

S-Transferrin proteoformer (SKA02374), Lund

Bakgrund

Transferrin (TF) är, liksom majoriteten av andra serumproteiner, ett glykoprotein. Transferrinmolekylen innehåller två N-bundna glykokonjugat som i denna analys används som markörer för påverkan av glykosyleringen, Fig. 1.

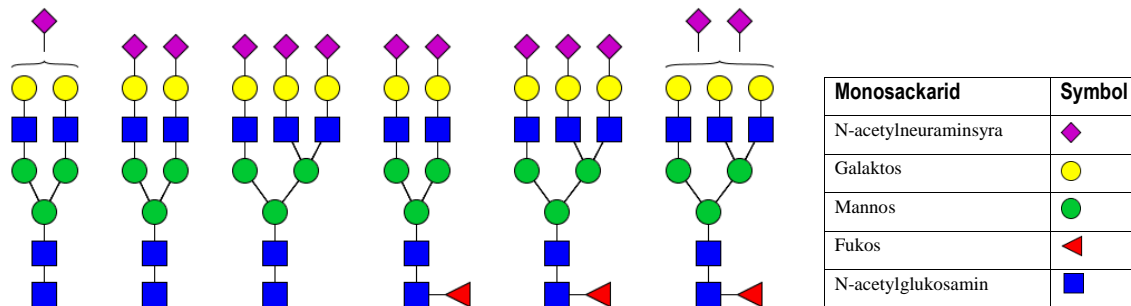


Fig. 1. De vanligaste förekommande glykokonjugaten på transferrin.

Glykokonjugaten på glykoproteiner kan vara bundna till proteinet på olika sätt. Denna analys berör avvikelser i N-bunden glykosylering, d.v.s. när glykokonjugat är bundna till proteinet via kvävet i asparagin. Proteiner destinerade att bli N-glykosylerade blir det när de har translaterats in i ER-lumen. Väl där förs ett prefabricerat glykokonjugat över från dolikolpyrofosfat till asparagin (sekvensen Asn-X-Ser/Thr där X inte får vara Pro, krävs). Glykokonjugatet modifieras senare i ER och Golgi-apparaten av glykosidaser och glykosyltransferaser.

I dag är drygt femtio defekter kända som orsakar avvikande N-glykosylering. De tillsammans med andra glykosyleringsdefekter har samlats under benämningen Congenital Disorders of Glycosylation (CDG). Olika CDG-typer som påverkar N-glykosyleringen får olika konsekvenser på glykosyleringen av TF. CDG-typer som påverkar syntesen av det prefabricerade glykokonjugatet (typ I) leder generellt till brist på hela glykokonjugat vilket i sin tur leder till en ökad andel av TF som helt saknar ett eller två glykokonjugat. CDG-typer som direkt eller indirekt påverkar senare steg i glykosyleringen (typ II) leder till trunkerade eller andra avvikande typer av glykokonjugat.

Vissa former av svår leversjukdom, galaktosemi samt ärftlig fruktosintolerans kan ge förhöjda värden på kvoten monoglykosylerad TF/diglykosylerad TF (1,2). Vid analys utförd på barn yngre än 6 veckors ålder kan resultatet bli såväl falskt patologiskt som falskt normalt för CDG. Vid positivt svar eller fortsatt misstanke om CDG trots negativt svar skall därför omtestning ske efter minst 1 mån, dock tidigast vid 3 månaders ålder (3). Vid hög alkoholkonsumtion reduceras andelen fullt glykosylerade transferrinmolekyler (CDT = Carbohydrate Deficient Transferrin) och en eller båda av de N-linkade glykokonjugaten saknas helt (4,5). Normalt analyseras prover med denna frågeställning med immunokemiska metoder, kapillärelektrofores eller HPLC. Transferrinmönstret för vissa subtyper av CDG liknar det som ses vid hög

Metodbeskrivning

S-Transferrin proteoformer (SKA02374)_ LundGäller för
Klinisk kemi

LU

alkoholkonsumtion. Kvoten monoglykosylerad TF/diglykosylerad TF kan vara väl så hög som hos CDG-patienter men den är oftast det inte i kombination med hög kvot för aglykosylerad TF/diglykosylerad TF. Vid ålder över 15 tillsammans med positivt CDG typ I-svar bör PEth analyseras för att utesluta hög alkoholkonsumtion. Omvänt bör utredning för CDG initieras om upprepade positiva CDT-resultat erhålls tillsammans med negativa PEth-resultat. För ytterligare information om CDT se [metodbeskrivning C-5175 S-CDT, Lund](#).

Analysprincip

Serum späds med PBS. Provet injiceras i analysystemet och TF anrikas via en polyklonal immunoaffinitetskolonn i ett HPLC-system. Den för TF anrikade fraktionen elueras från affinitetskolonnen med lågt pH och förs över till en analyskolonn, en kort C4-kolonn. Analyskolonnen separerar TF från salter samt eventuella ospecifika proteiner. Fraktionen innehållande TF leds in i masspektrometern för analys. För CDG typ I studeras främst kvoten av monoglykosylerad TF/diglykosylerad TF och aglykosylerad TF/diglykosylerad TF. För CDG typ II ses trunckerade kolhydratkedjor.

Referensintervall

Prover med < 10% monoglykosylerad TF/diglykosylerad TF och < 5% aglykosylerad TF /diglykosylerad TF anses vara negativa för CDG typ I.

CDG typ II ger ett mer komplext glykosyleringsmönster med trunckerade kolhydratkedjor som har ovanliga masstal och dessa ses normalt inte.

Analysen besvaras med en läkarbedömning.

Kontakt tas med Dr Erik Eklund, Barnkliniken i Lund för diskussion.

Metodkaraktistika**Interferenser och felkällor**

Utöver de felkällor beskrivna i avsnittet "Bakgrund" ovan finns även följande kända interferenser och felkällor:

- Genetiska varianter av transferrin kan försvåra tolkningen av masspektret.
- Hög fukosylering ger ökning av specifika toppar (6).

Mätområde

2-100%.

Detektionsgräns

Nedre detektionsgräns är inte relevant eftersom mätområdet utgörs av en kvot och den nedre detektionsgränsen är beroende av provets totala transferrinhalten.

Metodbeskrivning

S-Transferrin proteoformer (SKA02374)_ LundGäller för
Klinisk kemi

LU

Mätosäkerhet

Hämtat från Flexlab/QM 2022-01-01 – 2022-12-31

Nivå (%)	Imprecision (CV%)
7	10
16	6

Spårbarhet

Kalibrator saknas.

Övrig information

Vid beställning av S-CDT på barn <11 år avbeställs analysen och ersätts av S-Transferrin proteoformer.

Referenser

1. Jeppsson JO, Kristensson H, Fimiani C. Carbohydrate-deficient transferrin quantified by HPLC to determine heavy consumption of alcohol. Clin Chem [Internet]. 1993;39:2115–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8403395>
2. Helander a, Eriksson G, Stibler H, Jeppsson JO. Interference of transferrin isoform types with carbohydrate-deficient transferrin quantification in the identification of alcohol abuse. Clin Chem [Internet]. 2001;47:1225–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427453>
3. Thiel C, Meßner-Schmitt D, Hoffmann GF, Körner C. Screening for congenital disorders of glycosylation in the first weeks of life. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2013 [cited 2014 Feb 10];36:887–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22991164>
4. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. Clin Chem [Internet]. 2001;47:13–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148172>
5. Bjerre B, Borg S, Nord B, Helander A, Jeppsson J, Mas U. CDT värdefull markör för överkonsumtion av alkohol Riktlinjer för dess användning vid körkortsprövning. Läkartidningen [Internet]. 2001;98:677–83. Available from <https://lakartidningen.se/wp-content/uploads/OldPdfFiles/2001/22422.pdf>

Metodbeskrivning

S-Transferrin proteoformer (SKA02374)_ Lund

Gäller för
Klinisk kemi

LU

-
6. Landberg E, Åström E, Kågedal B, Pålsson P. Disialo-trisialo bridging of transferrin is due to increased branching and fucosylation of the carbohydrate moiety. Clin Chim Acta [Internet]. Elsevier B.V.; 2012 [cited 2014 Feb 10];414:58–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22902807>
 7. Bengtson P, Ng B, Jaeken J, Matthijs G, Freeze HH, Eklund EA. Serum transferrin carrying the xeno-tetrasaccharide NeuAc-Gal-GlcNAc2 is a biomarker of ALG1-CDG. J Inher Metab Dis. 2016 Jan; 39(1): 107–114. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822552>