

<https://doi.org/10.21518/ms2026-069>

Обзорная статья / Review article

GM1-ганглиозидоз: современный взгляд на этиопатогенез, гетерогенность фенотипа и инновационные терапевтические стратегии

Р.Г. Гамирова, <https://orcid.org/0000-0002-8582-592X>, r-gamirov@mail.ruА.А. Гришагина[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6338-1494>, arinaleznina@gmail.com

Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Резюме

GM1-ганглиозидоз – это редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, связанное с мутацией в гене *GLB1*. Недостаточная активность фермента β-галактозидазы ведет к избыточному накоплению GM1-ганглиозида преимущественно в клетках центральной нервной системы, а также внутренних органов, обуславливая прогрессирующую нейродегенерацию и висцеральные симптомы. Клиническая картина может значительно варьировать и включает неврологические нарушения, эпилепсию, скелетные аномалии, дисморфию лица, патологию внутренних органов и офтальмологические симптомы. Полиморфизм клинической картины, различный возраст манифестации и степень вовлеченности нервной системы и систем органов в патологический процесс обусловлены разной степенью остаточной активности фермента. В связи с этим выделяют три типа GM1-ганглиозидоза: инфантильный, ювенильный и поздний. В статье обсуждаются современные данные об этиологии, биохимических нарушениях и патогенезе, клинических проявлениях, диагностике GM1-ганглиозидоза, а также новые возможные подходы к терапии пациентов с этим заболеванием с использованием животных моделей. Эффективного лечения GM1-ганглиозидоза на сегодняшний день не существует. Однако такие подходы, как фермент-заместительная терапия, субстрат-редуцирующая терапия, терапия шаперонами, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и генная терапия с использованием аденоассоциированных вирусных векторов, рассматриваются как наиболее перспективные методы лечения, некоторые из которых в настоящее время уже находятся на стадии клинических исследований.

Ключевые слова: лизосомные болезни накопления, GM1-ганглиозидоз, GM1-ганглиозид, β-галактозидаза, фермент-заместительная терапия, генная терапия

Благодарности. Работа выполнена за счет гранта, предоставленного Академией наук Республики Татарстан образовательным организациям высшего образования, научным и иным организациям на поддержку планов развития кадрового потенциала в части стимулирования их научных и научно-педагогических работников к защите докторских диссертаций и выполнению научно-исследовательских работ (соглашение от 22.12.2025 №12/2025-ПД-КФУ).

Для цитирования: Гамирова РГ, Гришагина АА. GM1-ганглиозидоз: современный взгляд на этиопатогенез, гетерогенность фенотипа и инновационные терапевтические стратегии. *Медицинский совет.* 2026;20(3):130–136. <https://doi.org/10.21518/ms2026-069>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

GM1 gangliosidosis: A modern view of its etiopathogenesis, phenotypic heterogeneity, and innovative therapeutic strategies

Rimma G. Gamirova, <https://orcid.org/0000-0002-8582-592X>, r-gamirov@mail.ruArina A. Grishagina[✉], <https://orcid.org/0000-0001-6338-1494>, arinaleznina@gmail.com

Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia

Abstract

GM1 gangliosidosis is a rare autosomal recessive hereditary disorder caused by mutations in the *GLB1* gene. The deficient activity of the enzyme β-galactosidase leads to the pathological accumulation of GM1 ganglioside, primarily in the cells of the central nervous system and visceral organs, resulting in progressive neurodegeneration and systemic symptoms. The clinical presentation is highly heterogeneous and can include neurological deterioration, epilepsy, skeletal abnormalities, facial dysmorphism, organomegaly, and ophthalmological manifestations. This clinical polymorphism, along with the variable age of onset and the differing degrees of neurological and systemic involvement, is attributed to the specific mutations and their impact on the residual enzyme activity. Based on this, three types of GM1 gangliosidosis are distinguished: the infantile, juvenile, and late-onset forms. This article reviews current knowledge on the etiology, biochemical defects, pathogenesis, and clinical manifestations of GM1 gangliosidosis. It also analyzes novel potential therapeutic approaches for patients, with insights from animal model studies. While no effective cure for GM1 gangliosidosis currently exists, several strategies show significant

promise. The most advanced therapeutic approaches include enzyme replacement therapy, substrate reduction therapy, chaperone therapy, hematopoietic stem cell transplantation, and gene therapy using adeno-associated viral vectors, some of which have already progressed to clinical trials.

Keywords: lysosomal storage diseases, GM1 gangliosidosis, GM1 ganglioside, β -galactosidase, enzyme replacement therapy, gene therapy

Acknowledgements. This work/publication was funded by a grant from the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan provided to higher education institutions, scientific and other organizations to support human resource development plans in terms of encouraging their research and academic staff to defend doctoral dissertations and conduct research activities (Agreement No. 12/2025-PD-KFU dated December 22, 2025).

For citation: Gamirova RG, Grishagina AA. GM1 gangliosidosis: A modern view of its etiopathogenesis, phenotypic heterogeneity, and innovative therapeutic strategies. *Meditsinskiy Sovet*. 2026;20(3):130–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-069>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

GM1-ганглиозидоз (OMIM #230500) относится к группе лизосомных болезней накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования, ключевым элементом патогенеза которого является системное отложение и накопление GM1-ганглиозида и его метаболитов [1]. Частота встречаемости GM1-ганглиозидоза составляет 1:100 000–200 000 новорожденных [2, 3]. GM1-ганглиозидоз возникает как результат мутации в гене *GLB1* (3p21.33), кодирующем фермент β -галактозидазу, который представляет собой лизосомную гидролазу. Функция данного фермента заключается в отщеплении терминальной β -галактозы от GM1-ганглиозида, что ведет к его избыточному накоплению и отложению в лизосомах клеток различных тканей с преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС)¹ [2].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ GM1-ГАНГЛИОЗИДОЗА

Ген *GLB1* располагается в коротком плече 3-й хромосомы (3p22.3) и состоит из 16 экзонов. В ходе транскрипции и последующего альтернативного сплайсинга могут образовываться два транскрипта: транскрипт, который станет матрицей для синтеза β -галактозидазы, и транскрипт, дающий начало образованию эластин-связывающего белка [4, 5]. Считается, что дефекты эластин-связывающего белка могут принимать участие в патогенезе GM1-ганглиозидоза, а также мукополисахаридоза типа IVB (болезнь Моркио) [6, 7].

Согласно базе данных ClinVar, на октябрь 2025 г. насчитывается около 300 патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене *GLB1*, большая часть которых ассоциирована с развитием различных типов GM1-ганглиозидоза, а также мукополисахаридоза типа IVB. Наиболее частыми видами мутаций являются миссенс-мутации, фреймшифт-мутации, а также нонсенс-мутации и мутации сплайсинга². Распространенными патогенными мутациями, связанными, например, с GM1-ганглиозидозом типа 1, являются p.R59H и c.1622-1627insG, которые были

выявлены у пациентов из определенных географических регионов, таких как Бразилия [8, 9], Испания [3, 9, 10]. Пациенты с типами 2 и 3 – это, как правило, гетерозиготы с одним аллелем, продуцирующим нефункциональный фермент β -галактозидазу, а другой часто является миссенс-аллелем, приводящим к нарушенной, но остаточной продукции фермента [11, 12].

Небольшая подгруппа мутаций, преимущественно вблизи 3' конца *GLB1*, может приводить к другой лизосомной болезни накопления – мукополисахаридозу типа IVB (болезнь Моркио), который характеризуется первичным лизосомным накоплением гликозаминогликана кератансульфата. У пациентов с болезнью Моркио преобладают скелетные аномалии без нейродегенеративных симптомов, характерных для ганглиозидоза GM1 [13]. Также были описаны случаи с фенотипическими признаками как GM1-ганглиозидоза, так и болезни Моркио [14].

ПАТОГЕНЕЗ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

Фермент β -галактозидаза необходим для деградации GM1-ганглиозида, олигосахаридов и кератансульфата, каждый из которых принимает участие во множестве различных клеточных сигнальных путей, а также выполняет структурную функцию [15]. Ганглиозиды являются важной составной частью всех мембран клеток, однако больше всего их в нервных клетках – до 5–10% от общего липидного состава [16]. GM1-ганглиозид играет важную роль в дифференцировке клеток нервной ткани [17], защите нервной ткани от воздействия различных токсинов [18] и модулировании синаптической передачи импульсов, принимая участие, например, в реализации процессов памяти и обучения [19].

ЦНС является основным местом синтеза GM1-ганглиозида, поэтому при нарушении его расщепления избыточное накопление GM1-ганглиозида наблюдается именно в ЦНС. Помимо накопления ганглиозида GM1, в моче пациентов в высокой концентрации обнаруживаются другие гликоконъюгаты с β -галактозой на невосстановленном конце, включая N-связанные гликаны и различные O-связанные гликаны [20]. Системный эффект недостаточности β -галактозидазы связан также с накоплением

¹ GM1-gangliosidosis, Type I; GLB1. OMIM. Available at: <https://www.omim.org/entry/230500>.

² ClinVar. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>.

кератансульфата и олигосахаридов в периферических органах, таких как сердце, кости, печень и селезенка [2].

Клинические проявления GM1-ганглиозидоза представляют собой результат избыточного накопления ганглиозидов в лизосомах клеток различных тканей организма. Считается, что основными звеньями патогенеза поражения ЦНС являются апоптоз нейрональных клеток [21, 22], аномальный аксоплазматический транспорт, приводящий к дефициту миелина и последующей демиелинизации [23], нарушенные нейронально-олигодендроглиальные взаимодействия [24], а также последующее воспаление, способствующее прогрессированию заболевания [25].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические формы заболевания определяются возрастом манифестации и тяжестью прогрессирования клинических проявлений, что, в свою очередь, является следствием степени нарушения функциональной активности фермента β -галактозидазы. Так, при GM1-ганглиозидозе типа 1 наблюдается почти полное отсутствие функционально активного фермента, в то время как при типах 2 и 3 сохраняется некоторое остаточное количество продуцируемого в организме активного фермента [2, 26]. Тип 1 (инfantильный, ранняя форма) характеризуется возрастом дебюта в первые 6 мес. жизни, тяжелым поражением ЦНС, клиническими проявлениями в виде прогрессирующей мышечной гипотонии и задержкой развития [2, 27]. Помимо неврологической симптоматики, наблюдаются гепатоспленомегалия, костные аномалии, офтальмологические симптомы (симптом «вишневой косточки» на глазном дне), а также характерные фенотипические признаки (например, дисморфия лица) [2]. Летальный исход наступает в возрасте 1–2 лет [2, 27, 28]. Тип 2 характеризуется возрастом дебюта от 7 мес. до 3 лет и неврологической симптоматикой в виде мышечной гипотонии, атаксии, судорог, нарушения когнитивных функций [27, 29]. Вследствие медленного прогрессирования заболевания летальный исход наступает в подростковом или молодом возрасте [15, 30]. Для типа 3 (взрослый, хронический) характерны позднее начало с дебютом заболевания в возрасте 3–30 лет, мышечная гипотония и прогрессирующие экстрапирамидные нарушения в виде дистонии и атаксии [31].

Неврологические нарушения

Наиболее частыми неврологическими нарушениями при GM1-ганглиозидозе являются мышечная гипотония и снижение когнитивных функций [32]. По результатам проведенного ретроспективного исследования L. Arash-Kaps et al. отмечено снижение когнитивных функций у всех пациентов вне зависимости от типа GM1-ганглиозидоза [32], в то время как ранее опубликованные данные свидетельствуют о том, что снижение когнитивных функций характерно для типа 1, но не для типов 2 и 3 [2, 32]. Также отмечается, что дистония и атаксия присутствуют во всех формах GM1-ганглиозидоза, особенно при поздней infantильной форме [32, 33]. Дисфагия также

указывается как ведущий симптом и наблюдается у >70% пациентов с infantильными и поздними infantильными формами [32]. Экстрапирамидные нарушения и мышечная дистония встречаются у пациентов с GM1-ганглиозидозом типа 3, но не встречаются у пациентов с типами 1 и 2 [1].

Эпилепсия

Эпилепсия, наряду с мышечной гипотонией, считается одним из ведущих клинических проявлений у пациентов с GM1-ганглиозидозом [34–36]. Согласно данным мета-анализа F.M. Lang et al., эпилепсия встречается в 9% случаев при типе 1 и в 18% случаев при типе 2 [1]. L. Arash-Kaps et al. в ходе ретроспективного анализа группы пациентов с GM1-ганглиозидозом, независимо от типа заболевания, отмечают, что эпилепсия наблюдалась у 59% пациентов, преимущественно у пациентов с типом 1 [32]. D. Laur et al. по результатам ретроспективного исследования пациентов с GM1-ганглиозидозом отмечают, что эпилепсия была частым симптомом у пациентов с GM1-ганглиозидозом типа 2 и встречалась в 27% случаев [37]. В ретроспективном исследовании J.S. Lee et al. сообщается, что фармакорезистентная эпилепсия наблюдалась у всех пациентов, включенных в исследование. Основными типами приступов были генерализованные тонические судороги, также наблюдались гипомоторные и миоклонические приступы. Межприступная активность на электроэнцефалографии (ЭЭГ) была представлена нерегулярным замедлением фоновой активности и/или мультирегиональными эпилептиформными разрядами [38].

При проведении ЭЭГ 12 пациентам с GM1-ганглиозидозом и наличием припадков в анамнезе P. Karimzadeh et al. описывают следующие изменения: у четырех пациентов была зарегистрирована нормальная ЭЭГ; у трех пациентов отмечалось снижение амплитуды фоновой активности; у пяти пациентов были выявлены патологические острые волны. Острые волны характеризовались малой амплитудой, обычно сочетались с медленной активностью и имели вариабельное фокальное распределение [39]. В исследовании G. Pampiglione и A. Harden, изучавших 54 случая GM1- и GM2-ганглиозидозов, было установлено, что нерегулярная медленная активность низкой частоты у большинства пациентов с этими заболеваниями всегда носит патологический характер [40].

Висцеральные симптомы, костные аномалии и дисморфия

Гепатоспленомегалия чаще встречается у пациентов с GM1-ганглиозидозом типа 1, в то время как у пациентов с типами 2 и 3 отмечается достаточно редко [2, 41]. Кардиомиопатия встречается у пациентов со всеми типами GM1-ганглиозидоза и может быть обнаружена в среднем у каждого третьего пациента [2]. J.S. Lee et al. описывают рентгенологические находки при обследовании группы пациентов с поздней infantильной формой GM1-ганглиозидоза: двусторонняя вальгусная деформация шейки бедренной кости, «крючковидные» позвонки в грудопоясничном отделе с нижним клювовидным выступом, остеопения [38]. При анализе 22 пациентов

с GM1-ганглиозидозом L. Arash-Kaps et al. установили, что деформация позвоночного столба встречалась в 73% случаев, а множественный дизостоз – в 58% [32]. Дисморфические черты лица характерны в большей степени для GM1-ганглиозидоза типа 1 и встречаются в 87% случаев [1]. L. Arash-Kaps et al. отмечают, что дисморфия лица в комплексе с другими симптомами может стать ведущим клиническим признаком на пути к верному диагнозу [32].

Офтальмологические симптомы

У 40–60% пациентов с GM1-ганглиозидозом отмечается симптом «вишневой косточки» – вишнево-красное пятно на макуле сетчатки [28, 34, 41]. Несмотря на то что данный признак не является обязательным для всех стадий заболевания, он имеет большое значение для дифференциальной диагностики GM1-ганглиозидоза [32].

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностика заболевания осуществляется за счет определения уровня активности фермента β -галактозидазы в лейкоцитах, культуре фибробластов или сыворотке крови. Снижение активности или полное отсутствие фермента является важным маркером для постановки диагноза. Также проводится молекулярно-генетическое тестирование гена *GLB1* для поиска нуклеотидных вариантов и частых мутаций. У пациентов с характерной клинической картиной, но нормальной ферментативной активностью может быть обнаружен дефицит активаторного белка, для диагностики которого требуются специализированные исследования, включая, например, биопсию тканей с липидным анализом [1, 2, 16].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ GM1-ГАНГЛИОЗИДОЗА

На сегодняшний день основным подходом в терапии пациентов с GM1-ганглиозидозом остается симптоматическое лечение, однако существует несколько направлений развития патогенетической терапии [2]. Одним из таких направлений является фермент-заместительная терапия (ФЗТ), которая в настоящее время широко применяется для лечения различных лизосомных болезней накопления [42]. Доклинические исследования применения рекомбинантной β -галактозидазы [43] продемонстрировали хорошие результаты в отношении снижения уровня GM1-ганглиозида и других субстратов [44]. Однако лимитирующим фактором возможности применения ФЗТ для лечения GM1-ганглиозидоза остается неспособность прохождения фермента через гематоэнцефалический барьер [2, 42], поэтому основным возможным способом применения ФЗТ в контексте лечения данного заболевания становится таргетная доставка фермента непосредственно в ЦНС. Так, например, J.C. Chen et al. описали возможность интрацеребровентрикулярного введения рекомбинантной формы β -галактозидазы на примере мышей с GM1-ганглиозидозом. Однократное введение рекомбинантной β -галактозидазы продемонстрировало хорошее

распределение фермента в нервной ткани, а еженедельное введение на протяжении 8 нед. привело к заметному снижению уровня GM1-ганглиозида и ассоциированных субстратов, значительно изменив степень выраженности поражения нервной системы [45]. Тем не менее интрацеребровентрикулярная инъекция фермента для лечения GM1-ганглиозидоза у человека является высокоинвазивной и крайне рискованной процедурой, поэтому одним из возможных решений данной проблемы может стать внутривенное введение фермента с необходимостью его дальнейшего транспорта через гематоэнцефалический барьер. Это может быть достигнуто, например, с использованием так называемых полимерсом (polymersomes) – частиц, созданных с использованием поли(этиленгликоль)- β -поли(молочной кислоты) (PEG-PLA) и связанных с аполипопротеином E для формирования транспортной системы, доставляющей необходимые вещества непосредственно в ЦНС [46]. Например, подобные системы продемонстрировали хорошие результаты в качестве лечения мукополисахаридоза типа I у мышей, где были использованы гибридные белки, включающие непосредственно фермент для ФЗТ и Fab-фрагмент антитела к рецептору трансферрина, для таргетной доставки непосредственно в ЦНС [47].

Еще одним направлением возможной терапии пациентов с GM1-ганглиозидозом может стать субстрат-редуцирующая терапия (СРТ). В отличие от ФЗТ, при которой компенсируется дефицит активного фермента, СРТ направлена на снижение концентрации накопившегося вследствие неактивного фермента субстрата, играющего ключевую роль в патогенезе заболевания [2]. F.M. Platt et al. предлагают использование N-бутилдезоксимицицина (NB-DNJ, более известный как миглустат) и N-бутилдезоксигалактоноимицицина (NB-DGJ) для лечения гликофинголипидозов в связи со способностью данных соединений тормозить реакции метаболизма гликофинголипидов [48]. NB-DNJ на сегодняшний день широко используется для лечения болезни Гоше и Ниманна – Пика типа C, однако опыт применения данного препарата для лечения GM1-ганглиозидоза крайне мал, а полученные результаты весьма неоднозначны [28, 49, 50]. R. Fischetto et al. отмечают, что применение NB-DNJ для терапии GM1-ганглиозидоза типа 2 у четырех пациентов привело к остановке и/или замедлению процесса нейродегенерации у трех из них. Однако авторы также отмечают недостаточность знаний в данной области и необходимость проведения исследований на более крупной выборке пациентов [51]. Кроме того, J.L. Kasperzyk et al. продемонстрировали успешное применение NB-DGJ у мышей, нокаутных по гену *GLB1*. Применяемое соединение является конкурентным ингибитором церамид-специфической глюкозилтрансферазы, которая катализирует начальный этап синтеза гликофинголипидов. Авторы отмечали заметное снижение уровня GM1-ганглиозида в головном мозге исследуемых мышей [52].

Наряду с ФЗТ и СРТ возможно использование стволовых клеток. Так, серия исследований на мышах с GM1-ганглиозидозом под руководством R. Sano

et al. продемонстрировала эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [53]. Позднее они пришли к выводу, что нейровоспаление, связанное с хроническим прогрессивным течением нейродегенеративного процесса у мышей с GM1-ганглиозидозом, ассоциировано с продукцией ряда хемокинов, выступающих аттрактантами для гемопоэтических стволовых клеток в ЦНС. Это, в свою очередь, привело к заметному снижению уровня накопленного в ЦНС GM1-ганглиозида и сопровождалось восстановлением неврологических функций [54]. Однако следует отметить, что применение подобной стратегии лечения пациента с ювенильной формой GM1-ганглиозидоза не привело к значительному улучшению его состояния, несмотря на значительное увеличение активности фермента β -галактозидазы в лейкоцитах крови [55].

Еще одним возможным направлением терапии GM1-ганглиозидоза может быть шаперон-терапия. Суть данного метода заключается в том, что миссенс-мутации в гене *GLB1* могут приводить к образованию «мутантной» формы белка, в то время как соединения, работающие по принципу шаперонов, образуют стабильный комплекс, который транспортируется в лизосому, где растворяется в кислых условиях и восстанавливает каталитическую активность поврежденного «мутантного» фермента [56]. Y. Suzuki et al. отмечают, что N-октил-4-эпи- β -валиенамин (NOEV) и N-октил- β -валиенамин (NOV), являются перспективными терапевтическими средствами для лечения заболеваний, связанных с дефицитом β -галактозидазы у человека. Пероральное применение NOEV сопровождалось в дальнейшем прохождением данного соединения через гематоэнцефалический барьер, повышением активности β -галактозидазы, снижением накопления субстрата и способствовало клиническому улучшению неврологических симптомов на моделях GM1-ганглиозидоза у мышей [44].

Генная терапия GM1-ганглиозидоза основана на создании и введении аденоассоциированного вируса (AAV) с целью компенсации экспрессии неработающего гена [57]. Использование мышиных моделей для инъекции вирусных векторов продемонстрировало хорошие результаты в виде значительного повышения концентрации активной β -галактозидазы, улучшения клинического состояния и уменьшения выраженности неврологических симптомов, а также повышения медианы выживаемости таких мышей [58–61]. Однако моделью, наиболее приближенной к GM1-ганглиозидозу ювенильного типа у человека, служит модель GM1-ганглиозидоза у кошек, впервые описанная в 1971 г. [62]. H.L. Gray-Edwards et al. продемонстрировали эффективность интракраниального введения вирусного вектора AAVrh8, кодирующего кошачью изоформу фермента β -галактозидазы. Было зафиксировано значительное увеличение концентрации активного фермента и изменение спектра метаболитов, принимающих участие в реализации патогенеза GM1-ганглиозидоза [63]. Позднее эти же авторы поделились результатами введения вирусного вектора уже интрацеребровентрикулярно в спинномозговой канал, что привело к значительному увеличению

продукции активного фермента в пределах тканей головного и спинного мозга и существенно увеличило медиану выживаемости кошек с GM1-ганглиозидозом [64]. В рамках возможности применения генной терапии у человека на сегодняшний день ведутся активные клинические исследования. Так, например, проводится клиническое исследование внутривенного введения вектора AAV9 для лечения GM1-ганглиозидоза типов 1 и 2⁵. Пациенты получают генную терапию внутривенно с последующим наблюдением в течение 3 лет. В другом исследовании интракраниальный механизм доставки вектора (инъекция в большую мозговую цистерну) AAVhu68 для гена *GLB1* изучается на безопасность, переносимость и эффективность в клинических испытаниях фазы 1/2 на подростках с GM1-ганглиозидозом типов 1 и 2⁴.

Таким образом, существует несколько стратегий возможной терапии пациентов с GM1-ганглиозидозом для достижения долгосрочных эффектов, прежде всего в виде замедления дегенеративного поражения ЦНС, улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

GM1-ганглиозидоз – это тяжелое прогрессирующее заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования из группы лизосомных болезней накопления, связанное с недостаточностью фермента β -галактозидазы вследствие мутации в гене *GLB1*. Ключевым элементом патогенеза данного заболевания становится избыточное накопление GM1-ганглиозида и соответствующих субстратов в клетках нервной системы и других систем органов. Избыточное отложение GM1-ганглиозида ведет к нарушению нормальных функций клетки, апоптозу и развитию прогрессирующего нейродегенеративного процесса, поражению скелета и внутренних органов.

Клинические проявления и время появления первых симптомов напрямую зависят от остаточной функции фермента; в связи с этим выделяют три типа GM1-ганглиозидоза. Диагностика заболевания основывается на клинической картине и дополняется биохимическим исследованием крови – определением уровня активности фермента β -галактозидазы в лейкоцитах периферической крови или культуре фибробластов. Подтверждающим методом в данном случае является молекулярно-генетическое исследование гена *GLB1*.

Основными подходами к разработке эффективной терапии для пациентов с GM1-ганглиозидозом являются ФЗТ, СРТ и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Разработка генной терапии находится на этапе клинических исследований.



Поступила / Received 06.11.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.11.2025

Принята в печать / Accepted 11.03.2026

³ A Phase 1/2 Study of Intravenous Gene Transfer With an AAV9 Vector Expressing Human Beta-galactosidase in Type I and Type II GM1 Gangliosidosis (NCT03952637). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03952637?cond=NCT03952637&rank=1>.

⁴ Study of Safety, Tolerability and Efficacy of PBGM01 in Pediatric Participants With GM1 Gangliosidosis (Imagine-1) (NCT04713475). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2025. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04713475?cond=NCT04713475&rank=1>.

Список литературы / References

- Lang FM, Korner P, Harnett M, Karunakara A, Tiffit C J. The natural history of Type 1 infantile GM1 gangliosidosis: A literature-based meta-analysis. *Mol Genet Metab*. 2020;129(3):228–235. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.12.012>.
- Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab*. 2008;94(4):391–396. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.04.012>.
- Sinigerska I, Chandler D, Vaghjiani V, Hassanova I, Gooding R, Morrone A et al. Founder mutation causing infantile GM1-gangliosidosis in the Gypsy population. *Mol Genet Metab*. 2006;88(1):93–95. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2005.12.009>.
- Oshima A, Tsuji A, Nagao Y, Sakuraba H, Suzuki Y. Cloning, sequencing, and expression of cDNA for human β -galactosidase. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;157(1):238–244. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(88\)80038-X](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(88)80038-X).
- Morreau H, Galjart NJ, Gillemans N, Willemsen R, van der Horst GT, d'Azzo A. Alternative splicing of β -galactosidase mRNA generates the classic lysosomal enzyme and a β -galactosidase-related protein. *J Biol Chem*. 1989;264(34):20655–20663. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)47114-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)47114-7).
- Privitera S, Prody CA, Callahan JW, Hinek A. The 67-kDa enzymatically inactive alternatively spliced variant of beta-galactosidase is identical to the elastin/laminin-binding protein. *J Biol Chem*. 1998;273(11):6319–6326. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.11.6319>.
- Hinek A, Zhang S, Smith AC, Callahan JW. Impaired elastic-fiber assembly by fibroblasts from patients with either Morquio B disease or infantile GM1-gangliosidosis is linked to deficiency in the 67-kD spliced variant of β -galactosidase. *Am J Hum Genet*. 2000;67(1):23–36. <https://doi.org/10.1086/302968>.
- Baiotto C, Sperb F, Matte U, da Silva CD, Sano R, Coelho JC, Giugliani R. Population analysis of the GLB1 gene in South Brazil. *Genet Mol Biol*. 2011;34(1):45–48. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572011000100009>.
- Santamaria R, Blanco M, Chabás A, Grinberg D, Vilageliu L. Identification of 14 novel GLB1 mutations, including five deletions, in 19 patients with GM1 gangliosidosis from South America. *Clin Genet*. 2007;71(3):273–279. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00767.x>.
- Santamaria R, Chabás A, Coll MJ, Miranda CS, Vilageliu L, Grinberg D. Twenty-one novel mutations in the GLB1 gene identified in a large group of GM1-gangliosidosis and Morquio B patients: possible common origin for the prevalent p.R59H mutation among gypsies. *Hum Mutat*. 2006;27(10):1060. <https://doi.org/10.1002/humu.9451>.
- Caciotti A, Bardelli T, Cunningham J, d'Azzo A, Zammarchi E, Morrone A. Modulating action of the new polymorphism L436F detected in the GLB1 gene of a type-II GM1 gangliosidosis patient. *Hum Genet*. 2003;113(1):44–50. <https://doi.org/10.1007/s00439-003-0930-8>.
- Chakraborty S, Rafi MA, Wenger DA. Mutations in the lysosomal β -galactosidase gene that cause the adult form of GM1 gangliosidosis. *Am J Hum Genet*. 1994;54(6):1004–1013. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1918177/>.
- Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. *Transl Sci Rare Dis*. 2017;2(1-2):1–71. <https://doi.org/10.3233/TRD-160005>.
- Mayer FQ, Pereira Fdos S, Fensom AH, Slade C, Matte U, Giugliani R. New GLB1 mutation in siblings with Morquio type B disease presenting with mental regression. *Mol Genet Metab*. 2009;96(3):148. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2008.11.159>.
- Regier DS, Kwon HJ, Johnston J, Golas G, Yang S, Wiggs E et al. MRI/MRS as a surrogate marker for clinical progression in GM1 gangliosidosis. *Am J Med Genet A*. 2016;170(3):634–644. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37468>.
- Patterson MC. Gangliosidoses. *Handb Clin Neurology*. 2013;113:1707–1708. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00039-3>.
- Rösner H, al-Aqtum M, Rahmann H. Gangliosides and neuronal differentiation. *Neurochem Int*. 1992;20(3):339–351. [https://doi.org/10.1016/0197-0186\(92\)90048-V](https://doi.org/10.1016/0197-0186(92)90048-V).
- Arboleda G, Morales LC, Benítez B, Arboleda H. Regulation of ceramide-induced neuronal death: cell metabolism meets neurodegeneration. *Brain Res Rev*. 2009;59(2):333–346. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.10.001>.
- Palmano K, Rowan A, Guillermo R, Guan J, McIarrow P. The Role of Gangliosides in Neurodevelopment. *Nutrients*. 2015;7(5):3891–3913. <https://doi.org/10.3390/nu7053891>.
- Lawrence R, Van Vleet JL, Mangini L, Harris A, Martin N, Clark W et al. Characterization of glycan substrates accumulating in GM1 Gangliosidosis. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;21:100524. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2019.100524>.
- Tessitore A, Martin MdP, Sano R, Ma Y, Mann L, Ingrassia A et al. GM1-ganglioside-mediated activation of the unfolded protein response causes neuronal death in a neurodegenerative gangliosidosis. *Mol Cell*. 2004;15(5):753–766. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.08.029>.
- d'Azzo A, Tessitore A, Sano R. Gangliosides as apoptotic signals in ER stress response. *Cell Death Differ*. 2006;13(3):404–414. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401834>.
- van der Voorn JP, Kamphorst W, van der Knaap MS, Powers JM. The leukoencephalopathy of infantile GM1 gangliosidosis: oligodendrocytic loss and axonal dysfunction. *Acta Neuropathol*. 2004;107(6):539–545. <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0848-9>.
- Folkerth RD. Abnormalities of developing white matter in lysosomal storage diseases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999;58(9):887–902. <https://doi.org/10.1097/00005072-199909000-00001>.
- Jeyakumar M, Thomas R, Elliot-Smith E, Smith DA, van der Spoel AC, d'Azzo A et al. Central nervous system inflammation is a hallmark of pathogenesis in mouse models of GM1 and GM2 gangliosidosis. *Brain*. 2003;126(Pt 4):974–987. <https://doi.org/10.1093/brain/awg089>.
- Yang CF, Wu JY, Tsai FJ. Three novel beta-galactosidase gene mutations in Han Chinese patients with GM1 gangliosidosis are correlated with disease severity. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):79. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-79>.
- Caciotti A, Garman SC, Rivera-Colón Y, Procopio E, Catarzi S, Ferri L et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: an update on genetic alterations and clinical findings. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(7):782–790. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.03.018>.
- Jarnes Utz JR, Kim S, King K, Ziegler R, Schema L, Redtree ES, Whitley CB. Infantile gangliosidoses: Mapping a timeline of clinical changes. *Mol Genet Metab*. 2017;121(2):170–179. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.04.011>.
- Erol I, Alehan F, Pourbagher MA, Canan O, Yildirim SV. Neuroimaging findings in infantile GM1 gangliosidosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006;10(5-6):245–248. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2006.08.005>.
- De Grandis E, Di M, Pessagno RA, Veneselli E, Rossi A. MR Imaging Findings in 2 Cases of Late Infantile GM1 Gangliosidosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(7):1325–1327. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1508>.
- Suzuki Y, Nakamura N, Fukuoka K. GM1-gangliosidosis: accumulation of ganglioside GM1 in cultured skin fibroblasts and correlation with clinical types. *Hum Genet*. 1978;43(2):127–131. <https://doi.org/10.1007/BF00293589>.
- Arash-Kaps L, Komlosi K, Seeger M, Diederich S, Paschke E, Amraoui Y et al. The Clinical and Molecular Spectrum of GM1 Gangliosidosis. *J Pediatr*. 2019;215:152–157.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.016>.
- Karimzadeh P, Naderi S, Modarresi F, Dastsooz H, Nemati H, Farokhashtiani T et al. Case reports of juvenile GM1 gangliosidosis type II caused by mutation in GLB1 gene. *BMC Med Genet*. 2017;18(1):73. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0417-4>.
- Sperb F, Vairo F, Burin M, Mayer FQ, Matte U, Giugliani R. Genotypic and phenotypic characterization of Brazilian patients with GM1 gangliosidosis. *Gene*. 2013;512(1):113–116. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.09.106>.
- Cerulli Irelli E, Cocchi E, Ramantani G, Morano A, Riva A, Caraballo RH et al. Sex-based electroclinical differences and prognostic factors in epilepsy with eyelid myoclonia. *Epilepsia*. 2023;64:e105–e111. <https://doi.org/10.1111/epi.17609>.
- Gamirova R, Shagimardanova E, Sato T, Kannon T, Gamirova G, Tajima A. Identification of potential disease-associated variants in idiopathic generalized epilepsy using targeted sequencing. *J Hum Genet*. 2024;69(2):59–67. <https://doi.org/10.1038/s10038-023-01208-3>.
- Laur D, Pichard S, Bekri S, Caillaud C, Froissart R, Levade T et al. Natural history of GM1 gangliosidosis – Retrospective cohort study of 61 French patients from 1998 to 2019. *J Inher Metab Dis*. 2023;46(5):972–981. <https://doi.org/10.1002/jimd.12646>.
- Lee JS, Choi JM, Lee M, Kim SY, Lee S, Lim BC et al. Diagnostic challenge for the rare lysosomal storage disease: Late infantile GM1 gangliosidosis. *Brain Dev*. 2018;40(5):383–390. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.01.009>.
- Karimzadeh P, Ebrahimi M, Etemad K, Abadi FA, Nezhad ZH. GM1 and GM2-Gangliosidosis: Clinical Features, Neuroimaging Findings and Electroencephalography. *Iran J Child Neurol*. 2024;18(2):127–140. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11015724/>.
- Pampiglione G, Harden A. Neurophysiological Investigations in GM 1 and GM 2 Gangliosidoses. *Neuropediatrics*. 1984;15:74–84. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1052386>.
- Feng Y, Huang Y, Zhao X, Sheng H, Feng Y, Zhang W, Liu L. Clinical and molecular characteristics of 11 Chinese probands with GM1 gangliosidosis. *Metab Brain Dis*. 2018;33(6):2051–2057. <https://doi.org/10.1007/s11011-018-0315-2>.
- Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl. 2):120. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0562-1>.
- Movahedpour A, Ahmadi N, Ghalamfarsa F, Ghesmati Z, Khalifeh M, Maleksabet A et al. β -Galactosidase: From its source and applications to its recombinant form. *Biotechnol Appl Biochem*. 2022;69(2):612–628. <https://doi.org/10.1002/bab.2137>.
- Suzuki Y, Ogawa S, Sakakibara Y. Chaperone therapy for Neuronopathic lysosomal diseases: Competitive inhibitors as chemical chaperones for enhancement of mutant enzyme activities. *Perspect Medicin Chem*. 2009;3:7–19. <https://doi.org/10.4137/PMC.S2332>.
- Chen JC, Luu AR, Wise N, De Angelis R, Agrawal V, Mangini L et al. Intracerebroventricular enzyme replacement therapy with β -galactosidase

- reverses brain pathologies due to GM1 gangliosidosis in mice. *J Biol Chem*. 2020;295(39):13532–13555. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.009811>.
46. Kelly JM, Gross AL, Martin DR, Byrne ME. Polyethylene glycol-b-poly (lactic acid) polymersomes as vehicles for enzyme replacement therapy. *Nanomedicine*. 2017;12(23):2591–2606. <https://doi.org/10.2217/nmn-2017-0221>.
 47. Kida S, Koshimura Y, Yoden E, Yoshioka A, Morimoto H, Imakiire A et al. Enzyme replacement with transferrin receptor-targeted α -L-iduronidase rescues brain pathology in mucopolysaccharidosis I mice. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2023;29:439–449. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2023.05.010>.
 48. Platt FM, Jeyakumar M, Andersson U, Heare T, Dwek RA, Butters TD. Substrate reduction therapy in mouse models of the glycosphingolipidoses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003;358(1443):947–954. <https://doi.org/10.1098/rstb.2003.1279>.
 49. Tiffit C, Adams DR, Morgan CP. 55 Miglustat improves function in patients with juvenile GM1 gangliosidosis. *Mol Genet Metab*. 2007;92(4):24. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.08.060>.
 50. Deodato F, Procopio E, Rampazzo A, Taurisano R, Donati MA, Dionisi-Vici C et al. The treatment of juvenile/adult GM1-gangliosidosis with Miglustat may reverse disease progression. *Metab Brain Dis*. 2017;32(5):1529–1536. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0044-y>.
 51. Fischetto R, Palladino V, Mancardi MM, Giacomini T, Palladino S, Gaeta A et al. Substrate reduction therapy with Miglustat in pediatric patients with GM1 type 2 gangliosidosis delays neurological involvement: A multicenter experience. *Mol Genet Genomic Med*. 2020;8(10):e1371. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1371>.
 52. Kasperczyk JL, El-Abbadi MM, Hauser EC, d'Azzo A, Platt FM, Seyfried TN. N-butyldeoxygalactonojirimycin reduces neonatal brain ganglioside content in a mouse model of GM1 gangliosidosis. *J Neurochem*. 2004;89(3):645–653. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2004.02381.x>.
 53. Sano R, Tessitore A, Ingrassia A, d'Azzo A. Gene therapy of murine GM1 Gangliosidosis by genetically modified bone marrow hematopoietic progenitor cells. *Mol Ther*. 2004;9(S1):S265. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2004.06.650>.
 54. Sano R, Tessitore A, Ingrassia A, d'Azzo A. Chemokine-induced recruitment of genetically modified bone marrow cells into the CNS of GM1-gangliosidosis mice corrects neuronal pathology. *Blood*. 2005;106(7):2259–2268. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1189>.
 55. Shield JPH, Stone J, Steward CG. Bone marrow transplantation correcting β -galactosidase activity does not influence neurological outcome in juvenile GM1-gangliosidosis. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(5):797–798. <https://doi.org/10.1007/s10545-005-0089-7>.
 56. Higaki K, Li L, Bahrudin U, Okuzawa S, Takamuram A, Yamamoto K et al. Chemical chaperone therapy: chaperone effect on mutant enzyme and cellular pathophysiology in β -galactosidase deficiency. *Human Mutat*. 2011;32(7):843–852. <https://doi.org/10.1002/humu.21516>.
 57. Hosseini K, Fallahi J, Tabei SMB, Razban V. Gene therapy approaches for GM1 gangliosidosis: focus on animal and cellular studies. *Cell Biochem Funct*. 2023;41(8):1093–1105. <https://doi.org/10.1002/cbf.3887>.
 58. Broekman MLD, Baek RC, Comer LA, Fernandez JL, Seyfried TN, Sena-Esteves M. Complete correction of enzymatic deficiency and neurochemistry in the GM1-gangliosidosis mouse brain by neonatal adeno-associated virus-mediated gene delivery. *Mol Ther*. 2007;15(1):30–37. <https://doi.org/10.1038/sj.mt.6300004>.
 59. Baek RC, Broekman MLD, Leroy SG, Tierney LA, Sandberg MA, d'Azzo A et al. AAV-mediated gene delivery in adult GM1-gangliosidosis mice corrects lysosomal storage in CNS and improves survival. *PLoS ONE*. 2010;5(10):e13468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013468>.
 60. Weismann CM, Ferreira J, Keeler AM, Su Q, Qui L, Shaffer SA et al. Systemic AAV9 gene transfer in adult GM1 gangliosidosis mice reduces lysosomal storage in CNS and extends lifespan. *Hum Mol Genet*. 2015;24(15):4353–4364. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv168>.
 61. Hinderer C, Nosratbakhsh B, Katz N, Wilson JM. A Single Injection of an Optimized Adeno-Associated Viral Vector into Cerebrospinal Fluid Corrects Neurological Disease in a Murine Model of GM1 Gangliosidosis. *Hum Gene Ther*. 2020;31(21-22):1169–1177. <https://doi.org/10.1089/hum.2018.206>.
 62. Baker Jr HJ, Lindsey JR, McKhann GM, Farrell DF. Neuronal GM1 gangliosidosis in a Siamese cat with β -galactosidase deficiency. *Science*. 1971;174(4011):838–839. <https://doi.org/10.1126/science.174.4011.838>.
 63. Gray-Edwards HL, Regier DS, Shirley JL, Randle AN, Salibi N, Thomas SE et al. Novel Biomarkers of Human GM1 Gangliosidosis Reflect the Clinical Efficacy of Gene Therapy in a Feline Model. *Mol Ther*. 2017;25(4):892–903. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.01.009>.
 64. Gray-Edwards HL, Maguire AS, Salibi N, Ellis LE, Voss TL, Diffie EB et al. 7T MRI Predicts Amelioration of Neurodegeneration in the Brain after AAV Gene Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;17:258–270. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.11.023>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.Г. Гамирова

Написание текста – А.А. Гришагина

Редактирование – Р.Г. Гамирова, А.А. Гришагина

Утверждение окончательного варианта статьи – Р.Г. Гамирова, А.А. Гришагина

Contribution of authors:

Concept of the article – Rimma G. Gamirova

Text development – Arina A. Grishagina

Editing – Rimma G. Gamirova, Arina A. Grishagina

Approval of the final version of the article – Rimma G. Gamirova, Arina A. Grishagina

Информация об авторах:

Гамирова Римма Габдулбаровна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики Института фундаментальной медицины и биологии, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейрокognитивных исследований, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; r-gamirov@mail.ru

Гришагина Арина Андреевна, ассистент кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики Института фундаментальной медицины и биологии, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейрокognитивных исследований, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; arinaleznina@gmail.com

Information about the authors:

Rimma G. Gamirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neurology with Courses in Psychiatry, Clinical Psychology, and Medical Genetics, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Senior Researcher of the Laboratory of Neurocognitive Investigations, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia; r-gamirov@mail.ru

Arina A. Grishagina, Assistant Professor of the Department of Neurology with Courses in Psychiatry, Clinical Psychology, and Medical Genetics, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Junior Researcher of the Laboratory of Neurocognitive Investigations, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Kremlyovskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia; arinaleznina@gmail.com