\alpha$ -dystroglycan contains a phospho-ribitol primed for matriglycan addition. *eLife*. 2016 Apr 29;5:e14473. doi: 10.7554/eLife.14473.
- Ragni E, et al. Protein O-mannosylation is crucial for human mesenchymal stem cells fate. *Cell Mol Life Sci*. 2016 Jan;73(2):445–458. doi: 10.1007/s00018-015-2007-y.
- Reed U. Congenital muscular dystrophy. Part I: A review of phenotypical and diagnostic aspects. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2009 Mar;67(1):144–168. doi: 10.1590/s0004-282x2009000100038.
- Saito F, et al. Unique Role of dystroglycan in peripheral nerve myelination, nodal structure, and sodium channel stabilization. *Neuron*. 2003 Jun 5;38(5):747–758. doi: 10.1016/s0896-6273(03)00301-5.
- Samwald M. Dystroglycan in the nervous system. *Nature Precedings*. 2007 Jun 23;1–17. doi:10.1038/npre.2007.196.1.
- Sato S, et al. Pikachurin, a dystroglycan ligand, is essential for photoreceptor ribbon synapse formation. *Nat Neurosci*. 2008 Aug;11(8):923–931. doi: 10.1038/nn.2160.
- Schessl J, et al. Congenital muscular dystrophies and the extracellular matrix. *Semin Pediatr Neurol*. 2006 Jun;13(2):80–89. doi: 10.1016/j.spen.2006.06.003.
- Sgambato A y Brancaccio A. The dystroglycan complex: From biology to cancer. *J Cell Physiol*. 2005 Nov;205(2):163–169. doi: 10.1002/jcp.20411.
- Sheikh MO, et al. Recent advancements in understanding mammalian O-mannosylation. *Glycobiology*. 2017 Sep 1;27(9):806–819. doi: 10.1093/glycob/cwx062.
- Smalheiser NR y Schwartz NB. Cranin: A laminin-binding protein of cell membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987 Sep;84(18):6457–6461. doi: 10.1073/pnas.84.18.6457.
- Spence HJ, et al. Dystroglycan, a scaffold for the ERK-MAP kinase cascade. *EMBO Rep*. 2004 May;5(5):484–489. doi: 10.1038/sj.embor.7400140.
- Stevens E, et al. Mutations in B<sub>3</sub>GALNT<sub>2</sub> cause congenital muscular dystrophy and hypoglycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan. *Am J Hum Genet*. 2013 Mar 7;92(3):354–365. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.01.016.
- Vélez-Aguilera G, et al. Control of nuclear  $\beta$ -dystroglycan content is crucial for the maintenance of nuclear envelope integrity and function. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2018 Feb;1865(2):406–420. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.11.013
- Vester-Christensen MB, et al. Mining the O-mannose glycoproteome reveals cadherins as major O-mannosylated glycoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Dec 24;110(52):21018–21023. doi: 10.1073/pnas.1313446110.
- Vuillaumier-Barrot S, et al. Identification of mutations in *TMEM5* and *ISPD* as a cause of severe cobblestone lissencephaly. *Am J Hum Genet*. 2012 Dec 7;91(6):1135–1143. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.10.009.



Weir ML, et al. Dystroglycan loss disrupts polarity and  $\beta$ -casein induction in mammary epithelial cells by perturbing laminin anchoring. *J Cell Sci.* 2006 Oct 1;119(19):4047–4058. doi: 10.1242/jcs.03103.

Wells L. The *O*-mannosylation pathway: Glycosyltransferases and proteins implicated in congenital muscular dystrophy. *J Biol Chem.* 2013 Mar 8;288(10):6930–6935. doi: 10.1074/jbc.R112.438978.

Willer T, et al. The glucuronyltransferase B<sub>4</sub>GAT<sub>1</sub> is required for initiation of LARGE-mediated  $\alpha$ -dystroglycan functional glycosylation. *eLife.* 2014 Oct 3;3:e03941. doi: 10.7554/eLife.03941.

Willer T, et al. *ISPD* loss-of-function mutations disrupt dystroglycan *O*-mannosylation and cause Walker-Warburg syndrome. *Nat Genet.* 2012 May;44(5):575–580. doi: 10.1038/ng.2252.

Williamson RA, et al. Dystroglycan is essential for early embryonic development: Disruption of Reichert's membrane in *Dag1*-null mice. *Hum Mol Genet.* 1997 Jun;6(6):831–841. doi: 10.1093/hmg/6.6.831.

Winder SJ. The complexities of dystroglycan. *Trends Biochem Sci.* 2001 Feb;26(2):118–124. doi: 10.1016/S0968-0004(00)01731-x.

Yang AC, et al. Congenital disorder of glycosylation due to *DPM1* mutations presenting with dystroglycanopathy-type congenital muscular dystrophy. *Mol Genet Metab.* 2013 Nov;110(3):345–351. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.06.016.

Yoshida A, et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorder caused by mutations in a glycosyltransferase, *POMGnT1*. *Dev Cell.* 2001 Nov;1(5):717–724. doi: 10.1016/S1534-5807(01)00070-3.

Yoshida-Moriguchi T y Campbell KP. Matriglycan: A novel polysaccharide that links dystroglycan to the basement membrane. *Glycobiology.* 2015 Jul;25(7):702–713. doi: 10.1093/glycob/cwv021.

Yoshida-Moriguchi T, et al. *SGK196* is a glycosylation-specific *O*-mannose kinase required for dystroglycan function. *Science.* 2013 Aug 23;341(6148):896–899. doi: 10.1126/science.1239951.

Recibido: 22 agosto 2022

Aceptado: 30 noviembre 2022

Publicado online: 15 diciembre 2022

## ABSTRACT

### Dystroglycan and dystroglycanopathies

Dystroglycan (DG) is a constituent protein of the dystrophin-glycoprotein complex that is expressed in a wide variety of mammalian tissues and composed of two polypeptides that remain non-covalently associated at the plasma membrane:  $\alpha$ -DG, which is extracellular and heavily *O*-mannosyl glycosylated, and  $\beta$ -DG, an integral transmembrane subunit. DG is involved in epithelialization, myogenesis and neurogenesis during development, as well as in the maintenance of tissue integrity and function in the adult. In this context,  $\alpha$ -DG provides a fundamental, *O*-glycosylation-dependent link for cells to the extracellular matrix, whereas  $\beta$ -DG contacts the cytoskeleton via dystrophin and additionally participates in a variety of pathways transmitting extracellular signals to the nucleus.

Deficiencies in the glycosylation of  $\alpha$ -DG are causative of a set of recessive, neuromuscular congenital dystrophies termed dystroglycanopathies (DGPs). In this process the protein products of 20 genes, collectively dubbed DGP-associated genes, directly or indirectly participate sequentially along a complex, branched biosynthetic pathway. Additionally, increasing evidence exists of a pivotal role of DG in the modulation of cellular proliferation and the prevention of abnormal cell migration and invasiveness. Alterations in  $\alpha$ - and  $\beta$ -DG expression and/or  $\alpha$ -DG glycosylation, as well as in the expression or activity of DGP-associated proteins, may lead to the origin and progression of human tumors, by molecular and cellular mechanisms that are beginning to be unraveled.

**KEYWORDS:** *dystroglycan, dystroglycanopathies, congenital neuromuscular dystrophies, O-mannosyl glycosylation, glycosyl transferases*