

ÖZET

İNDİRGEN OLMAYAN UÇ GLİKAN KALINTISI BİLEŞİKLERİNİN NİCELEMESİ

- 5 Anormal glikan birikimi veya anormal glikan birikimi ile ilişkili olan bir rahatsızlığın teşhis edilmesi veya tedavisinin izlenmesine yönelik yöntemler burada sağlanmaktadır

İSTEMLER

1. Bir bireyde, anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili bir hastalık veya sağlık durumunun varlığı, kimliği ve/veya şiddetinin belirlenmesine yönelik bir yöntem olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

(a) bir glikan kalıtım bileşiği içeren bir birinci biyo-işaretçinin meydana getirilmesi, burada birinci biyo-işaretçi; anormal glikan birikimi, biyosentezi ve/veya bozunması ile ilişkilendirilen bir hastalıktan veya sağlıklı durumundan muzdarip olduğundan şüphelenilen bir bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde bir glikan popülasyonunun, en az bir sindiren glikan enzimi ile işleme alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada birinci biyo-işaretçi, indirgen olmayan bir uç glikan kalıtım bileşiğidir;

(b) bir glikan kalıtım bileşiği içeren bir ikinci biyo-işaretçinin meydana getirilmesi, burada ikinci biyo-işaretçi; anormal glikan birikimi, biyosentezi ve/veya bozunması ile ilişkilendirilen bir hastalıktan veya sağlıklı durumundan muzdarip olduğundan şüphelenilen bir bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde bir glikan popülasyonunun, (a) adında sağlanan ile aynı veya bundan farklı bir sindirme adında en az bir sindiren glikan enzimi ile işleme alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada

(1) ikinci biyo-işaretçi bir indirgen uç glikan kalıtım bileşiğidir;

(2) ikinci biyo-işaretçi bir iç glikan kalıtım bileşiğidir veya

(3) bireyin, anormal glikan birikimi, biyosentezi ve/veya bozunması ile ilişkili bir hastalıktan veya sağlıklı durumundan muzdarip olduğundan şüphelenildiğinde, ikinci biyo-işaretçi, birinci indirgen olmayan uç glikan kalıtım bileşiği biyo-işaretçisinin, bireyin muzdarip olduğundan şüphelenilen söz konusu hastalık veya sağlıklı durumunda anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi ile işlem görmesi vasıtasıyla meydana getirilen bir biyo-işaretçidir;

(c) üretilmiş birinci ve ikinci biyo-işaretçinin varlığının tespit edilmesi ve/veya miktarının ölçülmesi için bir analitik araç kullanılması ve birinci ve ikinci biyo-işaretçilerin bir popülasyonunun varlığının veya ölçümünün sergilenmesi veya kaydedilmesi, ve

(d) biyolojik numune içerisindeki birinci ve ikinci biyo-işaretçilerin miktarları izlenmesi ve/veya karşılaştırılması, anormal glikan birikimi, biyosentezi ve/veya bozunması ile ilişkili bir hastalık veya sağlıklı durumundan muzdarip olduğundan şüphelenilen bireyde birinci biyo-işaretçinin ikinci biyo-işaretçiye olan oranının belirlenmesi;

burada, hastalık veya sağlıklı durumunun varlığı, kimliği ve/veya şiddetinin belirlenmesi için birinci biyo-işaretçinin ikinci biyo-işaretçiye olan oranından faydalanılmaktadır

burada enzim işleminden önce, birinci ve ikinci biyo-işaretçiler, hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip olmayan birey popülasyonuna göre hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip birey popülasyonuna ait numunelerde bolca bulunmamaktadır

2. Hastalık veya sağlıklı durumunun, anormal olarak işlev gören bir glikan bozunma enziminden kaynaklandığı ve anormal olarak işlev gören glikan bozunma enziminin ve sindiren glikan enziminin aynı türde olduğu, istem 1'e göre yöntem.

3. İndirgen olmayan uç glikan kalıntısı bileşiğinin bir monosakkarit olduğu, istem 1'e göre yöntem.

4. İndirgen olmayan uç glikan kalıntısı bileşiğinin bir monosakkarit olmadığı, istem 1'e göre yöntem.

5. İkinci biyo-işaretçinin, birinci indirgen olmayan uç glikan kalıntısı bileşiğinin biyo-işaretçisinin meydana getirildiği glikan indirgen ucundan türetildiği veya meydana getirildiği veya ikinci biyo-işaretçinin, birinci indirgen olmayan uç glikan kalıntısı bileşiğinin biyo-işaretçisinin meydana getirildiği glikan iç oligosakkarit yapılarından türetildiği veya meydana getirildiği, istem 1'e göre yöntem.

6. Anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili hastalık veya sağlıklı durumunun bir lizozomal depo hastalığı olduğu, istem 1'e göre yöntem.

7. Lizozomal depo hastalığı Mukopolisakkaridoz olduğu, istem 6'ya göre yöntem.

8. Mukopolisakkaridozun, MPS I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IVA, IVB, VI veya VII olduğu, istem 7'ye göre yöntem.

9. Anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili hastalık veya sağlıklı

durumunun Metakromatik Lökodistrofi veya Krabbe hastalığı olduğu, istem 1'e göre yöntem.

5 **10.** Anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili hastalık veya sağlıklı durumunun Gangliyosidoz olduğu ve Gangliyosidozun, Tay Sachs, Sandhoff, AB Varyantı veya GM-1 Gangliyosidozu olduğu, istem 1'e göre yöntem.

10 **11.** Glikanların anormal biyosentezi ile ilişkili hastalık veya sağlıklı durumunun izlenmesi için, birinci biyo-işaretçinin ikinci biyo-işaretçiye olan oranından faydalanıldığı, istem 1'e göre yöntem.

12. Tedavinin, enzim replasman terapisi olduğu, istem 11'e göre yöntem.

15 **13.** İndirgen olmayan uç glikan kalıtsız bileşiğinin biyo-işaretçisindeki bir azalma ile birlikte ikinci biyo-işaretçideki bir artışın yokluğunun, anormal glikan bozundurması veya birikimi ile ilişkili rahatsızlığın tedavisine yönelik bir pozitif yanıtı işaret ettiği, istem 11 veya istem 12'ye göre yöntem.

sülfataz [IDS] eksikliği) ve MPS VII (β -D-glukuronidaz [GLCA] eksikliği), ayrıca, heparan sülfat bozunmasında etkilemektedir. Doymuş NRE disakkaritleri, MPS II ve MPS VII hastaların fibroblastlarından elde edilen GAG'ların sindirilmesinden sonra tespit edilmiştir (**Şekil 6 ve Şekiller 11b ve 11c**). MPS II NRE'leri ve bunların elüsyon pozisyonlarına yönelik kütle spektrası beklenen disakkarit biyo-işaretçileri I2S0 ve I2S6 ile uyumlu olmuştur. MPS VII heparan sülfatın analizi karmaşık olup, bu, geçici olarak G0A0, G0A6, G0S0 ve G0S6 olarak tanımlanan dört disakkarit vermiştir. MPS II numunelerinin rekombinant IDS ile işleme alınması NRE'yi, MPS I'da (sırasıyla I0S0 ve I0S6, **Şekil 13**) bulunanlara dönüştürmüştür.

MPS I, MPS II, ve MPS VII, ayrıca, kondroitin sülfat ve dermatan sülfatın bozunmasında etkilemiştir. Kondroitinaz ABC kullanılarak bu GAG'ların analizi, her bir rahatsızlık için tıbbi teşhiste kullanılan bir NRE disakkarit kümesi vermiştir (**Şekil 6**). MPS I, disülfatlı disakkarit I0a10'a ilaveten monosülfatlı NRE disakkaritleri I0a4 ve I0a6'yı vermiştir (**Şekil 11d**). MPS II, I2a4 ve I2a6'yı vermiştir (**Şekil 11e**) ve MPS VII G0a0, G0a4, G0a6 ve G0a10'u vermiştir (**Şekil 11f**).

MPS VI'ya (*N*-asetilgalaktozamin 4- sülfataz [G4S] eksikliği) ait kondroitin sülfat ve dermatan sülfatın analizi, bir anilin etiketli a4 standardı (**Şekil 14**) ile birlikte göç eden *N*-asetilgalaktozamin-4-sülfatın (a4, **Şekil 6**) birikimini sergilemiştir. A4'ün, 6-sülfo-*N*-asetilgalaktozamininden (a6) (alt panel) sıvı kromatografisi vasıtasıyla kısmen çözündüğünü göz önünde bulundurunuz. Ancak, biyolojik numune baskın şekilde a4 vermiş olup, bu, hücrelerdeki *N*-asetilgalaktozamin 4-sülfatazdaki eksiklik ile uyumludur. Hiçbir trisakkarit türü tespit edilmemiştir.

Örnek 4: MPS III hücrelerinin NRE Analizi.

MPS rahatsızlıklarının Sanfilippo ailesi, yukarıdaki ile aynı yaklaşım kullanılarak analiz edilmiştir: MPS IIIA (sülfamidaz [SGSH] eksikliği), MPS IIIB (α -*N*-asetilglukozaminidaz [NAGLU] eksikliği), MPS IIIC (*N*-asetiltransferaz [HG-SNAT] eksikliği) ve MPS IIID (glukozamin-6-sülfataz [GNS] eksikliği). Bu rahatsızlıklar, yalnızca, heparan sülfatın lizozomal bozunmasında etkilemektedir ve NRE glukozamin kalıtım süreci eden enzimlerden ortak eksikliklere sahiptir. Heparin liyazlar bir glukozamin birimi ve bir üronik asit arasındaki bağları böldüğünden dolayı Sanfilippo heparan sülfatın analizinin, MPS I, II ve VII'de gözlemlenen disakkaritlerin aksine, NRE'den, tıbbi teşhiste kullanılan monosakkaritleri (glukozamin türevleri) veya trisakkaritleri (glukozamin - üronik asit - glukozamin türevleri) vermesi

sülfataz [IDS] eksikliği) ve MPS VII (β -D-glukuronidaz [GLCA] eksikliği), ayrıca, heparan sülfat bozunmasında etkilemektedir. Doymuş NRE disakkaritleri, MPS II ve MPS VII hastaların fibroblastlarından elde edilen GAG'ların sindirilmesinden sonra tespit edilmiştir (**Şekil 6 ve Şekiller 11b ve 11c**). MPS II NRE'leri be bunların elüsyon pozisyonlarında yönelik kütle spektrası beklenen disakkarit biyo-işaretçileri I2S0 ve I2S6 ile uyumlu olmuştur. MPS VII heparan sülfatın analizi karmaşık olup, bu, geçici olarak G0A0, G0A6, G0S0 ve G0S6 olarak tanımlanan dört disakkarit vermiştir. MPS II numunelerinin rekombinant IDS ile işleme alınması NRE'yi, MPS I'da (sırasıyla I0S0 ve I0S6, **Şekil 13**) bulunanlara dönüştürmüştür.

10 MPS I, MPS II, ve MPS VII, ayrıca, kondroitin sülfat ve dermatan sülfatın bozunmasında etkilemiştir. Kondroitinaz ABC kullanılarak bu GAG'ların analizi, her bir rahatsızlık için tıbbi teşhiste kullanılan bir NRE disakkarit kümesi vermiştir (**Şekil 6**). MPS I, disülfatlı disakkarit I0a10'a ilaveten monosülfatlı NRE disakkaritleri I0a4 ve I0a6'yı vermiştir (**Şekil 11d**). MPS II, I2a4 ve I2a6'yı vermiştir (**Şekil 11e**) ve MPS VII G0a0, G0a4, G0a6 ve G0a10'u vermiştir (**Şekil 11f**).

MPS VI'ya (*N*-asetilgalaktozamin 4- sülfataz [G4S] eksikliği) ait kondroitin sülfat ve dermatan sülfatın analizi, bir anilin etiketli a4 standardı (**Şekil 14**) ile birlikte göç eden *N*-asetilgalaktozamin-4-sülfatın (a4, **Şekil 6**) birikimini sergilemiştir. A4'ün, 6-sülfo-*N*-acetylgalaktozamininden (a6) (alt panel) sıvı kromatografisi vasıtasıyla kısmen çözündüğünü göz önünde bulundurunuz. Ancak, biyolojik numune baskın şekilde a4 vermiş olup, bu, hücrelerdeki *N*-asetilgalaktozamin 4-sülfatazdaki eksiklik ile uyumludur. Hiçbir trisakkarit türü tespit edilmemiştir.

25 **Örnek 4: MPS III hücrelerinin NRE Analizi.**

MPS rahatsızlıklarının Sanfilippo ailesi, yukarıdaki ile aynı yaklaşım kullanılarak analiz edilmiştir: MPS IIIA (sülfamidaz [SGSH] eksikliği), MPS IIIB (α -*N*-asetilglukozaminidaz [NAGLU] eksikliği), MPS IIIC (*N*-asetiltransferaz [HG-SNAT] eksikliği) e MPS IIID (glukozamin-6-sülfataz [GNS] eksikliği). Bu rahatsızlıklar, yalnızca, heparan sülfatın lizozomal bozunmasında etkilemektedir ve NRE glukozamin kalıtım süreci eden enzimlerden ortak eksikliklere sahiptir. Heparin liyazlar bir glukozamin birimi ve bir üronik asit arasındaki bağları böldüğünden dolayı Sanfilippo heparan sülfatın analizinin, MPS I, II ve VII'de gözlemlenen disakkaritlerin aksine, NRE'den, tıbbi teşhiste kullanılan monosakkaritleri (glukozamin türevleri) veya trisakkaritleri (glukozamin - üronik asit - glukozamin türevleri) vermesi

TARİFNAME

İNDİRGEN OLMAYAN UÇ GLİKAN KALINTISI BİLEŞİKLERİNİN NİCELEMESİ

5 ÖNCEKİ TEKNİK

Çoğu insan hastalığı, glikozilasyondaki değişimlerden kaynaklıdır veya bununla ilişkilidir. Bu değişimlerin, hastalığın biyo-işaretçileri olarak kullanılması amacıyla değişimlerin nicelerini belirlemek için analitik yöntemler kullanılmaktadır. Yaygın yöntemler, intakt veya kısmen intakt glikanların ayrıştırılması ve niceliğinin belirlenmesi için antikorlar, kromatografi ve/veya kütle spektrometresini kullanmaktadır. Bu yöntemler, biyolojik numunelerde mevcut olan olasılıklı glikan yapılarının karmaşıklığı ve sayısından dolayı zorlayıcıdır. Tek bir hastalık durumunda, mevcut olan binlerce farklı yeni glikan yapıları bulunabilmektedir; ancak bunların her biri hastalığın zayıf bir işaretçisidir.

15

Brown ve meslektaşları, Molecular Genetics and Metabolism, cilt 185, no. 2, 2012 referansıyla hastalığa özgü, indirgen olmayan uç karbonhidrat biyoişaretçilerinin kullanılmasıyla, mukopolisakkaridozların teşhisini ve izlenmesini açıklamaktadır.

20 BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI

Glikan bozunma enzimleri kullanılarak biyoişaretçi popülasyonlarındaki dönüştürülen glikan popülasyonları burada açıklanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, glikozaminoglikan liyazları kullanılarak oligosakkarit popülasyonlarındaki dönüştürülen glikozaminoglikan popülasyonları burada açıklanmaktadır. Ayrıca, biyo-işaretçi popülasyonu ve biyo-işaretçi popülasyonunu sağlayan biyolojik numune hakkında geçerli bilgi sağlanması amacıyla, biyo-işaretçi popülasyonunun (yani monosakkaritler gibi indirgen olmayan uç glikan kalıntı bileşikleri) karakterize edilmesi için analitik araçların kullanılması burada açıklanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, oligosakkarit popülasyonu, glikozaminoglikan popülasyonu ve glikozaminoglikan popülasyonunu sağlayan biyolojik numune hakkında geçerli bilgi sağlanması amacıyla, oligosakkarit popülasyonunun karakterize edilmesi için analitik araçların kullanılması burada açıklanmaktadır.

Bir bireyde, anormal glikan biyosentezi, bozunma veya birikme ile ilişkili olan hastalığın veya sağlığı durumunun varlığı, kimliği ve/veya şiddetinin belirlenmesine yönelik bir yöntem burada

35

açıklanmak olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

(a) bir glikan kalıntı bileşiği içeren bir birinci biyo-işaretçinin meydana getirilmesi, burada birinci biyo-işaretçi; en az bir sindiren glikan enzimi ile, anormal glikan birikimi, biyosentezi ve/veya bozunması ile ilişkilendirilen bir hastalıktan veya sağlıklı durumundan muzdarip olduğundan şüphelenilen bir bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde glikan popülasyonları ile işleme alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada birinci biyo-işaretçi, indirgen olmayan bir uç glikan kalıntı bileşiğidir;

(b) bir glikan kalıntı bileşiği içeren bir ikinci biyo-işaretçinin meydana getirilmesi, burada ikinci biyo-işaretçi; (a) adında sağlanan sindirim adında veya farklı bir adında en az bir sindiren glikan enzimi ile, anormal glikan birikimi, biyosentezi ve/veya bozunması ile ilişkilendirilen bir hastalıktan veya sağlıklı durumundan muzdarip olduğundan şüphelenilen bir bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde glikan popülasyonları ile işleme alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada

1) ikinci biyo-işaretçi bir indirgen uç glikan kalıntı bileşiğidir;

2) ikinci biyo-işaretçi bir iç glikan kalıntı bileşiğidir veya

3) bireyin, anormal glikan birikimi, biyosentezi ve/veya bozunması ile ilişkili olan bir hastalık veya sağlıklı durumundan muzdarip olduğundan şüphelenildiğinde, ikinci biyo-işaretçi; birinci indirgen olmayan uç glikan kalıntı bileşiğinin, bireyin muzdarip olduğundan şüphelenilen söz konusu hastalık veya sağlıklı durumunda anormal şekilde faal glikan bozunma enzimi ile işleme alınmasıyla meydana getirilen bir biyo-işaretçidir;

(c) üretilmiş birinci ve ikinci biyo-işaretçinin varlığını tespit edilmesi ve/veya miktarını ölçülmesi için bir analitik araç kullanılması ve birinci ve ikinci biyo-işaretçilerin bir popülasyonunun varlığını veya ölçümünün sergilenmesi veya kaydedilmesi ve

(d) biyolojik numune içerisindeki birinci ve ikinci biyo-işaretçilerin miktarları ile izlenmesi ve/veya karşılaştırılması, anormal glikan birikimi, biyosentezi ve/veya bozunması ile ilişkilendirilen bir hastalık veya sağlıklı durumundan muzdarip olduğundan şüphelenilen bireyde birinci biyo-işaretçinin ikinci biyo-işaretçiye olan oranını belirlenmesi;

burada hastalığa veya sağlıklı durumunun varlığı, kimliği ve/veya cissiyenin belirlenmesi için birinci biyo-işaretçini ikinci biyo-işaretçiye olan oranından faydalanılmaktadır

burada enzim işleminden önce, birinci ve ikinci biyo-işaretçiler, hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip olmayan birey popülasyonuna göre hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip olan birey popülasyonlarından alınan numunelerde bolca mevcut değildir.

Belirli yapılandırılmalarda, bir biyolojik numunede glikan birikimi ve/veya anormal glikan biyosentezi ve/veya bozunmasından belirlenmesine yönelik yöntemler açılanmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

- a. glikanı indirgen olmayan ucundan bir glikan kalıntısı bileşiğinin serbest bırakılması için bir biyolojik numuneye ait bir glikanı bir glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesi;
- b. analitik bir cihaz ile faal glikan bozunma enzimi tarafından serbest bırakılmış olan glikan kalıntısı bileşiğinin miktarının ölçülmesi.

Bazı yapılandırılmalarda, bir bireyde, anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili olan hastalığa veya sağlıklı durumunun teşhis edilmesine yönelik bir yöntem açılanmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

- a. bir veya daha fazla indirgen olmayan uç glikan kalıntısı bileşiğinden oluşan bir biyo-işaretçinin meydana getirilmesi, burada biyo-işaretçi; en az bir sindiren glikan enzimi ile, bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde glikan popülasyonlarından işleme alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada enzim işleminden önce, biyo-işaretçi, hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip olmayan bireylere göre hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip bireylerden alınmış numunelerde bolca mevcut değildir ve
- b. üretilmiş biyo-işaretçinin varlığının tespit edilmesi ve/veya miktarının ölçülmesi için bir analitik araç kullanılması ve biyo-işaretçinin bir popülasyonunun varlığının veya ölçümünün sergilenmesi veya kaydedilmesi.

Bazı yapılandırılmalarda, hastalığa veya sağlıklı durumunun varlığı, kimliği ve/veya şiddetinin belirlenmesi için biyo-işaretçinin varlığından ve/veya miktarının ölçümünden faydalanılmaktadır

Bazı yapılandırımlarda, bir bireyde, anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili olan hastalığı veya sağlıklı durumunun teşhis edilmesine yönelik bir yöntem açılmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

- 5 a. glikanı indirgen olmayan ucundan bir glikan kalıntı bileşiğinin serbest bırakılması için bir biyolojik numuneye ait bir glikan bir glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesi;
- b. analitik bir cihaz ile faal glikan bozunma enzimi tarafından serbest bırakılan glikan kalıntı bileşiğinin miktarını ölçülmesi; ve
- 10 c. serbest bırakılan glikan kalıntı miktarını anormal olup olmadığını belirlenmesi.

Bazı yapılandırımlarda, glikanların anormal bozunması biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığın tedavisinin izlenmesine yönelik bir yöntem sunulmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

- 15 a. ihtiyaç halindeki bir bireye, glikanların anormal bozunması biyo-sentezi ve/veya birikimi ile ilişkili olan bir rahatsızlığın tedavisi için bir ajanın uygulanmasından sonra, dönüştürülmüş bir biyolojik numunede mevcut olan, indirgen olmayan bir uç glikan kalıntı bileşikler içeren bir biyo-işaretçi popülasyonun miktarını ölçülmesi için
- 20 analitik bir aletin kullanılması olup, biyo-işaretçi, en az bir sindirir glikan enzimi ile, bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde bir glikan popülasyonunun işleme alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada enzim işleminden önce, biyo-işaretçi, hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip olmayan bireylere göre hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip bireylerden alınmış numunelerde
- 25 bolca mevcut değildir ve
- b. glikanların anormal bozunması biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığın tedavi edilmesi için ajanın uygulanmasından önce, artmış miktar veya oranla kıyasla biyo-işaretçi miktarını daha yavaş bir oranda azalması azalmadığını veya artması artmadığını belirlenmesi.

- 30 Bazı yapılandırımlarda, glikanların anormal bozunması biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili rahatsızlık bir lizozomal depo hastalığı, bir kanserli hastalık, bir inflamatuvar hastalık, bir bulaşıcı hastalık bir merkezi sinir sistemi hastalığı veya bir kardiyovasküler hastalıktır. Bazı yapılandırımlarda, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir glikosidaz, sülfataz,
- 35 fosforilaz, deasetilaz veya bunların bir kombinasyonudur. Bazı yapılandırımlarda, normal

olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir ekzo-glikosidaz ve bir endo-glikosidazdan seçilen bir glikosidazdır. Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntı bileşiği, bir monosakkarit, sülfat, fosfat, asetat veya bunların bir kombinasyonudur.

- 5 Bazı yapılandırılmalarda, bir biyolojik numuneye ait bir glikan, normal olarak işlev gören bir glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesi, bir biyolojik numuneye ait bir glikan, normal olarak işlev gören birden çok glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, eş zamanlı olarak, ardışık olarak veya bunların bir kombinasyonu ile glikan, normal olarak işlev gören birden çok glikan bozunma enzimi ile işlenmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, indirgen olmayan uç glikan kalıntı bileşiklerinin bir popülasyonunun miktarın ölçülmesinden önce, indirgen olmayan uç glikan kalıntı bileşikleri, tespit edilebilir bir işaret ile işaretlenmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, tespit edilebilir işaret, bir kütle işareti, bir radyoizotop işareti, bir floresan işareti, bir kromofor işareti veya bir afinite işaretidir. Bazı yapılandırılmalarda, serbest bırakılan glikan miktarı UV-Vis spektroskopisi, IR spektroskopisi, kütle spektrometresi veya bunların bir kombinasyonu kullanılarak ölçülmektedir.

Bazı yapılandırılmalarda, bir bireyde, anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili olan hastalığın veya sağlıklı durumunun teşhis edilmesine yönelik bir yöntem uygulanmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

20

a. bir veya daha fazla indirgen olmayan uç glikan kalıntı bileşiğinden oluşan bir biyo-işaretçinin meydana getirilmesi, burada biyo-işaretçi; en az bir sindirim glikan enzimi ile, bireyden alınan bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde glikan popülasyonlarının işleme alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada enzim işleminden önce, biyo-işaretçi, hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip olmayan bireylere göre hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip bireylerden alınan numunelerde bolca mevcut değildir ve

25

b. üretilmiş biyo-işaretçinin varlığının tespit edilmesi ve/veya miktarın ölçülmesi için bir analitik araç kullanılarak ve biyo-işaretçinin bir popülasyonunun varlığının veya ölçümünün sergilenmesi veya kaydedilmesi;

30

burada hastalığın veya sağlıklı durumunun varlığı, kimliği ve/veya şiddetinin belirlenmesi için biyo-işaretçinin varlığından veya miktar ölçümünden faydalanılmaktadır.

- 35 Bazı yapılandırılmalarda, hastalık veya rahatsızlık anormal olarak işlev gören glikan bozunma

enziminden kaynaklanmaktadır ve burada anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi ve normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi aynı türdendir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, anormal olarak düşük bir miktarda mevcut olması uygun şekilde işlev görmesi veya bunların bir kombinasyonunun bir sonucu olarak anormal olarak işlev görmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi, anormal glikan miktarlarının birikimini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi, normal glikanların anormal miktarlarının birikimini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi, anormal glikanların anormal miktarlarının birikimini içermektedir.

10

Bazı yapılandırılmalarda, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir glikosidaz, sülfataz, fosforilaz, deasetilaz veya bunların bir kombinasyonudur. Bazı yapılandırılmalarda, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir ekzo-glikosidaz ve bir endo-glikosidazdan seçilen bir glikosidazdır. Bazı yapılandırılmalarda, glikosidaz, bir galaktosidaz ve bir glukuronidazdan oluşan gruptan seçilen bir ekzo-glikosidazdır.

15

Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntısı bileşiği, bir monosakkarittir. Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntısı bileşiği, bir sülfat, fosfat, asetat veya bunların bir kombinasyonudur. Bazı yapılandırılmalarda, bir biyolojik numune bunun bir glikanının dönüştürülmesinden önce saflaştırılmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, bir biyolojik numunenin saflaştırılma süreci, buradan monosakkaritlerin giderilmesi, buradan sülfatların giderilmesi, buradan fosfatların giderilmesi, buradan asetatın giderilmesi veya bunun bir kombinasyonunu içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, bir biyolojik numuneye ait bir glikan, anormal olarak işlev gören bir glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesi işlemi, bir biyolojik numuneye ait bir glikan, anormal olarak işlev gören birden çok bozunma enzimi ile dönüştürülmesini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, eş zamanlı olarak, ardışık olarak veya bunların bir kombinasyonu ile glikan, normal olarak işlev gören birden çok glikan bozunma enzimi ile işlenmektedir.

20

25

Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi ile ilişkili olan rahatsızlıklar MPS I, MPS II, MPS IIIA, MPS IVA, MPSVI veya Fabri Hastalığıdır. Bazı yapılandırılmalarda, serbest bırakılmış glikan kalıntısı miktarının anormal olup olmadığının belirlenmesi, glikan kalıntısının tespit edilebilir bir işaret ile işaretlenmesi ve işaretlenmiş glikan kalıntısı miktarının analitik bir araç ile ölçülmesini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, tespit edilebilir işaret, bir kütle işareti, bir rayoizotop işareti, bir floresan işareti, bir kromofor işareti veya bir afinite işaretidir. Bazı yapılandırılmalarda, serbest bırakılmış glikan miktarı UV-Vis spektroskopisi, IR spektroskopisi,

35

kütle spektrometresi veya bunların bir kombinasyonu kullanılarak ölçülmektedir.

Bazı yapılandırımlarda, bir bireyde, (anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili olan) hastalığın veya sağlıklı durumunun teşhis edilmesine yönelik bir yöntem

5 açıklanmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

a. bir glikan kalıtımsal bileşimi içeren bir birinci biyo-işaretçinin meydana getirilmesi, burada birinci biyo-işaretçi; en az bir sindiren glikan enzimi ile, bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde glikan popülasyonlarının işleme

10

alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada enzim işleminden önce, biyo-işaretçi, hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip olmayan bireylere göre hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip bireylerden alınmış numunelerde bolca mevcut değildir,

15

b. bir glikan kalıtımsal bileşimi içeren bir ikinci biyo-işaretçinin meydana getirilmesi, burada ikinci biyo-işaretçi; (a) adında sağlanan sindirim adını veya farklı bir sindirim adında en az bir sindiren glikan enzimi ile, bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde glikan popülasyonlarının işleme

20

alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada enzim işleminden önce, biyo-işaretçi, hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip olmayan bireylere göre hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip bireylerden alınmış numunelerde bolca mevcut değildir,

25

c. üretilmiş birinci ve ikinci biyo-işaretçinin varlığını tespit edilmesi ve/veya miktarını ölçülmesi için bir analitik araç kullanılması ve birinci ve ikinci biyo-işaretçilerin bir popülasyonunun varlığını veya ölçümünün sergilenmesi veya kaydedilmesi ve

d. biyolojik numune içerisindeki birinci ve ikinci biyo-işaretçilerin miktarlarının izlenmesi ve/veya karşılaştırılması

burada hastalığı veya sağlıklı durumunun varlığı, kimliği ve/veya ciddiyetinin belirlenmesi için birinci ve ikinci biyo-işaretçilerin varlığından ve/veya miktar ölçümünden faydalanılmaktadır

Bazı yapılandırımlarda, birinci biyo-işaretçi bir indirgen olmayan uç glikan kalıtımsal bileşimidir.

30

Bazı yapılandırımlarda, hastalığı veya rahatsızlığı anormal olarak işlev gören glikan bozunma enziminden kaynaklanmaktadır ve burada anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi ve sindirim glikan enzimi aynı türdür. Bazı yapılandırımlarda, indirgen olmayan uç glikan kalıtımsal bileşimi bir monosakkarittir. Bazı yapılandırımlarda, indirgen olmayan uç glikan kalıtımsal bileşimi bir monosakkarit değildir.

35

Bazı yapılandırılmalarda, ikinci biyo-işaretçi, birinci, indirgen olmayan uç glikan kalıtsal bileşiği biyo-işaretçisinin meydana getirildiği glikan indirgen ucundan türetilmekte veya meydana getirilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, ikinci biyo-işaretçi, birinci, indirgen olmayan uç glikan kalıtsal bileşiği biyo-işaretçisinin meydana getirildiği glikan iç oligosakkarit yapılarından türetilmekte veya meydana getirilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, hastalık veya bozukluk, bireydeki bir glikan bozunma enziminin anormal işlevinden kaynaklanmaktadır ve burada ikinci biyo-işaretçi, birinci, indirgen olmayan uç glikan kalıtsal bileşiği biyo-işaretçisinin, bireyde anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi ile işleme alınmasıyla meydana getirilebilmektedir.

10

Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili hastalık veya sağlıklı durumu bir lizozomal depo hastalığıdır. Bazı yapılandırılmalarda, lizozomal depo hastalığı bir Mukopolisakkaridozdur. Bazı yapılandırılmalarda, Mukopolisakkaridoz, MPS I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IVA, IVB, VI, veya VII'dir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili hastalık veya sağlıklı durumu bir Metakromatik Lökodistrofi veya Krabbe hastalığıdır. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili hastalık veya sağlıklı durumu Gangliyosidozdur. Bazı yapılandırılmalarda, Gangliyosidoz, Tay Sachs, Sandhoff, AB Varyant veya GM-1 Gangliyosidozdur.

20

Bazı yapılandırılmalarda, ikinci biyo-işaretçi ile kombinasyon veya ilişki halindeki birinci, indirgen olmayan uç glikan kalıtsal bileşiği biyo-işaretçisinin varlığı ve/veya ölçümünden, glikanların anormal biyosentezi ile ilişkili olan hastalık veya rahatsızlığın tedavisinin izlenmesi için faydalanılmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, ikinci biyo-işaretçi ile kombinasyon veya ilişki halindeki birinci, indirgen olmayan uç glikan kalıtsal bileşiği biyo-işaretçisinin varlığı ve/veya ölçümünden, glikanların anormal bozunması veya birikimi ile ilişkili olan hastalık veya rahatsızlığın tedavisinin izlenmesi için faydalanılmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, tedavi, enzim replasman terapisiidir. Bazı yapılandırılmalarda, indirgen olmayan uç glikan kalıtsal bileşiği biyo-işaretçisindeki bir indirgeme ile birlikte ikinci biyo-işaretçideki bir artışın yokluğu, glikanların anormal bozunması veya birikimi ile ilişkili rahatsızlığın tedavisine pozitif bir yanıtı göstermektedir.

30

Bazı yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem, örneğin US 2010/0184013 numaralı patent dokümanında öne sürüldüğü üzere, indirgen olmayan bir uç glikan biyo-işaretçisi olan bir birinci biyo-işaretçiden faydalanılmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, birinci biyo-

35

işaretçi bir C4-C5 indirgen olmayan uç doymuş oligosakkarittir. Bazı yapılandırılmalarda, birinci biyo-işaretçinin indirgen olmayan uç kalıntısı (örneğin bir veya daha fazla disakkarit ve/veya bir veya daha fazla trisakkarit), karbon-karbon doymamasından yoksundur.

- 5 Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi veya bununla ilişkili rahatsızlık, anormal olarak işlev gören bir glikan bozunma enziminden kaynaklanmaktadır ve burada anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi ve glikan bozunma enzimi aynı türdendir (örneğin dönüştürme prosesinde kullanılan glikan bozunma enzimi işlev gören bir glikan bozunma enzimiye, silinmeler, eklemeler, ikameler veya enzim sekansına yönelik diğer
- 10 modifikasyonlardan dolayı anormal olarak işlev gören enzim işlev gören bir glikan bozunma enzimi değildir). Belirli yapılandırılmalarda, anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, anormal olarak düşük bir miktarda mevcut olması uygun şekilde işlev görmesi veya bunların bir kombinasyonunun bir sonucu olarak anormal olarak işlev görmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi, anormal glikan miktarları birikimini
- 15 içermektedir. Belirli yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi, normal glikanların anormal miktarları birikimini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi, anormal glikanların anormal miktarları birikimini içermektedir.

- Belirli yapılandırılmalarda, biyo-işaretçi orijinal biyolojik numunede mevcut değildir. Bazı yapılandırılmalarda, biyo-işaretçi, bir glikan popülasyonunun buradan izolasyonundan sonra (yani burada açılanan prosese göre glikanın dönüştürülmesinden önce) biyolojik numunede mevcut değildir.
- 20

- Belirli yapılandırılmalarda, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir glikosidaz, sülfataz, fosforilaz, deasetilaz veya bunların bir kombinasyonudur. Bazı yapılandırılmalarda, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir ekzo-glikosidaz ve bir endo-glikosidazdan seçilen bir glikosidazdır. Belirli yapılandırılmalarda, glikosidaz, bir galaktosidaz ve bir glukuronidazdan oluşan gruptan seçilen bir ekzo-glikosidazdır. Bazı yapılandırılmalarda, üretilen biyo-işaretçi bir glikan kalıntısı bileşimidir. Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntısı
- 25 bileşiği, bir monosakkarittir. Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntısı bileşiği, bir sülfat, fosfat, asetat veya bunların bir kombinasyonudur. Belirli yapılandırılmalarda, glikan kalıntısı bileşiği, 2000 g/mol'den daha az, 1500 g/mol'den daha az, 1000 g/mol'den daha az, 500 g/mol'den daha az, 400 g/mol'den daha az, 300 g/mol'den daha az, 260 g/mol'den daha az, 200 g/mol'den daha az, 100 g/mol'den daha az veya benzeri olan bir moleküler ağırlığa sahiptir
- 30
- 35 (örneğin burada açılanan prosese dahil edilebilen, tespit edilebilir herhangi bir işaret ile

etiketlemeden önce).

Bazı yapılandırılmalarda, burada açılan herhangi bir proses ayrıca, bunun bir glikan dönüşürülmesinden önce bir biyolojik numunenin saflaştırılması içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, bir biyolojik numunenin saflaştırılmasına yönelik proses, buradan monosakkaritlerin giderilmesini, buradan sülfatların giderilmesini, buradan fosfatların giderilmesini, buradan asetatın giderilmesini veya bunun bir kombinasyonunu içermektedir.

Belirli yapılandırılmalarda, bir biyolojik numuneye ait bir glikan, normal olarak işlev gören bir glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesi, bir biyolojik numuneye ait bir glikan, normal olarak işlev gören birden çok glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, eş zamanlı olarak, ardışık olarak veya bunların bir kombinasyonu ile glikan, normal olarak işlev gören birden çok glikan bozunma enzimi ile işlenmektedir.

Belirli yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi ile ilişkili olan bir rahatsızlık Tablolar 1 ile 4'te açılan herhangi bir rahatsızlık (örneğin MPS I) ve normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi ise Tablolar 1 ile 4'te açılan herhangi bir enzimdir (örneğin L-iduronidaz).

Bazı yapılandırılmalarda, serbest bırakılmış glikan kalıtımsal miktarının anormal olup olmadığının belirlenmesi, glikan kalıtımının tespit edilebilir bir işaret ile işaretlenmesi ve işaretlenmiş glikan kalıtımsal miktarının analitik bir araç ile ölçülmesini içermektedir. Belirli yapılandırılmalarda, tespit edilebilir işaret, bir kütle işareti, bir radyoizotop işareti, bir floresan işareti, bir kromofor işareti veya bir afinite işaretidir. Bazı yapılandırılmalarda, serbest bırakılmış glikan miktarı UV-Vis spektroskopisi, IR spektroskopisi, kütle spektrometresi veya bunların bir kombinasyonu kullanılarak ölçülmektedir.

Bazı yapılandırılmalarda, glikanların anormal bozunması biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığın tedavisinin izlenmesine yönelik bir yöntem sunulmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

- a. ihtiyaç halindeki bir bireye, glikanların anormal bozunması biyo-sentezi ve/veya birikimi ile ilişkili olan bir rahatsızlığın tedavisi için bir ajanın uygulanmasından sonra, dönüştürülmüş bir biyolojik numunede mevcut olan, indirgen olmayan bir uç glikan kalıtımsal bileşiklerinin bir popülasyonunun miktarının ölçülmesi için analitik bir araç kullanılması olup, söz konusu numune şu şekilde hazırlanmaktadır

biyeyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde bir glikan popülasyonunun, indirgen olmayan uç glikan kalıntılarının bileşiminin serbest bırakılması için normal olarak işlev gören en az bir glikan bozunma enzimi ile işlenmesi;

- 5 b. glikanların anormal bozunması, biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığın tedavi edilmesi için ajanın uygulanmasından önce, artmış miktar veya oranla kıyasla serbest bırakılmış indirgen olmayan uç glikan kalıntılarının miktarının daha yavaş bir oranda azalması azalmadığını veya artması artmadığını belirlenmesi.

- 10 Bazı yapılandırılmalarda, glikanların anormal bozunması, biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili rahatsızlık bir lizozomal depo hastalığı, bir kanserli hastalık, veya bir bulaşıcı hastalıktır. Belirli yapılandırılmalarda, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir glikosidaz, sülfataz, fosforilaz, deasetilaz veya bunların bir kombinasyonudur. Bazı yapılandırılmalarda, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir ekzo-glikosidaz ve bir endo-glikosidazdan seçilen bir glikosidazdır. Belirli yapılandırılmalarda, glikan kalıntılarının bileşimi, bir monosakkarit, 15 sülfat, fosfat, asetat veya bunların bir kombinasyonudur. Bazı yapılandırılmalarda, bir biyolojik numuneye ait bir glikanın, anormal olarak işlev gören bir glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesi işlemi, bir biyolojik numuneye ait bir glikanın, anormal olarak işlev gören birden çok bozunma enzimi ile dönüştürülmesini içermektedir. Belirli yapılandırılmalarda, glikan, eş zamanlı olarak, ardışık olarak veya bunların bir kombinasyonu halinde, normal 20 olarak işlev gören birden çok glikan bozunma enzimi ile işlenmektedir.

- Bazı yapılandırılmalarda, indirgen olmayan uç glikan kalıntılarının bileşiklerinin bir popülasyonunun miktarının ölçülmesinden önce, indirgen olmayan uç glikan kalıntılarının bileşikleri, tespit edilebilir bir işaret ile işaretlenmektedir. Belirli yapılandırılmalarda, tespit edilebilir işaret, bir kütle 25 işareti, bir radyoizotop işareti, bir floresan işareti, bir kromofor işareti veya bir afinite işaretidir. Bazı yapılandırılmalarda, serbest bırakılmış glikan miktarı, UV-Vis spektroskopisi, IR spektroskopisi, kütle spektrometresi veya bunların bir kombinasyonu kullanılarak ölçülmektedir.

30 ŞEKİLLERİN KISA AÇIKLAMASI

Buluşun yeni özellikleri, ekli istemlerde özellikle belirtilmektedir. Mevcut buluşun özellikleri ve avantajları, buluşun prensiplerinden faydalanılarak, örnekleyici yapılandırılmalar ortaya koyan aşağıdaki ayrıntıya açıklamaya ve ekli şekillere referansla daha iyi anlaşılacak olup, şekillerde:

Şekil 1, burada açıklanan bir enzimatik glikan kalıtımsal serbest bırakma prosesine maruz bırakılmış normal bir biyolojik numunede mevcut olan bileşikleri göstermektedir.

Şekil 2, burada açıklanan bir enzimatik glikan kalıtımsal serbest bırakma prosesine maruz bırakılmış normal bir biyolojik numunede mevcut olan bileşikleri göstermektedir.

Şekil 3, burada açıklanan bir enzimatik glikan kalıtımsal serbest bırakma prosesine maruz bırakılmış anormal glikan birikimi ile ilişkili olan bir hastalıktan muzdarip olan bir bireyin bir biyolojik numunesinde mevcut olan bileşikleri göstermektedir.

Şekil 4, burada açıklanan bir enzimatik glikan kalıtımsal serbest bırakma prosesine maruz bırakılmış anormal glikan birikimi ile ilişkili olan bir hastalıktan muzdarip olan bir bireyin bir biyolojik numunesinde mevcut olan bileşikleri göstermektedir.

Şekil 5, indirgen olmayan uçlar ve iç disakkaritin belirlenmesine yönelik bir şemayı göstermektedir. Bir heparan sülfat oligosakkaritin heparan lizatı ile eliminatif depolimerizasyonu, doymamış bir üronik asit kütlesi (noktalı daireler) içeren iç disakkarit kalıtları (kesikli ok) salınmasıyla sonuçlanmaktadır. Bunun terminal lokasyonundan dolayı çizildiği üzere zincirin sol ucundan serbest bırakılmış indirgen olmayan uç, Δ4,5-çift bağdan yoksundur ve ilgili bir iç disakkaritten 18 amu değerinde daha geniştir. Anilin ([12C₆]An) ile indirgeyici aminasyon, LC/MS vasıtasıyla çeşitli disakkaritlerin ayrılması kolaylaştırarak, parantezler içinde gösterilen moleküler iyonlar için m/z değerlerini vermektedir. Glikan yapıları Şekil 43'ün alt kısmında tanımlanan geometrik semboller ile grafiksel olarak gösterilmektedir. Glikozaminoglikanlardan kurucu oligosakkaritlerin temsiline basitleştirilmesi için bir Disakkarit Yapı Kodu (DSC)15 kullanılmaktadır. DSC'de, bir üronik asit belirtilmemiş bir hekzuronik asit, D-glukuronik asit, L-iduronik asit veya Δ4,5-doymamış üronik asit için sırasıyla U, G, I, veya D olarak gösterilmektedir. Hekzaminler, glukozamin için büyük harfle ve galaktozamin için küçük harfle gösterilmektedir ve N-ikamesi, hidrojen, asetat veya başka bir ikame için sırasıyla H, A, S veya R'dir. Ester bağlı sülfat grupları varlığı veya lokasyonu, sülfat grubunun bulunduğu karbon atomun numarasıyla veya bunun mevcut olmaması durumunda 0 ile gösterilmektedir. Örneğin, I2S6, 2-sülfiduronik asit-N-sülfoglukozamin-6-sülfattan oluşan bir disakkarite işaret etmekteyken, D2S6, aynı sakkarite işaret etmektedir, ancak üronik asitte bir Δ4,5-çift bağ taşımaktadır.

Şekil 6, MPS İndirgen olmayan uç karbonhidratları göstermektedir. Her MPS alt sınıfına yönelik kusurlu enzim, geometrik semboller kullanılarak MPS I, II, IIIA, IIIB,

IIIC, IIID, VI ve VII'nin serbest NRE karbonhidrat özellikleri ile birlikte gösterilmektedir. Matrisler, DSC kullanarak, her MPS alt sınıfına yönelik teorik olarak mümkün olan tüm NRE karbonhidratları göstermektedir. Siyah arka plana ve beyaz yazı tipine sahip kutular, tespit edilen ve ekzoglikosidazlara veya propiyonik asit anhidrite yönelik duyarlılıklarının yanı sıra kimliklerinin standart olarak ko-kromatografi ve özdeş kütle spektrası tarafından doğrulandığı yapıları göstermektedir. Gri bir arka plan ile kutularda gösterilen şüpheli yapılar, sıvı kromatografi/kütle spektrası verisinden anlaşılmaktadır, yani bunların boyutu ve sülfat ve asetat gruplarının içeriği, öne sürülen yapılar ile uyumludur. Beyaz bir arka plana sahip kutulardaki yapılar teorik olarak olasıdır ancak gözlemlenmemiştir. İyon eşleştirme tepkeni dibütilamin (DBA) ile oluşturulan hem serbest moleküler iyonlar hem de addüksiyon iyonlarına yönelik m/z değerleri listelenmektedir. Çeşitli modifiye şekerlere yönelik tek harf atamaları Şekil 5'te açıklanmaktadır. Glikan yapıları şeklin alt kısmında tanımlanan geometrik semboller ile grafiksel olarak gösterilmektedir

Şekil 7, MPS I ve Sanflippo heraparan sülfatta bulunan, indirgen olmayan uçları analizini göstermektedir. (a) MPS I fibroblastlarına (GM01391) ait depolimerize heparan sülfat, [12C6]anilin ile etiketlenmiştir ve standart [13C6]anilin-işaretli doymamış disakkaritler ve IOSO ile karşılaştırılmıştır. Numkune LC/MS ile analiz edilmiştir ve bilinen tüm NRE ve iç disakkaritlere yönelik özütlenmiş iyon akını kaydedilmiştir: tepe noktası 1, D0A0; tepe noktası 2, D0S0; tepe noktası 3, D0A6; tepe noktası 4, D0S6; tepe noktası 5, D2A0; tepe noktası 6, D2S0; ve tepe noktası 7, D2S6. Yıldız işaretli, [13C6]anilin-işaretli IOSO standardı (ek) ile birlikte göç eden [12C6]anilin etiketli NRE'ye işaret etmektedir. (b) Panel A'da gösterilen IOSO tepe noktası için kütle spektrumu. (c) MPS IIIA (GM00643), (d) MPS IIIB (GM01426), (e) MPS IIIC (GM05157) ve (f) MPS IIID (GM17495) fibroblastlarından saflaştırılan GAG'lar, NRE analizine alınmıştır. Sadelik bakıldığında, her bir numune için, yalnızca, monosakkarit ve trisakkarit (dp3) NRE'lerine karşı gelen m/z değerlerine yönelik özütlenmiş iyon akını gösterilmektedir. NRE yapıları piyasada mevcut olan standartlar ile karşılaştırma vasıtasıyla tanımlandığında, isim DSC ve glikan sembolleri ile gösterilmektedir. MPS IIIA ve MPS IIIC numunelerindeki dp3(0Ac,4S) NRE kalıntıları iyon eşleştirme tepkeni ([M-2H + DBA]-1) ile addüksiyon iyonları olarak tespit edilmiştir; dolayısıyla bunların m/z değerleri, 129 amu kadar yükseltilmiştir (bakınız Şekil 6). Paneller c ve f'deki ekler, sırasıyla monosakkarit biyo-işaretçileri S0 ve H6 ve ilgili [13C6]anilin etiketli standartlar için kütle spektrası göstermektedir (paneller c ve f'deki oklar).

Şekil 8, çeşitli MPS rahatsızlıkları için GAG numunelerinin sistematik, tanımlı şekilde

izlenmesini göstermektedir. Hasta veya hayvan modeli kaynaklarından özütlenen GAG numuneleri içerisinde mevcut olan tanınan, indirgen olmayan uç glikanların tespitine dayalı MPS keşfine yönelik bir akış çizeneği gösterilmektedir. Tespit kriterleri, NRE boyutuna (monosakkarit, disakkarit ve trisakkarit), m/z değerine ve yapısal özelliklere (asetatlar (Ac) veya sülfatlar (S) sayısına dayalıdır. Tamamen bir bilinmeyen için, numune kütülleri heparan sülfat ve kondroitin/dermatan sülfat NRE'lerine yönelik olarak analiz edilmektedir.

Şekil 9, MPS IIIA numuneleri içerisindeki toplam heparan sülfatın N-sülfoglukozamin (S0) ile kıyaslanarak göstermektedir. (a) normal (siyah çubuklar) ve MPS IIIA (açık gri çubuklar) idrardan heparan sülfat, analiz edilmiştir. Bireysel disakkaritler ve NRE N-sülfoglukozamin (S0) standartlara göre nicelenmiştir. Trisakkarit standartları mevcut olmadığından dolayı, S0U2S0 için özütlenen iyon akışları değerleri gösterilmektedir. (b) A panelindeki gibi, normal (siyah çubuklar) ve MPS IIIA (açık gri çubuklar) beyin heparan sülfat analizi. (c) MPS IIIA hücreleri, GAG özütlemesi ve sonraki analizden önce 48 saat boyunca, 0.06 mU/ml sülfamidaz ile inkübasyon vasıtasıyla enzim replasmanına uğramıştır. Heparan sülfat (siyah çubuklar), monosakkarit biyo-ışaretçisi S0 (açık gri çubuklar) ve trisakkarit biyo-ışaretçisi S0U2S0 (koyu gri çubuklar) miktarları ölçülmüştür ve enzim takviyesinin olmadığı hücrelere ait numuneler ile kıyaslanmıştır. Çubuklar, ortalama $\pm$ standart sapmayla göstermektedir, n = 3.

Şekil 10 MPS I NRE biyo-ışaretçisinin IOSO standardı ile bir yapısal kıyaslanarak göstermektedir. Ardışık kütle spektrometresi, [$^{13}\text{C}_6$]anilin-etiketli IOSO standardı üzerinde gerçekleştirilmiştir. Baskın evlat iyonlar ve bunların m/z değerlerine dayalı atamalar kütle spektrumunda gösterilmektedir (a). IOSO'nun birincil halkalar arasına bölünmesinin bir şematik temsili de gösterilmektedir. m/z değerleri, her bir fragment iyonun yanında gösterilmektedir. [$^{12}\text{C}_6$]anilin ile işaretlemeden sonra, bir MPS I hastasına ait (GM01391) kültürlenmiş fibroblastlardan alınan heparan sülfatta bulunan pütatif IOSO NRE de ardışık kütle spektrometresine maruz bırakılmıştır (b). Her CID spektrumunda gösterilen m/z değerleri, [$^{13}\text{C}_6$]anilin ve [$^{12}\text{C}_6$]anilin arasındaki kütle farkıyla uyumludur. Standart ve MPS I NRE arasındaki özdeşlik, benzer CID spektrası ile gösterilmektedir.

Şekil 11, MPS I, MPS II ve MPS VII'de bulunan, indirgen olmayan uç yapıların analizini göstermektedir. (a,d) MPS I (GM01391), (b,e) MPS II (GM00615) ve (c,f) MPS VII (GM02784) fibroblastlarına ait GAG numuneleri, heparan liyaz (a,b,c) veya kondroitinaz ABC (d,e,f) ile enzimatik depolimerizasyona maruz bırakılmıştır, ardından GRIL-LC/MS analizi gerçekleştirilmiştir. Her bir numunede tespit edilen heparan sülfat

ve kondroitin/dermata sülfat NRE yapılarına karşı gelen m/z değerlerine yönelik akümülatif, özütlenmiş iyon akımı gösterilmektedir. Otantik standartların yokluğunda, bireysel biyo-işaretçilerin ilgili yokluğu, iyonizasyon verimlerindeki farklılıklardan dolayı bu spektrallardan elde edilememektedir. Üronik asitlerin tanımlanması izobarik türlerin (örneğin sırasıyla IOSO ve IOS6'dan çözündürülen GOSO ve GOS6) kromatografik ayrılma, α -L-iduronidaza yönelik farklı duyarlılığa ve hücrelerdeki enzim eksikliğinin doğasına dayalı olarak dayanmaktadır. Pütatif yapılar, hem DSC hem de glikan sembolleri, bunun yanı sıra bunların m/z değerleri tarafından gösterilmektedir. İki izobarik türün, CID analizi ile ayrılmadığı durumlarda (panel d'deki IOa4/IOa6 ve panel e'deki I2a4/I2a6), iki tür de gösterilmektedir.

Şekil 12, α -iduronidaz işlemi vasıtasıyla, MPS I'deki indirgen olmayan uç biyo-işaretçisinin giderilmesini göstermektedir. MPS I (GM01391) hastasına ait fibroblastlardan izole edilen heparan sülfatı eşit bir miktarda rekombinant α -iduronidaz veya BSA ile işleme alınmıştır. Ardından numuneler [$^{12}\text{C}_6$]anilin ile etiketlenmiştir, [$^{13}\text{C}_6$]anilin-işaretle IOSO standardının 10 pmolü ile karşılaştırılmış ve GRIL-LC/MS ile analiz edilmiştir. BSA ile işlem görmüş numunelere yönelik kütle spektrumu, MPS I NRE ve IOSO standardını göstermektedir (a). İduronidaz ile işlem görmüş numunenin kütle spektrumu, MPS I biyo-işaretçisinin kaybolmasını göstermektedir (b). Tespit edilen tüm türlere yönelik m/z değerleri, ana tepe noktalarının üzerinde gösterilmektedir.

Şekil 13, I-iduronidaz-2-sülfataz vasıtasıyla MPS II'de bulunan, indirgen olmayan uç biyo-işaretçisinin giderilmesini göstermektedir. Bir MPS II hastasına (GM00615) ait fibroblastlardan izole edilen heparan sülfatı eşit miktarlarda NRE analizinden önce BSA veya rekombinant iduronat-2-sülfataz ile işleme alınmaktadır. BSA ile işlem görmüş numune (siyah iz) ve iduronat-2-sülfataz ile işlem görmüş numune (kırmızı iz) için 2-O-sülfatlı olmayan ve 2-O-sülfatlı NRE türlerine karşı gelen m/z değerlerine yönelik akümülatif, özütlenmiş iyon akımı kromatogramda gösterilmektedir. Her işlemten sonra tespit edilen türlere yönelik m/z değerleri ile uyuşan NRE yapıları gösterilmektedir.

Şekil 14, MPS VI kondroitin sülfat NRE'nin GRIL-LC/MS analizini göstermektedir. MPS VI (GM00519) fibroblastlarından saflaştırılan GAG, kondroitinaz ABC ile enzimatik olarak depolimerize edilmiştir, ardından GRIL-LC/MS analizi gerçekleştirilmiştir. [$^{13}\text{C}_6$]anilin ile işaretlenen NRE monosakkarit yapıları GaINAc6S (a6) ve GaINAc4S (a4) standartlarına karşı gelen m/z değerlerine yönelik akümülatif, özütlenmiş iyon akımı gösterilmektedir (alttaki kırmızı iz) ve MPS VI numunesinde tespit edilen [$^{12}\text{C}_6$]anilin

ile işaretlenen endojen a4 gösterilmektedir (üstteki siyah iz). Üstteki izde a4 tepe noktası için gösterilen kütle spektrumu, ekte, endojen [¹²C₆] anilin-etiketli a4 (m/z = 377.11) ve [¹³C₆]anilin-işaretli a4 standardı (m/z = 383.13) için izotopik kümelenmelere yönelik m/z değerleri ile birlikte gösterilmektedir.

Şekil 15, sülfamidaz vasıtasıyla, MPS IIIA'daki indirgen olmayan uç biyo-işaretçisinin giderilmesini göstermektedir. İki MPS IIIA hastasına ait (GM00643 ve GM00934) fibroblastlardan saflaştırılan heparan sülfat, GRIL-LC/MS analizinden önce BSA (siyah çubuklar) veya sülfamidaz (açık gri çubuklar) ile işleme alınmıştır. [¹³C₆]anilin-işaretli S0 standardı (10 pmol), her numuneye ilave edilmiştir ve S0'ın geri kazanımının hesaplanması için kullanılmıştır.

Şekil 16, Sanflippo alt sınıflarında bulunan NRE trisakkaritlerin CID analizini göstermektedir. MPS IIIA, MPS IIIB ve MPS IIIC hastalarına ait fibroblastlardan heparan sülfatta tespit edilen temsili trisakkarit NRE yapıları çarpma indüklemeli ayrışmaya maruz bırakılmıştır. En olası yapılar, tespit edilen ürün iyonlarıyla birlikte gösterilmektedir. Her ana iyonaya yönelik yapısal parametreler, her yapı için altıncı gösterilmektedir. MPS IIIC trisakkaritlerindeki ikamesiz glukozamin kalıntısının varlığını doğrulamak için, anilin işaretli numuneler propiyonik anhidrit (PA) ile asillenmiş olup, bu hem birincil hem de ikincil aminler ile reaksiyona girmektedir. Yekpare oklar, propiyonik anhidrit ile asilasyona meyilli birincil ve ikincil aminlere işaret etmektedir. MPS IIIC trisakkaritlerinin tamamı iki propiyonil grubunun ilave edilmesi ile uyumlu şekilde kütle kazanmıştır. Bunun aksine, MPS IIIA ve IIB trisakkaritleri, anilin ile indirgeyici aminasyondan türetilen köprüleyici ikincil amindeki propriyonilasyondan dolayı tek bir propiyonil grubu almıştır. Dolayısıyla, MPS IIIC trisakkaritlerine bir ikincil propiyonat grubunun ilave edilmesi, bunların ikamesiz bir glukozamin birimi içermesi ile uyumludur. MPS IIIC NRE trisakkariti için yalnızca iki ürün iyonunun tespit edilmesinden dolayı iki potansiyel yapı olasılığı.

BULUŞUN AYRINTILI AÇIKLAMASI

Glikozaminoglikanlar, bir indirgen uç ve bir indirgen olmayan uç içermektedir. Normal biyolojik prosesler, glikozaminoglikanlar (yaklaşık 50 ila 80 kDa'lık normal bir bileşene sahip bir heparan sülfat gibi) monosakkaritlere bozunmaktadır. Anormal glikozaminoglikan bozunması biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili olan rahatsızlıklar, glikozaminoglikanlar veya bunun fragmentlerinin bir birikimi ile sonuçlanabilmektedir.

Çoğu insan hastalığında, glikozaminoglikanlardaki değişimden kaynaklanmaktadır veya bununla ilişkilidir. Bu değişimlerin, hastalığın biyo-işaretçileri olarak kullanılması amacıyla değişimlerin nicelerini belirlemek için analitik yöntemler kullanılmaktadır. Bazı yöntemler, intakt veya kısmen intakt glikanların ayrıştırılması ve niceliğinin belirlenmesi için antikorlar, kromatografi ve/veya kütle spektrometresini kullanmaktadır. Bu yöntemlerin kullanılması, biyolojik numunelerde mevcut olan olası glikan yapılarının karmaşıklığı ve sayısından dolayı zorlayıcıdır. Karmaşıklığa çözüm bulunması için, polimerik glikozaminoglikanlardan meydana getirilen homojen oligosakkaritlerin serbest bırakılması ve nicelenmesi için glikan sindirim enzimlerini kullanan yöntemler geliştirilmiştir. Hastalığın biyo-işaretçisi olarak bireysel oligosakkaritlerin kullanılması yeterli olmayabilmektedir. Sonuç olarak, hastalığın varlığı, şiddetinin tahmini ve tedaviye yönelik yanıtın karakterizasyonu ile ilgili olan gerekli anlayışın sağlanması için oligosakkarit biyo-işaretçilerinin birleştirilmesine yönelik bir fırsat mevcuttur.

Örneğin insan hastalığında, anormal glikan birikiminin tespit edilmesine yönelik bir yöntem burada sağlanmaktadır. Bazı durumlarda, burada açılan proses, biyolojik bir numuneye ait indirgen olmayan glikan uçları üzerindeki hastalık ile ilişkili glikan kalıntı bileşikleriyle birlikte tüm glikanların bolluğunun ölçülmesi vasıtasıyla değişimlerin nicelenmesine yönelik bir stratejiyi kapsamaktadır (örneğin monosakkaritler ve/veya sülfatlama, asetilleme, fosforlama veya benzeri gibi bunların modifikasyonları).

Belirli yapılandırılmalarda, bir biyolojik numunede glikan birikiminin belirlenmesine yönelik yöntemler sağlanmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

- a. glikanların indirgen olmayan ucundan bir glikan kalıntı bileşiğinin serbest bırakılması için bir biyolojik numuneye ait bir glikanın normal olarak işlev gören bir glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesi;
- b. analitik bir cihaz ile faal glikan bozunma enzimi tarafından serbest bırakılmış olan glikan kalıntı bileşiğinin miktarının ölçülmesi.

Belirli yapılandırılmalarda, yöntem, bir bireyde, anormal glikan birikimine veya bununla ilişkilendirilen bir rahatsızlığın teşhisinin gerçekleştirilmesi ile ilişkilendirilmektedir.

Dolayısıyla, belirli yapılandırılmalarda, bir bireyde, bir anormal glikan birikiminin veya anormal glikan birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığın teşhis edilmesine yönelik bir yöntem burada sağlanmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

a. glikan^{ın} indirgen olmayan ucundan bir glikan kalıntı^{sı} bileşiğinin serbest bırakıl^mas^ı için bir biyolojik numuneye ait bir glikan^{ın} normal olarak işlev gören bir glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesi;

- 5 b. analitik bir cihaz ile faal glikan bozunma enzimi taraf^{ından} serbest bırakıl^mış olan glikan kalıntı^{sı} bileşiğinin miktar^{ının} ölçülmesi; ve
- c. serbest bırakıl^mış glikan kalıntı^{sı} miktar^{ının} anormal olup olmadığ^{ının} belirlenmesi.

10 Belirli durumlarda, anormal glikan birikiminin teşhis edilmesine yönelik yöntem, bir hastal^{ık} durumunda meydana getirilen değiştirilmiş glikanlar^{ın}, binlerce özgün yapı^{nın} oluşumuna yol açan bir biyosentetik enzim aktivitesinin değişiminden (örneğin artm^{ış} ekspresyon, artm^{ış} aktivite, artm^{ış} substrat, veya benzeri) kaynaklı^{olduğu} gözlemine dayanarak işlev görmektedir.

15 Örneğin, belirli durumlarda, bir alfa 2,3 sialiltransferaz^{ın} indüksiyonu, indirgen olmayan bir terminal alfa 2,3 bağı^{lı} sialik asit sunan binlerce farklı glikan^{ın} (potansiyel olarak çoklu glikan s^ın^ırlar^{ından}) yeni ekspresyonuna yol açmaktadır. Güncel yöntemler kullanarak bu yeni yapı^{ların} s^ın^ırlar^{ından} bir kümesinin nicelenmesiyle, hastal^{ık} ile ilişkili yapı^{ların} yalnızca bir fraksiyonu ölçülmektedir. Bunun yerine, buradaki belirli yapı^{ların} d^üzenlerinde sağlandığ^{ına} göre, glikanlar^{ın}

20 (belirli bir glikan s^ın^ırlar^{ından} için ham veya saflaştırıl^mış) içeren bir numunenin, indirgen olmayan uç sialik asidi serbest bırakmak için bir alfa 2,3 sialidaz ile işlem görmesi durumunda, serbest sialik asit (indirgen olmayan uç glikan kalıntı^{sı}) ölçülebilmektedir. Bu sinyal, alfa 2,3 sialiltransferaz^{ın} değiştirilmiş ekspresyonundan kaynaklı^{olduğu} olarak hastal^{ık} durumunda meydana getirilen binlerce değiştirilmiş glikan yapı^{sı}n^{ın} daha büyük bir k^ıs^ım^{ın}ı temsil

25 edebilmektedir. Dahas^ı belirli yapı^{ların} d^üzenlerinde, serbest bırakıl^mış sialik asidin sinyaline (yani ölçüm) bağı^{lı} olarak, sialik asidin birikiminin anormal olup olmadığ^{ına} ve/veya bu birikmiş sialik asit seviyelerinin bir rahatsızlı^{ık} ile ilişkili olup olmadığ^{ına} dair bir tespit gerçekleştirilmektedir.

30 Prosesin bir başka örneği, bir ekzo-glikosidaz (örneğin bir β -galaktosidaz) ile işlem görmüş olan glikanlar (saflaştırıl^mış veya saflaştırıl^mamış) içeren bir biyolojik numunenin bulunduğu bir yöntem içermektedir. Bu yapı^{ların} d^üzenlerinden bazı^{larında}, enzimatik işlem, seçilmiş enzim spesifitesi (örneğin β -bağı^{lı} galaktoz kalıntı^{sı}lar^{ın}) içerisinde indirgen olmayan uç monosakkaritleri bölmektedir ve bunlar^{ın} serbest monosakkarit (örneğin galaktoz) olarak

35 serbest bırakılmaktadır. Çeşitli yapı^{ların} d^üzenlerinde, serbest monosakkarit, herhangi bir analitik

yöntem (HPLC, MS, GC, vb.) ile izole edilmekte ve nicelenmektedir ve indirgen olmayan uç β -bağlı galaktoz kalıntıları seviyelerinde değişimler gösteren herhangi bir hastalığı tespit edilmekte veya teşhis edilmektedir.

- 5 Özellikle, anormal glikan birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığın tedavisinde, bir tedavinin veya bir tedavi rejiminin tedavi ediciliğinin izlenmesi ve/veya belirlenmesine yönelik yöntemlerde tercihe bağlı olarak benzer yöntemlerden de faydalanılmaktadır. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, glikanların anormal bozunması, biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığın tedavisinin izlenmesine yönelik bir yöntem sunulmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

- 15 a. ihtiyaç halindeki bir bireye, glikanların anormal bozunması, biyo-sentezi ve/veya birikimi ile ilişkili olan bir rahatsızlığın tedavisi için bir ajanın uygulanmasından sonra, dönüştürülmüş bir biyolojik numunede mevcut olan, indirgen olmayan bir uç glikan kalıntısı popülasyonunun miktarının ölçülmesi için analitik bir aracın kullanılması olup, söz konusu numune şu şekilde hazırlanmaktadır:
- bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde bir glikan popülasyonunun, indirgen olmayan uç glikan kalıntısının serbest bırakılması için normal olarak işlev gören en az bir glikan bozunma enzimi ile işlenmesi;
- 20 b. glikanların anormal bozunması, biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığın tedavi edilmesi için ajanın uygulanmasından önce, artışı miktarı veya oranla kıyasla serbest bırakılmış indirgen olmayan uç glikan kalıntısı miktarının daha yavaş bir oranda azalması azalmadığını veya artması artmadığını belirlenmesi.

- 25 Bazı yapılandırılmalarda, burada açıklanan herhangi bir proses aşağıdakileri içermektedir:

- a. dönüştürülmüş bir biyolojik numune içerisinde mevcut olan bir veya daha fazla glikan kalıntısı bileşiğinin bir popülasyon miktarının, dönüştürülmüş biyolojik numune ile büyük oranda benzer bir şekilde işlem görmüş olan bir biyolojik kontrol numunesi içerisindeki bir veya daha fazla glikan kalıntısı bileşiğinin bir popülasyon miktarıyla karşılaştırılması

- Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan herhangi bir proseste faydalanan bir biyolojik kontrol numunesi, teşhis edilen bir rahatsızlıktan muzdarip olmayan bir bireyden elde edilmiştir. Diğer yapılandırılmalarda, bir biyolojik kontrol numunesi, teşhis edilen bir

rahatsızlıktan muzdarip olan bir bireyden alınmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda biyolojik kontrol numunesinden elde edilen sonuç bir veritabanında saklanmaktadır. Bu tür durumlarda, bir test numunesi, tercihe bağlı olarak, bir veritabanındaki birden çok kontrol verisi ile karşılaştırılmaktadır. Dahası belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan, tıbbi teşhiste kullanılan herhangi bir prosesten tek başına veya tıbbi teşhiste kullanılan diğer teknikler ile kombinasyon halinde faydalanılmaktadır. Sınırlanmış olmayan örnek olarak, tıbbi teşhiste kullanılan diğer teknikler, semptom analizi, biyolojik numunelerdeki diğer bileşiklerin birikiminin tespit edilmesi veya benzerini kapsamaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, biyolojik kontrol numuneleri, tercihe bağlı olarak, neredeyse aynı zamanda, aynı bireyden, ancak farklı bir lokasyondan alınmaktadır (örneğin bir iltihaplı eklemel sinoviyal eklem sıvısına karşı kontrolateral eklemel olmayan sinoviyal eklem). Diğer yapılandırılmalarda, biyolojik kontrol numuneleri, tercihe bağlı olarak, farklı zamanlarda (örneğin kullanılan yöntemin bir tedavi terapisinin izlenmesine yönelik bir yöntem olması durumunda terapiden önce ve terapiden sonra), aynı bireyden alınmaktadır.

15

Bazı yapılandırılmalarda, glikanların anormal birikimi, biyosentezi ve/veya bozunması ile ilişkili bir rahatsızlığın tedavisinin izlenmesine yönelik bir yöntem burada sağlanmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

20

a. ihtiyaç halindeki bir bireye, glikanların anormal bozunması biyo-sentezi ve/veya birikimi ile ilişkili olan bir rahatsızlığın tedavisi için bir ajanın uygulanmasından sonra, dönüştürülmüş bir biyolojik numunede mevcut olan, indirgen olmayan bir uç glikan kalıntıları bileşikleri içeren bir biyo-işaretçi popülasyonun miktarının ölçülmesi için analitik bir aletin kullanılması, biyo-işaretçi, en az bir sindirin glikan enzimi ile, bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde bir glikan popülasyonunun işleme alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada enzim işleminden önce, biyo-işaretçi, hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip olmayan bireylere göre hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip bireylerden alınmış numunelerde bolca mevcut değildir ve

25

30

b. glikanların anormal bozunması biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığın tedavi edilmesi için ajanın uygulanmasından önce, artmış miktar veya oranla kıyasla biyo-işaretçi miktarının daha yavaş bir oranda azalması azalmadığını veya artması artmadığını belirlenmesi.

35

Bazı yapılandırılmalarda, glikanların anormal bozunması biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili

rahatsız bir lizozomal depo hastası, bir kanserli hastası, bir inflamatuvar hastası, bir bulaşıcı hastası, bir merkezi sinir sistemi hastası veya bir kardiyovasküler hastası

- 5 Bazı yapılandırılmalarda, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir glikosidaz, sülfataz, fosforilaz, deasetilaz veya bunların bir kombinasyonudur. Bazı yapılandırılmalarda, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir ekzo-glikosidaz ve bir endo-glikosidazdan seçilen bir glikosidazdır. Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntı bileşiği, bir monosakkarit, sülfat, fosfat, asetat veya bunların bir kombinasyonudur. Bazı yapılandırılmalarda, bir biyolojik numuneye ait bir glikan, normal olarak işlev gören bir glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesi işlemi, bir biyolojik numuneye ait bir glikan, normal olarak işlev gören birden çok bozunma enzimi ile dönüştürülmesini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, eş zamanlı olarak, ardışık olarak veya bunların bir kombinasyonu ile glikan, normal olarak işlev gören birden çok glikan bozunma enzimi ile işlenmektedir.
- 10
- 15 Bazı yapılandırılmalarda, indirgen olmayan uç glikan kalıntı bileşiklerinin bir popülasyonunun miktarının ölçülmesinden önce, indirgen olmayan uç glikan kalıntı bileşikleri, tespit edilebilir bir işaret ile işaretlenmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, tespit edilebilir işaret, bir kütle işareti, bir rayoizotop işareti, bir floresan işareti, bir kromofor işareti veya bir afinite işaretidir. Bazı yapılandırılmalarda, serbest bırakılan glikan miktarı, UV-Vis spektroskopisi, IR spektroskopisi, kütle spektrometresi veya bunların bir kombinasyonu kullanılarak ölçülmektedir.
- 20

Buradaki bazı yapılandırılmalarda aşağıdakiler sağlanmaktadır

- 25 a. En az bir diğer glikan biyo-işaretçisi (örneğin bir indirgen olmayan uç glikan biyo-işaretçisi, bir indirgen uç biyo-işaretçisi ve/veya bir iç glikan biyo-işaretçisi) ile birlikte indirgen olmayan bir uç (NRE) glikan biyo-işaretçisinin kullanıldığı yöntemler. Bazı durumlarda, iki biyo-işaretçinin kullanılması hastanın şiddeti ve/veya tedaviye yanıtı hakkında ayrıntılı bilgiler sunan oldukça değerli bir araç sağlamaktadır. Çeşitli yönlerde, burada açıklanan prosese göre tespit edilen ve/veya analiz edilen biyo-işaretçiler, uygun olan herhangi bir şekilde, örneğin bir oran kıyaslaması veya eş zamanlı kıyaslama şeklinde kıyaslanmaktadır.
- 30
- b. Glikozaminoglikanların birikimi ve/veya biyosentezindeki eksikliklerin sebep olduğu hastaların tanımlanması veya teşhis edilmesi için en az iki farklı glikan biyo-işaretçisinin kullanıldığı yöntemler (örneğin, burada her biyo-işaretçi, indirgen olmayan bir uç glikan biyo-işaretçisi, bir indirgen uç biyo-işaretçisi ve bir iç glikan
- 35

biyo-işaretçisinden bireysel olarak seçilmektedir).

Belirli yönlerde, bu yöntemler, bu tür biyo-işaretçilerin miktarları birbiriyle karşılaştırılmasını içermektedir. Belirli yapılandırılmalarda, karşılaştırma, biyo-işaretçilerin oranlarını belirlenmesini içermektedir, burada biyo-işaretçiler, glikozaminoglikan liyaz sindirimi ile meydana getirilmiş glikan fragmentleridir.

Belirli yapılandırılmalarda, bir bireyde, anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili bir hastalık veya sağlıklı durumunun teşhis edilmesine yönelik bir yöntem sağlanmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

a. bir veya daha fazla indirgen olmayan uç glikan kalıntıları bileşiğinden oluşan bir biyo-işaretçinin meydana getirilmesi, burada biyo-işaretçi; en az bir sindirim glikan enzimi ile, bireyden alınan bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde glikan popülasyonlarının işleme alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada enzim işleminden önce, biyo-işaretçi, hastalık veya sağlıklı durumuna sahip olmayan bireylere göre hastalık veya sağlıklı durumuna sahip bireylerden alınan numunelerde bolca mevcut değildir ve

b. üretilmiş biyo-işaretçinin varlığını tespit edilmesi ve/veya miktarı ölçülmesi için bir analitik araç kullanılması ve biyo-işaretçinin bir popülasyonunun varlığını veya ölçümünün sergilenmesi veya kaydedilmesi;

burada hastalık veya sağlıklı durumunun varlığı, kimliği ve/veya şiddetinin belirlenmesi için biyo-işaretçinin varlığından veya miktar ölçümünden faydalanılmaktadır.

Bazı yapılandırılmalarda, hastalık veya rahatsızlık anormal olarak işlev gören glikan bozunma enziminden kaynaklanmaktadır ve burada anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi ve normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi aynı türdendir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, anormal olarak düşük bir miktarda mevcut olması uygun şekilde işlev görmesi veya bunların bir kombinasyonunun bir sonucu olarak anormal olarak işlev görmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi, anormal glikan miktarları birikimini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi, normal glikanların anormal miktarları birikimini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi, anormal glikanların anormal miktarları birikimini içermektedir.

Bazı yapılandırılmalarda, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir glikosidaz, sülfataz, fosforilaz, deasetilaz veya bunların bir kombinasyonudur. Bazı yapılandırılmalarda, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, bir ekzo-glikosidaz ve bir endo-glikosidazdan seçilen bir glikosidazdır. Bazı yapılandırılmalarda, glikosidaz, bir galaktosidaz ve bir glukuronidazdan oluşan gruptan seçilen bir ekzo-glikosidazdır. Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntı bileşiği, bir monosakkarittir. Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntı bileşiği, bir sülfat, fosfat, asetat veya bunların bir kombinasyonudur.

Bazı yapılandırılmalarda, bir biyolojik numune bunun bir glikanının dönüştürülmesinden önce saflaştırılmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, bir biyolojik numunenin saflaştırılmasına yönelik proses, buradan monosakkaritlerin giderilmesini, buradan sülfatların giderilmesini, buradan fosfatların giderilmesini, buradan asetatın giderilmesini veya bunun bir kombinasyonunu içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, bir biyolojik numuneye ait bir glikan, normal olarak işlev gören bir glikan bozunma enzimi ile dönüştürülmesi işlemi, bir biyolojik numuneye ait bir glikan, normal olarak işlev gören birden çok bozunma enzimi ile dönüştürülmesini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, eş zamanlı olarak, ardışık olarak veya bunların bir kombinasyonu ile glikan, normal olarak işlev gören birden çok glikan bozunma enzimi ile işlenmektedir.

Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi ile ilişkili olan rahatsızlıklar MPS I, MPS II, MPS IIIA, MPS IVA, MPSVI veya Fabri Hastalığıdır.

Bazı yapılandırılmalarda, serbest bırakılmış glikan kalıntı miktarının anormal olup olmadığının belirlenmesi, glikan kalıntısının tespit edilebilir bir işaret ile işaretlenmesi ve işaretlenmiş glikan kalıntı miktarının analitik bir araç ile ölçülmesini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, tespit edilebilir işaret, bir kütle işareti, bir rayoizotop işareti, bir floresan işareti, bir kromofor işareti veya bir afinite işaretidir. Bazı yapılandırılmalarda, serbest bırakılmış glikan miktarı UV-Vis spektroskopisi, IR spektroskopisi, kütle spektrometresi veya bunların bir kombinasyonu kullanılarak ölçülmektedir.

Bazı yapılandırılmalarda, bir bireyde, (anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili olan) hastalığın veya sağlıklı durumunun teşhis edilmesine yönelik bir yöntem açıklanmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

a. bir glikan kalıntı bileşiği içeren bir birinci biyo-işaretçinin meydana getirilmesi,

burada birinci biyo-işaretçi; en az bir sindiren glikan enzimi ile, bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde glikan popülasyonların işleme alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada enzim işleminden önce, biyo-işaretçi, hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip olmayan bireylere göre hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip bireylerden alınmış numunelerde bolca mevcut değildir,

b. bir glikan kalıtımsal bileşiği içeren bir ikinci biyo-işaretçinin meydana getirilmesi, burada ikinci biyo-işaretçi; (a) adında sağlanan sindirim adını veya farklı bir sindirim adında en az bir sindiren glikan enzimi ile, bireyden alınmış bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde glikan popülasyonların işleme alınmasıyla meydana getirilmektedir, burada enzim işleminden önce, biyo-işaretçi, hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip olmayan bireylere göre hastalığa veya sağlıklı durumuna sahip bireylerden alınmış numunelerde bolca mevcut değildir,

c. üretilmiş birinci ve ikinci biyo-işaretçinin varlığını tespit edilmesi ve/veya miktarını ölçülmesi için bir analitik araç kullanılması ve birinci ve ikinci biyo-işaretçilerin bir popülasyonunun varlığını veya ölçümünün sergilenmesi veya kaydedilmesi ve

d. biyolojik numune içerisindeki birinci ve ikinci biyo-işaretçilerin miktarlarını izlenmesi ve/veya karşılaştırılması

burada hastalığı veya sağlıklı durumunun varlığı, kimliği ve/veya şiddetinin belirlenmesi için birinci ve ikinci biyo-işaretçilerin varlığından ve/veya miktar ölçümünden faydalanılmaktadır

Bazı yapılandırılmalarda, birinci biyo-işaretçi bir indirgen olmayan uç glikan kalıtımsal bileşiğidir. Bazı yapılandırılmalarda, hastalığı veya rahatsızlığı anormal olarak işlev gören glikan bozunma enziminden kaynaklanmaktadır ve burada anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi ve sindiren glikan enzimi aynı türdendir. Bazı yapılandırılmalarda, indirgen olmayan uç glikan kalıtımsal bileşiği bir monosakkarittir. Bazı yapılandırılmalarda, indirgen olmayan uç glikan kalıtımsal bileşiği bir monosakkarit değildir.

Bazı yapılandırılmalarda, ikinci biyo-işaretçi, birinci, indirgen olmayan uç glikan kalıtımsal bileşiği biyo-işaretçisinin meydana getirildiği glikan indirgen ucundan türetilmekte veya meydana getirilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, ikinci biyo-işaretçi, birinci, indirgen olmayan uç glikan kalıtımsal bileşiği biyo-işaretçisinin meydana getirildiği glikan iç oligosakkarit yapılarından türetilmekte veya meydana getirilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, hastalığı veya bozukluk, bireydeki bir glikan bozunma enziminin anormal işlevinden kaynaklanmaktadır ve burada ikinci biyo-işaretçi, birinci, indirgen olmayan uç glikan kalıtımsal bileşiği biyo-işaretçisinin,

biyeyde anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi ile işleme alınmasıyla meydana getirilebilmektedir.

5 Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili hastalık veya sağlıklı durumu bir lizozomal depo hastalığıdır. Bazı yapılandırılmalarda, lizozomal depo hastalığı bir Mukopolisakkaridozdur. Bazı yapılandırılmalarda, Mukopolisakkaridoz, MPS I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IVA, IVB, VI, ve VII'dir. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili hastalık veya sağlıklı durumu bir Metakromatik Lökodistrofi veya Krabbe hastalığıdır. Bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan biyosentezi, bozunması veya birikimi ile ilişkili hastalık veya sağlıklı durumu Gangliyosidozdur. Bazı yapılandırılmalarda, Gangliyosidoz, Tay Sachs, Sandhoff, AB Varyant veya GM-1 Gangliyosidozdur.

15 Bazı yapılandırılmalarda, ikinci biyo-işaretçi ile kombinasyon veya ilişki halindeki birinci, indirgen olmayan uç glikan kalınsı bileşiği biyo-işaretçisinin varlığı ve/veya ölçümünden, glikanların anormal biyosentezi ile ilişkili olan hastalığı veya rahatsızlığın tedavisinin izlenmesi için faydalanılmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, ikinci biyo-işaretçi ile kombinasyon veya ilişki halindeki birinci, indirgen olmayan uç glikan kalınsı bileşiği biyo-işaretçisinin varlığı ve/veya ölçümünden, glikanların anormal bozunması veya birikimi ile ilişkili olan hastalığı veya rahatsızlığın tedavisinin izlenmesi için faydalanılmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, tedavi, enzim replasman terapisiidir. Bazı yapılandırılmalarda, indirgen olmayan uç glikan kalınsı bileşiği biyo-işaretçisindeki bir indirgeme ile birlikte ikinci biyo-işaretçideki bir artışın yokluğu, glikanların anormal bozunması veya birikimi ile ilişkili rahatsızlığın tedavisine pozitif bir yanıtı göstermektedir.

25

Glikan Birikimi:

30 Çeşitli durumlarda, glikan birikimi, doğal glikan biyosentetik proseslerin ve/veya bozunma proseslerinin bir sonucu olarak bir biyolojik numunede meydana gelmektedir. Bazı durumlarda, anormal glikan birikimi, biyolojik numunenin elde edildiği bir bireydeki bir rahatsızlığı veya hastalığı bir sonucu olarak biyolojik örnekte meydana gelmektedir. Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntemler ile gözlemlenebilen anormal glikan birikimi, glikanların, bir hastalık durumunda olmayan bireylerde normalde meydana gelmeyecek şekilde birikimi ile ilişkilendirilmektedir.

35

Bazı yapılandırılmalarda, bu tür bir birikim, anormal glikanlar birikimini içermektedir. Belirli durumlarda, bu anormal glikanlar, belirli bir hastalık durumunun yokluğunda, bir bireyde veya bunun belirli bir biyolojik numunesinde normal olarak üretilen glikanlar kapsamaktadır. Dolayısıyla, bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi glikanlar özellikle önemli olan herhangi bir miktardaki birikimini içermekte olup, glikanlar kendileri anormaldir. Bir başka ifadeyle, bu tür glikanlar, bu bireyler hastalık olmayan, normal veya yaban tipi bir durumdayken bireylerde veya bunların belirli biyolojik numunelerindeki anormal glikanlardır.

Bazı yapılandırılmalarda, bu tür bir birikim, glikanlar anormal birikimini içermektedir. Bazı durumlarda, bu glikanlar, hastalık olmayan bir durumda, ancak daha düşük veya daha yüksek seviyelerde normal olarak meydana gelen glikanlardır veya yalnızca üretildikleri lokasyona bağlı olarak anormallerdir. Dolayısıyla, bazı yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi, glikanlar anormal miktarları birikimini veya bunların lokasyonunu kapsamakta olup, glikanlar normal olarak meydana gelmektedir veya anormal glikanlardır. Bir başka ifadeyle, glikan birikim miktarı bireyler hastalık olmayan, normal veya yaban tipi durumdayken bireylerde veya bunların belirli biyolojik numunelerinde anormaldir.

Biyolojik Numune:

Burada açıklanan yöntemlere ve proseslere göre analiz için uygun olan biyolojik numuneler, standart olmayacak şekilde, kan, serum, idrar, saç, tükürük, deri, doku, plazma, omurilik sıvısı (CSF), amniyotik sıvı, meme ucu aspirasyon sıvısı, balgam, gözyaşı akciğer aspirasyon sıvısı, meni, dışkı, eklem sıvısı, tırnak veya benzerini kapsamaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntemlere ve proseslere göre analiz için uygun olan biyolojik numuneler, standart olmayacak şekilde, idrar, serum, plazma veya CSF'yi kapsamaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, bir numune içerisinde glikan tespit edilmesine yönelik yöntemler, bireyden, glikan içeren bir biyolojik test numunesinin alınması içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, bir bireyden bir biyolojik test numunesinin alınması bireyden numunenin elde edilmesini veya başka bir kaynaktan numunenin elde edilmesini (örneğin bireyden numuneyi elde eden bir teknisyenden veya bir kurumdan) kapsamaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, biyolojik numune, uygun olan herhangi bir kaynaktan, örneğin bir bireyin herhangi bir dokusu veya hücresinden (örneğin idrar, serum, plazma veya CSF) elde edilmektedir. Belirli yapılandırılmalarda, glikanlar geri kazanıldığı doku ve/veya hücre, karaciğer dokusu veya hücreleri, beyin dokusu veya hücreleri, böbrek dokusu veya hücreleri veya benzerinden elde edilmektedir.

Belirli yapılandırılmalarda, burada açılan herhangi bir prosese göre bir biyolojik numune, herhangi bir bireyde alınmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, birey, anormal glikan birikimi, biyosentezi ve/veya bozunması ile ilişkili olan bir hastalıktan muzdarip olduğu süphelenilen bir bireydir. Belirli yapılandırılmalarda, birey yeni doğmuştur veya fetüştür.

Bazı yapılandırılmalarda, izole glikanlar ve bir veya daha fazla glikan bozunma enzimi içeren bir bileşim burada sağlanmaktadır. Burada glikanlar bir biyolojik numuneden izole edilmektedir. Belirli yapılandırılmalarda, bileşim ayrıca, burada açılan herhangi bir yöntemle göre meydana getirilen bir veya daha fazla biyo-işaretçi içermektedir (örneğin burada biyo-işaretçi, bir indirgen olmayan uç glikan kalıntısı bileşimidir). Belirli yapılandırılmalarda, burada açılan bir biyo-işaretçi (örneğin bir işaretli veya işaretsiz, indirgen olmayan uç glikan kalıntısı bileşimi) ve bir analitik araç veya kromatografik reçine sağlanmaktadır.

Bozunma Enzimleri:

Belirli yapılandırılmalarda, glikan indirgen olmayan ucundan bir glikan kalıntısı bileşiminin giderilmesi için tercihe bağlı olarak uygun olan herhangi bir enzimden faydalanılmaktadır. Örneğin burada açılanlar gibi belirli rahatsızlıkta, çeşitli anormal glikan birikim türleri meydana gelmektedir. Belirli durumlarda, bu glikan birim türü, örneğin burada açıldığında üzere uygun olarka herhangi bir enzimden faydalanılarak tespit edilmektedir ve/veya ölçülmektedir. Örneğin, Tablolar 1 ila 4, burada açılan proseslerin çeşitli yapılandırılmalarda faydalanılan çeşitli enzimleri göstermektedir. Arzu edilen spesifikiteye sahip herhangi bir enzimden, burada açılan herhangi bir proseste (örneğin indirgen olmayan uç yapıların serbest bırakılması için) tercihe bağlı olarak faydalanılmaktadır. Burada açılan proseslerde kullanılan için uygun olan enzimler, standart olmayacak şekilde, ökaryotik, prokaryotik, natif veya rekombinant enzimleri kapsamaktadır.

Belirli yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi ile ilişkili bir rahatsızlık, anormal olarak işlev gösteren bir glikan bozunma enziminden kaynaklı olan bir rahatsızlığı kapsamaktadır. Çeşitli yapılandırılmalarda, anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, anormal olarak düşük bir miktarda mevcut olması uygunsuz biçimde işlev görmesi veya bunların bir kombinasyonunun bir sonucu olarak anormal şekilde işlev görmektedir. Örneğin, anormal olarak işlev gören bir glikan bozunma enzimi, normal glikan bozunma enzimi miktarları ile bir bireyde (örneğin hastalıkta normal veya yaban tipi bir durumda) bulunduğuyla kıyasla, %50

daha az, %40'tan daha az, %30'dan daha az, %20'den daha az, %10'dan daha az veya %5'ten daha az olan bir miktarda bulunması bir sonucu olarak anormal şekilde işlev görmektedir. Diğer veya alternatif yapılandırılmalarda, anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimleri normal bir miktarda mevcuttur, ancak bozunan glikanlarda düzgün bir şekilde işlev görmemektedir. Örneğin, bu tür enzimler, enzimin glikan bozunma özelliklerini azaltan veya elimine eden sekanslardaki amino asit ikamelerine sahip olabilmektedir.

Anormal glikan birikiminin, en azından kısmen, anormal olarak işlev gören glikan bozunma enziminden kaynaklandığı yapılandırılmalarda, tercihe bağlanarak normal olarak işlev gören glikan bozunma enziminden faydalanılmaktadır özellikle burada anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi ve normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi aynı türdendir.

Burada açıklanan çeşitli yapılandırılmalarda kullanılan, normal olarak işlev gören glikan bozunma enzimleri, sınırlanmayacak şekilde, glikosidazlar, sülfatazlar, fosforilazlar, deasetilazlar, dialidazlar veya bunların kombinasyonları kapsamaktadır. Daha spesifik yapılandırılmalarda, normal olarak işlev gören bir glikan bozunma enzimi, bir glikosidaz, örneğin bir ekzo-glikosidaz veya bir endo-glikosidazdır. Daha spesifik yapılandırılmalarda, glikosidaz bir ekzo-glikosidaz, örneğin galaktosidaz ve bir glukuronidazdır. Bazı yapılandırılmalarda, bu enzimler, burada açıklanan yöntemlerde tespit edilen ve/veya ölçülen, monosakkaritler, sülfat, fosfat, asetat, sialik asit veya bunların kombinasyonları gibi çeşitli glikan kalıntı bileşiklerinin giderilmesi işlevini görmektedir.

Belirli yapılandırılmalarda, bir veya daha fazla normal olarak işlev gören glikan bozunma enziminden, bir hedef glikan kalıntı bileşiğinin serbest bırakılması için faydalanılmaktadır. Bir biyolojik numune içerisinde glikanların birçok enzim işlemi çeşitli yapılandırılmalarda kullanılmaktadır burada belirli bir enzim, ilk olarak glikanı indirgen olmayan ucu modifiye edilmeksizin bir hedef kalıntı glikan bileşiğini serbest bırakmamaktadır. Örneğin, bir monosakkaritin giderilmesi için bir ikinci enzimden yararlanılmas amacıyla bir sülfatın giderilmesi için bir birinci enzimden tercihe bağlanarak faydalanılmaktadır. Çeşitli yapılandırılmalarda, eş zamanlı olarak, ardışık olarak veya bunların bir kombinasyonu ile glikanlar, normal olarak işlev gören birden çok glikan bozunma enzimi ile işlenmektedir.

Burada açıklanan yöntemlerin çeşitli yapılandırılmalarda kullanılan çeşitli enzimler, ki bunlar kısıtlı örnek teşkil etmemekte olup, glikosidazlardan oluşur. Burada açıklanan ancak

kısıtlı örnek niteliği taşımayan yöntemlerde isteğe bağlanarak kullanılan glikosidazın
kısıtlı olmayan örnekleri arasında 3.2.1.X by BRENDA (kapsamlı Enzim Bilgi Sistemi)
olarak kategoriye ayrılmış enzimler yer almakta ve bunlar arasında 3.2.1.1 alfa-amilaz,
3.2.1.B1 ekstraselüler agaraz, 3.2.1.2 beta-amilaz, 3.2.1.3 glukan 1,4-alfa-glikosidaz, 3.2.1.4
5 selülaz, 3.2.1.5 likeninaz, 3.2.1.6 endo-1,3(4)-beta-glukanaz, 3.2.1.7 inulinaz, 3.2.1.8 endo-
1,4-betaksilanaz, 3.2.1.9 amilopektin-1,6-glikosidaz, 3.2.1.10 oligo-1,6-glikosidaz, 3.2.1.11
dekstranaz, 3.2.1.12 sikloheptaglukanaz, 3.2.1.13 sikloheksaglukanaz, 3.2.1.14 kitinaz, 3.2.1.15
poligalakturonaz, 3.2.1.16 aljinaz, 3.2.1.17 lizozim, 3.2.1.18 ekzo-alfa-sialidaz, 3.2.1.19
heparinaz, 3.2.1.20 alfa-glikosidaz, 3.2.1.21 beta-glikosidaz, 3.2.1.22 alfa-galaktosidaz,
10 3.2.1.23 beta-galaktosidaz, 3.2.1.24 alfamannosidaz, 3.2.1.25 beta-mannosidaz, 3.2.1.26
beta-fruktofuranosidaz, 3.2.1.27 alfa-1,3-glikosidaz, 3.2.1.28 alfa, alfa-trehalaz, 3.2.1.29
kitobiaz, 3.2.1.30 beta-D-asetilglikosaminidaz, 3.2.1.31 beta-glukuronidaz, 3.2.1.32 ksilan
endo-1,3-beta-ksilosidaz, 3.2.1.33 amilo-alfa-1,6-glikosidaz, 3.2.1.34 kondroitinaz, 3.2.1.35
hyaluronoglikosaminidaz, 3.2.1.36 hyaluronoglukuronidaz, 3.2.1.37 ksilan 1,4-beta-ksilosidaz,
15 3.2.1.38 beta-D-fukosidaz, 3.2.1.39 glukan endo-1,3-beta-D-glikosidaz, 3.2.1.40 alfa-L-
ramnosidaz, 3.2.1.41 pullulanaz, 3.2.1.42 GDP-glikosidaz, 3.2.1.43 beta-L-ramnosidaz,
3.2.1.44 fukoidanaz, 3.2.1.45 glikosilseramidaz, 3.2.1.46 galaktosilseramidaz, 3.2.1.47
galaktosilgalaktosilglikosilseramidaz, 3.2.1.48 sukroz alfa-glikosidaz, 3.2.1.49 alfa-N-
asetilgalaktosaminidaz, 3.2.1.50 alfa-N-asetilglikosaminidaz, 3.2.1.51 alfa-L-fukosidaz,
20 3.2.1.52 beta-N-asetilheksosaminidaz, 3.2.1.53 beta-N-asetilgalaktosaminidaz, 3.2.1.54
siklomaltodekstrinaz, 3.2.1.55 alfa-N-ara-binofuranosidaz, 3.2.1.56
glukuronosildisülfoglikosamin glukuronidaz, 3.2.1.57 izopullulanaz, 3.2.1.58 glukan 1,3-beta-
glikosidaz, 3.2.1.59 glukan endo-1,3-alfa-glikosidaz, 3.2.1.60 glukan 1,4-alfa-
maltotetrahidrolaz, 3.2.1.61 mikodekstranaz, 3.2.1.62 glikosilseramidaz, 3.2.1.63 1,2-alfa-L-
25 fukosidaz, 3.2.1.64 2,6-beta-fruktan 6-levanbiyohidrolaz, 3.2.1.65 levanaz, 3.2.1.66
kuersitrinaz, 3.2.1.67 galakturan 1,4-alfa-galakturonidaz, 3.2.1.68 izoamilaz, 3.2.1.69
amilopektin 6-glukanohidrolaz, 3.2.1.70 glukan 1,6-alfa-glikosidaz, 3.2.1.71 glukan endo-1,2-
beta-glikosidaz, 3.2.1.72 ksilan 1,3-beta-ksilosidaz, 3.2.1.73 likeninaz, 3.2.1.74 glukan 1,4-
beta-glikosidaz, 3.2.1.75 glukan endo-1,6-beta-glikosidaz, 3.2.1.76 L-iduronidaz, 3.2.1.77
30 mannan 1,2-(1,3)-alfa-mannosidaz, 3.2.1.78 mannan endo-1,4-beta-mannosidaz, 3.2.1.79
alfa-L-arabinofuranosit hidrolaz, 3.2.1.80 fruktan beta-fruktosidaz, 3.2.1.81 beta-agaraz,
3.2.1.82 ekzo-poli-alfa-galakturonosidaz, 3.2.1.83 kapakarajenaz, 3.2.1.84 glukan 1,3-alfa-
glikosidaz, 3.2.1.85 6-fosfo-beta-galaktosidaz, 3.2.1.86 6-fosfo-beta-glikosidaz, 3.2.1.87
kapsular-polisakkarit endo-1,3-alfa-galaktosidaz, 3.2.1.88 beta-L-arabinosidaz, 3.2.1.89
35 arabinogalaktan endo-1,4-beta-galaktosidaz, 3.2.1.90 arabinogalaktan endo-1,3-beta-

galaktosidaz, 3.2.1.91 selüloz 1,4-beta-sellobiyodaz, 3.2.1.92 peptidoglikan beta-N-asetilmuramidaz, 3.2.1.93 alfa, alfa-fosfotrehalaz, 3.2.1.94 glukon 1,6-alfa-izomaltosidaz, 3.2.1.95 dekstran 1,6-alfa-izomaltotriosidaz, 3.2.1.96 mannosilglikoprotein endo-beta-N-asetilglikosaminidaz, 3.2.1.97 glikopeptid alfa-N-asetilgalaktosaminidaz, 3.2.1.98 glukon 1,4-
5 alfa-maltohekza-osidaz, 3.2.1.99 arabinan endo-1,5-alfa-L-arabinosidaz, 3.2.1.100 mannan 1,4-mannobiosidaz, 3.2.1.101 mannan endo-1,6-alfa-mannosidaz, 3.2.1.102 kan grubu maddesi endo-1,4-beta-galaktosidaz, 3.2.1.103 keratansülfat endo-1,4-beta-galaktosidaz, 3.2.1.104 steril-beta-glikosidaz, 3.2.1.105 3alfa(S)-striktosidin beta-glikosidaz, 3.2.1.106 mannosil-oligosakkarit glikosidaz, 3.2.1.107 proteinglikosilgalaktozilhidroksilizin glikosidaz,
10 3.2.1.108 laktaz, 3.2.1.109 endogalaktosaminidaz, 3.2.1.110 mukinaminilserin mukinaminidaz, 3.2.1.111 1,3-alfa-L-fukosidaz, 3.2.1.112 2-deoksiglikosidaz, 3.2.1.113 mannosil-oligosakkarit 1,2-alfa-mannosidaz, 3.2.1.114 mannosil-oligosakkarit 1,3-1,6-alfa-mannosidaz, 3.2.1.115 dallara ayrılan dekstran ekzo-1,2-alfa-glikosidaz, 3.2.1.116 glukon 1,4-alfa-maltotriohidrolaz, 3.2.1.117 amigdalın beta-glikosidaz, 3.2.1.118 prunasın beta-glikosidaz, 3.2.1.119 visianin
15 beta-glikosidaz, 3.2.1.120 oligoksiloglukan betaglikosidaz, 3.2.1.121 polimannuronat hidrolaz, 3.2.1.122 maltoz-6'-fosfat glikosidaz, 3.2.1.123 endoglikosilseramidaz, 3.2.1.124 3-deoksi-2-oktulosonidaz, 3.2.1.125 raukafrizin beta-glikosidaz, 3.2.1.126 koniferin beta-glikosidaz, 3.2.1.127 1,6-alfa-L-fukosidaz, 3.2.1.128 glisirizinat beta-glukuronidaz, 3.2.1.129 endo-alfa-sialidaz, 3.2.1.130 glikoprotein endo-alfa-1,2-mannosidaz, 3.2.1.131 ksilan alfa-1,2-
20 glukuronosidaz, 3.2.1.132 kitosanaz, 3.2.1.133 glukon 1,4-alfa-maltohidrolaz, 3.2.1.134 difruktoz-anhidrit sintaz, 3.2.1.135 neopullulanaz, 3.2.1.136 glukuronoarabinoksilan endo-1,4-beta-ksilanaz, 3.2.1.137 mannan ekzo-1,2-1,6-alfa-mannosidaz, 3.2.1.138 anhidrosialidaz, 3.2.1.139 alfa-glukuronidaz, 3.2.1.140 lakto-N-biosidaz, 3.2.1.141 4-alfa-D- $\{(1\rightarrow4)\text{-alfa-D-glukano}\}$ trehaloz trehalohidrolaz, 3.2.1.142 limit dekstrinaz, 3.2.1.143
25 poli(ADP-riboz) glikohidrolaz, 3.2.1.144 3-deoksioktulosonaz, 3.2.1.145 galaktan 1,3-beta-galaktosidaz, 3.2.1.146 beta-galaktofuranosidaz, 3.2.1.147 tiyoglikosidaz, 3.2.1.148 ribozilhomosisteinaz, 3.2.1.149 beta-primeverosidaz, 3.2.1.150 oligoksiloglukan indirgen- α -spesifik selobiyohidrolaz, 3.2.1.151 ksiloglukan-spesifik endo-beta-1,4-glukanaz, 3.2.1.152 mannosilglikoprotein endo-beta-mannosidaz, 3.2.1.153 fruktan beta-(2,1)-fruktosidaz,
30 3.2.1.154 fruktan beta-(2,6)-fruktosidaz, 3.2.1.155 ksiloglukan-spesifik ekzo-beta-1,4-glukanaz, 3.2.1.156 oligosakkarit indirgen- α -ksilanaz, 3.2.1.157 iota-karajenaz 3.2.1.158 alfaagaraz, 3.2.1.159 alfa-neoagaro-oligosakkarit hidrolaz, 3.2.1.160 ksiloglukan-spesifik ekzobeta-1,4-glukanaz, 3.2.1.161 beta-apiosil-beta-glikosidaz, 3.2.1.162 lambda-karajenaz, 3.2.1.163 1,6-alfa-D-mannosidaz, 3.2.1.164 galaktan endo-1,6-beta-galaktosidaz, 3.2.1.165
35 ekzo-1,4-beta-D-glikosaminidaz, veya bunların kombinasyonları yer almaktadır

Burada açıklanan yöntemlerin çeşitli yapılandırılmalarda kullanılan çeşitli enzimler, ki bunlar kolayca örnek teşkil etmemekte olup, sülfatazlardan oluşur ve bunlar arasında, örn., 3.1.6.X by BRENDA (kapsamlı Enzim Bilgi Sistemi) olarak kategoriye ayrılmış enzimler yer almakta ve bunlar arasında 3.1.6.1 arilsülfataz, 3.1.6.2 steril-sülfataz, 3.1.6.3 glikosülfataz, 3.1.6.4 N-asetilgalaktozamin-6-sülfataz, 3.1.6.5 sinigrin sülfhidrolaz; mirosülfataz, 3.1.6.6 kolin-sülfataz, 3.1.6.7 selüloz-polisülfataz, 3.1.6.8 serebrosit-sülfataz, 3.1.6.9 kondro-4-sülfataz, 3.1.6.10 kondro-6-sülfataz, 3.1.6.11 disülfoglikosamin-6-sülfataz, 3.1.6.12 N-asetilgalaktozamin-4-sülfataz, 3.1.6.13 iduronat-2-sülfataz, 3.1.6.14 N-asetilglikozamin-6-sülfataz, 3.1.6.15 N-sülfoglikozamin-3-sülfataz, 3.1.6.16 monometil-sülfataz, 3.1.6.17 D-laktat-2-sülfataz, 3.1.6.18 glukuronat-2-sülfataz, 3.10.1.1 N-sülfoglikozamin sülfhidrolaz, veya bunların kombinasyonları yer almaktadır

Burada açıklanan yöntemlerin çeşitli yapılandırılmalarda kullanılan belirli enzimler, sınırlanmış olmayacak şekilde, alfa-glikozaminit N-asetiltransferaz (2.3.1.78) dahil, sınırlanmış olmayacak şekilde bir deasetilaz, örneğin bir ekzo-deasetilaz veya benzer enzimleri kapsamaktadır

Burada açıklanan yöntemlerin çeşitli yapılandırılmalarda kullanılan çeşitli enzimler, ki bunlar kolayca örnek teşkil etmemekte olup, karbohidrat fosfatazdan oluşur ve bunlar arasında, örn., 3.1.3.1 alkalın fosfataz, 3.1.3.2 asit fosfataz, 3.1.3.B2 diasilgliserol pirofosfat fosfataz, 3.1.3.3 fosfozerin fosfataz, 3.1.3.4 fosfatidat fosfataz, 3.1.3.5 5'-nükleotidaz, 3.1.3.6 3'-nükleotidaz, 3.1.3.7 3'(2'),5'-bisfosfat nükleotidaz, 3.1.3.8 3-fitaz, 3.1.3.9 glikoz-6-fosfataz, 3.1.3.10 glikoz-1-fosfataz, 3.1.3.11 fruktoz-bisfosfataz, 3.1.3.12 trehaloz-fosfataz, 3.1.3.13 bisfosfogliserat fosfataz, 3.1.3.14 metilfosfotiyogliserat fosfataz, 3.1.3.15 histidinol-fosfataz, 3.1.3.16 fosfoprotein fosfataz, 3.1.3.17 [fosforilaz] fosfataz, 3.1.3.18 fosfoglikolat fosfataz, 3.1.3.19 gliserol-2-fosfataz, 3.1.3.20 fosfogliserat fosfataz, 3.1.3.21 gliserol-1-fosfataz, 3.1.3.22 mannitol-1-fosfataz, 3.1.3.23 şeker-fosfataz, 3.1.3.24 süktroz-fosfat fosfataz, 3.1.3.25 inositol-fosfat fosfataz, 3.1.3.26 4-fitaz, 3.1.3.27 fosfatidilgliserofosfataz, 3.1.3.28 ADP-fosfogliserat fosfataz, 3.1.3.29 N-asilnöraminat-9-fosfataz, 3.1.3.30 3'-fosfoadenililsülfat 3'-fosfataz, 3.1.3.31 nükleotidaz, 3.1.3.32 polinükleotit 3'-fosfataz, 3.1.3.33 polinükleotit 5'-fosfataz, 3.1.3.34 deoksinükleotit 3'-fosfataz, 3.1.3.35 timidilat 5'-fosfataz, 3.1.3.36 fosfoinositid 5-fosfataz, 3.1.3.37 sedoheptüloz-bisfosfataz, 3.1.3.38 3-fosfogliserat fosfataz, 3.1.3.39 streptomisin-6-fosfataz, 3.1.3.40 guanidinodeoksisilo-inositol-4-fosfataz, 3.1.3.41 4-nitro-fenilfosfataz, 3.1.3.42 [glikogen-sintaz-D] fosfataz, 3.1.3.43 [piruvat dehidrojenaz (asetil-

transfer-halka))-fosfataz, 3.1.3.44 [asetil-CoA karboksilaz]-fosfataz, 3.1.3.45 3-deoksi-
manno-oktulosonat-8-fosfataz, 3.1.3.46 fruktoz-2,6-bisfosfat 2-fosfataz, 3.1.3.47
[hidroksimetilglutaril-CoA redüktaz (NADPH)]-fosfataz, 3.1.3.48 protein-tirozin-fosfataz,
3.1.3.49 [piruvat kinaz]-fosfataz, 3.1.3.50 sorbitol-6-fosfataz, 3.1.3.51 dolikil-fosfataz,
5 3.1.3.52 [3-metil-2-oksobütanoat dehidrojenaz (2-metilpropanoil-aktarın)]-fosfataz, 3.1.3.53
[miyosinhafif zinciri] fosfataz, 3.1.3.54 fruktoz-2,6-bisfosfat 6-fosfataz, 3.1.3.55
kaldesmonfosfataz, 3.1.3.56 inositol-polifosfat 5-fosfataz, 3.1.3.57 inositol-1,4-bisfosfat 1-
fosfataz, 3.1.3.58 şeker-terminal-fosfataz, 3.1.3.59 alkilasetilgliserofosfataz, 3.1.3.60
fosfoenolpiruvat fosfataz, 3.1.3.61 inositol-1,4,5-trisfosfat 1-fosfataz, 3.1.3.62 çoklu inositol-
10 polifosfat fosfataz, 3.1.3.63 2-karboksi-D-arabinitol-1-fosfataz, 3.1.3.64 fosfatidilinositol-3-
fosfataz, 3.1.3.65 inositol-1,3-bisfosfat 3-fosfataz, 3.1.3.66 fosfatidilinositol-3,4-bisfosfat 4-
fosfataz, 3.1.3.67 fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfat 3-fosfataz, 3.1.3.68 2-deoksiglikoz-6-
fosfataz, 3.1.3.69 glikosilgliserol 3-fosfataz, 3.1.3.70 mannosil-3-fosfogliserat fosfataz, 3.1.3.71
2-fosfosul-folaktat fosfataz, 3.1.3.72 5-fitaz, 3.1.3.73 alfa-ribazol fosfataz, 3.1.3.74 piridoksal
15 fosfataz, 3.1.3.75 fosfoetanolamin/fosfokolin fosfataz, 3.1.3.76 lipit-fosfat fosfataz, 3.1.3.77
akiredükton sintaz, 3.1.3.78 fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 4-fosfataz, veya 3.1.3.79
mannosilfruktoz-fosfat fosfataz, veya bunların herhangi bir kombinasyonu yer almaktadır

Bazı yapılandırılmalarda, burada açıklanan prosesler, spesifik bir indirgen olmayan uç yapıların
20 temizlenmesi için bir birinci enzim ile inkübasyon ve sindirimi ve bir ikinci enzim ile
inkübasyon ve sindirimi kapsamaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, bu çoklu enzim yaklaşımı,
arkaplanı indirgenmesi için kullanılmaktadır. Örneğin, MPS II'de, 2-O sülfataz işleminden önce,
sülfatlanmamış indirgen olmayan uç üronik sitlerin temizlenmesi için numune bir iduronidaz
ve/veya glukuronidaz ile işleme almaktadır (bu enzim, sülfatlı iduronik asitleri
25 bölmeyecektir). Bu yaklaşım, sülfatlanmamış indirgen olmayan tüm uç üronik asitleri
temizleyecektir, böylelikle 2-O sülfataz ile desülfatasyon üzerine, salılabir yeni üronik asitler,
önceden sülfatlı olanlar (ve dolayısıyla iduronidaz ve/veya glukuronidazın faaliyetine dirençli
olanlar) olacaktır

30 Glikan Kalıntı Bileşikleri:

Burada açıklanan herhangi bir prosese göre ölçülen, analiz edilen ve/veya karakterize edilen
glikan kalıntı bileşikleri, bir glikanı (örneğin bir bireyi bir biyolojik numunesinden elde edilen
bir glikan) indirgen olmayan ucundan serbest bırakılan uygun herhangi bir glikan kalıntısı
35 içermektedir. Belirli durumlarda, glikan kalıntı bileşikleri, örneğin oligosakkaritler,

monosakkaritler, sülfat, fosfat, sialik asit, asetat veya benzerini kaspamaktadır

Buradaki herhangi bir proseste kullanılabilen spesifik glikan kalıntı bileşikleri Tablolar 1 ila 4'te açıklanmaktadır

- 5 Bazı yapılandırılmalarda, meydana getirilen biyo-işaretçi bir glikan kalıntı bileşiğidir. Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntı bileşiği, bir monosakkarittir. Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntı bileşiği, bir sülfat, fosfat, asetat veya bunların bir kombinasyonudur. Belirli yapılandırılmalarda, glikan kalıntı bileşiği, 2000 g/mol'den daha az, 1500 g/mol'den daha az, 1000 g/mol'den daha az, 500 g/mol'den daha az, 400 g/mol'den daha az, 300 g/mol'den daha az, 260 g/mol'den daha az, 200 g/mol'den daha az, 100 g/mol'den daha az veya benzeri olan bir moleküler ağırlığa sahiptir (örneğin burada açıklanan prosese dahil edilebilen, tespit edilebilir herhangi bir işaret ile etiketlemeden önce).

Biyo-işaretçi Oranlar

- 15 Burada sağlanan çeşitli yönlerde, çeşitli biyo-işaretçilerin (örneğin, glikozaminoglikanların enzimatik depolimerizasyonu ile meydana getirilmiş doymuş, indirgen olmayan uç yapılar veya iç, doymamış disakkaritler) oranları veya eş zamanlı ölçümü, hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıt hakkındaki bilgileri ortaya çıkarmaktadır. Teşhis edilen veya analiz edilen belirli hastalığa bağlı olarak, bu karşılaştırmalar (örneğin eş zamanlı ölçüm veya oranlar), çeşitli doymuş veya doymamış yapıları kullanmaktadır

- Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, burada açıklanan herhangi bir proseste kullanılan bir veya daha fazla biyo-işaretçi, Tablo 1'de ortaya koyulan doymuş işaretçilerden (glikan fragmentleri) birini kapsamaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, teşhis edilen veya analiz edilen rahatsızlık MPS I'dir. Bazı yapılandırılmalarda, birinci ve ikinci biyo-işaretçiler, Tablo 1'deki biyo-işaretçilerdir. Diğer yapılandırılmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 1'deki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 9, 3, 4 veya 6'daki biyo-işaretçidir. Diğer veya alternatif yapılandırılmalarda, hem birinci hem de ikinci biyo-işaretçiler Tablo 1'dendir.

Tablo 1:

HS türevli	CS/DS türevli
IdoA-GlcNS	IdoA-GalNAc4S
IdoA-GlcNS6S	IdoA-GalNAc6S
IdoA-GlcNAc	IdoA-GalNAc
IdoA-GlcNAc6S	IdoA-GalNAc4S6S

Diğer yapılandırılmalarda, burada açıklanan herhangi bir proseste kullanılan bir veya daha fazla biyo-işaretçi, Tablo 2’de ortaya koyulan doymuş doymuş biyo-işaretçilerden (glikan fragmentleri) birini kapsamaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, teşhis edilen veya analiz edilen rahatsızlık MPS II’dir. Bazı yapılandırılmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 2’deki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 1’deki biyo-işaretçidir. Diğer yapılandırılmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 2’deki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 9’daki biyo-işaretçidir. Diğer veya alternatif yapılandırılmalarda, hem birinci hem de ikinci biyo-işaretçiler Tablo 2’de dendir.

10

Tablo 2:

HS türevli	CS/DS türevli
IdoA2S-GlcNS	IdoA2S-GalNAc4S
IdoA2S-GlcNS6S	IdoA2S-GalNAc6S
IdoA2S-GlcNAc	IdoA2S-GalNAc
IdoA2S-GlcNAc6S	IdoA2S-GalNAc4S6S

Diğer yapılandırılmalarda, burada açıklanan herhangi bir proseste kullanılan bir veya daha fazla biyo-işaretçi, Tablo 3’te ortaya koyulan doymuş doymuş biyo-işaretçilerden (glikan fragmentleri) birini kapsamaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, teşhis edilen veya analiz edilen rahatsızlık MPS IIIA’dır. Bazı yapılandırılmalarda birinci biyo-işaretçi, Tablo 3’teki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 3’teki biyo-işaretçidir. Diğer yapılandırılmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 3’teki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 9’daki biyo-işaretçidir. Diğer veya alternatif yapılandırılmalarda, hem birinci hem de ikinci biyo-işaretçiler Tablo 3’tendir.

20

Tablo 3:

HS türevli
GlcNS
GlcNS+/-6S-UA+/-2S-GlcNAc+/-6S
GlcNS+/-6S-UA+/-2S-GlcNS+/-6S

Diğer yapılandırılmalarda, burada açıklanan herhangi bir proseste kullanılan bir veya daha fazla biyo-işaretçi, Tablo 4’te ortaya koyulan doymuş doymuş biyo-işaretçilerden (glikan fragmentleri) birini kapsamaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, teşhis edilen veya analiz edilen rahatsızlık MPS IIIB’dir. Bazı yapılandırılmalarda birinci biyo-işaretçi, Tablo 4’teki biyo-

25

işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 1, 2 veya 8'deki biyo-işaretçidir. Diğer yapılandırmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 4'teki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 9'daki biyo-işaretçidir. Diğer veya alternatif yapılandırmalarda, hem birinci hem de ikinci biyo-işaretçiler Tablo 4'tendir.

5

Tablo 4:

HS türevli
GlcNAc
GlcNAc-UA+/-2S-GlcNAc+/-6S
GlcNAc-UA+/-2S-GlcNS+/-6S

Diğer yapılandırmalarda, burada açılan herhangi bir proseste kullanılan bir veya daha fazla biyo-işaretçi, Tablo 5'te ortaya koyulan doymuş doymuş biyo-işaretçilerden (glikan fragmentleri) birini kapsamaktadır. Belirli yapılandırmalarda, teşhis edilen veya analiz edilen rahatsızlık MPS IIIC'dir. Bazı yapılandırmalarda birinci biyo-işaretçi, Tablo 5'teki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 4'teki biyo-işaretçidir. Diğer yapılandırmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 5'teki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 9'daki biyo-işaretçidir. Diğer veya alternatif yapılandırmalarda, hem birinci hem de ikinci biyo-işaretçiler Tablo 5'tendir.

15

Tablo 5:

HS türevli
GlcN
GlcN+/-6S-UA+/-2S-GlcNAc+/-6S
GlcN+/-6S-UA+/-2S-GlcNS+/-6S

Diğer yapılandırmalarda, burada açılan herhangi bir proseste kullanılan bir veya daha fazla biyo-işaretçi, Tablo 6'da ortaya koyulan doymuş doymuş biyo-işaretçilerden (glikan fragmentleri) birini kapsamaktadır. Belirli yapılandırmalarda, teşhis edilen veya analiz edilen rahatsızlık MPS IIID'dir. Bazı yapılandırmalarda birinci biyo-işaretçi, Tablo 6'daki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 4 veya 5'teki biyo-işaretçidir. Diğer yapılandırmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 6'daki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 9'daki biyo-işaretçidir. Diğer veya alternatif yapılandırmalarda, hem birinci hem de ikinci biyo-işaretçiler Tablo 6'dandır.

25

Tablo 6:

HS türevli
GlcN6S
GlcNAc6S
GlcN6S-UA+/-2S-GlcNAc+/-6S
GlcNAc6S-UA+/-2S-GlcNAc+/-6S
GlcN 6S-UA+/-2S-GlcNS+/-6S
GlcNAc6S-UA+/-2S-GlcNS+/-6S

Diğer yapılandırılmalarda, burada açıklanan herhangi bir proste kullanılan bir veya daha fazla biyo-işaretçi, Tablo 7’de ortaya koyulan doymuş doymuş biyo-işaretçilerden (glikan fragmentleri) birini kapsamaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, teşhis edilen veya analiz edilen rahatsızlık MPS VI’dır. Bazı yapılandırılmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 7’deki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 8’deki biyo-işaretçidir. Diğer yapılandırılmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 7’deki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 9’daki biyo-işaretçidir. Diğer veya alternatif yapılandırılmalarda, hem birinci hem de ikinci biyo-işaretçiler Tablo 7’de dendir.

10

Tablo 7:

CS türevli
GalNAc4S
GalNAc4S-UA-GalNAc
GalNAc4 S-UA-GalNAc4S
GalNAc4S-UA-GalNAc6S
GalNAc4S-UA-GalNAc4S6S
GalNAc4S-UA2S-GalNAc
GalNAc4S-UA2S-GalNAc4S
GalNAc4S-UA2S-GalNAc6S
GalNAc4S-UA2S-GalNAc4S6S

Diğer yapılandırılmalarda, burada açıklanan herhangi bir proste kullanılan bir veya daha fazla biyo-işaretçi, Tablo 8’de ortaya koyulan doymuş doymuş biyo-işaretçilerden (glikan fragmentleri) birini kapsamaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, teşhis edilen veya analiz edilen rahatsızlık MPS VII’dir. Bazı yapılandırılmalarda birinci biyo-işaretçi, Tablo 8’deki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 3, 4, 6 veya 7’deki biyo-işaretçidir. Diğer yapılandırılmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 8’deki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 9’daki biyo-işaretçidir. Diğer veya alternatif yapılandırılmalarda, hem birinci hem de ikinci biyo-işaretçiler Tablo 1’de dendir.

15

Tablo 8:

HS türevli	CS türevli	KS türevli
GlcA-GlcNAc	GlcA-GalNAc	Gal-GlcNAc
GlcA-GlcNS	GlcA-GalNAc4S	Gal-GlcNAc6S
GlcA-GlcNAc6S	GlcA-GalNAc6S	Gal6S-GlcNAc
GlcA-GlcNS6S	GlcA-GalNAc4S6S	Gal6S-GlcNAc6S
		GlcNAc-Gal
		GlcNAc-Gal6S
		GlcNAc6S-Gal
		GlcNAc6S-Gal6S

Diğer yapılandırılmalarda, burada açılan herhangi bir proste kullanılan bir veya daha fazla biyo-işaretçi, Tablo 9'da ortaya koyulan doymuş doymuş biyo-işaretçilerden (glikan fragmentleri) birini kapsamaktadır. Diğer veya alternatif yapılandırılmalarda, hem birinci hem de ikinci biyo-işaretçiler Tablo 9'dandır.

Tablo 9:

HS türevli	CS türevli
Δ UA-GlcN	Δ UA-GaNAc
Δ UA-GlcN6S	Δ UA-GaNAc4S
Δ UA2S-GlcN	Δ UA-GaNAc6S
AUAS-GlcN6S	Δ UA2S-GaNAc
Δ UA-GlcNAc	Δ UA2S-GaNAc4S
Δ UA-GlcNAc6S	Δ UA2S-GaNAc6S
Δ UA2S-GlcNAc	Δ UA-GaNAc4S6S
Δ UA2S-GlcNAc6S	Δ UA2S-GaNAc4S6S
Δ UA-GlcNS	
Δ UA-GlcNS6S	
Δ UA-GlcNS3S	
Δ UA2S-GlcNS	
Δ UA2S-GlcNS6S	
Δ UA2S-GlcNS3S	
Δ UA-GlcNS6S3S	
Δ UA2S-GlcNS6S3S	

10

Diğer yapılandırılmalarda, burada açılan herhangi bir proste kullanılan bir veya daha fazla biyo-işaretçi, Tablo 10'da ortaya koyulan doymuş doymuş biyo-işaretçilerden (glikan fragmentleri) birini kapsamaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, teşhis edilen veya analiz edilen

rahatsızlık MPS IVA'da Bazı yapılandırmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 10'daki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 8'deki biyo-işaretçidir. Diğer yapılandırmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 10'daki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 9'daki biyo-işaretçidir. Diğer veya alternatif yapılandırmalarda, hem birinci hem de ikinci biyo-işaretçiler

5 Tablo 10'dandır

Tablo 10:

KS türevli	CS Türevli
Gal6S	GalNAc6S
Gal6S-GlcNAc	GalNAc6S4S
Gal6S-GlcNAc6S	GalNAc6S-UA-GalNAc
Gal6S-GlcNAc-Gal	GalNAc6S-UA-GalNAc4S
Gal6S-GlcNAc-Gal6S	GalNAc6S-UA-GalNAc6S
Gal6S-GlcNAc6S-Gal	GalNAc6S-UA-GalNAc4S6S
Gal6S-GlcNAc6S-Gal6S	GalNAc6S-UA2S-GalNAc
	GalNAc6S- UA2S-GalNAc4S
	GalNAc6S- UA2S-GalNAc6S
	GalNAc6S-UA2S-GalNAc4S6S
	GalNAc6S4S-UA-GalNAc
	GalNAc6S4S-UA-GalNAc4S
	GalNAc6S4S-UA-GalNAc6S
	GalNAc6S4S-UA-GalNAc4S6S
	GalNAc6S4S-UA2S-GalNAc
	GalNAc6S4S-UA2S-GalNAc4S
	GalNAc6S4S-UA2S-GalNAc6S
	GalNAc6S4S-UA2S-GalNAc4S6S

Diğer yapılandırmalarda, burada açıklanan herhangi bir proste kullanılan bir veya daha fazla biyo-işaretçi, Tablo 11'de ortaya koyulan doymuş doymuş biyo-işaretçilerden (glikan fragmentleri) birini kapsamaktadır Belirli yapılandırmalarda, teşhis edilen veya analiz edilen rahatsızlık MPS IVB'dir. Bazı yapılandırmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 11'deki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 8'deki biyo-işaretçidir. Diğer yapılandırmalarda ise birinci biyo-işaretçi, Tablo 11'deki biyo-işaretçidir ve ikinci biyo-işaretçi Tablo 9'daki biyo-işaretçidir. Diğer veya alternatif yapılandırmalarda, hem birinci hem de ikinci biyo-işaretçiler

10

15 Tablo 11'dendir.

Tablo 11:

KS türevli	CS Türevli	Gliko-lipit türevli
Gal	GalNAc	Gal-GalNAc-Gal-Glu
Gal-GlcNAc	GalNAc4S	Gal-GalNAc-Gal-Glu + 1 Sialik asit
Gal-GlcNAc6S	GalNAc-UA-GalNAc	Gal-GalNAc-Gal-Glu + 2 Sialik asitler
Gal-GlcNAc-Gal	GalNAc-UA-GalNAc4S	Gal-GalNAc-Gal-Glu + 3 Sialik asitler
Gal-GlcNAc-Gal6S	GalNAc-UA-GalNAc6S	
Gal-GlcNAc6S-Gal	GalNAc-UA-GalNAc4S6S	
Gal-GlcNAc6S-Gal6S	GalNAc-UA2S-GalNAc	
	GalNAc-UA2S-GalNAc4S	
	GalNAc-UA2S-GalNAc6S	
	GalNAc-UA2S-GalNAc4S6S	
	GalNAc4S-UA-GalNAc	
	GalNAc4S-UA-GalNAc4S	
	GalNAc4S-UA-GalNAc6S	
	GalNAc4S-UA-GalNAc4S6S	
	GalNAc4S-UA2S-GalNAc	
	GalNAc4S-UA2S-GalNAc4S	
	GalNAc4S-UA2S-GalNAc6S	
	GalNAc4S-UA2S-GalNAc4S6S	

Burada kullanıldığını üzere, IdoA ve  iduronik asit (örneğin α-L-iduronik asit) sakkarit

kalınlar. Burada kullanıldığını üzere, GlcA ve  glukuronik asit (örneğin β-L-glukuronik

asit) sakkarit kalınlar. Burada kullanıldığını üzere,  IdoA ve GlcA gibi doymamış üronik

5 asitlerdir (UA). Burada kullanıldığını üzere, GlcN ve  glukozamin (örneğin 2-deoksi-2-amino-

β-D-glukopiranosil) sakkarit kalınlar. Burada kullanıldığını üzere, GlcN(Ac)1 ve  bir glukozamin (örneğin 2-deoksi-2-amino-β-D-glukopiranosil) sakkarit kalınlar, burada 2-

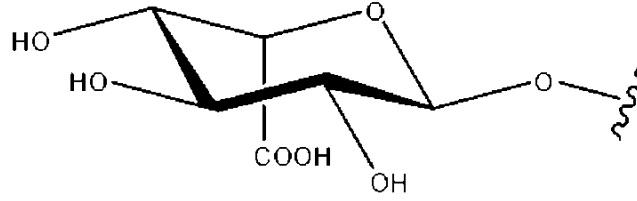
amino grubu asetillidir. Burada kullanıldığını üzere, Gal ve  bir galaktoz sakkarit kalınlar.

10 Çeşitli spesifik durumlarda, iduronik asit, glukuronik asit, glukozamin ve/veya galaktoz sakkarit kalınlar, indirgen olmayan uç sakkarit kalınlar 4 ve 5 karbonlarda doymuştur veya karbon-karbon doymamışlığından yoksundur. Diğer durumlarda, örneğin burada sağlanan bir oligosakkaritin indirgen olmayan ucundaki sakkarit kalınlar 4 ve 5 karbon

pozisyonlardaki sakkarit kalıntılarından biri veya daha fazlası doymamıştır. Burada kullanılan sembolik terminoloji, Ekim 2007’de değiştirildiği üzere, Consortium for Functional Glycomics için Nomenclature Committee tarafından yayınlanan “Symbol and Text Nomenclature for Representation of Glycan Structure” izlenmektedir.

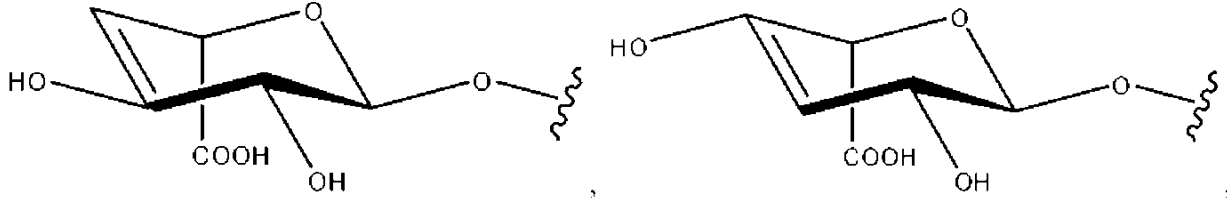
5

C4 ve C5 pozisyonlarında doymuş veya doymamış olan, indirgen olmayan uç sakkarit kalıntılarından bir örneği olarak, C4 ve C5 pozisyonlarında doymuş olan bir L-iduronik asit (IdoA) kalıntısı, şu yapıya sahiptir:



10

burada C4 ve C5 pozisyonlarında doymamış olan oligosakkaritin indirgen olmayan ucundaki bir L-iduronik asit (IdoA) kalıntısı, şu yapıya sahip olabilmektedir:



15

veya benzeri. C4 ve C5 pozisyonlarında doymuş olan, indirgen olmayan uç sakkarit kalıntılarına sahip oligosakkaritler, burada, “C4-C5 indirgen olmayan uçlu doymuş oligosakkaritler” olarak adlandırılmaktadır.

20

NRE Biyo-işaretçilerinin oranları

Belirli yapılandırılmalarda, burada sağlanan bir yöntem, bir NRE biyo-işaretçisi olan bir birinci biyo-işaretçinin, farklı bir NRE biyo-işaretçisi olan bir ikinci biyo-işaretçi ile karşılaştırılmasını içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, birinci biyo-işaretçi belirli bir hastalığa özgüdür (örneğin MPS hastalığı veya değiştirilmiş GAG sentezi veya bozunması ile ilişkili başka bir hastalık). Belirli yapılandırılmalarda, ikinci biyo-işaretçi, belirli bir hastalık için beklenmeyen bir NRE biyo-

25

işaretçidir (örneğin burada sağlanan tablolara göre).

Bazı yapılandırılmalarda, burada açıklanan bir yöntem, bir ERT terapisi ile uyumlu şekilde kullanılmaktadır. Bu yapılandırılmalardan bazılarındaki, yöntemden, bir ERT terapisinin veriminin izlenmesi için faydalanılmaktadır.

Belirli yönlerde, hastalığa özgü NRE'lerin, kullanılan bir enzim replasman terapisinin (ERT) faaliyetinden sonra meydana getirilen NRE'lere olan bolluk oranının incelenmesiyle, ERT'nin, arzu edilen hücresel bölmede (lizozom) faaliyet gösterdiği doğrulanabilmektedir. Bazı durumlarda, tedaviye yanıt olarak glikan altlığındaki bir indirgemenin, lizozomdaki ERT'nin faydalı faaliyetini veya lizozomun dışındaki enzimin terapötik olmayan faydalı faaliyetini yansıttığını sağlanmasından bu önemlidir. ERT'nin intratrakeal şekilde taşınması gibi ERT'nin taşınmadığı kanaldan biyo-işaretçi analizi için akışkanlar numunelendirilmesinin gerektiği terapötik yaklaşımlarda bu özellikle önemlidir. ERT'nin hücrenin dışında faaliyet göstermesi durumunda (kan, CSF'de veya bir numune alma kanalında), sonraki lizozomal enzimler, elde edilen glikan etkili bir şekilde bozunmayacaktır. Bu, hastalığa özgü NRE'nin eliminasyonuna ve tipik olarak farklı bir hastalık ile ilişkili olan bir NRE'nin meydana getirilmesine yol açmaktadır.

Örneğin, spesifik bir örnekte, teşhis edilen veya analiz edilen hastalık MPS II'dir. Bu durumlardan bazılarındaki, birinci biyo-işaretçi, IdoA2S-GlcN(+/-NS, +/-6S) gibi bir MPS II hastalığa özgü NRE biyo-işaretçisidir. ERT'nin (2-sülfataz) lizozom içerisinde faaliyet göstermesi durumunda, bu NRE 2-O desülfatlanarak, MPS II hastalarında işlevsel olan sonraki lizozomal enzimler tarafından hızla elimine edilen IdoA- GlcN(+/-NS, +/-6S)'yi üretmektedir. Bunun aksine, ERT'nin lizozomun dışında faaliyet göstermesi durumundaki birinci biyo-işaretçi (MPS II NRE biyo-işaretçisi) [IdoA2S-GlcN(+/-NS, +/-6S)] elimine edilmektedir ve ikinci biyo-işaretçi (örneğin [IdoA- GlcN(+/-NS, +/-6S)] gibi bir MPS I NRE) meydana getirilmektedir (hücre dışı faaliyet NRE, EANRE). Bazı durumlarda, diğer enzimler lizozom dışında önemli aktif miktarlarda bulunmadığından dolayı MPS I işaretçileri stabildir. Bazı durumlarda, NRE'ler, diğer endojen enzimlerin faaliyeti ile diğer NRE yapılarına dönüştürülebilmektedir. Bazı yönlerde, bu tekniklerin kullanılması ve MPS II ve MPS I NRE'lerinin eş zamanlı olarak izlenmesi vasıtasıyla, hastalığın şiddeti ve terapiye yönelik yanıt belirlenmektedir. Diğer MPS rahatsızlıkları veya anormal glikan birikimi, biyosentezi ve/veya bozunmasından dahil olduğu diğer herhangi bir rahatsızlığa yönelik benzer yöntemler de burada tasarlanmaktadır.

Örnek yapılandırılmalarda, ERT tedavisinden sonra bir MPS II hastasında bir MPS I NRE biyo-ışaretçisinin meydana getirilmesi, ERT'nin lizozom içerisinde etkili bir şekilde faaliyet göstermediğine işaret etmektedir. Çeşitli yönlerde, her bir hastalığa göre olan hastalığa özgü NRE ve EANRE oranları hedef hastalığın NRE'si ve ERT tarafından meydana getirilen uygun EANRE'lere bağlı olarak her bir hastalık sınıfı için farklıdır. Burada açıklanan örnek yapılandırılma yöntemlerinde, belirtilen hastalık ile birlikte kullanıldıklarında, aşağıdaki spesifik birinci ve ikinci biyo-ışaretçiler kullanılmaktadır

◦ MPS I

- Hastalığa özgü NRE'ler (doymuş fragmentler)
- Disakkaritler IdoA-GlcN(+/-NS, +/-6S)

▪ EANRE'ler

- MPS IIIA ve MPS IIIB ailesine ait mono ve trisakkaritler

◦ MPS II

- Hastalığa özgü NRE'ler (doymuş fragmentler)
- Disakkaritler IdoA2S-GlcN(+/-NS, +/-6S)

▪ EANRE'ler

- MPS I ailesine ait disakkaritler

◦ MPS IIIA

- Hastalığa özgü NRE'ler (doymuş fragmentler)
- Trisakkaritler GlcNS-GlcA/IdoA(+/-2S)-GlcN(+/-NS, +/-6S)

▪ EANRE'ler

- MPS NIC ailesine ait disakkaritler
- MPS IIIB
 - Hastalığa özgü NRE'ler (doymuş fragmentler)
 - Trisakkaritler GlcNAc-GlcA/IdoA(+/-2S)-GlcN(+/-NS, +/-6S)
 - EANRE'ler
 - MPS I, II ve VII ailelerine ait disakkaritler
- MPS IIIC
 - Hastalığa özgü NRE'ler (doymuş fragmentler)
 - Trisakkaritler GlcN-GlcA/IdoA(+/-2S)-GlcN(+/-NS, +/-6S)
 - EANRE'ler
 - MPS 1MB ailesine ait disakkaritler
- MPS IIID
 - Hastalığa özgü NRE'ler (doymuş fragmentler)
 - Trisakkaritler GlcN(+/-NS)6S-GlcA/IdoA(+/-2S)-GlcN(+/-NS, +/-6S)
 - EANRE'ler
 - MPS IIIA ve NIB ailelerine ait disakkaritler
- MPS IVA
 - Hastalığa özgü NRE'ler (doymuş fragmentler)

- KS türevli mono-, di ve trisakkaritler: Gal6S, Gal6S-GlcNAc(+/- 6S), Gal6S-UA(+/- 2S)-Gal(+/-6S)
- CS türevli mono-, di ve trisakkaritler: GalNAc6S(+/-4S), GalNAc6S(+/-4S)-UA(+/-2S)-GalNAc(+/-4S, +/-6S)
- EANRE'ler
- MPS IVB ailesine ait mono ve disakkaritler
- MPS VI
 - Hastalığa özgü NRE'ler (doymuş fragmentler)
- CS türevli mono ve trisakkaritler: GalNAc4S, GalNAc4S-UA(+/- 2S)-GalNAc(+/-4S, +/-6S)
- EANRE'ler
- heksosaminidaz eksikliklerinden kaynaklı NRE'ler
- MPS VII
 - Hastalığa özgü NRE'ler (doymuş fragmentler)
- Disakkaritler: GlcA-GlcN(+/-NS, +/-6S)
- EANRE'ler
- MPS MA, 1MB, ve HID ailelerine ait disakkaritler

NRE ve NRE olmayan Biyo-işaretçilerin Oranları

Belirli yapı ve fonksiyonlarda, burada sağlanan bir yöntem, bir NRE biyo-işaretçisi olan bir birinci biyo-işaretçinin, NRE olmayan bir biyo-işaretçi olan bir ikinci biyo-işaretçi (örneğin bir indirgen uç veya iç glikan kalıntıları biyo-işaretçisi) ile karşılaştırılmasını içermektedir. Bazı

yapılandırmalarda, birinci biyo-işaretçi, belirli bir hastalığa (örneğin MPS hastalığı) özgüdür. Spesifik yapılandırmalarda, ikinci biyo-işaretçi, bir iç biyo-işaretçidir (örneğin Tablo 9'dan). Daha spesifik yapılandırmalarda, anormal glikan biyosentezi, bozunması ve/veya birikimi ile ilişkilendirilen bir rahatsızlığın tedavisi için bu yöntemlerden bir terapi ile kombinasyon halinde faydalanılmaktadır

Belirli yapılandırmalarda, ikinci biyo-işaretçi, bir NRE olmayan işaretçidir (örneğin yukarıda tartışılan EANRE'den ziyade). ERT'nin terapötik olmayan faaliyeti, yalnızca, spesifik NRE yapısını elimine ettiği, ancak biriken glikan seviyelerini azaltmadığı için hastalığa özgü NRE'nin diğer NRE yapılarındaki oranları da ERT'nin faaliyet bölgesinin belirlenmesi için kullanılabilmektedir.

Teşhis edilen veya analiz edilen hastalığın MPS II olduğu bir örnek yapılandırmada, bir hastalığa özgü NRE, IdoA2S-GlcN(+/-NS, +/-6S)'dir. ERT'nin (2-sülfataz) lizozom içerisinde faaliyet göstermesi durumunda, bu NRE 2-O desülfatlanarak, IdoA-GlcN(+/-NS, +/-6S) ile son bulan bir GAG fragmentini üretmektedir. Bu fragment, MPS II hastalarında işlevsel olan sonraki lizozomal enzimler tarafından hızlıca elimine edilmektedir. Bunun aksine, ERT'nin lizozomun dışında faaliyet göstermesi durumunda, liyaz sindirimi tarafından serbest bırakılan iç HS fragmentlerinin bolluğu sabit kalmaktadır. Dolayısıyla, ΔUA-GlcNAc veya ΔUA-GlcNS gibi MPS II ve iç HS türevli yapıların eş zamanlı olarak izlenmesiyle, tedavinin gerçek lizozomal aktivitesi ölçülebilmektedir.

Bazı yapılandırmalarda, burada açıklanan bir hastalığın şiddetinin belirlenmesi için burada açıklanan bir yöntemden faydalanılmaktadır. Bu tür yapılandırmaların bazılarında, farklı biyo-işaretçilerin (örneğin NRE biyo-işaretçileri) bolluk oranları hastalığın şiddetinin ve/veya terapiye yanıtı belirlenmesi için analiz edilebilmektedir ve bunlardan faydalanabilmektedir.

Örneğin, her bir MPS sınıfı biriken birkaç spesifik NRE yapısına sahiptir. Bazı yapılandırmalarda, farklı spesifik yapıların oranları hastalığın şiddeti değiştikçe değişmektedir. Örneğin MPS II'de, birkaç HS türevli NRE (IdoA2S-GlcNS, IdoA2S-GlcNS6S, IdoA2S-GlcNAc, IdoA2S-GlcNAc6S) ve CS/DS türevli NRE (IdoA2S-GalNAc4S, IdoA2S-GalNAc6S, IdoA2S-GalNAc, IdoA2S-GalNAc4S6S) bulunmakta olup, bunlar, hastalığın şiddetine bağlı olarak farklı bolluklarda mevcuttur. Bu belirgin NRE yapılarındaki oranları izleyerek, hastalığın şiddeti ve terapiye yönelik yanıt hakkındaki bilgiler elde edilebilmektedir.

Bazı yapılandırılmalarda, hastalığın belirlenmesi için burada açıklanan bir yöntemden faydalanılmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, NRE biyo-işaretçilerinin veya İç GAG liyaz tarafından oluşturulan biyo-işaretçilerin oranlarından bu tür yöntemlerde faydalanılmaktadır. Belirli durumlarda, farklı NRE ve liyaz sindiriminden sonra oluşan iç doymamış sakkaritlerin bolluk oranları, insan hastalığının mevcudiyetinin belirtilmesi için kullanılabilmektedir.

Belirli yapılandırılmalarda, Schneckbecken displazisinin saptanması için burada açıklanan bir yöntemden faydalanılabilmektedir (bu, HS, CS, ve DS'den kaynaklı olan glikozminoglikan liyaz tarafından oluşturulan fragmentlerin oranlarındaki değişim, indirgenmiş UDP şeker donörlerine yol açmaktadır). Diğer örnek yapılandırılmalarda, heraran sülfat 2-O sülfatlanması için gerekli olan bir enzimdeki eksiklik, doymamış 2-O sülfatlı disakkaritlerin (liyaz sindirimi vasıtasıyla oluşturulan), 2-O olmayan sülfatlı disakkaritlere oranının incelenmesiyle saptanabilmektedir. Bazı durumlarda, bu orandaki azalma, heparan sülfat 2-O sülfatlanmadaki bozulmaya ve insan hastalığının mevcudiyetine işaret etmektedir. Diğer örnek yapılandırılmalarda, 4-O sülfatlı kondroitin ve dermatan sülfat biyosentezindeki bir eksiklik, doymamış 4-O sülfatlı disakkaritlerin (4-O olmayan sülfatlı disakkaritlere liyaz sindiriminden sonra oluşturulan) oranının incelenmesiyle saptanabilmektedir. Bazı durumlarda, bu orandaki bir azalma, kondroitin sülfat 4-O sülfatlanmadaki bozulmaya ve insan hastalığının mevcudiyetine işaret etmektedir. Diğer örnek yapılandırılmalarda, PAP'ların (3-prim-fosfadenozin 5-prim-fosfosülfat) sentezi veya naklindeki bir eksiklik, liyaz tarafından oluşturulan glikozaminoglikan fragmentlerinin bolluk oranlarındaki veya oranlarındaki değişimlerde saptanabilmektedir.

Rahatsızlıklar:

Belirli yapılandırılmalarda, anormal glikan birikimi ile ilişkili bir rahatsızlık, anormal olarak işlev gösteren bir glikan bozunma enziminin kaynaklı olan bir rahatsızlığı kapsamaktadır. Çeşitli yapılandırılmalarda, anormal olarak işlev gören glikan bozunma enzimi, anormal olarak düşük bir miktarda mevcut olması, uygunsuz biçimde işlev görmesi veya bunların bir kombinasyonunun bir sonucu olarak anormal şekilde işlev görmektedir. Örneğin, anormal olarak işlev gören bir glikan bozunma enzimi, normal glikan bozunma enzimi miktarları ile bir bireyde (örneğin hastalıklı normal veya yaban tipi bir durumda) bulunduğuyla kıyasla, %50 daha az, %40'tan daha az, %30'dan daha az, %20'den daha az, %10'dan daha az veya %5'ten daha az olan bir miktarda bulunması bir sonucu olarak anormal şekilde işlev görmektedir. Diğer veya alternatif yapılandırılmalarda, anormal olarak işlev gören glikan

bozunma enzimleri normal bir miktarda mevcuttur, ancak bozunan glikanlarda düzgün bir şekilde işlev görmemektedir. Örneğin, bu tür enzimler, enzimin glikan bozunma özelliklerini azaltan veya elimine eden sekanslardaki amino asit ikamelerine sahip olabilmektedir.

- 5 MPS I, lizozomal enzim L-iduronidazdaki bir eksikliğin sebep olduğu bir insan genetik hastalığıdır. Bu enzim, iduronik asit içeren glikanların bozunması için lizozomda gereklidir. Bu enzimatik eksiklikten dolayı indirgen olmayan uçta bir iduronik aside sahip glikanlar yüksek seviyelerde birikmektedir (heparan sülfat ve dermatan sülfat dahil). Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS I, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden
- 10 teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak, serbest monosakkaritlerin giderilmesi için uygulanmaktadır (örneğin su veya tampon ile), ardından bir iduronidaz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği iduronik asidi serbest bırakmak için). Belirli
- 15 yapılandırılmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış iduronik asit, örneğin tanımlanmış MW kesme membran aracılığıyla serbest monosakkaritin uygulanması veya diğer yöntemler) vasıtasıyla izole edilmektedir. Bu yapılandırılmaların bazılarında, monosakkarit, akışta mevcut olabilmektedir. İzole monosakkarit çözeltisi, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından,
- 20 uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla iduronik asit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS I hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya terapiye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.
- 25 MPS II, lizozomal enzim 2-sülfatazdaki bir eksikliğin sebep olduğu bir insan genetik hastalığıdır. Bu enzim, 2-O sülfatlı iduronik asitler asit içeren glikanların bozundurulması için lizozomda gereklidir. Bu enzimatik eksiklikten dolayı indirgen olmayan uçta 2-sülfatlı iduronik aside sahip glikanlar yüksek seviyelerde birikmektedir (heparan sülfat ve dermatan sülfat dahil). Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS II, bir
- 30 bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak uygulanmaktadır (örneğin serbest sülfatın giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve bir 2-sülfataz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı
- 35 bileşiği sülfatın serbest bırakmak için). Bazı yapılandırılmalarda, inkübasyondan sonra, serbest

5 bırakılmış sülfat, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest monosakkaritin yıkanması vasıtasıyla tercihe bağlanarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, serbest sülfat, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırmalarda, elde edilen izole çözeltisi, tercihe bağlanarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla sülfat içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS II hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir. Diğer örnek yapılandırmalarda, bir 2-sülfataz ile işlemin ardından, elde edilen 2-O desülfatlı indirgen olmayan uç üronik asit kalıntıları tercihe bağlanarak, bir iduronidaz veya glukuronidaz ile serbest bırakılmaktadır. Bu yapılandırmalardan bazılarında, serbest bırakılmış monosakkarit, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest monosakkaritin yıkanması vasıtasıyla tercihe bağlanarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, serbest iduronik veya glukuronik asit, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırmalarda, elde edilen izole çözeltisi, tercihe bağlanarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS II hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.

MPS IIIA, lizozomal enzim N-sülfatazdaki bir eksikliğin sebep olduğu bir insan genetik hastalığıdır. Bu enzim, N-sülfatlı glukozamin kalıntıları içeren glikanların bozunması için lizozomda gereklidir. Bu enzimatik eksiklikten dolayı indirgen olmayan uçta bir N-sülfatlı glukozamin kalıntılarına sahip glikanlar yüksek seviyelerde birirmektedir (heparan sülfat dahil). Belirli yapılandırmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IIIA, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlanarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlanarak serbest sülfatın giderilmesi için (örneğin 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile) yıkanmaktadır ve bir N-sülfataz ile işlem görmektedir. Bazı yapılandırmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış sülfat, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) örneğin serbest monosakkaritin yıkanması vasıtasıyla tercihe bağlanarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit

ve/veya nicelemeye yönelik serbest sülfat, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, elde edilen izole çözeltisi, tercihe bağlanarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla sülfat içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IIIA hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya terapiye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir. Diğer veya alternatif yapılandırılmalarda, bir N-sülfataz ile işlemin ardından, elde edilen N-desülfatlı indirgen olmayan uç glukozamin kalıntıları tercihe bağlanarak, bir hekzosaminidaz ile serbest bırakılmaktadır. Bu yapılandırılmalardan bazılarında, serbest bırakılmış monosakkarit, (örneğin tanımlanmış MW kesme membranı veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla, serbest monosakkaritin yıklanması vasıtasıyla) tercihe bağlanarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest glukozamin, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, elde edilen izole çözeltisi, tercihe bağlanarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IIIA hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya terapiye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.

Yukarıda açıklandığı üzere, belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IIIA, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlanarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlanarak serbest monosakkaritin giderilmesi için (örneğin 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile) yıkanmaktadır ve bir heparin liyaz gibi bir N-sülfo glukosaminifaz ile işlem görmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, serbest bırakılmış monosakkarit, (örneğin tanımlanmış MW kesme membranı veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest monosakkaritin yıklanması vasıtasıyla tercihe bağlanarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest N-sülfatlı glukozamin, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, elde edilen izole çözeltisi, tercihe bağlanarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IIIA

hastalığın tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya terapiye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.

Yukarıda açıklandığı üzere, belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IIIA, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlanarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlanarak serbest monosakkaritin giderilmesi için (örneğin 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile) yıkanmaktadır ve bir N-sülfataz ile işlem görmektedir. Belirli yapılandırılmalarda, bunun ardından, elde edilen glikan işlem görmektedir, böylelikle N-desüfatlı indirgen olmayan uç glukozamin kalıntıları asetillenmektedir (örneğin bir N-asetil transferaz ile) ve ardından bir hekzaminidaz ile serbest bırakılmaktadır. Bu yapılandırılmalardan bazılarıda, serbest bırakılmış monosakkarit, (örneğin tanımlanmış MW kesme membranı veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest monosakkaritin yıkanmasıyla tercihe bağlanarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarıda, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest N-asetil glukozamin, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, elde edilen izole bileşim, tercihe bağlanarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IIIA hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya terapiye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.

MPS IIIB, enzim N-asetil glukozamindeki bir eksikliğin sebep olduğu bir insan genetik hastalığıdır. Bu enzim, N-asetil glukozamin kalıntıları içeren glikanların bozundurulması için lizozomda gereklidir. Bu enzimatik eksiklikten dolayı indirgen olmayan uçta bir N-asetil glukozamin kalıntısına sahip glikanlar yüksek seviyelerde birikmektedir (heparan sülfat dahil). Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IIIB, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlanarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlanarak yıkanmaktadır (örneğin serbest N-asetil glukozaminin giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve bir N-asetil glukozaminidaz veya bir heparin liyaz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği N-asetil glukozamini serbest bırakmak için). Bazı yapılandırılmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış N-asetil glukozamin, (örneğin

tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest monosakkaritin yıklanması vasıtasıyla tercihe bağlı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırılarda, serbest monosakkarit, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IIIB hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilir.

10

Yukarıda açıklanmış üzere, belirli yapılandırılarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IIIA, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak serbest asetatın giderilmesi için (örneğin 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile) yıkanmaktadır ve bir deasetilaz ile işlem görmektedir. Serbest bırakılmış asetat, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) örneğin serbest asetatın yıklanması vasıtasıyla tercihe bağlı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırılarda, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest asetat, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla asetat içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IIIB hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilir.

25

MPS IIIC, enzim N-asetiltransferazdaki bir eksikliğin sebep olduğu bir insan genetik hastalığıdır. Bu enzim, glukozamin kalınlaşmalarına neden olan glikanların bozundurulması için lizozomda gereklidir. Bu enzimatik eksiklikten dolayı indirgen olmayan uçta bir glukozamin kalınlaşma sahip glikanlar yüksek seviyelerde birirmektedir (heparan sülfat dahil). Belirli yapılandırılarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IIIC, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak yıkanmaktadır (örneğin

35

- serbest glukozaminin giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve bir heksosaminidaz veya heparin liyaz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği glukozamini serbest bırakmak için). Bazı yapılandırılmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış glukozamin, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun
- 5 olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest glukozaminin yıklanması vasıtasıyla tercihe bağlı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırılmalar bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest glukozamin, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH
- 10 saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IIIC hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.
- 15 Yukarıda tartışıldığı üzere, belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IIIC, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak yıklanmaktadır (örneğin serbest glukozaminin ve/veya N-asetil glukozaminin
- 20 giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve bir glukozamin N-asetiltransferaz, ardından bir heksosaminidaz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği N-asetil glukozamini serbest bırakmak için). Bazı yapılandırılmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış N-asetil glukozamin, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest N-asetil
- 25 glukozaminin yıklanması vasıtasıyla tercihe bağlı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırılmalar bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest N-asetil glukozamin, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup,
- 30 tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IIIC hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.
- 35 MPS IIID, enzim glukozamin 6-O sülfatazdaki bir eksikliğin sebep olduğu bir insan genetik

hastalığıdır. Bu enzim, 6-O sülfatlı glukozamin kalıntıları içeren glikanların bozundurulması için lizozomda gereklidir. Bu enzimatik eksiklikten dolayı, indirgen olmayan uçta bir 6-O-sülfatlı N-asetil glukozamin kalıntısına sahip glikanlar yüksek seviyelerde birikmektedir (heparan sülfat dahil). Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IIIC, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak yıkanmaktadır (örneğin serbest sülfatın giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve bir 6-O-sülfataz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği sülfatın serbest bırakmak için). Bazı yapılandırılmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış sülfat, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest sülfatın yıkanması vasıtasıyla tercihe bağlı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest sülfat, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, elde edilen izole çözeltisi, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla sülfat içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IIID hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya terapiye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.

Yukarıda tartışıldığı üzere, belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IIID, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak yıkanmaktadır (örneğin serbest sülfat ve/veya N-asetil glukozaminin giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve bir 6-O-sülfataz ve bir hekzosaminidaz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği N-asetil glukozamini serbest bırakmak için). Bazı yapılandırılmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış N-asetil glukozamin, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest N-asetil glukozaminin yıkanması vasıtasıyla tercihe bağlı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest monosakkarit, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, veya

benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IIID hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilir.

5

Yukarıda tartışıldığı üzere, belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IIID, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak yıklanmaktadır (örneğin serbest sülfat ve/veya N-asetil glukozamin 6-O sülfatın giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve bir 6-O-sülfataz ve bir hekzosaminidaz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği N-asetil glukozamin 6-O sülfatı serbest bırakmak için). Bazı yapılandırılmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış N-asetil glukozamin 6-O sülfat, (örneğin tanımlanmış MW kesme membranı veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest N-asetil glukozamin 6-O sülfatın yıklanması vasıtasıyla tercihe bağlı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırılmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelermeye yönelik serbest monosakkarit, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IIID hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilir.

25 MPS IVA, enzim lizozomal enzim galaktoz/N-asetil glukozamin 6-O sülfatazdaki bir eksikliğin sebep olduğu bir insan genetik hastalıdır. Bu enzim, 6-O sülfatlı galaktoz ve 6-O sülfatlı N-asetil galaktozamin kalıntıları içeren glikanların bozundurulması için lizozomda gereklidir. Bu enzimatik eksiklikten dolayı indirgen olmayan uçta bir 6-O-sülfatlı galaktoz ve bir 6-O sülfatlı N-asetil glukozamin kalıntılarına sahip glikanlar yüksek seviyelerde birikmektedir (kondroitin ve keratan sülfat dahil). Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IVA, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak yıklanmaktadır (örneğin monosakkaritin giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve bir 6-O-sülfataz ve/veya bir N-asetil galaktozamin 6-O

35

sülfataz ve bir galaktosidaz ve/veya hekzodaminidaz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği Gal ve/veya GalNAc'yi serbest bırakmak için). Bazı yapılandırılmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış monosakkarit, (örneğin tanımlanmış MW kesme membranı veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest monosakkaritin yıklanmasıyla tercihe bağlı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest monosakkarit, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırmalarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IVA hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya terapiye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilir.

Yukarıda tartışıldığı üzere, belirli yapılandırmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IVA, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak yıklanmaktadır (örneğin serbest sülfatın giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve 6-O sülfatlı galaktozu desülfatlayabilen bir 6-O sülfataz ve/veya 6-O sülfatlı N-asetil galaktozamin kalıntıları ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği sülfatın serbest bırakmak için). Bazı yapılandırmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış sülfat, (örneğin tanımlanmış MW kesme membranı veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest sülfatın yıklanmasıyla tercihe bağlı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest sülfat, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırmalarda, elde edilen izole çözeltisi, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla sülfat içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IVA hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya terapiye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilir.

MPS IVB, enzim lizozomal β -galaktosidazdaki bir eksikliğin sebep olduğu bir insan genetik hastalığıdır. Bu enzim, galaktoz kalıntıları içeren glikanların bozundurulması için lizozomda gereklidir. Bu enzimatik eksiklikten dolayı, indirgen olmayan uçta β -galaktoz kalıntıları

sahip glikanlar yüksek seviyelerde birikmektedir (keratan sülfat ve diğer glikanlar dahil). Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS IVB, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlanarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlanarak yıkanmaktadır (örneğin serbest monosakkaritin giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve bir galaktosidaz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği Gal'sini serbest bırakmak için). Bazı yapılandırılmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış monosakkarit, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest monosakkaritin yıkanması vasıtasıyla tercihe bağlanarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest monosakkarit, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağlanarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS IVB hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya terapiye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.

20 MPS VI, N-asetil galaktozamini desülfatlayan enzim 4-O sülfatazdaki bir eksikliğin sebep olduğu bir insan genetik hastalıdır. Bu enzim, 4-O sülfatlı N-asetil galaktozamin kalıntıları içeren glikanların bozundurulması için lizozomda gereklidir. Bu enzimatik eksiklikten dolayı indirgen olmayan uçta bir 4-O-sülfatlı N-asetil galaktozamin kalıntılarına sahip glikanlar yüksek seviyelerde birikmektedir (kondroitin sülfat dahil). Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS VI, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlanarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlanarak yıkanmaktadır (örneğin serbest sülfatın giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve 4-O sülfatlı N-asetil galaktozamin kalıntıları desülfatlayabilen bir 4-O-sülfataz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği sülfatın serbest bırakmak için). Bazı yapılandırılmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış sülfat, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest sülfatın yıkanması vasıtasıyla tercihe bağlanarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest sülfat, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, elde edilen

izole çözeltisi, tercihe bağı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla sülfat içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS VI hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilir.

Yukarıda tartışıldığı üzere, belirli yapılandırmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS VI, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağı olarak uygulanmaktadır (örneğin serbest N-asetil galaktozaminin giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve 4-O-sülfatlı N-asetil galaktozamin kalıntıları desülfatlayabilen bir 4-O-sülfataz ile işlem görmektedir, ardından bir hekzosaminifaz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıntısı bileşiği N-asetil galaktozaminin serbest bırakmak için). Bazı yapılandırmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılan N-asetil galaktozamin, (örneğin tanımlanmış MW kesme membranı veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest monosakkaritin uygulanması vasıtasıyla tercihe bağı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest monosakkarit, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırmalarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS VI hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilir.

MPS VII lizozomal enzim beta-glukuronidazdaki bir eksikliğin sebep olduğu bir insan genetik hastalığıdır. Bu enzim, glukuronik asit kalıntıları içeren glikanların bozundurulması için lizozomda gereklidir. Bu enzimatik eksiklikten dolayı indirgen olmayan uçta glukuronik asit kalıntıları kalıntılara sahip glikanlar yüksek seviyelerde birikmektedir (kondroitin sülfat, heparan sülfat ve diğerleri dahil). Belirli yapılandırmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, MPS VII, bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır),

tercihe bağı olarak y olarak (örneğin serbest glukuronik asidin giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve bir glukuronidaz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıtı bileşiği glukuronik asidini serbest bırakmak için). Bazı yapılandırmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış monosakkarit, (örneğin tanınmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest monosakkaritin y olarak vası ile tercihe bağı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest monosakkarit, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırmalarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vası ile monosakkarit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, MPS VII hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıt ölçülmesi için kullanılabilmektedir.

Burada açıklanan yöntemler, ayrıca, farklı glikan sınıflarının ilgili mevcudiyetlerinin belirlenmesi için de kullanılabilmektedir.

Fabry Hastalığı, lizozomal α -galaktosidazdaki bir eksikliğin sebep olduğu bir insan genetik hastalıdır. Bu enzimatik eksiklikten dolayı indirgen olmayan uç terminal α -galaktoz kalıplarına sahip glikanlar boldur. Belirli yapılandırmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, Fabry Hastalığı bir bireyde, alınan bir biyolojik numuneden teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağı olarak tanınmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağı olarak y olarak (örneğin serbest monosakkaritin giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve indirgen olmayan bir uç monosakkariti serbest bırakabilen bir galaktosidaz ile işlem görmektedir (örneğin bir glikan kalıtı bileşimini serbest bırakmak için). Bazı yapılandırmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış glikan kalıtı bileşiği, (örneğin tanınmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest glikan kalıtı bileşiğinin y olarak vası ile tercihe bağı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest glikan kalıtı bileşiği, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırmalarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte

veya bu olmaksızın) vasküler glikan kalıtsızlığı içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, Fabry hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.

- 5 Bazı yapılandırılmalarda, Tablo 1’de açıklandığı üzere, diğer lizozomal depo hastalıklarının (LSD’ler) teşhis edilmesi için diğer enzimler ve proseslerden tercihe bağlı olarak faydalanılmaktadır. Tabloda açıklandığı üzere, uygun enzimler, belirli hastalar için uygun şekilde seçilebilmektedir.

10 Onkoloji - Sialik Asit ile Melanom ve Nöroblastom

Kanserin ayırtıcı özelliği değiştirilmiş glikozilasyondur. Glikozilasyondaki değişimler, glikanların biyosentezi, döngüsü, sunumu, stabilitesi, çözünürlüğü ve bozunmasını regüle eden enzimler ve faktörlerdeki değişimlerin bir yansımasıdır. Bu değişimlerden çoğu, değiştirilmiş yapıya sahip glikanların üretimi ile sonuçlanmaktadır. Kanserli bir hastadan muzdarip olan bireylerde bulunan glikanların indirgen olma ya da ucunda mevcut olan yapısal değişimlerin değerlendirilmesi (örneğin anormal glikan birikiminin ölçülmesi) için çeşitli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntemlerden faydalanılmaktadır.

- 20 Burada açıklanan yöntemlere göre teşhis ve/veya izleme terapisi için uygun olan kanserli hastaların bazı örnekleri, sunulmayacak şekilde, melanom ve nöroblastomu kapsamaktadır. Bazı durumlarda, bu tür kanserleri, gangliositlerin biyosentezi, döngüsü, sunumu, stabilitesi, çözünürlüğü veya bozunumunda değişimlere sahiptir. Bazı durumlarda, bu sialik asit modifiye glikolipidler, bu tümör türlerine sahip hastaların bir biyolojik numunesinde (örneğin serum) tespit edilmektedir ve/veya karakterize veya analiz edilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, gangliositlerin heterojen popülasyonunun bolluğu, kandaki gangliositlerden salınan sialik asit veya diğer glikan kalıntıların ölçülmesi için nicelenmektedir.

- 30 Bu enzimatik değişimden ötürü, gangliositler ve diğer glikanlar, vücutta yüksek seviyelerde mevcuttur. Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, kanser (örneğin melanom veya nöroblastom), bir bireyde, alınmış olan numunedен teşhis edilmektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır),
35 tercihe bağlı olarak uygulanmaktadır (örneğin serbest sialik asidin giderilmesi için 1 veya daha

fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve sialik asidi serbest bırakabilen bir sialidaz ile işlem görmektedir (örneğin, bir glikan kalıtımsı bileşici sialik asidini serbest bırakmak için). Bazı yapılandırmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış sialik asit, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) sialik asidin yıklanmasıyla tercihe bağlı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest sialik asit, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırmalarda, elde edilen izole çözelti, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla sialik asit içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, kanser (örneğin melanom veya nöroblastom) hastalığının tespit edilmesi, hastalığın şiddetinin ölçülmesi veya tedaviye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.

15 Onkoloji - Heparan Sülfatın İndirgen olmayan uçları ile Myelom

Burada açıklanan yöntemlere göre (yani bir glikanın değiştirilmiş bozunmasıyla bu tür bir yöntem ile analiz edilmesi vasıtasıyla) teşhis edilen ve/veya izlenen bir insan kanserinin bir örneği multipl myelomdur. Belirli durumlarda, multipl myelom yaygın olarak heparanaz üretmektedir. Heparanaz, heparan sülfatı daha küçük fragmentlere bölerek, indirgen olmayan yeni uç yapıları açığa çıkaran bir endoglikosidazdır. Burada açıklanan belirli yapılandırmalarda, bu indirgen olmayan, yeni uç yapılarının mevcudiyeti, burada açıklanan herhangi bir yöntem kullanılarak tespit edilmektedir (örneğin yeni glikan indirgen olmayan uçlarının mevcudiyetinin tespit edilmesi için bir biyolojik numunenin çeşitli glikosidazlar veya sülfatazlar ile inkübe edilmesi vasıtasıyla).

Bu enzimatik değişimden ötürü, glikanlar (heparan sülfat ve diğerleri dahil), vücutta yüksek seviyelerde mevcuttur. Belirli yapılandırmalarda, burada açıklanan yöntem kullanılarak, kanser (örneğin multipl myelom), bir bireyde, alınmış olan numuneden teşhis edilmektedir.

Örneğin, bazı yapılandırmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak yıklanmaktadır (örneğin serbest monosakkaritin giderilmesi için 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile), ve indirgen olmayan bir uç monosakkariti veya sülfatı serbest bırakabilen bir sülfataz, iduronidaz, glukuronidaz, heksosaminidaz veya liyaz ile işlem görmektedir. Bazı yapılandırmalarda, inkübasyondan sonra, serbest bırakılmış

glikan kalıtsal bileşimi, (örneğin tanımlanmış MW kesme membran veya uygun olan herhangi bir yöntem aracılığıyla) serbest glikan kalıtsal bileşiminin yıkınması vasıtasıyla tercihe bağlı olarak izole edilmektedir. Bu yapılandırmaların bazılarında, tespit ve/veya nicelemeye yönelik serbest glikan kalıtsal bileşimi, akışta mevcuttur. Belirli yapılandırmalarda, elde edilen izole 5 çözelti, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlem görmektedir ve ardından, uygun olan herhangi bir teknik (örneğin, HPLC, MS, GC, pH saptama veya benzeri olup, tespitten önce kimyasal veya enzimatik türevlendirme ile birlikte veya bu olmaksızın) vasıtasıyla glikan kalıtsal bileşimi içeriği için analiz edilmektedir. Bu yöntem, kanser (örneğin multipl myelom) hastalarının tespit edilmesi, hastaların şiddetinin 10 ölçülmesi veya terapiye yönelik yanıtın ölçülmesi için kullanılabilmektedir.

Onkoloji - Adenokarsinom

Adenokarsinom, artan sialilasyon ve fukosilasyon dahil olmak üzere glikozilasyondaki 15 değişimler ile ilişkilidir. Açıklanan yöntem, bir sialidaz veya fukosidaz ile işlemten sonra bu glikan kalıtlarının ölçülmesiyle, indirgen olmayan uç terminali sialik asit veya fukoz miktarı için bir hastadan alınan glikanların (spesifik glikan sınıfları için toplam veya saflaştırılmış veya zenginleştirilmiş) analiz edilmesi vasıtasıyla hastaların ölçülmesi için kullanılabilmektedir.

20 Diğer Uygulamalar

Tablolar 12 ila 15'te açıklandığı üzere, glikozilasyondaki değişimler ile ilişkilendirilen çeşitli hastalar, tercihe bağlı olarak, burada açıklanan yöntemlere göre teşhis edilmektedir ve/veya izlenmektedir. Çeşitli rahatsızlıklar, sınırlanmış olmayacak şekilde, lizozomal depoa 25 hastaların kanser, norolojik hastalar (demans, Alzheimer, vb.), karaciğer hastaları, kemik hastaları, bulaşıcı hastalar ve benzerini kapsamaktadır.

Bireylerdeki (örneğin bir hastanın durumu veya hastanın durumlarının şiddeti) bir lizozomal depo hastalığının (LSD) teşhis edilmesine yönelik yöntemler veya bir lizozomal depo 30 hastalığının (LSD) tedavisinin izlenmesine yönelik yöntemler burada sağlanmaktadır. Burada açıklanan çeşitli yapılandırmalara göre teşhis edilen ve/veya izlenen belirli hastaların yapılandırmaları Tablo 10'da sağlanmaktadır. Tablo 12, ayrıca, bir LSD'den muzdarip olan veya muzdarip olduğundan şüphelenilen (örneğin bir ön- veya başlangıç niteliğindeki tarama prosesi vasıtasıyla) bir bireyden alınan bir biyolojik numunenin işlenmesi için tercihe bağlı 35 olarak faydalanan spesifik enzimlerin sınırlanmış olmayan çeşitli yapılandırmaları

göstermektedir. Dahası Tablo 12 ayrıca, burada açıklanan çeşitli yapılandırılmalarda serbest bırakılan çeşitli glikan kalıntı bileşiklerini göstermekte olup, bu serbest bırakılmış glikan kalıntı bileşikleri, tercihe bağlanarak, bir lizozomal depo hastalığı (LSD) teşhis edilmesi ve/veya izlenmesi için tespit edilmektedir ve/veya ölçülmektedir.

5

Tablo 12:

Örnek LSD Kullanımları				
Hastalık	İndirgen Olmayan Uç Yapı	Temel Salınım Enzimi	İkincil Salınım Enzimi	Glikan Kalıntı Bileşiği
MPS I	IdoA	iduronidaz		IdoA
MPS II	IdoA-2-O süfat ve GlcA-2-O süfat	2-sülfataz		Sülfat
MPS II	IdoA-2-O süfat ve GlcA-2-O süfat	2-sülfataz	İduronidaz ve/veya glukuronidaz	IdoA ve/veya GlcA
MPS IIIA	GlcN-N-Sülfat	N-sülfataz		Sülfat
MPS IIIA	GlcN-N-Sülfat	N-sülfataz	heksosaminidaz	GlcN
MPS IIIA	GlcN-N-Sülfat	N-sülfataz	Heparin liyaz	GlcN
MPS IIIA	GlcN-N-Sülfat	N-sülfataz	N-asetil transferaz ve heksosaminidaz	GlcNAc
MPS IIIA	GlcN-N-Sülfat	Heparin liyaz		GlcN-N-Sülfat
MPS IIIB	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
MPS IIIB	GlcNAc	Deasetilaz		asetat
MPS IIIB	GlcNAc	Heparin liyaz		GlcNAc
MPS IIIC	GlcNAc-6-O Sülfat	6-O sülfataz		Sülfat
MPS IIIC	GlcNAc-6-O Sülfat	6-O sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc
MPS IIIC	GlcNAc-6-O Sülfat	6-O sülfataz	Heparin liyaz	GlcNAc
MPS IIIC	GlcNAc-6-O Sülfat	Heparin liyaz		GlcNAc-6-O Sülfat
MPS IIID	GlcN	heksosaminidaz		GlcN
MPS IIID	GlcN	Heparin liyaz		GlcN
MPS IIID	GlcN	N-asetil transferaz	heksosaminidaz	GlcNAc
MPS IVA	Gal-6-O Sülfat ve GalNAc-6-O Sülfat	6-O sülfataz		Sülfat
MPS IVA	Gal-6-O Sülfat ve GalNAc-6-O Sülfat	Galaktosidaz		Gal-6-O Sülfat
MPS IVA	Gal-6-O Sülfat ve GalNAc-6-O Sülfat	N-asetil Galaktosidaz		GalNAc-6-O Sülfat
MPS IVA	Gal-6-O Sülfat ve GalNAc-6-O Sülfat	heksosaminidaz		GalNAc-6-O Sülfat
MPS IVA	Gal-6-O Sülfat ve GalNAc-6-O Sülfat	6-O sülfataz	Galaktosidaz	Gal

MPS IVA	Gal-6-O Sülfat ve GalNAc-6-O Sülfat	6-O sülfataz	N-asetil Galaktosidaz	GalNAc
MPS IVA	Gal-6-O Sülfat ve GalNAc-6-O Sülfat (+/-4-O-Sülfat)	Herhangi Kondroitin liyaz A ve/veya B ve/veya C faaliyetleri kombinasyonu		GalNAc-6-O Sülfat (+/- 4-O Sülfat)
MPS IVA	Gal-6-O Sülfat ve GalNAc-6-O Sülfat (+/- 4-O-Sülfat)	6-O sülfataz	Herhangi Kondroitin liyaz A ve/veya B ve/veya C faaliyetleri kombinasyonu	GalNAc (+/- 4-O Sülfat)
MPS IVB	Gal	Galaktosidaz		Gal
MPS VI	GalNAc-4-O Sülfat	4-O sülfataz		Sülfat
MPS VI	GalNAc-4-O Sülfat	4-O sülfataz	hekzosaminidaz	GalNAc
MPS VI	GalNAc-4-O Sülfat	4-O sülfataz	Kondroitin liyaz	GalNAc
MPS VI	GalNAc-4-O Sülfat	Kondroitin liyaz		GalNAc-4-O Sülfat
MPS VII	GlcA	β -glukuronidaz		GlcA
Alfa Mannosidosis	Manoz	Manosidaz		Man
Aspartilglikosaminuri	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Fabry	Galaktoz	Galaktosidaz		Gal
Fukosidoz	Fukoz	fukosidaz		Fuc
GalaktoSialidoz	Galaktoz ve/veya Sialik asit	Galaktosidaz ve/veya sialidaz		Gal ve/veya Sialik asit
Gaucher	glikoz	glikosidaz		glikoz
GM1 gangliosidosis	Beta-Galaktoz	Beta-Galaktosidaz		Galaktoz
GM1 gangliosidosis	Beta-Galaktoz	Beta-Galaktosidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
GM2 activator deficiency	GalNAc	hekzosaminidaz		GalNAc
Sialidoz	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Sialidoz	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Sialidoz	Sialik asit	Alfas 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Sialidoz	Sialik asit	Alfas 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Krabbe	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Metakromatik Lökodistrofi	Sülfat □ Galaktosilceramit	3-O sülfataz		Sülfat
Metakromatik Lökodistrofi	Sülfat □ Galaktosilceramit	3-O sülfataz	Galaktosidaz	Galaktoz
Mukolipitoz II	Geniş yelpazede glikanlar	Listelenen herhangi bir enzim		Herhangi bir monosakarit veya Sülfat
Mukolipitoz III	Geniş yelpazede glikanlar	Listelenen herhangi bir enzim		Herhangi bir monosakarit veya Sülfat
Mucolipitoz IV	Geniş yelpazede glikanlar	Listelenen herhangi bir enzim		Herhangi bir monosakarit veya Sülfat

Multipl Sülfataz Eksikliği	Sülfatlı glikanlar	sülfataz		Sülfat
Multipl Sülfataz Eksikliği	Sülfatlı glikanlar	sülfataz	Herhangi bir glicosidaz	monosakarit
Multipl Sülfataz Eksikliği	Sülfatlı glikanlar	Herhangi glicosidaz		Sülfatlı monosakarit
Glikojen Depolama Hastalığı (Pompe)	glikoz	glikosidaz		glikoz
Sandhoff	GalNAc	hekzosaminidaz		GalNAc
Tay-Sachs	GalNAc	hekzosaminidaz		GalNAc
AB Değişkeni	GalNAc	hekzosaminidaz		GalNAc
Schindler Hastalığı	Alfa-GalNAc	hekzosaminidaz		GalNAc
Salla Hastalığı	Sialik asit	hiçbiri		Sialik asit
Alfa Mannosidoz	Alfa manoz	mannosidaz		Manoz
Beta Mannosidoz	Beta manoz	mannosidaz		Manoz
Globoid hücre lökoadistropi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz

- Kanserli bir hastalığın durumuna sahip bireylere (örneğin bir hastalığın durumunu veya bir hastalığın durumunun şiddeti) teşhiste bulunulmasında yönelik yöntemler veya bir kanserin tedavisinin izlenmesine yönelik yöntemler burada sağlanmaktadır. Burada açıklanan çeşitli yapılandırmalara göre tercihe bağlanarak teşhis edilen ve/veya izlenen belirli hastalığın yapılandırmaları Tablo 13'te sağlanmaktadır. Tablo 13, ayrıca, bir kanserli hastalığın durumundan muzdarip olan veya muzdarip olduğundan şüphelenilen (örneğin bir ön- veya başlangıç niteliğindeki tarama prosesi vasıtasıyla) bir bireyden alınan bir biyolojik numunenin işlenmesi için tercihe bağlanarak kullanılan spesifik enzimlerin sağlanmadığı olmayan çeşitli yapılandırmaları göstermektedir. Dahası, Tablo 13 ayrıca, burada açıklanan çeşitli yapılandırmalarda serbest bırakılan çeşitli glikan kalıntı bileşiklerini göstermekte olup, bu serbest bırakılmış glikan kalıntı bileşiklerini, tercihe bağlanarak, bir kanserli hastalığın durumunun teşhis edilmesi ve/veya izlenmesi için tespit edilmektedir ve/veya ölçülmektedir.

Tablo 13:

Örnek Onkoloji Kullanımları				
Kanser Tipi	İndirgen olmayan Uç Yapı	Birincil Serbest Bırakan Enzim	İkincil Serbest Bırakan Enzim	Glikan Kalıntı Bileşiği
	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Melanom	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Melanom	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Melanom	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Melanom	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Melanom	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc

Melanom	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Melanom	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Melanom	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Melanom	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Melanom	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Melanom	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Melanom	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Melanom	Sülfat + Hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Melanom	Sülfat + Üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Nöroblastom	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Nöroblastom	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Nöroblastom	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Nöroblastom	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Nöroblastom	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Nöroblastom	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Nöroblastom	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Nöroblastom	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Nöroblastom	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Nöroblastom	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Nöroblastom	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Nöroblastom	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Nöroblastom	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Nöroblastom	Sülfat + Hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Nöroblastom	Sülfat + Üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Adenokarsinom	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Adenokarsinom	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Adenokarsinom	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Adenokarsinom	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Adenokarsinom	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Adenokarsinom	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Adenokarsinom	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Adenokarsinom	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Adenokarsinom	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Adenokarsinom	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Adenokarsinom	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Adenokarsinom	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Adenokarsinom	Sülfat	Sülfataz		Sülfat

Adenokarsinom	Sülfatlı Çekoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Adenokarsinom	Sülfatlı Üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Miyelom	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Miyelom	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Miyelom	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Miyelom	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Miyelom	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Miyelom	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Miyelom	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Miyelom	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Miyelom	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Miyelom	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Miyelom	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Miyelom	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Miyelom	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Miyelom	Sülfatlı Çekoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Miyelom	Sülfatlı Üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Meme	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Meme	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Meme	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Meme	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Meme	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Meme	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Meme	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Meme	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Meme	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Meme	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Meme	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Meme	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Meme	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Meme	Sülfatlı Çekoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Meme	Sülfatlı Üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Yumurtalık	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Yumurtalık	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Yumurtalık	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Yumurtalık	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit

Yumurtal	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Yumurtal	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Yumurtal	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Yumurtal	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Yumurtal	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Yumurtal	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Yumurtal	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Yumurtal	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Yumurtal	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Yumurtal	Sülfat + hekzo	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Yumurtal	Sülfat + İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Mide	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Mide	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Mide	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Mide	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Mide	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Mide	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Mide	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Mide	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Mide	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Mide	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Mide	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Mide	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Mide	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Mide	Sülfat + hekzo	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Mide	Sülfat + İronik asit	Sülfataz	Iduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Akciğer	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Akciğer	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Akciğer	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Akciğer	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Akciğer	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Akciğer	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Akciğer	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Akciğer	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Akciğer	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Akciğer	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Akciğer	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Akciğer	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc

Akciğer	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Akciğer	Sülfat+Hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Akciğer	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	Iduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Pankreas	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Pankreas	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Pankreas	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Pankreas	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Pankreas	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Pankreas	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Pankreas	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Pankreas	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Pankreas	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Pankreas	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Pankreas	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Pankreas	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Pankreas	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Pankreas	Sülfat+Hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Pankreas	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	Iduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Oral	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Oral	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Oral	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Oral	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Oral	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Oral	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Oral	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Oral	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Oral	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Oral	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Oral	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Oral	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Oral	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Oral	Sülfat+Hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Oral	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Kolorektal	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Kolorektal	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Kolorektal	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit

Kolorektal	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Kolorektal	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Kolorektal	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Kolorektal	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Kolorektal	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Kolorektal	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Kolorektal	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Kolorektal	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Kolorektal	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Kolorektal	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Kolorektal	Sülfat + Hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Kolorektal	Sülfat + İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Böbrek	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Böbrek	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Böbrek	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Böbrek	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Böbrek	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Böbrek	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Böbrek	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Böbrek	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Böbrek	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Böbrek	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Böbrek	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Böbrek	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Böbrek	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Böbrek	Sülfat + Hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Böbrek	Sülfat + İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Mesane	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Mesane	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Mesane	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Mesane	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Mesane	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Mesane	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Mesane	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Mesane	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Mesane	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Mesane	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Mesane	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz

Mesane	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Mesane	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Mesane	Sülfat+Hekkoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Mesane	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Prostat	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Prostat	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Prostat	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Prostat	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Prostat	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Prostat	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Prostat	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Prostat	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Prostat	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Prostat	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Prostat	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Prostat	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Prostat	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Prostat	Sülfat+Hekkoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Prostat	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Rahim	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Rahim	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Rahim	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Rahim	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Rahim	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Rahim	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Rahim	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Rahim	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Rahim	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Rahim	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Rahim	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Rahim	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Rahim	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Rahim	Sülfat+Hekkoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Rahim	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Tiroid	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Tiroid	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit

Tiroid	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Tiroid	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Tiroid	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Tiroid	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Tiroid	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Tiroid	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Tiroid	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Tiroid	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Tiroid	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Tiroid	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Tiroid	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Tiroid	Sülfat + Hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Tiroid	Sülfat + Üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Karaciğer	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Karaciğer	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Karaciğer	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Karaciğer	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Karaciğer	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Karaciğer	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Karaciğer	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Karaciğer	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Karaciğer	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Karaciğer	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Karaciğer	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Karaciğer	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Karaciğer	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Karaciğer	Sülfat + Hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Karaciğer	Sülfat + Üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Esofagus	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Esofagus	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Esofagus	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Esofagus	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Esofagus	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Esofagus	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Esofagus	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Esofagus	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Esofagus	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Esofagus	Fukoz	fukosidaz		Fukoz

Esofagus	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Esofagus	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Esofagus	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Esofagus	Sülfat+Hekkoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Esofagus	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Beyin	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Beyin	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Beyin	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Beyin	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Beyin	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Beyin	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Beyin	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Beyin	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Beyin	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Beyin	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Beyin	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Beyin	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Beyin	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Beyin	Sülfat+Hekkoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Beyin	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Lemfoma	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Lemfoma	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Lemfoma	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Lemfoma	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Lemfoma	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Lemfoma	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Lemfoma	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Lemfoma	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Lemfoma	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Lemfoma	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Lemfoma	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Lemfoma	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Lemfoma	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Lemfoma	Sülfat+Hekkoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Lemfoma	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Lösemi	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit

Lösemi	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Lösemi	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Lösemi	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Lösemi	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Lösemi	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Lösemi	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Lösemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Lösemi	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Lösemi	Fukoz	fukosidaz		Fukoz
Lösemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Lösemi	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Lösemi	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Lösemi	Sülfatlı hekzo	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Lösemi	Sülfatlı İdronik asit	Sülfataz	İdronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA

Anormal glikan birikimi ile ilişkili bir hastalık durumuna sahip bireylere (örneğin bir hastalık durumu veya bir hastalık durumunun şiddeti) teşhiste bulunulmasında yönelik yöntemler burada açıklanmaktadır. Burada açıklanan çeşitli yapılandırmalara göre tercihe bağlanarak 5 teşhis edilen ve/veya izlenen belirli hastalık yapılandırmalar Tablo 14'te sağlanmaktadır. Tablo 14, ayrıca, anormal glikan birimi ile ilişkili çeşitli hastalık durumlarından muzdarip olan veya muzdarip olduğundan şüphelenilen (örneğin bir ön- veya başlangıç niteliğindeki tarama prosesi vasıtasıyla) bir bireyden alınan bir biyolojik numunenin işlenmesi için tercihe bağlanarak 10 faydalanan spesifik enzimlerin sınırlanmış olmayan çeşitli yapılandırmaları göstermektedir. Dahası Tablo 14 ayrıca, burada açıklanan çeşitli yapılandırmalarda serbest bırakılan çeşitli glikan kalıntı bileşiklerini göstermekte olup, bu serbest bırakılmış glikan kalıntı bileşikleri, tercihe bağlanarak, çeşitli hastalık durumlarından teşhis edilmesi ve/veya izlenmesi için tespit edilmektedir ve/veya ölçülmektedir.

Tablo 14:

Hastalık	İndirgen olmayan Uç Yapı	Birincil Serbest Bırakan Enzim	İkincil Serbest Bırakan Enzim	Glikan Kalıntı Bileşiği
Alzheimer	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Alzheimer	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Alzheimer	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit

Alzheimer	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Alzheimer	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Alzheimer	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Alzheimer	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Alzheimer	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Alzheimer	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Alzheimer	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Alzheimer	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Alzheimer	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Alzheimer	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Alzheimer	Sülfat+Hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Alzheimer	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glukuronidaz	IdoA veya GlcA
Amiyotropik Lateral Skleroz	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Amiyotropik Lateral Skleroz	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Amiyotropik Lateral Skleroz	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Amiyotropik Lateral Skleroz	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Amiyotropik Lateral Skleroz	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Amiyotropik Lateral Skleroz	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Amiyotropik Lateral Skleroz	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Amiyotropik Lateral Skleroz	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Amiyotropik Lateral Skleroz	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Amiyotropik Lateral Skleroz	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Amiyotropik Lateral Skleroz	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Amiyotropik Lateral Skleroz	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Amiyotropik Lateral Skleroz	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Amiyotropik Lateral Skleroz	Sülfat+Hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Amiyotropik Lateral Skleroz	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glukuronidaz	IdoA veya GlcA

Serebral Palsi	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Serebral Palsi	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Serebral Palsi	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Serebral Palsi	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Serebral Palsi	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Serebral Palsi	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Serebral Palsi	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Serebral Palsi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Serebral Palsi	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Serebral Palsi	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Serebral Palsi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Serebral Palsi	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Serebral Palsi	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Serebral Palsi	Sülfat+Hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Serebral Palsi	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glukuronidaz	IdoA veya GlcA
Şizofreni	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Şizofreni	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Şizofreni	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Şizofreni	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Şizofreni	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Şizofreni	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Şizofreni	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Şizofreni	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Şizofreni	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Şizofreni	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Şizofreni	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Şizofreni	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Şizofreni	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Şizofreni	Sülfat+Hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Şizofreni	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Bipolar Bozukluk	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit

Bipolar Bozukluk	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Bipolar Bozukluk	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Bipolar Bozukluk	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Bipolar Bozukluk	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Bipolar Bozukluk	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Bipolar Bozukluk	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Bipolar Bozukluk	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Bipolar Bozukluk	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Bipolar Bozukluk	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Bipolar Bozukluk	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Bipolar Bozukluk	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Bipolar Bozukluk	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Bipolar Bozukluk	Sülfatlı hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Bipolar Bozukluk	Sülfatlı üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Depresyon	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Depresyon	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Depresyon	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Depresyon	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Depresyon	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Depresyon	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Depresyon	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Depresyon	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Depresyon	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Depresyon	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Depresyon	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Depresyon	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Depresyon	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Depresyon	Sülfatlı hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Depresyon	Sülfatlı üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Epilepsi	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Epilepsi	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit

Epilepsi	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Epilepsi	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Epilepsi	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Epilepsi	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Epilepsi	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Epilepsi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Epilepsi	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Epilepsi	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Epilepsi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Epilepsi	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Epilepsi	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Epilepsi	Sülfat+hekoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Epilepsi	Sülfat+ironik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Migren	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Migren	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Migren	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Migren	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Migren	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Migren	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Migren	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Migren	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Migren	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Migren	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Migren	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Migren	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Migren	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Migren	Sülfat+hekoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Migren	Sülfat+ironik asit	Sülfataz	Iduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Multipl Skleroz	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Multipl Skleroz	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Multipl Skleroz	Sialik asit	Alfa 2,3		Sialik asit
		Sialidaz		

Multipl Skleroz	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Multipl Skleroz	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Multipl Skleroz	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Multipl Skleroz	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Multipl Skleroz	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Multipl Skleroz	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Multipl Skleroz	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Multipl Skleroz	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Multipl Skleroz	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Multipl Skleroz	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Multipl Skleroz	Sülfat+hekoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Multipl Skleroz	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Parkinson	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Parkinson	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Parkinson	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Parkinson	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Parkinson	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Parkinson	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Parkinson	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Parkinson	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Parkinson	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Parkinson	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Parkinson	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Parkinson	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Parkinson	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Parkinson	Sülfat+hekoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Parkinson	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Romatoit Artrit	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Romatoit Artrit	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Romatoit Artrit	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Romatoit Artrit	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Romatoit Artrit	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc

Romatoit Artrit	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Romatoit Artrit	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Romatoit Artrit	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Romatoit Artrit	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Romatoit Artrit	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Romatoit Artrit	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Romatoit Artrit	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Romatoit Artrit	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Romatoit Artrit	Sülfat+Hekkoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Romatoit Artrit	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Psoriatik Artrit	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Psoriatik Artrit	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Psoriatik Artrit	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Psoriatik Artrit	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Psoriatik Artrit	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Psoriatik Artrit	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Psoriatik Artrit	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Psoriatik Artrit	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Psoriatik Artrit	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Psoriatik Artrit	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Psoriatik Artrit	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Psoriatik Artrit	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Psoriatik Artrit	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Psoriatik Artrit	Sülfat+Hekkoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Psoriatik Artrit	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Astım	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Astım	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Astım	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Astım	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Astım	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Astım	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc

Astım	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Astım	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Astım	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Astım	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Astım	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Astım	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Astım	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Astım	Sülfat+hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Astım	Sülfat+üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Sülfat+hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Kronik Obstrüktif Pulmoner Bozukluk	Sülfat+üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Lupus	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Lupus	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Lupus	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit

Lupus	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Lupus	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Lupus	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Lupus	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Lupus	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Lupus	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Lupus	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Lupus	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Lupus	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Lupus	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Lupus	Sülfat+hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Lupus	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Hepatit	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Hepatit	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Hepatit	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Hepatit	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Hepatit	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Hepatit	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Hepatit	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Hepatit	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hepatit	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Hepatit	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Hepatit	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hepatit	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Hepatit	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Hepatit	Sülfat+hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Hepatit	Sülfat+İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Böbrek Hastalığı	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Böbrek Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Böbrek Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Böbrek Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Böbrek Hastalığı	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc

Böbrek Hastalığı	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Böbrek Hastalığı	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Böbrek Hastalığı	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Böbrek Hastalığı	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Böbrek Hastalığı	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Böbrek Hastalığı	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Böbrek Hastalığı	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Böbrek Hastalığı	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Böbrek Hastalığı	Sülfat+hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Böbrek Hastalığı	Sülfat+ironik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Orak Hücre Hastalığı	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Orak Hücre Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Orak Hücre Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Orak Hücre Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Orak Hücre Hastalığı	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Orak Hücre Hastalığı	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Orak Hücre Hastalığı	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Orak Hücre Hastalığı	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Orak Hücre Hastalığı	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Orak Hücre Hastalığı	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Orak Hücre Hastalığı	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Orak Hücre Hastalığı	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Orak Hücre Hastalığı	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Orak Hücre Hastalığı	Sülfat+hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Orak Hücre Hastalığı	Sülfat+ironik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Fibromiyalji	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Fibromiyalji	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Fibromiyalji	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Fibromiyalji	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Fibromiyalji	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Fibromiyalji	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Fibromiyalji	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Fibromiyalji	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz

Fibromiyalji	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Fibromiyalji	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Fibromiyalji	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Fibromiyalji	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Fibromiyalji	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Fibromiyalji	Sülfat+hekkoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya
Fibromiyalji	Sülfat+üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Hassas Bağırsak Sendromu	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Hassas Bağırsak Sendromu	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Hassas Bağırsak Sendromu	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Hassas Bağırsak Sendromu	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Hassas Bağırsak Sendromu	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Hassas Bağırsak Sendromu	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Hassas Bağırsak Sendromu	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Hassas Bağırsak Sendromu	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hassas Bağırsak Sendromu	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Hassas Bağırsak Sendromu	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Hassas Bağırsak Sendromu	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hassas Bağırsak Sendromu	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Hassas Bağırsak Sendromu	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Hassas Bağırsak Sendromu	Sülfat+hekkoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Hassas Bağırsak Sendromu	Sülfat+üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Ülser	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Ülser	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Ülser	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Ülser	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Ülser	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Ülser	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Ülser	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Ülser	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Ülser	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Ülser	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Ülser	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Ülser	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc

Ülser	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Ülser	Sülfat/İhekoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Ülser	Sülfat/İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Hassas Bağırsak Hastalığı	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Hassas Bağırsak Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Hassas Bağırsak Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Hassas Bağırsak Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Hassas Bağırsak Hastalığı	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Hassas Bağırsak Hastalığı	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Hassas Bağırsak Hastalığı	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Hassas Bağırsak Hastalığı	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hassas Bağırsak Hastalığı	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Hassas Bağırsak Hastalığı	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Hassas Bağırsak Hastalığı	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hassas Bağırsak Hastalığı	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Hassas Bağırsak Hastalığı	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Hassas Bağırsak Hastalığı	Sülfat/İhekoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Hassas Bağırsak Hastalığı	Sülfat/İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Koroner Kalp Hastalığı	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Koroner Kalp Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Koroner Kalp Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Koroner Kalp Hastalığı	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Koroner Kalp Hastalığı	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Koroner Kalp Hastalığı	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Koroner Kalp Hastalığı	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Koroner Kalp Hastalığı	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Koroner Kalp Hastalığı	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Koroner Kalp Hastalığı	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Koroner Kalp Hastalığı	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Koroner Kalp Hastalığı	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Koroner Kalp Hastalığı	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Koroner Kalp Hastalığı	Sülfat/İhekoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc

Koroner Kalp Hastalığı	Sülfatlı İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Restenoz	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Restenoz	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Restenoz	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Restenoz	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Restenoz	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Restenoz	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Restenoz	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Restenoz	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Restenoz	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Restenoz	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Restenoz	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Restenoz	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Restenoz	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Restenoz	Sülfatlı Hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Restenoz	Sülfatlı İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
İnme	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
İnme	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
İnme	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
İnme	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
İnme	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
İnme	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
İnme	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
İnme	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
İnme	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
İnme	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
İnme	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
İnme	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
İnme	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
İnme	Sülfatlı Hekkoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
İnme	Sülfatlı İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Diyabet	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit

Diyabet	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Diyabet	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Diyabet	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Diyabet	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Diyabet	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Diyabet	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Diyabet	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Diyabet	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Diyabet	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Diyabet	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Diyabet	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Diyabet	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Diyabet	Sülfat+hekoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Diyabet	Sülfat+uronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Hiperheparanemi	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Hiperheparanemi	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Hiperheparanemi	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Hiperheparanemi	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Hiperheparanemi	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Hiperheparanemi	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Hiperheparanemi	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Hiperheparanemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hiperheparanemi	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Hiperheparanemi	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Hiperheparanemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hiperheparanemi	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Hiperheparanemi	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Hiperheparanemi	Sülfat+hekoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Hiperheparanemi	Sülfat+uronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Hipergangliyosidemi	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Hipergangliyosidemi	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit

Hipergangliyosidemi	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Hipergangliyosidemi	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Hipergangliyosidemi	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Hipergangliyosidemi	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Hipergangliyosidemi	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Hipergangliyosidemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hipergangliyosidemi	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Hipergangliyosidemi	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Hipergangliyosidemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hipergangliyosidemi	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Hipergangliyosidemi	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Hipergangliyosidemi	Sülfat+hekoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Hipergangliyosidemi	Sülfat+ironik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Hipermusinemi	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Hipermusinemi	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Hipermusinemi	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Hipermusinemi	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Hipermusinemi	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Hipermusinemi	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Hipermusinemi	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Hipermusinemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hipermusinemi	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Hipermusinemi	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Hipermusinemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hipermusinemi	GlcNAc	hekosaminidaz		GlcNAc
Hipermusinemi	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Hipermusinemi	Sülfat+hekoz	Sülfataz	hekosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Hipermusinemi	Sülfat+ironik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Hiper O-bağlantı glisanemi	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Hiper O-bağlantı glisanemi	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Hiper O-bağlantı glisanemi	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit

Hiper O-bağlantı III glisanemi	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Hiper O-bağlantı III glisanemi	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Hiper O-bağlantı III glisanemi	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Hiper O-bağlantı III glisanemi	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Hiper O-bağlantı III glisanemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hiper O-bağlantı III glisanemi	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Hiper O-bağlantı III glisanemi	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Hiper O-bağlantı III glisanemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hiper O-bağlantı III glisanemi	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Hiper O-bağlantı III glisanemi	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Hiper O-bağlantı III glisanemi	Sülfat + hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Hiper O-bağlantı III glisanemi	Sülfat + İronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Hiper N-bağlantı III glisanemi	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Hiper N-bağlantı III glisanemi	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Hiper N-bağlantı III glisanemi	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Hiper N-bağlantı III glisanemi	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Hiper N-bağlantı III glisanemi	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Hiper N-bağlantı III glisanemi	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Hiper N-bağlantı III glisanemi	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Hiper N-bağlantı III glisanemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hiper N-bağlantı III glisanemi	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Hiper N-bağlantı III glisanemi	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Hiper N-bağlantı III glisanemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hiper N-bağlantı III glisanemi	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc

Hiper N-bağlantı III	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Hiper N-bağlantı III	Sülfat/Heksos	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Hiper N-bağlantı III	Sülfat/Üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Hipersialilemi	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Hipersialilemi	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Hipersialilemi	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Hipersialilemi	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Hipersialilemi	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Hipersialilemi	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Hipersialilemi	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Hipersialilemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hipersialilemi	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Hipersialilemi	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Hipersialilemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hipersialilemi	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Hipersialilemi	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Hipersialilemi	Sülfat/Heksos	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Hipersialilemi	Sülfat/Üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Hiperfukosilemi	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Hiperfukosilemi	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Hiperfukosilemi	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Hiperfukosilemi	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Hiperfukosilemi	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Hiperfukosilemi	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Hiperfukosilemi	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Hiperfukosilemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hiperfukosilemi	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Hiperfukosilemi	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Hiperfukosilemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hiperfukosilemi	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Hiperfukosilemi	Sülfat	Sülfataz		Sülfat

Hiperfukosilemi	Sülfatlı hekzoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Hiperfukosilemi	Sülfatlı Üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA
Hipersülfogisanemi	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Hipersülfogisanemi	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Hipersülfogisanemi	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Hipersülfogisanemi	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Hipersülfogisanemi	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Hipersülfogisanemi	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Hipersülfogisanemi	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Hipersülfogisanemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hipersülfogisanemi	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Hipersülfogisanemi	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Hipersülfogisanemi	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Hipersülfogisanemi	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Hipersülfogisanemi	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Hipersülfogisanemi	Sülfatlı hekzoz	Sülfataz	heksosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Hipersülfogisanemi	Sülfatlı Üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA

Anormal glikan birikimi ile ilişkili bulaşıcı bir hastalık durumuna sahip bireylere (örneğin bir hastalık durumu veya bir hastalık durumunun şiddeti) teşhiste bulunulmasına yönelik yöntemler burada açıklanmaktadır. Burada açıklanan çeşitli yapılandırmalara göre tercihe bağlı olarak teşhis edilen ve/veya izlenen belirli hastalık yapılandırmaları Tablo 15'te sağlanmaktadır. Tablo 15, ayrıca, anormal glikan birimi ile ilişkili çeşitli bulaşıcı hastalık durumlarından muzdarip olan veya muzdarip olduğundan şüphelenilen (örneğin bir ön- veya başlangıç niteliğindeki tarama prosesi vasıtasıyla) bir bireyden alınan bir biyolojik numunenin işlenmesi için tercihe bağlı olarak kullanılan spesifik enzimlerin sınıflandırılmayan çeşitli yapılandırmaları göstermektedir. Dahası, Tablo 15 ayrıca, burada açıklanan çeşitli yapılandırmalarda serbest bırakılan çeşitli glikan kalıntı bileşiklerini göstermekte olup, bu serbest bırakılmış glikan kalıntı bileşikleri, tercihe bağlı olarak, çeşitli bulaşıcı hastalık durumlarından teşhis edilmesi ve/veya izlenmesi için tespit edilmektedir ve/veya ölçülmektedir.

Tablo 15:

Bulaşıcı Hastalıklar				
Hastalık	İndirgen Olmayan Uç Yapı	Birincil Serbest Bırakan Enzim	İkincil Serbest Bırakan Enzim	Glikan Kalıntı Bileşiği
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Manoz	Mannosidaz		Manoz
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Fukoz	Fucosidaz		Fukoz
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Glikoz	Glikosidaz		Glikoz
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Bakteriyel Enfeksiyonlar	GlcNAc	heksosaminidaz		GlcNAc
Bakteriyel Enfeksiyonlar	GalNAc	heksosaminidaz		GalNAc
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Arabinoz	Arabinosidaz		Arabinoz
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Ksilose	Ksilosidaz		Ksiloz
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Ribose	Ribosidaz		Ribose
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Liksose	Liksosidaz		Liksoz
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Talose	Talosidaz		Talose
Bakteriyel Enfeksiyonlar	İdose	Idosidaz		Idose
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Gulose	Gulosidaz		Gulose
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Altrose	Altrosidaz		Altrose
Bakteriyel Enfeksiyonlar	Allose	Allosidaz		Allose
Mantar Enfeksiyonları	Manoz	Mannosidaz		Manoz
Mantar Enfeksiyonları	Fukoz	Fucosidaz		Fukoz
Mantar Enfeksiyonları	Glikoz	Glikosidaz		Glikoz
Mantar Enfeksiyonları	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz

Mantar Enfeksiyonları	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Mantar Enfeksiyonları	GalNAc	hekzosaminidaz		GalNAc
Mantar Enfeksiyonları	Arabinoz	Arabinosidaz		Arabinoz
Mantar Enfeksiyonları	Ksilose	Ksilosidaz		Ksilose
Mantar Enfeksiyonları	Ribose	Ribosidaz		Ribose
Mantar Enfeksiyonları	Liksoze	Liksosidaz		Liksoze
Mantar Enfeksiyonları	Talose	Talosidaz		Talose
Mantar Enfeksiyonları	İdose	İdosidaz		İdose
Mantar Enfeksiyonları	Gulose	Gulosidaz		Gulose
Mantar Enfeksiyonları	Altrose	Altrosidaz		Altrose
Mantar Enfeksiyonları	Allose	Allosidaz		Allose
Viral Enfeksiyonlar	Sialik asit	Sialidaz		Sialik asit
Viral Enfeksiyonlar	Sialik asit	Alfa 2,8 Sialidaz		Sialik asit
Viral Enfeksiyonlar	Sialik asit	Alfa 2,3 Sialidaz		Sialik asit
Viral Enfeksiyonlar	Sialik asit	Alfa 2,6 Sialidaz		Sialik asit
Viral Enfeksiyonlar	GalNAc	Hekzosaminidaz		GalNAc
Viral Enfeksiyonlar	GalNAc	Sialidaz	Hekzosaminidaz	GalNAc
Viral Enfeksiyonlar	Sialik asit	Hekzosaminidaz	Sialidaz	Sialik asit
Viral Enfeksiyonlar	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Viral Enfeksiyonlar	Galaktoz	sialidaz	Galaktosidaz	Galaktoz
Viral Enfeksiyonlar	Fukoz	fucosidaz		Fukoz
Viral Enfeksiyonlar	Galaktoz	Galaktosidaz		Galaktoz
Viral Enfeksiyonlar	GlcNAc	hekzosaminidaz		GlcNAc
Viral Enfeksiyonlar	Sülfat	Sülfataz		Sülfat
Viral Enfeksiyonlar	Sülfatlı hekzoz	Sülfataz	hekzosaminidaz	GlcNAc veya GalNAc
Viral Enfeksiyonlar	Sülfatlı üronik asit	Sülfataz	İduronidaz veya glikouronidaz	IdoA veya GlcA

Şekil 1, burada açılan bir enzimatik glikan kalıtımsal serbest bırakma prosesine maruz bırakıldığında normal bir biyolojik numunede mevcut olan bileşikleri göstermektedir. Şekil 2, burada açılan bir enzimatik glikan kalıtımsal serbest bırakma prosesine maruz bırakıldığında normal bir biyolojik numunede mevcut olan bileşikleri göstermektedir. Şekil 3, burada açılan bir enzimatik glikan kalıtımsal serbest bırakma prosesine maruz bırakıldığında

anormal glikan birikimi ile ilişkili olan bir hastalıktan muzdarip olan bir bireyin bir biyolojik numunesinde mevcut olan bileşikler göstermektedir. Şekil 4, burada açıklanan bir enzimatik glikan kalıntısı serbest bırakma prosesine maruz bırakılmış, anormal glikan birikimi ile ilişkili olan bir hastalıktan muzdarip olan bir bireyin bir biyolojik numunesinde mevcut olan bileşikler göstermektedir.

Tespit ve Ölçüm:

Burada açıklanan glikan kalıntı bileşikler (örneğin oligosakkaritler, monosakkaritler, sülfat, fosfat, sialik asit, asetat veya benzeri dahil), uygun olan herhangi bir şekilde, burada açıklanan proseslerde tespit edilmektedir ve/veya ölçülmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntı bileşikler, modifiye olmayan biçimde tespit edilmektedir ve/veya ölçülmektedir. Diğer yapılandırılmalarda, glikan kalıntı bileşikler, tespit edilebilir bir işaret ile etiketlenmektedir ve işaretli glikan kalıntı bileşiği tespit edilmektedir.

Bazı yapılandırılmalarda, işaretli olmayan bileşikler, tercihe bağlı olarak, uygun olan herhangi bir şekilde, örneğin pH ile, niceliksel nükleer manyetik rezonans (NMR) veya benzeri ile tespit edilebilmektedir ve/veya ölçülebilmektedir.

Çeşitli yapılandırılmalarda, burada açıklanan bir yöntem, serbest bırakılmış glikan kalıntısı miktarının anormal oluşmadığını belirlenmesini içermektedir ve bu belirleme işlemi, glikan kalıntısının tespit edilebilir bir işaret ile işaretlenmesini ve işaretlenmiş glikan kalıntısı miktarının analitik bir araç ile ölçülmesini içermektedir. Belirli yapılandırılmalarda, tespit edilebilir işaret, bir kütle işareti, bir rayoizotop işareti, bir floresan işareti, bir kromofor işareti veya bir afinite işaretidir. Bazı yapılandırılmalarda, serbest bırakılmış glikan miktarı UV-Vis spektroskopisi, IR spektroskopisi, kütle spektrometresi veya bunların bir kombinasyonu kullanılarak ölçülmektedir.

Burada açıklanan herhangi bir proses veya yöntemin çeşitli yapılandırılmalarda, tercihe bağlı olarak, uygun olan, tespit edilebilir herhangi bir işaretten faydalanılmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, burada açıklanan prosesler veya yöntemlerde kullanılabilen tespit edilebilir işaretler, sınırlandırılmayacak şekilde, kütle işaretleri, antikolar, afinite işaretleri, radyoizotop işaretleri, kromoforlar, floresan işaretleri veya benzerini kapsamaktadır.

Buradaki çeşitli yapılandırılmalarda kullanılan için uygun olan floresan işaretleri örnekleri,

5 sınırlanmayacak şekilde, 2-aminopiridin (2-AP), 2-aminobenzoik asit (2-AA), 2-aminobenzamit (2-AB), 2-aminoakridon (AMAC), p-aminobenzoik asit etil ester (ABEE), p-aminobenzonitril (ABN), 2-amino-6-siyanoetilpiridin (ACP), 7-amino-4-metilkumarin (AMC), 8-aminonaftalen-1,3,6-trisülfat (ANTS), 7-aminonaftalen-1,3-disülfür (ANDS), ve 8-aminopiren-1,3,6-trisülfat (APTS) veya benzerini kapsamaktadır. Floresan işaretleri, floresan işaret ve dosyum siyanohidrür veya benzeri ile indirgeyici aminasyon vasıtasıyla tutturulabilmektedir.

10 Buradaki çeşitli yapılandırmalarda kullanılan için uygun olan kütle işaretleri örnekleri, sınırlanmayacak şekilde, D-2-antranilik asit, D-2-aminopiridin, D-metil iyodür, ¹³C metil iyodür, dötoryumlanmış piridil amin, D-biyotin veya benzerini kapsamaktadır. Kütle işaretleri, teknikte uzman kişiler tarafından bilinen herhangi bir yöntem ile permetilasyon veya indirgeyici aminasyon vasıtasıyla tutturulabilmektedir.

15 Buradaki çeşitli yapılandırmalarda kullanılan için uygun olan afinite işaretleri örnekleri, sınırlanmayacak şekilde, biyotin ve türevlerini kapsamaktadır.

20 Buradaki çeşitli yapılandırmalarda kullanılan için uygun olan radyoizotop işaretleri örnekleri, sınırlanmayacak şekilde, sodyum borotritid (NaB³H₄), ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S veya benzerini kapsamaktadır.

25 Buradaki çeşitli yapılandırmalarda kullanılan için uygun olan kromofor örnekleri, sınırlanmayacak şekilde, 4-amino-1,1'-azobenzen, 4'-N,N-dimetilamino-4-aminoazobenzen, aminoazobenzen, diaminoazobenzen, Doğrudan Kırmızı 16, CI Asit Kırmızı 57, CI Asit Mavisi 45, CI Asit Mavisi 22, CL Mordan Kahverengisi 13, CI Doğrudan Turuncu 75 veya benzerini kapsamaktadır. Kromoforlar, kromofor ve sodyum siyanoborohidrür ile indirgeyici aminasyon gibi, teknikte uzman kişiler tarafından bilinen herhangi bir yöntem vasıtasıyla işaretlenebilmektedir.

30 Bazı yapılandırmalarda, tespit edilebilir işaret bir antikordur. Belirli yapılandırmalarda, antikör, kütle işaretleri, radyoizotop işaretleri, kromoforlar, floresan işaretleri veya benzeri gibi tespit edilebilir bir bileşiğe tutturulmaktadır. Bazı yapılandırmalarda, örneğin bir kromofor, bir florofofor veya benzeri olarak; veya bir prob ile (örneğin noktasal leke teknikleri, immün-tespit teknikleri veya benzeri kullanılarak), antikörler kendileri çeşitli şekillerde tespit edilmektedir ve/veya tespit edilebilir.

35

- Belirli yapılandırılmalarda, herhangi bir teknik, özellikle, kullanılan tespit edilebilir işaret için uygun olan herhangi bir teknik kullanılarak, tespit edilebilir işaretler, burada açıklanan herhangi bir prosese göre tespit edilmektedir ve/veya nicelleştirilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, uygun tespit teknikleri örnekleri, sırasıyla olmaksızın, bir kütle spektrometresi, bir nükleer manyetik rezonans spektrometresi, bir UV-Vis spektrometresi, bir IR spektrometresi, bir florimetre, bir fosforimetre, bir radyasyon spektrometresi (örneğin bir sintikasyon sayacı) bir ince katmanlı kromatografik teknik veya benzerinden birini veya daha fazlasını kapsamaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan herhangi bir prosese, glikan kalıntı bileşikleri tercihe bağlanarak, niceliksel nükleer manyetik rezonans gibi uygun olan bir teknik kullanılarak doğrudan tespit edilmektedir. Niceliksel nükleer manyetik rezonansı ayrıca tercihe bağlanarak, tespit edilebilir bir işaretin mevcudiyetinin nicelleştirilmesi ve/veya tespit edilmesi için kullanılmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, bir veya daha fazla glikan kalıntısı bileşiği, tercihe bağlanarak, uygun bir sıvı kromatografi kütle spektrometresi (LC-MS) kullanılarak tespit edilmektedir.
- 15 Bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıntı bileşikleri bir antikor veya bir prob ile etiketlenmektedir ve uygun olan herhangi bir yöntem (örneğin noktasal leke teknikleri, immün tespit teknikleri (örneğin ELISA) veya benzeri) kullanılarak nicelleştirilmektedir.
- 20 Burada açıklanan proseslerde kullanılabilen çeşitli analitik yöntemlerin örnekleri, sırasıyla olmaksızın, kütle spektrometresi, kromatografi, HPLC, UPLC, TLC, GC, HPAEC-PAD, elektroforez - kapiler veya jel, veya benzerini kapsamaktadır. Kromatografik bir teknikten faydalanan belirli yapılandırılmalarda, uygun olan herhangi bir çözücü sistemi tercihe bağlanarak şekilde kullanılmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, bir sütun (örneğin, Cosmogel DEAE, Tsk Gel DEAE, Cosmogel QA, Cosmogel CM, Cosmogel SP veya benzeri), örneğin yaklaşık 6, 7 veya 8 değerinde bir pH'a sahip olan bir dengeleme çözücüsü ile tercihe bağlanarak şekilde yüklenmektedir (bir potasyum asetat çözeltisi, sodyum klorür çözeltisi, sodyum asetat çözeltisi, amonyum asetat çözeltisi veya benzeri gibi bir tampon veya tuz çözeltisi). Bazı yapılandırılmalarda, tampon veya tuz çözeltisi yaklaşık 10 mM, 20 mM, 30 mM, 50 mM, 100 mM, 500 mM, 1 M, 2 M veya benzeri değerindeki bir kosnantrasyona sahiptir. Uygun olan herhangi bir akış hızı kullanılmakta olup, bunlar örneğin 0.5 mL/dk, 1 mL/dk, 1.5 mL/dk, 2 mL/dk veya benzeridir. Dengelemeden sonra, tercihe bağlanarak bir lineer gradyandan faydalananmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, lineer gradyan 1 ila 20 dk, 1 ila 10 dk, 20 ila 20 dk, 1 ila 5 dk, 5 ila 10 dk veya benzeri bir süre boyunca çalıştırılmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, örneğin yukarıda açıklanan gibi bir tampon veya tuz çözeltisidir (örneğin
- 35

0 M ila 0.5 M, 0 M ila 3 M, 0.5 M ila 2 M, 0 M ila 2 M, 1 M ila 2 M, 0 M ila 3 M, 2 M ila 0 M, 3 M ila 0 M, veya benzeri). Gradyan bir nihai konsantrasyona eriştiğinde, eluent, tercihe bağlı olarak, uygun bir süre boyunca (örneğin 1 ila 20 dk, 5 ila 10 dk, 10 ila 15 dk, 1 ila 5 dk, 1 ila 10 dk, 15 ila 20 dk veya benzeri) nihai konsantrasyonda tutulmaktadır. Nihai konsantrasyonun tercihe bağlı şekilde korunmasından sonra, eluent, bir ikinci çözücü veya çözücü sistemine geçirilebilmektedir (örneğin meranol, etanol gibi bir alkol veya izopropanol, asetonitril, su veya benzeri). İkinci çözücü sistemine geçirme işlemi, örneğin 15 saniye, 30 saniye, 45 saniye, 60 saniye, 2 dk, 3 dk veya benzeri gibi bir süre alabilmektedir. İkinci çözücü sistemi, tercihe bağlı olarak, 1 dk, 2 dk, 3 dk, 4 dk, 5 dk, 6 dk veya benzeri gibi bir süre boyunca korunabilmektedir. İkinci çözücü sistemi döngüsünün ardından, sütun tercihe bağlı olarak başlangıçtaki çözücü koşullarına geri döndürülmektedir.

Saflaştırma:

15 Belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan yöntemler, örneğin biyolojik numuneden glikan olmayan bileşiklerin giderilmesi için bir biyolojik numunenin saflaştırılmasını içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, bir biyolojik numune, bunun bir glikan dönüştürülmeden önce saflaştırılmaktadır.

20 Belirli yapılandırılmalarda, glikanlar (saflaştırılmış veya saflaştırılmamış) içeren bir biyolojik numune de hazırlanabilmektedir, böylelikle biyolojik numunede (yani bir bireyden alınan ve işlem görmemiş olan) doğal olarak mevcut olan tüm serbest glikan kalıntı bileşikleri (örneğin monosakkaritler), arkaplan sinyalinin indirgenmesi için (örneğin diyaliz, döner sütun, jel filtrasyonu, vb. kullanılarak) numuneden elimine edilmektedir.

25

Bazı yapılandırılmalarda, burada açıklanan herhangi bir proses, bir biyolojik numunenin saflaştırılmasında yönelik bir adımları kapsamakta olup, bu, buradan monosakkaritlerin giderilmesi, buradan sülfatların giderilmesi, buradan fosfatların giderilmesi, buradan asetatların giderilmesi, buradan sialik asidin giderilmesi veya bunların bir kombinasyonunu içermektedir.

30 Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, biyolojik bir numune tercihe bağlı olarak tanımlanmış bir MW kesme dönüş sütununa yerleştirilmektedir (döndüğünde büyük molekülleri tutmaktadır), tercihe bağlı olarak (örneğin 1 veya daha fazla hacim değerindeki su veya tampon ile) yıkanmaktadır.

35 Belirli yapılandırılmalarda, biyolojik numunelerin saflaştırılmasında ilaveten veya alternatif olarak,

örneğin burada bulunan glikanlara yönelik ayrılma, saflaştırma, zenginleştirme veya benzerini içerebilmektedir. Bazı durumlarda, bu tür saflaştırma teknikleri, bu glikanlardan bir veya daha fazlasının dönüştürülmesinden önce biyolojik numune içerisindeki farklı glikan sınıflarının izole edilmesi ve/veya ayrılması için uygundur. Daha spesifik durumlarda, bu tür saflaştırma teknikleri, bu glikanlardan bir veya daha fazlasının dönüştürülmesinden önce, tek bir glikan sınıfının farklı alt kümelerinin izole edilmesi ve/veya ayrılması (melez N-bağlı yapılarından kompleks N-bağlı glikanların izole edilmesi gibi) için kullanılmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, bir biyolojik numune tercihe bağlı olarak, belirli glikan sınıfları için zenginleştirme gerçekleştirilecek şekile hazırlanmaktadır. Örneğin, bir PHA afinite sütunu, tercihe bağlı olarak, kompleks N-bağlı glikanların bir alt fraksiyonunun izole edilmesi için kullanıldığında, bir Con A sütunu, N-bağlı glikanların farklı bir alt kümesinin zenginleştirilmesi için kullanılabilmektedir.

Bazı yapılandırılmalarda, burada açıklanan herhangi bir proses, burada açıklanan bir prosesin sonucu olan (örneğin bunun analizinden önce glikan kalıtsız bileşiğinin saflaştırılması) bir glikan kalıtsız bileşiğinin saflaştırılması içermektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, glikan kalıtsız bileşiği tercihe bağlı olarak, uygun olan herhangi bir proses vasıtasıyla, örneğin serbest glikan kalıtsız bileşiğinin yok edilmesi vasıtasıyla (örneğin tanımlanmış bir MW kesme membranı aracılığıyla veya uygun olan herhangi bir yöntem vasıtasıyla) izole edilmektedir. Daha da belirli yapılandırılmalarda, elde edilen, bileşim içeren izole glikan kalıtsız bileşiği, tercihe bağlı olarak kurutulmaktadır veya numunenin konsantre edilmesi için işlenmektedir ve ardından uygun olan herhangi bir analitik teknik vasıtasıyla glikan kalıtsız bileşiği için analiz edilmektedir.

Bazı yapılandırılmalarda, burada açıklanan prosesler, test ve/veya kontrol numunelerinin diğer işlem adımlarını içermektedir. Örneğin, bazı yapılandırılmalarda, numuneler homojenleştirilmektedir ve/veya saflaştırılmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, homojenizasyon, sonuçlanmayacak şekilde, bir bazik çözelti, sonikasyon, doku öğütme veya diğer kimyasal ajanlar da dahil olmak üzere uygun olan herhangi bir şekilde elde edilebilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, bir rahatsızlığın şiddeti, bir eşik miktarının (örneğin bir kontrole veya kontrollere kıyasla) veya bir eşik sinyalinin ölçülmesi durumunda (örneğin bir florimetre üzerinde veya meydana getirilen biyo-işaretçinin tespit edilmesi ve/veya ölçülmesinde kullanılan başka bir analitik cihaz üzerinde) belirlenmektedir. Benzer şekilde, belirli yapılandırılmalarda, burada açıklanan bir rahatsızlığın bir taşıyıcısı, bir eşik miktarının (örneğin bir kontrole veya kontrollere kıyasla) veya bir eşik sinyalinin ölçülmesi durumunda

(örneğin bir florimetre üzerinde veya meydana getirilen biyo-işaretçinin tespit edilmesi ve/veya ölçülmesinde kullanılan başka bir analitik cihaz üzerinde) belirlenmektedir.

Belirli yapılandırılmalarda, test numuneleri ve/veya kontrol numuneleri de dahil olmak üzere burada açıklanan numuneler, tercihe bağlanarak, glikanlaşma proses edilmesinden (örneğin liyaz işlemi) ve/veya karakterizasyonundan önce saflaştırılmaktadır. Test numuneleri ve/veya kontrol numuneleri (yani burada bulunan glikanlardan biri veya daha fazlası veya tamamı) tercihe bağlanarak, uygun olan herhangi bir saflaştırma tekniği kullanılarak saflaştırılmaktadır. Test numuneleri ve/veya kontrol numuneleri, numune içerisinde bulunan glikanların etiketlenmesinden önce veya sonrasında dahil olmak üzere, burada açıklanan proste, uygun olan herhangi bir noktada saflaştırılmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, saflaştırma teknikleri; santrifüjleme, elektroforez, kromatografi (örneğin silika hel veya alümina sütunu kromatografisi), gaz kromatografisi, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) (örneğin kiral veya akiral sütunlar üzerinde ters faz HPLC'si), ince katman kromatografisi, iyon değişim kromatografisi, jel kromatografisi (örneğin jel filtrasyonu veya permeasyon veya boyut dışılamalı kromatografi, jel elektroforezi), moleküler süzgeç kromatografisi, afinite kromatografisi, boyut dışılama, filtrasyon (örneğin bir florasil veya aktif kömür tıkaç vasıtasıyla), çökeltim, ozmoz, yeniden kristalizasyon, florlu faz saflaştırılması, damıtma, özütleme, kromatofokus, süper kritik akışkan özütlemesi, preparatif flaş kromatografisi (örneğin bir UV-Vis detektörü ve/veya bir kütle spektrometresi kullanılarak flaş kromatografisi (örneğin Biotage® ürün takımı kullanılarak) veya benzerini kapsamaktadır.

Bazı yapılandırılmalarda, heparan sülfat gibi glikanlar, bir çekirdek proteine (birlikte bir proteoglikan oluştururlar) veya bir lipide doğal olarak tutunmuş halde bulunmaktadırlar. Bazı yapılandırılmalarda, proses etme ve analiz için glikanlaşma proses edilmesinden önce proteoglikanlar veya glikolipidlerde glikan fragmentlerinin (örneğin heparan sülfat fragmentleri) ayrıştırılmasına yönelik saflaştırma prosesleri burada sağlanmaktadır.

İzleme Terapisi

30

Belirli yapılandırılmalarda, glikanların anormal bozunması, biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili rahatsızlıkların tedavisine yönelik yöntemler sunulmakta olup, yöntem aşağıdakileri içermektedir:

35

a. ihtiyaç halindeki bir bireye, anormal glikan bozunması, biyosentezi ve/veya birikimi

ile ilişkili rahatsızlıkların tedavisine yönelik bir ajanın uygulanması (örneğin bir anti-LSD ajani, bir anti-kanser ajanı veya benzeri);

5 b. burada açılan herhangi bir prosese göre, liyaz ile sindirilmiş bir biyolojik numune (örneğin idrar, serum, plazma veya CSF numunesi) içerisinde bulunan glikan kalıntı bileşiklerinin (örneğin monosakkaritler, sülfat veya benzeri) miktarının tespit edilmesi veya nicelleştirilmesine yönelik burada açılan herhangi bir proses kullanılarak, bireyde glikan birikiminin izlenmesi.

10 Başka veya alternatif yapılandırılmalarda, glikanların anormal bozunması biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili rahatsızlıkların tedavisinin izlenmesine yönelik yöntemler sunulmakta olup, yöntemler aşağıdaki adlarla içermektedir:

15 a. ihtiyaç halindeki bir bireye, anormal glikan bozunması biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili rahatsızlıkların tedavisine yönelik bir ajanın uygulanması (örneğin bir anti-LSD ajani, bir anti-kanser ajanı veya benzeri) ardından, bir veya daha fazla indirgen olmayan uç glikan kalıntı bileşiği (örneğin monosakkarit) içeren bir biyo-işaretçinin meydana getirilmesi.

20 Bazı yapılandırılmalarda, biyo-işaretçi bir doymuş monosakkarittir ve bireyden alınan bir biyolojik numune içerisinde veya bundan izole şekilde bir glikan popülasyonunun, en az bir sindiren glikan enzimi ile işlenmesi vasıtasıyla meydana getirilmektedir, burada enzim işleminden önce, biyo-işaretçi, hastalıklı veya sağlıklı durumuna sahip olmayan bireylere kıyasla hastalıklı veya sağlıklı durumuna sahip bireylerden alınan numunelerde bolca mevcut değildir. Belirli yapılandırılmalarda, glikan birikiminin izlenmesi, üretilen biyo-işaretçinin mevcudiyetinin

25 tespit edilmesi ve/veya miktarının ölçülmesi için bir analitik araç kullanılması ve biyo-işaretçi popülasyonunun mevcudiyetinin görüntülenmesi veya bunun ölçümünün kaydedilmesini içermektedir; burada biyo-işaretçinin mevcudiyeti veya bunun miktarının ölçümünden, tedavinin izlenmesi sırasında faydalanılmaktadır.

30 Bazı yapılandırılmalarda, ajan bir veya daha fazla kez uygulanmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, ajan birkaç kez uygulanmaktadır. Bazı yapılandırılmalarda, ajan bir yükleme dozunda tek veya daha fazla seferde uygulanmaktadır (örneğin bir yükleme dozu planıyla) ve ardından, bir sürdürme dozunda uygulanmaktadır (örneğin bir sürdürme dozu planıyla, günde üç kez, günde iki kez, günde bir kez, iki günde bir kez, üç günde bir kez, dört günde

35 bir kez, haftada bir kez veya benzeri). Bazı yapılandırılmalarda, glikan (bir veya daha fazla

glikan kalıtsal bileşimi) birikimi artmaya veya hızlanmaya başladığında, doz da tercihe bağlı şekilde ayarlanmaktadır (örneğin sürdürme dozu artırılmaktadır veya ilave bir yükleme dozu veya doz planından faydalanılmaktadır).

- 5 Bazı yapılandırılmalarda, glikan birikiminin izlenmesi şu adımı tekrar edilmesini içermektedir: glikanı bir veya daha fazla glikan kalıtsal bileşimi popülasyonuna dönüştürülmesi için bir bireyden alınan numune içerisinde veya bundan izole olarak bir glikan popülasyonunun en az bir sindirim glikan liyaz ile işleme alınmasıyla hazırlanmış olan bir dönüştürülmüş biyolojik numune içerisinde mevcut olan bir veya daha fazla glikan kalıtsal bileşiminin bir
- 10 popülasyonun varlığını tespit edilmesi ve/veya bunun miktarını ölçülmesi için bir analitik araç kullanılması. Belirli yapılandırılmalarda, adım periyodik zaman aralıklarında (örneğin her gün, gün aşırı, 2 günde bir kez, 3 günde bir kez, 4 günde bir kez, her hafta, her ay, 3 ayda bir kez, içer aylık dönemlerde, 6 ayda bir kez, yılda bir kez veya benzeri), bir dozdan sonra düzenli zaman aralıklarında (örneğin ajanın uygulanmasından 4 saat sonra, ajanın
- 15 uygulanmasından 6 saat sonra, ajanın uygulanmasından 8 saat sonra, ajanın uygulanmasından 12 saat sonra veya benzeri), dozun uygulanmasından önce (örneğin ajanın uygulanmasından hemen önce, ajanın uygulanmasından 2 saat önce veya benzeri) veya herhangi bir başka izleme planlamasıyla yinelenmektedir.
- Bazı yapılandırılmalarda, glikan birikiminin izlenmesi bir zaman periyodunda, örneğin bir hafta,
- 20 iki hafta, bir ay, iki ay, üç ay, altı ay, bir yıl veya benzeri boyunca gerçekleştirilmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, bir liyaz sindirimli biyolojik numune (örneğin idrar, serum, plazma veya CSF) içerisinde bir veya daha fazla glikan kalıtsal bileşimi miktarını nicelleştirilmesine yönelik yöntem, bireyden elde edilen biyolojik numune bir veya daha fazla glikan liyaz ile işlem gördükten sonra liyaz sindirimli biyolojik numune içerisinde bir veya daha fazla glikan kalıtsal
- 25 bileşiminin tespit edilmesi ve/veya ölçülmesini (örneğin bir analitik cihaz ile) içermektedir. Belirli yapılandırılmalarda, bu glikan liyazlar bireyden elde edilen biyolojik numune içerisinde mevcut olan glikandan glikan kalıtsal bileşiklerinin hazırlanması için uygundur. Belirli durumlarda, dönüştürülmüş biyolojik numune içerisindeki bir veya daha fazla glikan kalıtsal bileşiminin bir temsili kışkin uygun olan, tespit edilebilir herhangi bir işaret (bir kütle işareti,
- 30 bir radyoizotop işareti, bir floresan işareti, bir kromofor işareti, bir afinite işareti veya bir antikor) ile etiketlenmektedir. Bazı yapılandırılmalarda, proses, glikan kalıtsal bileşikleri ve/veya etiketli glikan kalıtsal bileşiklerine ait popülasyonun bu tür bir karakterizasyonunun görüntülenmesini veya kaydedilmesini içermektedir.
- 35 Bazı yapılandırılmalarda, buradaki bir terapide açılan ajan glikan birikim inhibitörlerini,

glikan bozunması başlatan ajanlar, glikanlar bozunduran enzimleri aktif hale getiren ajanlar, glikan biyosentezini inhibe eden ajanlar veya benzerini kapsamaktadır. Bazı yapıldıranalarda, glikan biyosentezini modüle eden ajan, heparan sülfat biyosentezini seçici şekilde modüle eden bir ajan, kondroitin sülfat biyosentezini seçici şekilde modüle eden bir ajan, dermatan sülfat biyosentezini seçici şekilde modüle eden bir ajan, keratan sülfat biyosentezini seçici şekilde modüle eden bir ajan, hiyaluronan biyosentezini seçici şekilde modüle eden bir ajan veya bunların bir kombinasyonudur. Anti-LSD ilaçların örnekleri, sınırlayıcı olmayacak şekilde, Imigluseraz (Serazim), laronidaz (Aldurazim), idursülfaz (Elapraz), galsülfaz (Naglazim), agalsidaz beta (Fabrazim), alglukosidaz alfa (Miyozim), agalsidaz alfa (Replagal), miglustat (Zaveska) kapsamaktadır.

Bazı yapıldıranalarda, anti-kanser ajanlarından biri veya daha fazlası proapoptotik ajanlardır. Anti-kanser ajanların örnekleri, sınırlayıcı olmayacak şekilde şunları kapsamaktadır: gossifol, genasens, polidenol E, Klorofusin, all trans-retinoik asit (ATRA), briostatın, tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptoz-indükleme ligandı (TRAIL), 5-aza-2'-deoksisistidin, all trans retinoik asit, doksorubisin, vinkristin, etoposid, gemcitabin, imatinib (Gleevec®), geldanamisin, 17-N-Alkilamino-17-Demetoksigeldanamisin (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, veya PD184352, ayrıca "paclitaxel" olarak adlandırılan, mikrotübül oluşumunu geliştirerek ve stabilize ederek işlev gören, iyi bilinen bir antikanser ilaç olan Taxol™ ve Taxotere™ gibi Taxol™ analogları. Ortak bir yapı özelliği olarak bazılarının iskeletine sahip bileşiklerin de stabilize mikrotübüllerden dolayı G2-M fazlarında bulunan hücreleri yakalayabildiği gösterilmiştir ve burada açıklanan bileşikler ile kombinasyon halinde kanserin tedavisinde kullanılabilmektedir.

Anti-kanser ajanların diğer örnekleri, mitojen aktivasyonu protein kinaz sinyalleşmesinin inhibitörlerini, örneğin U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, veya LY294002; Syk inhibitörleri; mTOR inhibitörleri; ve antikörler (örneğin, rituksan) kapsamaktadır.

Diğer anti-kanser ajanları Adriamisin, Daktinomisin, Bleomisin, Vinblastin, Sisplatin, aklivisin; akla-rubisin; akodazol hidroklorür; akronin; adozelesin; aldeslökine; altretamin; ambomisin; ametantron asetat; aminoglutetimit; amsakrin; anastrozol; antramisin; asparaginaz; asperlin; azasitidin; azetepa; azotomisin; ba-timastat; benzodepa; bikalutamid; bisantren hidroklorür; bisnafid dimesilat; bizelesin; bleomisin sülfat; brekinar sodyum; bropirimin; büsülfan; kaktinomisin; kalusteron; karasemid; karbetimer; karboplatin; karmustine; karubisin

hidroklorür; karzelesin; kedefingol; klorambusil; sirolemin; kladribin; krisnatol mesilat; siklofosfamid; sitarabin; dakarbazin; daunorubisin hidroklorür; desitabin; dekzornaplatin; dezaguanin; dezaguanin mesilat; diazikon; doksorubisin; doksorubisin hidroklorür; droloksifen; droloksifen sitrat; dromostanolon propionat; duazomisin; edatreksat; eflornitin
5 hidroklorür; elsamitrusin; enloplatin; enpromat; epipropidin; epirubisin hidroklorür; erbulozol; esorubisin hidroklorür; estramustin; estramustin fosfat sodyum; etanidazol; etoposid; etoposid fosfat; etoprin; fadrozol hidroklorür; fazarabin; fenretinid; floksuridin; fludarabin fosfat; florür-asil; flurositabin; foskidon; fostriesn sodyum; gemitabin; gemitabin hidroklorür; hidroksiüre; idarubisin hidroklorür; ifosfamid; iimofosin; interlökin II
10 (rekombinant interlökin II, veya rIL2 dahil), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-1 a; interferon gama-1 b; iproplatin; irinotesan hidroklorür; lanreotid asetat; letrozol; löprolid asetat; liarozol hidroklorür; lometrekzol sodyum; lomustin; losoksantron hidroklorür; masoprokol; maytansin; mekloretilamin hidroklorür; megestrol asetat; melengestrol asetat; mel-falan; menogaril; merkaptopürin;
15 metotreksat; metotreksat sodyum; metoprin; meturedapa; mitindomid; mito-karsin; mitokromin; mitogillin; mitomalsin; mitomisin; mitosper; mitotan; mitoksantron hidroklorür; mikofenolik asit; nokodazoi; nogalamisin; ormaplatin; oksisuran; pegaspargaz; peliomisin; pentamustin; peplomisin sülfat; perfosfamid; pipobroman; piposülfan; piroksantron hidroklorür; plicamisin; plomestan; porfimer sodyum; porfiro-misin; prednimustin;
20 prokarbazin hidroklorür; puromisin; puromyisin hidroklorür; pirazofurin; riboprin; rogletimid; safingol; safingol hidroklorür; semustin; simtrazen; sparfosat sodyum; sparsomisin; spirogermanyum hidroklorür; spiromustin; spiroplatin; streptonigrin; streptozosin; sulofenur; talizomisin; tekogalan sodyum; tegafur; tel-oksantron hidroklorür; temoporfin; teniposid; teroksiron; testolakton; tiamiprin; tioguanin; tiotepa; tiazofurin; tirapazamin; toremifen
25 sitrat; trestolon asetat; trisiribin fosfat; trimetreksat; trimetreksat glukurona; triptorelin; tubulozol hidroklorür; urasil hardal; uredepa; vapreotid; verteporfin; vinblastin sülfat; vinkristin sülfat; vindesin; vindesin sülfat; vinepidin sülfat; vinglisinat sülfat; vinlörösin sülfat; vinorelbin tartrat; vinrosidin sülfat; vinzolidin sülfat; vorozol; zeniplatin; zinostatin; zorubisin hidroklorürü kapsamaktadır

30

0172 Diğer anti-kanser ajanlar şunları kapsamaktadır 20-epi-1, 25 dihidroksivitamin D3; 5-etilnilurasil; abirateron; aclarubisin; asilfulven; adesipenol; adozelesin; aldeslöklin; ALL-TK antagonistleri; altretamin; ambamustin; amidoks; amifostin; aminolevulinik asit; amrubisin; amsakrin; anagrelit; anastrozol; andrografoli; anjiyenez inhibitörleri; antagonist D;
35 antagonist G; antareliks; anti-dorsalize edici morfojenetik protein-1; antiandrojen, prostatik

karsinom; antiestrogen; antineoplaston; antisens oligonükleotitleri; afidikolin glisinat; apoptoz
geni modulatörleri; apoptoz regülatörleri; apuritik asit; ara-CDP-DL-PTBA; arjinin deaminase;
asulakrin; atamestan; atrimustin; aksinastatin 1; aksinastatin 2; aksinastatin 3; azasetron;
azatoksin; azatirozin; bakkatin III türevleri; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonistleri; ben-
5 zoklorinler; benzoilstarosporin; beta laktam türevleri; beta-aletin; betaklamisin B; betulinik
asit; bFGF inhibitör; bikalutamid; bisantren; bisaziridinilspermin; bisnafit; bistraten A;
bizelesin; breflat; bropirimin; budotitan; butiyonin sülfoksimin; kalsipotriol; kalfostin C;
kamptotesin türevleri; kanaripoks IL-2; kapecitabin; karboksamid-amino-triazol;
karboksiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; klorak türevli inhibitör; karzelesin; kasein
10 kinaz inhibitörleri (ICOS); kastanospermin; sekropin B; setroreliks; klorinlar; klorokinoksalin
sülfanomit; sikaprost; sis-porfirin; kladribin; klomifen analoglar; klotrimazol; kollismicin A;
kollismicin B; kombretastatin A4; kombretastatin analogu; konajenin; krambessidin 816;
krisnatol; kriptofisin 8; kriptofisin A türevleri; kurasin A; siklopentan-trakinonlar; sikloplatam;
sipemicin; sitarabie okfosfat; sitolitik faktör; sitostatin; dakliksimab; desitabin; dehi-
15 drodidemnin B; deslorelin; deksametazon; deksifosfamid; deksrazoksan; deksverapamil;
diazikon; didemnin B; didoks; dietilnorspermin; dihidro-5-azasitidin; 9- dioksamisin; difenil
spiromustin; dokosanol; dolasetron; doksifluridin; droloksifen; dronabinol; duokarmisin SA;
ebselen; ekomustin; edelfosin; edrekolomab; eflornitin; elemen; emitefur; epirubisin;
epristerit; estramustin analogu; estrogen agonistleri; estrogen antagonistleri; etanidazole;
20 etoposif fosfat; eksemestan; fadrozol; fazarabin; fenretinit; filgrastim; finasterit; flavopiridol;
flezelastin; fluasteron; fludarabin; florodaunorunisin hidroklorür; forfenimeks; formestan;
fostriesin; fotemustin; gadolinyum teksafirin; galyum nitrae; galositabin; ganireliks; gelatinaz
inhibitörleri; gemitabin; glutatyon inhibitörleri; hepsülfam; heregulin; heksametilen
bisasetamid; hiperisin; ibandronik asit; idarubisin; idoksifen; idramanton; ilmofozine;
25 ilomastat; imidazoakridonlar; imikimod; immünostimulan peptitler; insulin-benzeri büyüme
faktörü-1 reseptör inhibitörü; interferon agonistleri; interferonlar; interlökinler; iobenguan;
iododoksorubisin; ipomeanol, 4-; iroplakt; irsogladin; izobengazol; izohomohalikondrin B;
itasetron; jasplakinolit; kahhalit F; lamellarin-N triasetat; lanreotit; leinamisin; lenograstim;
lentinan sülfat; leptolstatin; letrozol; lösemi inhibitör faktörü; lökosit alfa interferon;
30 löprolit+estrogen+projesteron; löprorelin; levamizol; liarozol; lineer poliamin analogu; lipofilik
disakkarit peptit; lipofilik platinyum bileşikleri; lissoklinamid 7; lobaplatin; lombrisin;
lometreksol; lonidamin; losoksantron; lovastatin; loksoribin; lurtotekan; lutetyum teksafirin;
lizofilin; litik peptitler; maitansin; mannostatin A; marimastat; masoprokol; maspin; matrilisin
inhibitörleri; matris metalloproteinaz inhibitörleri; menogaril; merbaron; meterelin;
35 metiyoninaz; metoklopramid; MIF inhibitör; mifepriston; miltefosin; mirimostim; yanlı

eşleşmiş çift zincirli RNA; mitoguazon; mitolaktol; mitomisin analogları; mitonafit; mitotoksin
 fibroblast büyüme faktörü-saporin; mitoksantron; mofaroten; molgramostim; monoklonal
 antikor, insan koriyonik gonadotropin; monofosforil lipid A+miyobakteriyum hücre çeperi sk;
 mopidamol; çoklu ilaç direnci gen inhibitörü; çoklu tümör baskılayıcı –bazı terapi; hardal
 5 antikanser ajanı mikaperoksit B; miyobakteriyel hücre çeperi özütü; miriaporon; N-
 asetildinalin; N-ikameli benzamitler; nafarelin; nagrestip; nalokson+pentazosin; napavin;
 nafterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubisin; neridronik asit; nötr endopeptidaz;
 nilutamit; nisamisin; nitrik oksit modülatörleri; nitroksit antioksidan; nitrullin; O6-
 benzilguanin; oktreotite; okisenon; oligonükleotitler; onapriston; ondansetron; ondansetron;
 10 orasin; oral sitokin indükleyici; ormaplatin; osateron; oksaliplatin; oksaunomisin; palauamin;
 palmitoilrhizoksin; pamidronik asit; panaksitriol; panomifen; parabaktin; pazelliptin;
 pegaspargaz; peldesin; pentosan polisülfat sodyum; pentostatin; pentrozol; perflubron;
 perfosfamid; perillil alkol; fenazinomisin; fenilasetat; fosfataz inhibitörleri; pisibanil; pilokarpin
 hidroklorür; pirarubisin; piritreksim; plasetin A; plasetin B; plazminojen aktivator inhibitör;
 15 platin kompleksi; platin bileşikleris; platin-triamin kompleksi; porfimer sodyum; porfiromisin;
 prednizon; propil bis-akridon; prostaglandin J2; proteazom inhibitörleri; protein A-bazı
 immun modulatörü; protein kinaz C inhibitörü; protein kinaz C inhibitörleri, mikroalgal;
 protein tirozin fosfataz inhibitörleri; pürin nükleosit fosforilaz inhibitörleri; purpurinler;
 pirazoloakridin; piridoksilatı hemoglobin polioksietileri konjugatı raf antagonistleri;
 20 raltitreksed; ramosetron; ras farnesil protein transferaz inhibitörleri; ras inhibitörleri; ras-GAP
 inhibitörü; retelliptin demetilatı; renyum Re 186 etidronat; rizoksin; ribozimler; RII retinamit;
 rogletimit; rohitukin; romurtit; rokinimeks; rubiginon B1; ruboksil; safingol; saintopin;
 SarCNU; sarkofitol A; sargramostim; Sdi 1 mimetikleri; semustin; yaşlı türevli inhibitör 1;
 sens oligonükleotitleri; sinyal transdüksiyon inhibitörleri; sinyal transdüksiyon modülatörleri;
 25 tek zincirli antijen-bağlama proteini; sizofiran; sobuzoksan; sodyum borokaptat; sodyum
 fenilasetat; solverol; somatomedin bağlama proteini; sonermin; sparfosik asit; spicamisin D;
 spiromustin; splenopentin; spongistatin 1; skualamin; kök hücre inhibitörü; kök hücre ayırma
 inhibitörleri; stipiamit; stromelisin inhibitörleri; sülfinosin; superaktif vasoaktif intestinal peptit
 antagonisti; suradista; suramin; swainsonin; sentetik glikozaminoglikanlar; tallimustin;
 30 tamoksifen metiyodit; tauromustie; tazaroten; tekogalan sodyum; tegafur; tellurapirilyum;
 telomeraz inhibitörs; temoporfin; temozolomit; teniposit; tetraklorodekaoksit; tetrazomin;
 taliblastin; tiokoralin; trombopoietin; trombopoietin mimetik; timalfasin; timopoietin reseptör
 agonisti; timotrinan; tiroid stimülasyon hormonu; tin etil etiopurpurin; tirapazamin; titanosen
 biklorür; topsentin; toremifen; totipotent kök hücre faktörü; translasyon inhibitörleri;
 35 tretinoin; triasetiluridin; trisiribin; trimetreksat; triptorelin; tropisetron; turosterit; tirozin kinaz

inhibitörleri; tiphostinler; UBC inhibitörleri; ubenimeks; ürogenital sinüs-türevli büyüme inhibitör faktörü; urokinaz resceptör antagonistleri; vapreotit; variolin B; vektör sistemi, eritrosit gen terapisi; velaresol; veramin; verdinler; verteporfin; vinorelbin; vinksaltin; vitaxin; vorozol; zanoteran; zeniplatin; zilaskorb; ve zinostatin stimalamer.

5

Diğer antikanser ajanlar, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, doğal ürünler veya hormonlar, örneğin nitrojen hardallar (örneğin mekloroetamin, sislofosfomit, kloroambusil, vb.), aşkil sülfonatlar (örneğin büsülfan), nitrosoüreler (örneğin karmustin, lomusitne, vb.) veya triazenleri (dekarbazin vb.) kapsamaktadır. Antimetabolit örnekleri, bunlarla sınırlanmamak üzere folik asit analogu (örneğin metotreksat) veya pirimidin analogları (örneğin Sitarabin), pürin analogları (örneğin merkaptopürin, tioguanin, pentostatin) kapsamaktadır.

10

Doğal ürün örnekleri, bunlarla sınırlanmamak üzere, vinka alkaloidleri (örneğin vinblastin, vinkristin), epipodofilotoksinler (örneğin etoposid), antibiyotikler (örneğin daunorubisin, doksorubisin, bleomisin), enzimler (örneğin L-asparajinaz) veya biyolojik yanıt düzenleyicilerini (örneğin interferon alfa) kapsamaktadır.

15

Alkilleme ajanları örnekleri, bunlarla sınırlanmamak üzere, nitrojen hardallar (örneğin mekloroetamin, siklofosfomit, kloroambüsil, meifalan, vb.), atilenimin ve metilmelaminler (örneğin hekzametilmelamin, tiotepa), alkil sülfonatlar (örneğin büsülfan), nitrosoüreler (örneğin karmustin, lomusitne, semustin, streptozosin, vb.) veya triazenleri (dekarbazin, vb.) kapsamaktadır. Antimetabolit örnekleri, bunlarla sınırlanmamak üzere folik asit analogu (örneğin metotreksat) veya pirimidin analogları (örneğin floroasil, floksüridin, Sitarabin), pürin analogları (örneğin merkaptopürin, tioguanin, pentostatin) kapsamaktadır.

25

Hormon ve antagonist örnekleri, bunlarla sınırlanmamak üzere, adrenokortikosteroidleri (örneğin prednizon), progestinler (örneğin hidroksiprogesteron kaproat, megestrol asetat, medroksiprogesteron asetat), estrogenler (örneğin dietilstilbestrol, etinil estradiol), antiestrogen (örneğin tamoksifen), androjenler (örneğin testosteron propiyonat, floksimesteron), antiandrojen (örneğin, flutamat), gonadotropin salınan hormonu analogunu (örneğin löprolit) kapsamaktadır. Kanserin tedavisi veya önlenmesi için burada açıklanan yöntemler ve bileşimlerde kullanılabilen diğer ajanlar, platin koordinasyon kompleksleri (örneğin sisplatin, karboplatin), antrasenedion (örneğin mitoksantron), ikameli üre (örneğin hidroksiüre), methi hidrazin türevi (örneğin prokarbazin), adrenokortikal baskılayıcı (örneğin, mitotan, aminoglütetimit) kapsamaktadır.

30

35

Bazı durumlarda, bir biyolojik numunede bulunan glikan kalıntı bileşiklerinin kimliğinin tespiti ve/veya miktarının nicelleştirilmesi, bu tür bir rahatsızlığa sahip olduğundan şüphelenilen bir bireyde glikanların anormal bozunması, biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığın belirlenmesi ve/veya teşhisinde kullanılmaktadır

5

Bazı durumlarda, bir biyolojik numunede bulunan glikan kalıntı bileşiklerinin kimliğinin tespiti ve/veya miktarının nicelleştirilmesi, glikanların anormal bozunması, biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığa sahip olduğundan şüphelenilen veya bunun tanınması koyulduğu bir bireyde, hastalığın şiddetinin veya gidişatının izlenmesi için kullanılmaktadır

10

Bazı durumlarda, bir biyolojik numunede bulunan glikan kalıntı bileşiklerinin kimliğinin tespiti ve/veya miktarının nicelleştirilmesi, glikan biyosentezini ve/veya bozunmasını modüle eden (örneğin başlatan ve/veya inhibe eden) bir ajanın uygulanmış dozunun hesaplanması için kullanılmaktadır

15

Burada açıklanan bir terapötik yöntemde faydalanan bir terapötik ajanın seçilmiş bir dozunun uygulanmasından sonra bir bireyin sağlık durumunun iyiye gitmediği belirli durumlarda, bir biyolojik numunede mevcut olan glikan kalıntı bileşiklerinin kimliğinin tespit edilmesi ve/veya miktarının nicelleştirilmesi, hastalığın, rahatsızlığın veya sağlık durumunun şiddeti veya gidişatı, önceki tedavi, bireyin sağlık durumu ve ilaçlara yanıt ve tedaviyi uygulayan doktorun kararına bağlı olarak, bir tedavi rejiminin düzenlenmesine yardımcı olmaktadır

20

Belirli yapılandırılmalarda, bireyde glikan birikiminin izlenmesi, birinci birikim sonucunun (örneğin tedavi başlamadan önce veya herhangi bir zamanda bir başlangıç okuması) ve birinci sonucun elde edilmesinin ardından bir ikinci birikim sonucunun elde edilmesi için bireyden elde edilen (örneğin burada açıklanan herhangi bir yöntemle göre) bir numune içerisinde bir glikan kalıntı bileşiğinin (veya bir veya daha fazla glikan kalıntı bileşiğinin) tespit edilmesini veya bunun miktarının nicelleştirilmesini içermektedir. Bazı yapılandırılmalarda, tedavi edilen büyük oranda özdeş şekilde elde edilen numune içerisinde, tedavinin, glikan kalıntı bileşiklerinin seviyelerini etkili bir şekilde azaltma, koruma veya arttırma hıza azaltma durumlarını sağlayıp sağlamadığının belirlenmesi için ikinci sonuç birinci sonuç ile karşılaştırılmaktadır. Belirli yapılandırılmalarda, birinci ve ikinci sonuçlar arasındaki farka bağlı olarak, örneğin uygulanan ajan miktarının artırılması veya azaltılması, terapötik ajanın alternatif bir terapötik ajan ile ikame edilmesi; veya benzeri için tedavi düzenlenebilmektedir. Belirli yapılandırılmalarda, terapötik ajanın dozu bir sürdürme seviyesine

30

35

azaltılmaktadır (örneğin glikan kalıntı bileşiği seviyesinin yeterli miktarda azalması durumunda); örneğin glikan kalıntı bileşiklerinin (örneğin monosakkaritler) seviyelerinin azalması veya korunması sağlamak için glikan kalıntı bileşiği seviyelerinin ilaveten izlenmesi bu tür bir durumda tercihe bağlıdır.

5

Alternatif olarak, bir bireyde terapiye yanıtı tespit edilmeisne yönelik bir yöntem veya bir bireyde terapiye yanıtı tahmin edilmeisne yönelik bir yöntem burada sağlanmakta olup, aşağıdakileri içermektedir:

- 10 a. anormal glikan bozunması, biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili bir rahatsızlığın tedavi edilmesi bir ajanı, ihtiyaç halindeki bir bireyden alınan birden çok hücreye uygulanması (örneğin bir LSD veya kanser gibi, glikanların anormal bozunması, biyosentezi ve/veya birikimi ile ilişkili bir rahatsızlıktan muzdarip olan bir insana ait birden çok fibroblast, serum, plazma veya CSF hücreleri);
- 15 b. burada açıklanan herhangi bir prosese göre, birden çok hücreye ait olan liyaz ile sindirilmiş bir biyolojik numune içerisinde bulunan glikan kalıntı bileşiklerinin (örneğin monosakkaritler, sülfat, sialik asit, fosfat, asetat veya benzeri) tespit edilmesi veya miktarını nicelleştirilmesine yönelik burada açıklanan herhangi bir proses kullanılarak, birden çok hücrede glikan birikiminin izlenmesi.

20

Belirli yapılandırılmalarda, tespit edilen veya ölçülen glikan kalıntı bileşikleri bir veya daha fazla monosakkarittir. Bir bireye ait birden çok hücrenin, bireyden doğrudan alınan hücreler ve/veya bunun bir bireyden alınan ve ardından popülasyonunun artması için kültürlenmiş hücreler olduğu anlaşılacaktır.

25

ÖRNEKLER

Örnek 1:

- 30 Burada açıklanan yöntemleri açıkla kavuşturmak için normal hastalara ve MPS IIIA teşhisi koyulan hastalara ait insan idrar numunelerini kullanmış bulunmaktaydı MPS IIIA hastalarında, bir heparan sülfatta bulunan, indirgen olmayan uç glukozamin kalıntıları de-N-sülfatlayan lizozomal enzimin işlevi azalmıştır. Bu özgün indirgen olmayan uç glikan kalıntıları (N-sülfatlı GlcN), glikanların heparin liyazlar ile işlenmesi ile serbest bırakılabilmektedir ve
- 35 HPLC üzerinde floresan tespiti ile nicelleştirilebilmektedir. Aşağıda gösterildiği üzere, normal

bireylerden bu şekilde hazırlanan glikanlar, N-sülfat GlcN'den yoksun ilen MPS IIIA hastalar oldukça yüksek bir seviyeye sahiptir.

Saflaştırma: Biyolojik numune (hücreler, doku, kan, serum veya benzeri) 0.1 - 1.0 N NaOH (örneğin 0.1 N, 0.2 N, 0.3 N, 0.4 N, 0.5 N, 0.6 N, 0.7 N, 0.8 N, 0.9 N, veya 1.0 N) veya 5 asetik asit içerisinde homojenize edilmektedir ve çözündürülmektedir ve ardından asetik asit veya NaOH ile nötrleştirilmektedir. Ardından, standart yöntemler kullanarak numunenin protein içeriğini ölçmek için küçük bir numune alınmaktadır 0.01 - 0.5 mg/mL (0.01 mg/mL, 0.07 mg/mL, 0.12 mg/mL, 0.17 mg/mL, 0.22 mg/mL, 0.27 mg/mL, 0.32 mg/mL, 0.37 10 mg/mL, 0.42 mg/mL, veya 0.5 mg/mL) proteaz (tripsin, kimotripsin, pepsin, pronaz, papain, veya elastaz), 0.1 - 0.5 M (örneğin 0.1 M, 0.16 M, 0.23 M, 0.32 M, 0.39 M, 0.44 M, veya 0.5 M) NaCl, 0.01 - 0.1 M (örneğin, 0.01 M, 0.02 M, 0.04 M, 0.06 M, 0.08 M, 0.1 M) NaOAc içerisinde, pH 5.5 -7.5'te (örneğin, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, veya 7.5) ve 25 - 40 C'de (örneğin, 25 15 C, 30 C, 35 C, veya 40 C), 1 ila 24 saat boyunca (örneğin, 1 sa, 2 sa, 4 sa, 6 sa, 8sa, 12 sa, 18 sa, 24 sa) işlem görmektedir. Numune, iyonik dayanıklı azaltılmas için seyreltilmektedir ve 5 - 100 mM (örneğin, 5 mM, 10 mM, 20 mM, 30 mM, 40 mM, 50 mM, 60 mM, 70 mM, 75 mM, 80 mM, 90 mM, 95 mM, 100 mM) NaOAc pH 5 - 7'de, 0 - 300 mM NaCl ile bir iyon değişim sütunu üzerine yüklenmektedir. Yıkamadan sonra, bağlanmış glikozaminoglikanlar, 0.8 - 3 M (örneğin, 0.8 M, 1 M, 1.2 M, 1.4 M, 1.6 M, 1.8 M, 2 M, 2.5 M, veya 3 M) NaCl ile 20 birlikte 5 - 100 mM NaOAc pH 5 - 7 (örneğin, 5, 5.5, 6, 6.5, 7) ile ayrıştırılmaktadır. Ayrıştırılan glikanlar, ardından, konsantre edilmektedir ve etanol çökeltimi, boyut dışlama veya diğer yöntemler ile tuzu alınmaktadır. Saflaştırılmış glikanlar bir başka analiz için kurutulmaktadır.

İndirgen olmayan uç kalıntıların serbest bırakılması: Saflaştırılan glikanlar 10 - 300 mM 25 sodyum asetat, tris, fosfat, veya uygun olan başka bir tampon, 0.02 - 1 mM (örneğin, 0.02, 0.04, 0.06, 0.08, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, veya 1) kalsiyum asetat, pH 5 - 8 (örneğin, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, veya 8) içerisinde yeniden askıya alınmaktadır, 1 ila 24 saat boyunca 25 ila 37 °C'de heparin liyazlar I, II, III, I ve II, I ve III, II ve III, veya I, II, ve III 30 ile (100-ul reaksiyonlarda her birinin 0.0.15 - 1.5 milibirimi, IBEX, Montreal, Kanada) sindirilmektedir.

Glikan kalıntıların floresan etiketlemesi: Kurutulan glikan numunesi 2 - 100 µL 0.003 - 0.1 M (örneğin, 0.003 M, 0.003 M, 0.03 M, 0.06 M, 0.1 M) AB, AA, AMAC veya Bodipy boyası 35 içerisinde yeniden askıya alınmaktadır ve oda sıcaklığında, 1 ila 120 dakika boyunca (örneğin,

1 ila 10 dk, 10 ila 15 dk, 15 ila 20 dk, 20 ila 25 dk, 25 ila 30 dk, 30 ila 40 dk, 40 ila 50 dk, 50 ila 60 dk, 60 ila 90 dk, 90 ila 120 dk) inkübe edilmektedir. Ardından, reaksiyon, 2 - 100 µL (2 µL, 5 µL, 10 µL, 15 µL, 20 µL, 25 µL, 30 µL, 40 µL, 50 µL, 60 µL, 70 µL, 80 µL, 90 µL, veya 100 µL) 1 M NaCNBH₄ ile başlatılmaktadır ve reaksiyonun 25 - 100 C'de ilerlemesine müsaade edilmektedir. (örneğin, 25 C, 30 C, 35 C, 40 C, 50 C, 60 C, 70 C, 80 C, 90 C, 100 C).

Glikan kalıtsal tespiti: Etiketlenmiş sakkaritlerin HPLC ayırılması şu koşullardan faydalanılarak gerçekleştirilmiştir: Sütun türleri: 130A BEH partikül Fenil (1.7, 2.5, 3.5, 5, veya 10 uM partikül boyutu), 130A BEH partikül C18 (1.7, 2.5, 3.5, 5, veya 10 uM partikül boyutu), HSS partikülü C18 (1.8, 3.5, veya 5 uM partikül boyutu), veya 300A BEH partikül C18 (1.7, 3.5, 5, 10 uM partikül boyutu), uygun bir uzunluk ve iç çap ile birlikte.

Tampon Koşulları

A = Amonyum Asetat, Sodyum Asetat veya Sodyum Klorür (örneğin 0 M, 10mM, 20mM, 30mM, 40mM, 100 mM, 500 mM, 1 M, 2 M), %0 ila 20 metanol ile birlikte

B = Metanol, etanol veya izopropanol gibi %100 alkol

Başlangıç Koşulları %70 - 95 A, %0 - 30 B

Akış hızı 0.05 ila 1 ml/dakikada sabittir

Bir gradyan %70 ila 90 A, %10 ila 30 B'ye kadar 5 ila 65 dk boyunca ilerlemektedir.

8.1 dakikada, bir gradyan %0 ila 20 A, %80 ila 100 B'ye kadar 5 ila 20 dakika boyunca ilerlemektedir.

5 - 65 dakika, başlangıç koşullarına geri dönmektedir

Şekil 1, enzimatik glikan kalıtsal serbest bırakma işlemine maruz kalmayan normal hasta idrarı içerisinde tespit edilen ayrıştırmış bileşiklerin bir HPLC izini göstermektedir (yani, arkaplan sinyalleri sağlayan). Şekil 2, Örnek 1'de öne sürüldüğü üzere enzimatik glikan kalıtsal serbest bırakma işlemine maruz kalan normal hasta idrarı içerisinde tespit edilen ayrıştırmış bileşiklerin bir HPLC izini göstermektedir. Şekil 3, enzimatik glikan kalıtsal serbest bırakma işlemine maruz kalmayan MPS IIIA hastasının idrarı içerisinde tespit edilen ayrıştırmış bileşiklerin bir HPLC izini göstermektedir (yani, arkaplan sinyalleri sağlayan). Şekil 4, enzimatik glikan kalıtsal serbest bırakma işlemine maruz kalan MPS IIIA hastasının idrarı içerisinde tespit edilen ayrıştırmış bileşiklerin bir HPLC izini göstermektedir.

Örnek 2:

Örnek 1’de açıklanan prosesler yinelenmektedir ve/veya burada açıklanan enzimlerden faydalanılarak ve yine burada açıklanan glikan kalıntı bileşiklerinin tespit edilmesiyle, Tablolar 1 ila 4’te listelenen hastalar için düzenlenmektedir.

5

Örnek 3: MPS I, II, VI ve VII hücrelerinin NRE Analizi.

Bu yaklaşımın potansiyel faydasının gösterilmesi için insan MPS I hastalarından (α -iduronidaz [IDUA] eksikliği) ve normal insan donörlerden alınan dermal fibroblastlar büyütülmüştür.

- 10 Hücreler genişletilmiştir ve önemli lizozomal birikimin sağlanması için en fazla 8 hafta kültürlenmiştir. Hücre tabakasında kalan GAG’lar özütlenmiştir ve enzimatik depolimerizasyona tabi olarak, ardından $[^{12}\text{C}_6]$ anilin ile indirgeyici aminasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Numuneler, her $[^{13}\text{C}_6]$ anilin doymamış disakkarit standardından 10 pmol ve sentezlenmiş olan $[^{13}\text{C}_6]$ anilin-etiketli IOSO ile karşılaştırılmıştır. Tüm olası aday yapılar (**Şekil**
- 15 **6**) için ve **Şekil 7a**’da gösterilen özütlenmiş iyon kromatogramı için aranmıştır. Tepe noktaları 1 ila 7, bilinen doymamış disakkaritler ile birlikte göç etmiştir ve beklenen m/z değerlerine sahip olmuştur. MPS I numunesi, normal fibroblast numunesinde bulunmayan bir yolla ile gösterilmiş bir ilave tepe noktasına sahip olmuştur. Bu tepe noktası anilin-etiketli IOSO standardı ile aynı elüsyon pozisyonuna sahip olmuştur (**Şekil 7a**’daki genişletilmiş ek).
- 20 Bu tepe noktasına yönelik kütle spektrumu, öne sürülen IOSO yapısıyla uyumlu olan bir $m/z = 511.1$ ve izotopik kümelenme ve $[^{13}\text{C}_6]$ anilin-etiketli standart için beklenen, ilgili bir $m/z = 517.1$ ve izotopik kümelenme vermiştir (**Şekil 7b**). IOSO standardı ile yapısal olarak özdeşlik gösteren çarpma-indüklemeli ayrışma (CID) ile bir başka doğrulama gerçekleştirilmiştir (**Şekil 10**). MPS I hastalarından elde edilen hücrelerden heparan sülfatın sindirimi, ayrıca, IOS6 yapısıyla uyumlu olan $m/z = 591.1$ (**Şekil 11a**) değerindeki bir disakkarit vermiştir. Bu malzeme iç disakkarit D2SO ile birlikte göç etmiştir ve dolayısıyla **Şekil 7a**’da gösterilen kromatogramdaki tepe noktası içerisinde bulunmuştur. Ancak, 18 amu’luk fark gözetilerek, kütle detektörü tarafından D2SO’dan kolaylıkla ayrılmıştır. Bir MPS I numunesinin α -L-iduronidaz ile ön işleme alınması bunların kimliğine uyan natif NRE yapılarının kaybolma yol
- 25 açmıştır (**Şekil 12**). Üç farklı MPS I hastasına ait fibroblastlar, IOSO ve IOS6 olarak tanımlanan NRE türlerini sergilemiştir. Bu entiteler, normal insan fibroblastlarından hazırlanan numunelerde gözlemlenmemiştir.
- 30

İndirgen olmayan terminal üronik asidin proses edilmesindeki eksikliklerden dolayı (sülfat, iduronat-2-sülfatın desülfatlanması ve glukuronik asidin giderilmesi), MPS II (idurono-2-

35

sülfataz [IDS] eksikliği) ve MPS VII (β -D-glukuronidaz [GLCA] eksikliği), ayrıca, heparan sülfat bozunmasında etkilemektedir. Doymuş NRE disakaritleri, MPS II ve MPS VII hastaların fibroblastlarından elde edilen GAG'ların sindirilmesinden sonra tespit edilmiştir (**Şekil 6 ve Şekiller 11b ve 11b**). MPS II NRE'leri ve bunların elüsyon pozisyonlarına yönelik kütle spektrası beklenen disakarit biyo-işaretçileri I2S0 ve I2S6 ile uyumlu olmuştur. MPS VII heparan sülfatın analizi karmaşık olup, bu, geçici olarak G0A0, G0A6, G0S0 ve G0S6 olarak tanımlanan dört disakarit vermiştir. MPS II numunelerinin rekombinant IDS ile işleme alınması NRE'yi, MPS I'da (sırasıyla I0S0 ve I0S6, **Şekil 13**) bulunanlara dönüştürmüştür.

10 MPS I, MPS II, ve MPS VII, ayrıca, kondroitin sülfat ve dermatan sülfatın bozunmasında etkilemiştir. Kondroitinaz ABC kullanılarak bu GAG'ların analizi, her bir rahatsızlık için tıbbi teşhiste kullanılan bir NRE disakarit kümesi vermiştir (**Şekil 6**). MPS I, disülfatlı disakarit I0a10'a ilaveten monosülfatlı NRE disakaritleri I0a4 ve I0a6'yı vermiştir (**Şekil 11d**). MPS II, I2a4 ve I2a6'yı vermiştir (**Şekil 11e**) ve MPS VII G0a0, G0a4, G0a6 ve G0a10'u vermiştir (**Şekil 11f**).

MPS VI'ya (N-asetilgalaktozamin 4- sülfataz [G4S] eksikliği) ait kondroitin sülfat ve dermatan sülfatın analizi, bir anilin etiketli a4 standardı (**Şekil 14**) ile birlikte göç eden N-asetilgalaktozamin-4-sülfatın (a4, **Şekil 6**) birikimini sergilemiştir. A4'ün, 6-sülfo-N-acetylgalaktozamininden (a6) (alt panel) sıvı kromatografisi vasıtasıyla kısmen çözündüğünü göz önünde bulundurunuz. Ancak, biyolojik numune baskın şekilde a4 vermiş olup, bu, hücrelerdeki N-asetilgalaktozamin 4-sülfatazdaki eksiklik ile uyumludur. Hiçbir trisakarit türü tespit edilmemiştir.

25 **Örnek 4: MPS III hücrelerinin NRE Analizi.**

MPS rahatsızlıklarının Sanfilippo ailesi, yukarıdaki ile aynı yaklaşım kullanılarak analiz edilmiştir: MPS IIIA (sülfamidaz [SGSH] eksikliği), MPS IIIB (α -N-asetilglukozaminidaz [NAGLU] eksikliği), MPS IIIC (N-asetiltransferaz [HG-SNAT] eksikliği) ve MPS IIID (glukozamin-6-sülfataz [GNS] eksikliği). Bu rahatsızlıklar, yalnızca, heparan sülfatın lizozomal bozunmasında etkilemektedir ve NRE glukozamin kalıtım süreci eden enzimlerden ortak eksikliklere sahiptir. Heparin liyazlar bir glukozamin birimi ve bir üronik asit arasındaki bağları böldüğünden dolayı Sanfilippo heparan sülfatın analizinin, MPS I, II ve VII'de gözlemlenen disakaritlerin aksine, NRE'den, tıbbi teşhiste kullanılan monosakaritleri (glukozamin türevleri) veya trisakaritleri (glukozamin - üronik asit - glukozamin türevleri) vermesi

gerektiği beklenmiştir.

MPS IIIA numunelerinin analizi, zincirlerin iç bölümlerinden meydana getirilen tipik doymamış disakkaritleri ve kontrolde veya diğer MPS numunelerinde mevcut olmayan, 38.5 dakikadaki bir özgün tepe noktasını sergilemiştir. Bu malzeme, [¹²C₆]anilin-etiketli *N*-sülfoglukozamin (S0, *m/z* = 335.1) için beklenen karakteristik kütle spektrumuna sahipti ve bir otantik [¹³C₆]anilin-etiketli standart ile birlikte göç etti (*m/z* = 341.1; **Şekil 7c, ek**). İki farklı MPS IIIA numunesinin, heparinaz depolimerizasyonundan önce sülfamidaz ile işleme alınması S0 biyo-işaretçisini yok etmiş olup, bu durum, bunun öne sürülen kimliği ile uyushmaktadır (**Şekil 15**). MPS IIIA heparan sülfatı sindirimi, ayrıca, asetat ve sülfat grupları sayısından bakıldığında çeşitlilik gösteren trisakkaritleri vermiştir (**Şekil 7c, dp3**). En baskın tür olan dp3(0Ac,3S) CID ile analiz edilmiştir ve S0U2S0 ile uyumlu olan bir fragmentasyon örüntüsü vermiştir (**Şekil 16a**). Üronik asit glukuronik asit olabilmesine rağmen, iduronik asit, tekrarlı *N*-sülfoglukozamin birimleri içeren zincir bölümlerinde baskındır.

MPS IIIB numunelerinin analizi, üç NRE trisakkariti vermiş olup, *m/z* değerleri, 1-2 asetat grupları ve 1-3 sülfatları varlığı ile uyushmaktadır (**Şekil 7d**). MPS IIIB, α-*N*-asetilglukozaminidazı eksikliği ile karakterize edildiği için, terminal şeker *N*-asetilglukozamin olmalıdır ki bu A0U2S0 olarak tanımlanan baskın trisakkaritin (*m/z* = 794) CID analizi ile doğrulanmıştır (**Şekil 16b**). Benzer şekilde, MPS IIIC'ye ait NRE'lerin, glukozamin *N*-asetiltransferazı eksikliğinden dolayı serbest, ikamesiz bir amin içerdiği tahmin edilmektedir. Dört trisakkarit tespit edilmiş olup, bunların tamamı asetat gruplarından yoksundu (**Şekil 7e**). Dp3(0Ac,3S)'nin CID analizi ve propiyonil anhidritin türevlendirilmesi, H6U0S6 veya H0U2S6 ile uyumlu olan yapıları işaret etmektedir (**Şekil 16c**).

MPS IIID hücreleri, terminal *N*-asetilglukozamin birimlerinden 6-O-sülfat grubunu giderebilen 6-sülfatazdan yoksundur. MPS IIID heparan sülfatı NRE analizi, ikamesiz G1cNH₂6S (H6)'ya karşılık gelen 335 *m/z* değerine sahip tek bir monosakkarit türünü tespit etmiştir (**Şekil 7f**). MPS IIIA'da bulunan S0 ile birlikte H6 izobarik iken, bunun tutulma süresi, ikamesiz aminin mevcudiyetinden dolayı ciddi oranda azdu ve sonuç olarak bu işaretçiler kolaylıkla ayrıştırıldı. Dahası MPS IIID'deki H6, [¹³C₆]anilin-işaretleli standart H6 ile birlikte ayrışmış olup, bunun kimliğini doğrulamıştır (**Şekil 7f, ek**). Hiçbir *N*-asetilglukozamin-6-sülfatı yanısıra, bir indirgen olmayan terminal 6-O-sülfatlı *N*-asetilglukozamin birimini taşıyan hiçbir trisakkarit NRE türü tespit edilmemiştir (**Şekil 7f**).

Örnek 5: NRE Biyo-işaretçilerinin Kullanımı

Çoğu MPS GAG numunesinin birçok NRE karbonhidratı vermesine rağmen (**Şekil 6**), her MPS rahatsızlığı için biyo-işaretçiler olarak tek bir özgün NRE'nin seçilmesi ve NRE yapılarındaki boyutlarına (mono-, di- ve trisakkaritler), sülfasyon derecesine ve sıvı kromatografisi sırasındaki tutulma süresine dayanarak bir karar ağacında bunların birleştirilmesi mümkündür (**Şekil 8**). Tanısal karar ağacı diğer karbonhidrat biyo-işaretçilerinin dahil edilmesiyle daha sağlam hale gelmektedir (**Şekil 6**), ancak **Şekil 8**'de gösterilen belirli NRE'ler, sekiz MPS rahatsızlığının teşhis edilmesi için yeterlidir. Tanı için bu işaretçilerin potansiyel faydasının belirlenmesi için, normal kontrol sujelerinden ve çeşitli Sanfilippo rahatsızlıklarından muzdarip hastalardan alınan dokuz farklı insan idrar numunesinin yanı sıra, iki kanin idrar numunesi (biri normal ve diğeri ise MPS I'li olmak üzere) ve MPS IIIB farelerine ait karaciğer, beyin ve böbrek taramaları **Şekil 8**'de gösterilen şema kullanılarak, tüm numuneler doğru şekilde teşhis edilmiştir (**Tablo 16**).

Tablo 16. Fare dokularından ve insan ve kanin idrarından saflaştırılan GAG numunelerinin analizi. GAG özütlenmiştir ve Şekil 8'de gösterilen şema kullanılarak MPS tanısal biyo-işaretçilerine yönelik olarak analiz edilmiştir. Tanısal işaretçiler: MPS I, I0S0; MPS II, I2S6; MPS IIIA, S0 ve S0U2S0; MPS IIIB, A0U2S0; MPS IIIC dp3(0Ac,3S0₄), hiçbir asetat grubu içermeyen ve üç sülfat grubu içeren bir trisakkarit; MPS IIID, H6; MPS VI, a4; MPS VII, G0S0.

Tablo 16:

Numune	Numune Kimliği	Algılanan NRE Biyo-işaretçiler	Sensi-Pro Analizi
Karaciğer, Fare-1	Etkilenmemiş, MPS IIIB Taşıyıcısı (Het)	Trace	Normal
Karaciğer, Fare-2	MPS IIIB	A0U2S0	MPSIIIB
Beyin, Fare-1	Etkilenmemiş, MPS IIIB Taşıyıcısı (Het)	İz	Normal
Beyin, Fare-2	MPS IIIB	A0U2S0	MPSIIIB
Böbrek, Fare-1	MPS IIIB	A0U2S0	MPSIIIB
İdrar, İnsan-1	Normal	İz	Normal
İdrar, İnsan-2	Normal	İz	Normal
İdrar, İnsan-3	Normal	İz	Normal
İdrar, İnsan-4	İz	Trace	Normal
İdrar, İnsan-5	MPS IIIC	dp3(0Ac,3S0 ₄)	MPSIIIC
İdrar, İnsan-6	MPS IIIC	dp3(0Ac,3S0 ₄)	MPSIIIC
İdrar, İnsan-7	MPS IIIC	dp3(0Ac,3S0 ₄)	MPSIIIC
İdrar, İnsan-8	MPS IIIA	S0, S0U2S0	MPSIIIA
İdrar, İnsan-9	MPS IIIB	A0U2S0	MPSIIIB

İdrar, Köpek-1	Etkilenmemiş, MPS I Carrier (Het)	İz	Normal
İdrar, Köpek-2	MPS I	İ0S0	MPS I

Birçok MPS IIIA hücre hattının analiz edilmesi, heparan sülfat depolama seviyesi ile oldukça iyi şekilde uyuşan, S0 biyo-işaretçisinin dikkat çeken birikimini göstermiştir (**Tablo 17**). Normal fibroblastlar, yok denecek kadar az S0 vermiştir. Genel olarak, normal hücreler, dokular ve idrar numuneleri, etkilenmiş hastalar veya hayvanlara ait numunelerde gözlemlenen NRE biyo-işaretçilerinin miktarının %1'inden azını sergilemiştir.

Tablo 17:

MPS IIIA hücreleri ve normal fibroblast içinde işaretçilerin miktar tayini			
Hücre Hattı	Enzim faaliyeti (Birimler/ mg)	Heparan Sülfat (nmol/ mg hücre proteini)	MPS IIIA işaretçisi: S0 (pmol/ mg hücre proteini)
Normal	9 ± 0.7	0.59 ± 0.22	2 ± 2
GM00629	0.49 ± 0.12	33.6	670
GM00643	0.45 ± 0.08	28.4	720
GM00879	0.62 ± 0.02	17.3	490
GM00934	0.46 ± 0.07	16.6	470
GM06110	0.55 ± 0.36	6.8	220

Beş normal fibroblast analiz edilmiştir (CRL-1634 (insan sünnet derisi fibroblastları), GM00200 (metakromatik lökodistrofi hastasının klinik olarak etki görmemiş kardeşi), GM05659, GM08398, ve GM15871 (bir Ehlers-Danlos hastasının klinik olarak etki görmemiş kardeşi)). Ortalama değerler ± standart sapma sağlanmaktadır. Çeşitli MPS IIIA hatlarına yönelik değerler, enzim aktivitesine yönelik iki kopya halindeki analizleri ve heparan sülfat depolaması ve S0 biyo-işaretçisine yönelik tek kopya halindeki belirlemeleri temsil etmektedir.

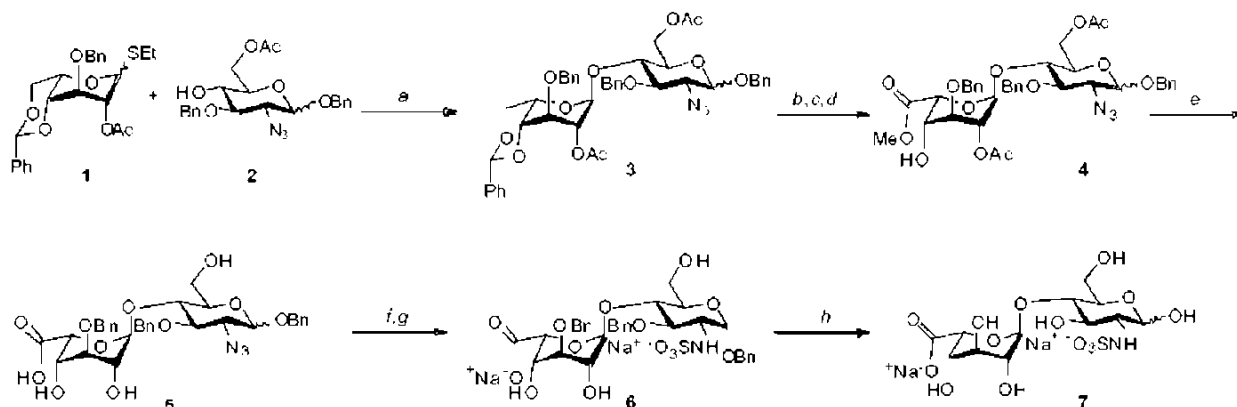
Beyin ve idrardaki GAG içeriğine dayanarak lizozomal depolamanın tespiti, tespit ve nicelleştirme için kullanılan çeşitli yöntemler, özellikle boya bağlama veya yer değiştirmeye dayalı olarak tekniklerden ötürü zor olmuştur. MPS IIIA (Sgsh^{-/-}) ve yaban tipi fareler ve MPS IIIA insan fibroblastlarından alınan idrar ve beyin numuneleri, **Şekil 8**'de açıklanan şema kullanılarak analiz edilmiştir. Bu yöntem kullanılarak, toplam heparan sülfat ve biyo-işaretçi S0, yabantipine kıyasla, MPS IIIA idrar numunelerinde 12 kat birikim sergilemiştir (**Şekil 9a**). Trisakkarit biyo-işaretçisi S0U2S0, Sgsh^{-/-} idrarında kolaylıkla tespit edilebilmiştir, ancak yabantipi idrarda neredeyse tespit edilememiştir. Beyin numunelerinde, heparan sülfat seviyesi 12 kat yükselmiş iken, yaban tipine göre biyo-işaretçi S0 60 kat artmıştır (**Şekil 9b**). Trisakkarit işaretçisi, esasen yalnızca Sgsh^{-/-} numunesinde mevcuttu.

Terapötik enzim replasmanının izlenmesi amacıyla NRE yapıları daha kesin ve duyarlı bir denemeye yeterli olup olmadıkları test edilmesi için, MPS IIIA insan fibroblastlarına ait kültürler, GAG özütlemesi ve analizden önce 48 saat boyunca rekombinant sülfamifaz ile takviye görmüştür. Enzim replasmanı heparan sülfatta ve her iki biyo-işaretçide, S0 ve S0U2S0, ciddi bir düşüşe yol açmıştır (**Şekil 9c**). Dolayısıyla, NRE biyo-işaretçileri, özellikle trisakkaritler, müdahale stratejilerinin terapötik etkisinin izlenmesi için kullanılır.

Örnek 6: IOSO Sentezi.

10 Tüm neme duyarlı reaksiyonlar, vakumla kurutulmuş camlar kullanılarak bir argon atmosferi altında gerçekleştirilmiştir. Tüm ticari malzemeleri aksi belirtilmedikçe saflaştırılardan kullanılır. CH_2Cl_2 , kullanımdan önce nitrojen altında kalsiyum hidrürden damlatılır. Toluene, DMF, dietileter, metanol ve THF anhidroz şekilde satın alınır ve ilaveten saflaştırılardan kullanılır. Moleküler elekler (4 Å) kullanımdan önce (4 Å) *in vacuo* şekilde alevle aktive edilmiştir. Tüm reaksiyonlar, aksi belirtilmedikçe oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Uygulanabilir olduğunda UV-absorpsiyonu (254 nm) vasıfıyla ve etanol içerisinde %20 sülfürik asit ile püskürtüm, ardından ~150 °C'de kömürleştirme veya etanol içerisindeki %10 sülfürik asit içinde bir $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25 g/L) çözeltisi ile püskürtüm, ardından ~150 °C'de kömürleştirme vasıfıyla tespit ile TLC analizi, Silika Jel 60 F254 (EMD Chemicals Inc.) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kolon kromatografisi, silika jel G60 (Silicycle, 60-200 µm, 60 Å) üzerinde veya Bondapak C-18 (Waters) üzerinde gerçekleştirilmiştir. ^1H ve ^{13}C NMR spektrası güneş çalışma istasyonları ile donatılan Varian inova-300 (300/75 MHz), inova-500 (500/125 MHz) ve inova-600 (600/150 MHz) spektrometreleri üzerinde kaydedilmiştir. Kimyasal geçişler, iç standart olarak tetrametilsilana (TMS) göre milyonda parça (ppm) olarak rapor edilmektedir. NMR verisi şu şekilde sunulmaktadır: Kimyasal kayma, çok katlı (s = tekli, d = çiftli, t = üçlü, dd = çift çiftli, m = çoklu ve/veya çoklu rezonanslar), Hertz olarak birleşim sabiti (Hz), entegrasyon. Tüm NMR sinyalleri, ^1H NMR, ^{13}C NMR, COSY ve HSQC deneylerine dayanarak atanır. Kütle spektrası Applied Biosystems 5800 MALDI-TOF proteomik analizörü üzerinde kaydedilmiştir. Kullanılan matris iç standart olarak Ultramark 1621 ve 2,5-dihidroksi-benzoik asit (DHB) idi.

β -D-idopiranosilüronat)-(1→4)-(2-N-sülfoamino-2-deoksi- α/β -D-glukopiranosit) (7) (IOSO) sentezi aşağıda açıklanmaktadır.



a) NIS, TMSOTf, 0 °C, DCM, 73%; b) EtSH, *p*-TsOH, 96%; c) TEMPO, BAIB, DCM, H₂O, 1 h; d) CH₂N₂, THF (2 adim, 83%); e) LiOH 0.22 M, THF, 99%; f) PMe₃, NaOH, THF; g) Et₃N, SO₃Py, NaOH, (2 adim, 66%); h) Pd(OH)₂/C, H₂, 83%.

Benzil (2-*O*-asetil-3-*O*-benzil-4,6-*O*-benziliden-β-D-glukopiranosil)-(1→4)-6-*O*-asetil-2-azido-3-*O*-benzil-2-deoksi-α/β-D-glukopiranosit (3):

Glikosil donörü 1 (467 mg, 1.05 mmol) ve glikosil alıcısı (877 mg, 0.375 mmol), cam kapta birleştirilmiştir, toluen (3 x 3 mL) ile birlikte buharlaştırılmıştır ve DCM (8.7 mL) çözündürülmüştür. Tozlu, yeni aktive edilmiş 4 Å moleküler elekler ilave edilmiştir ve karışım ortam sıcaklığında 30 dakika boyunca karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı soğutulmuştur (0 °C) ve NIS (0.236 g, 1.052 mmol) ve TMSOTf (19.08 µL, 0.105 mmol) ilave edilmiştir ve karıştırma, TLC donör tüketimini gösterene kadar (~10 dk) sürdürülmüştür. Ardından karışım sulu Na₂S₂O₃ ile sönümlendirilmiştir ve DCM (2 x 10 mL) ile özütlenmiştir. Birleştirilmiş organik katmanlar kurutulmuştur (MgSO₄) ve filtrelenmiştir ve filtrar *in vacuo* şekilde konsantre edilmiştir. Disakkarit 3 (658 mg, %73) vermek için toluen ve EtOAc (%100-80) gradyanı kullanılarak silika jel kromatografisi ile kalıntıya ayrılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.25 (m, 30H, CH Aromatik), 5.28 (s, 2H, CH benziliden x 2), 5.00-4.96 (m, 4H, H₂, H'1, H1α, H'2 CH Bn), 4.92 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, CHH Bn), 4.84 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, CHH Bn), 4.80 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, CHH Bn), 4.76-4.55 (m, 10H, CHH Bn x 4, CHH Bn x 2, CHH Bn x 2, H6ba,β), 4.45 (dd, 1H, *J* = 2.0 Hz, *J* = 12.5 Hz, H6aa), 4.35 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H1p), 4.14 (t, 1H, *J* = 3.5 Hz, H5a), 4.11 (t, 1H, *J* = 4.0 Hz, H6p), 3.91-3.75 (m, 3H, H'5, H'4, H4β), 3.71 (bs, 1H, H'3), 3.51 (m, 1H, H2β), 3.44-3.42 (m, 2H, H5p, H2α), 3.25 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, H3β), 3.19 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, H'6b), 3.10 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz, H'6a). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 170.4, 170.2, 138.1, 137.9, 137.6, 128.9, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.9, 127.6, 127.4, 127.1, 126.1, 100.4, 98.0, 97.0, 81.2, 77.4, 77.0, 76.5, 75.0, 74.9, 73.8, 73.7, 73.5, 72.1, 69.0, 69.0, 67.1, 62.3, 60.3, 33.9, 24.8, 20.9, 20.8, 19.9, 19.8, 18.4,

18.3, -2.1, -3.3. HRMS-MALDI: (M + Na⁺), C₄₄H₄₇N₃O₁₂, 809.3159 için hesaplanmıştır 809.3155 bulunmuştur.

Benzil (metil 2-O-asetil-3-O-benzil-β-D-idopiranosiluronat)-(1→4)-(6-O-asetil-2-

5 **azido-3-O-benzil-2-deoksi-α/β-D-glukopiranosit) (4):** DCM içerisindeki bir disakkarit 3 çözeltisine (0.633 g, 0.781 mmol), etanol (0.345 mL, 4.68 mmol) ve p-TsOH (29.6 mg, 0.156 mmol) ilave edilmiştir. Elde edilen reaksiyon karışımı ortam sıcaklığında 1 saat karıştırılmıştır. Reaksiyon karışımı Et₃N ile sönümlendirilmiştir ve *in vacuo* olarak konsantre edilmiştir. Saf diol 0.543 (0.543 g, %96) vermek için toluen ve EtOAc (%100-80) gradyanı
10 adımı adımı kullanılarak silika jel kromatografisi ile kalıntıya saflaştırılmıştır. Bir DCM:H₂O (0.15 M, 2/1, hacim cinsinden) karışımı içerisinde kuvvetli şekilde karıştırılan bir diol çözeltisine (0.533 g, 0.738 mmol), TEMPO (22.96 mg, 0.147 mmol) ve BAIB (0.594 g, 1.845 mmol) ilave edilmiştir. TLC, başlangıç malzemesinin düşük R_f noktasına tamamen dönüştürüldüğünü gösterene kadar karıştırma sürdürülmüştür (~45 dk). Reaksiyon karışımı sulu Na₂S₂O₃ ile
15 sönümlendirilmiştir ve elde edilen karışım EtOAc (2 x 10 mL) ile özütlenmiştir ve birleştirilmiş organik katmanlar kurutulmuştur (MgSO₄) ve filtrelenmiştir ve filtrat *in vacuo* şekilde konsantre edilmiştir. Yağı kalıntıya THE (0.1 M) içerisinde çözündürülmüştür ve reaksiyon karışımı sıvı halde kalana kadar yeni hazırlanmış fazlalık diazometan eteral çözeltisi ile işleme
alınmıştır. Fazlalık diazometan, karışım renksiz hale gelene kadar AcOH ilavesi ile
20 sönümlendirilmiştir. Karışım *in vacuo* olarak konsantre edilmiştir ve kalıntı toluen ile birlikte buharlaştırılmıştır. Bileşik 4 (0.34 g, %83, 2 adımı) vermek için toluen ve EtOAc (%100-50) gradyanı adımı adımı kullanılarak silika jel kromatografisi ile kalıntıya saflaştırılmıştır. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.15 (m, 30H, CH Aromatik), 5.06 (bs, 2H, H'1), 4.98 (d, 1H, J = 3.5 Hz, H1α), 4.92-4.88 (m, 3H, H'2, H'5, C/H Bn), 4.74-4.58 (m, 7H, C/H Bn x 4, C/H Bn x 3), 4.50 (dd, 2H, J = 1.5 Hz, 12.0 Hz, H6ba, H6bβ), 4.36 (d, 1H, J = 12.5 Hz, H6aa), 4.31 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H1β), 4.22-4.18 (m, 2H, H5α, H6ap), 3.96 (bt, 1H, J = 10.0 Hz, H'4), 3.88-3.85 (m, 3H, H3α, H4α, H4β), 3.71 (d, 2H, J = 2.5 Hz, H'3), 3.49-3.47 (m, 1 H, H2p), 3.45 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.41-3.36 (m, 2H, H2α, H5β), 3.25 (t, 1H, J = 9.5 Hz, H3p), 2.10 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.06 (s, 3H, CH₃ Ac). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 170.5, 169.4, 169.3, 169.1, 137.8, 137.7, 137.1, 136.4, 128.9, 128.5, 128.4, 128.1, 128.1, 128.0, 127.8, 127.4, 127.3, 127.3, 125.2, 100.2, 97.9, 96.6, 81.1, 78.4, 77.4, 77.0, 76.6, 75.0, 74.6, 74.4, 74.3, 74.3, 73.1, 72.2, 70.8, 69.8, 69.3, 68.4, 67.6, 67.1, 67.0, 66.2, 63.4, 62.0, 51.9, 20.8. HRMS-MALDI: (M + Na⁺), C₃₈H₄₃N₃O₁₃, 749.2795 için hesaplanmıştır 749.2790 bulunmuştur.

35 **Benzil (3-O-benzil-β-D-idopiranosiluronat)-(1→4)-(2-azido-3-O-benzil-2-deoksi-**

α/β -D-glukopiranosit) (5): THF (1.4 mL) içerisinde bir bileşik **4** çözeltisine (70 mg, 0.09 mmol), oda sıcaklığında LiOH (0.4 mL, 0.1 M) ilave edilmiştir. Karıştırma 40 dakika boyunca devam etmiştir, ardından reaksiyon karışımına HCl (1.0 M) ilavesi ile birlikte pH 9.0 değerine getirilmiştir, elde edilen karışım *in vacuo* şekilde konsantre edilmiştir ve toluen ve metanol (%100-70) gradyanı kullanılarak latro boncuklar üzerinden sütun kromatografisi ile kalıtı saflaştırılmıştır. Uygun fraksiyonlar, bileşik **5**'in sağlanması için *in vacuo* şekilde konsantre edilmiştir (60 mg, %99). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.44-7.23 (m, 30H, Aromatik), 5.04-4.98 (m, 4H, H'1, H1 α , CHH Bn, CHH Bn), 4.94 (d, 2H, J = 12.0 Hz, CHH Bn), 4.92-4.75 (m, 3H, CHH Bn, CHH Bn, CHH Bn), 4.70 (d, 1H, J = 12.0 Hz, CHH Bn), 4.63 (t, 2H, J = 10.5 Hz, CHH Bn, CHH Bn), 4.58 (d, 1H, J = 12.0 Hz, CHH Bn), 4.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H1p), 4.41 (dd, 2H, J = 4.5 Hz, J = 19.0 Hz, H6ba, H'5), 4.12 (t, 1H, J = 9.5 Hz, H4a), 4.04 (t, 1H, J = 9.5 Hz, H4p), 3.98-3.79 (m, 5H, H6a,bp, H6aa, H5a, H3a), 3.57-3.52 (m, 4H, H'2 x 2, H'3 x 2), 3.46-3.43 (m, 2H, H3p, H5p), 3.39-3.35 (m, 2H, H2a, H2 β). ¹³C NMR (75.5MHz, CD₃OD): δ 176.7, 140.2, 140.0, 138.7, 129.3, 129.2, 129.0, 128.3, 101.9, 101.3, 101.2, 98.2, 82.5, 82.2, 82.0, 79.4, 77.5, 77.0, 76.6, 76.0, 75.7, 75.0, 74.9, 73.8, 73.3, 73.0, 72.8, 72.4, 72.2, 71.9, 70.5, 67.9, 64.3, 62.2, 62.1, 49.9, 49.7, 49.4, 49.1, 48.8, 48.5, 48.2; HRMS-MALDI: (M + Na⁺), C₃₃H₃₇N₃O₁₁, 651.2428 için hesaplanmıştır 651.2422 bulunmuştur.

Benzil (3-O-benzil- β -D-idopiranosiluronat)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2-N-sülfoamino-3-O-benzil-2-deoksi- α -D-glukopiranosit) (6): THF (2 mL) içerisinde bir bileşik **5** çözeltisine (20 mg, 0.03 mmol), THF (0.24 mL, 0.24 mmol) ve NaOH (0.1 M, 3.0 mL, 0.3 mmol) içerisinde 1.0 M değerindeki bir PM₃ çözeltisi ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı 1 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır ve reaksiyonun ilerleyişi TLC (H₂O/asetonitril, 10/90, hacim cinsinden) ile devam etmiştir. Amino grupların varlığını görselleştirme ajanı olarak ninhidrin kullanımıyla gösterilmiştir. Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, sulu HCl (0.1 M) dikaktli şekilde ilave edilerek pH 9.0'a ayarlanmıştır. Karışım *in vacuo* olarak konsantre edilmiştir ve kalıtı toluen ile birlikte buharlaştırılmıştır. Anhidroz metanol (5.0 mL) içerisinde bir ham kalıtı çözeltisine, piridinyum sülfür trioksit (23.8 mg, 0.15 mmol), ve trietilamin (1.5 mL, 0.30 mmol) ve sodyum hidroksit (0.6 mL, 0.06 mmol) ilave edilmiştir. Karıştırma, RP-018 TLC (H₂O/metanol, 60/40, hacim cinsinden), başlangıç malzemesinin yok oluşunu gösterene kadar 1 saat boyunca oda sıcaklığında sürdürülmüştür. Karışım toluen ile *in vacuo* olarak birlikte buharlaştırılmıştır ve H₂O içerisinde çözündürülmüştür ve kısa bir Bio-Rad 50 x 8 Na⁺ reçine (0.6 x 2.5 cm) sütutundan geçirilmiştir. Kalıtı küçük bir RP-018 sütununa uygulanmış olup, bu su ve metanolün aşamalı bir gradyanı ile ayrılmıştır (90/10 ila 60/40, hacim

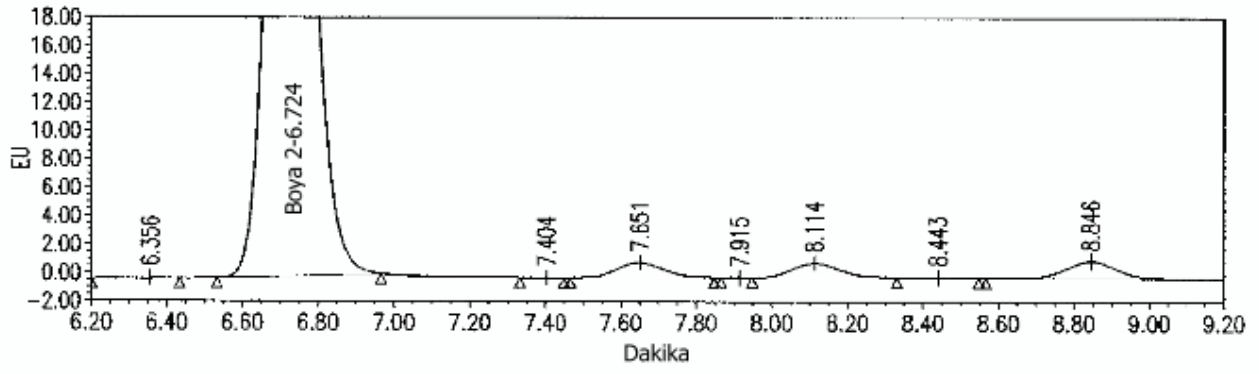
cinsinden). Uygun fraksiyonlar, bileşik **6**'nın sağlanması için liyofilize edilmiştir (15 mg, %66). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.53-7.23 (m, 15H, CH Aromatik), 5.38 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, H1a), 4.96 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, H'1), 4.92 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz, CHH Bn), 4.87-4.73 (m, 5H, C/H Bn, CHH Bn, C/H Bn, CHH Bn, CHH Bn), 4.59 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, C/H Bn), 4.46 (bs, 1H, H'5), 4.01-3.99 (M, 2H, H'4, H4a), 3.85-3.83 (m, 2H, H6a,b), 3.74 (bd, 1H, *J* = 9.5 Hz, H5a), 3.68 (t, 1H, *J* = 10 Hz, H3a), 3.56 (m, 3H, H2a, H'2, H'3). ¹³C NMR (75.5 MHz, D₂O): δ 176.8, 140.1, 139.53, 129.4, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.5, 128.3, 102.5, 100.5, 80.1, 79.9, 78.1, 74.6, 73.9, 73.5, 72.2, 71.7, 71.6, 71.1, 63.4, 58.2, 49.8, 49.5, 49.3, 49.0, 48.7, 48.4, 48.1.

10

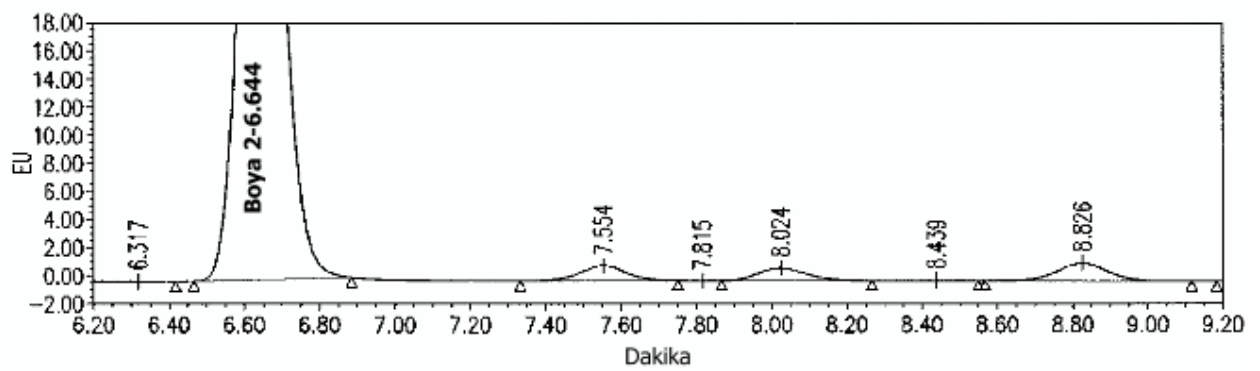
β-D-idopiranosiluronat)-(1→4)-(2-*N*-sülfoamino-2-deoksi-α/β-D-glukopiranosit)

(7): Karbon (Degussa tipi, %20, başlangıç malzemesinin ağırlığına 1.5 kat) üzerindeki Pd/(OH)₂ tBuOH ve H₂O (1/1, hacim cinsinden, 2 mL) içerisindeki bileşik **6** (4 mg, 6 (μmol) çözeltisine ilave edilmiştir ve ardından bir hidrojen ortamına koyulmuştur. C18 TLC (H₂O/asetonitril, 10/90, hacim cinsinden) tarafından gösterildiği üzere reaksiyon 16 saat sonra tamamlanmıştır. Karışım Celit ile filtrelenmiştir ve filtrar *in vacuo* şekilde konsantre edilmiştir. Karışım su içerisinde yeniden çözündürülmüştür ve ardından küçük bir Bio-Rad 50 x 8 Na+ reçine (0.6 x 2.5 cm) sütutundan, eluent olarak H₂O kullanılarak geçirilmiştir. Uygun fraksiyonlar, bileşik **7**'nin sağlanması için liyofilize edilmiştir (2 mg, %83). ¹H NMR (500 MHz, D₂O), α-anomer: δ 5.45 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, H1a), 4.81 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, H'1), 4.52 (t, 2H, *J* = 4.5 Hz, H'5), 3.94-3.85 (m, 1H, H5a), 3.84-3.80 (m, 3H, H'4, H6a,b), 3.74-3.61 (m, 3H, H3a, H4a, H'3), 3.47-3.44 (m, 1H, H'2), 3.26 (dd, 1H, *J* = 3.5 Hz, *J* = 10.0 Hz, H2a); ¹³C NMR (150 MHz, D₂O): δ 176.6, 101.2, 91.2, 78.2, 72.7, 71.7, 71.3, 70.5, 69.6, 60.2, 58.2.

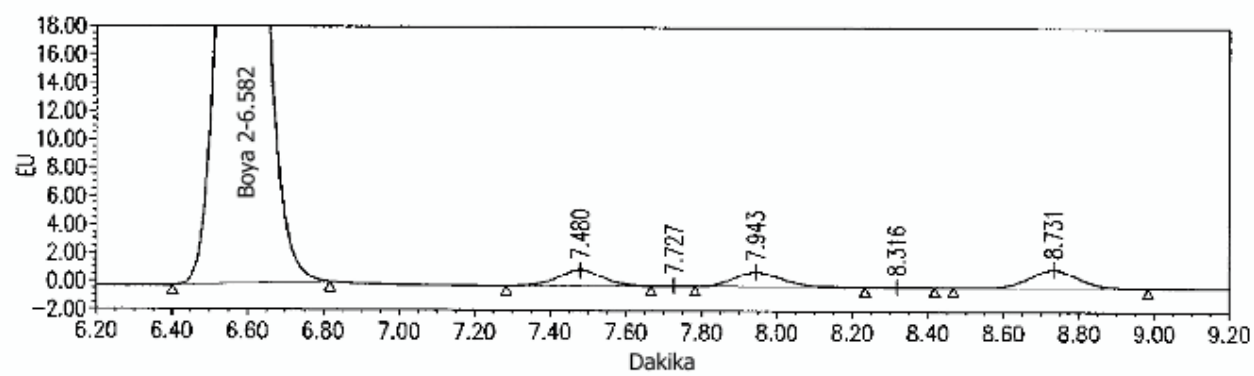
20



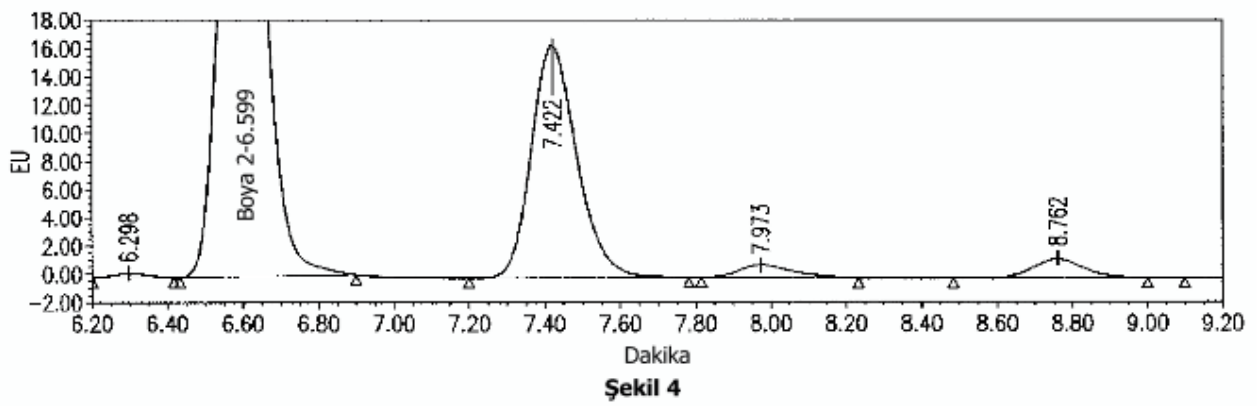
Şekil 1

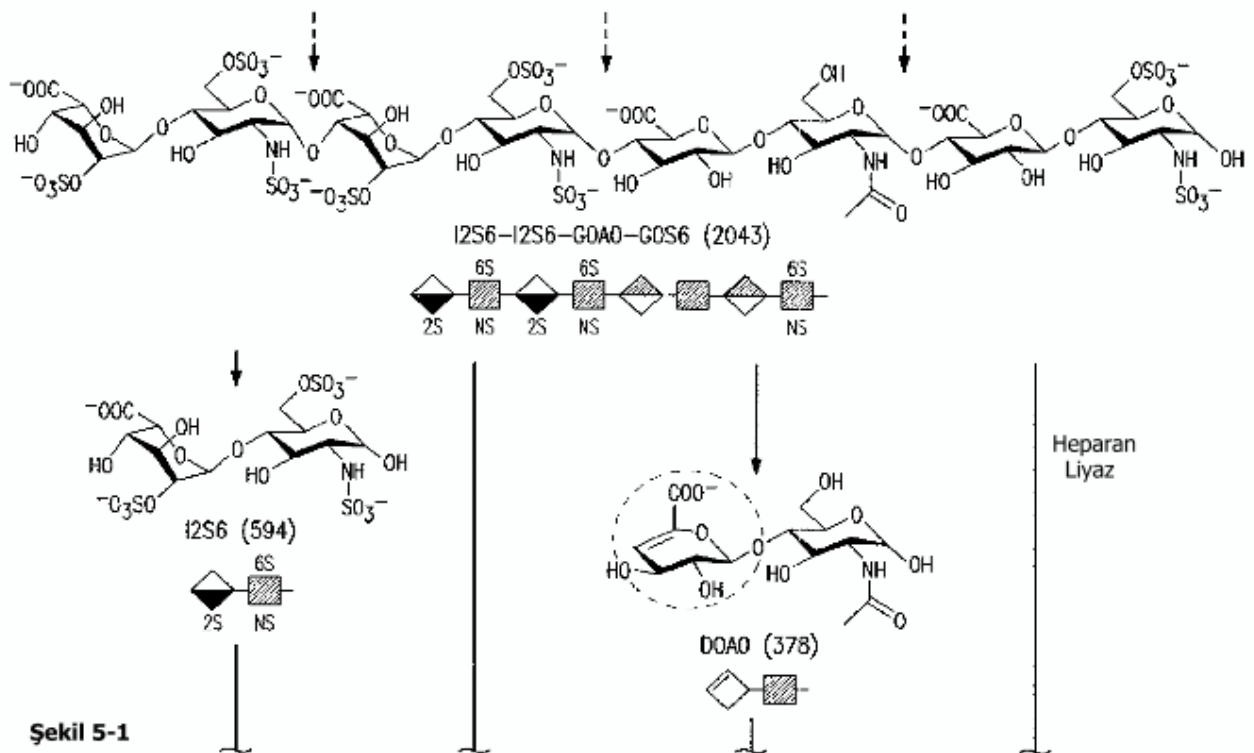


Şekil 2

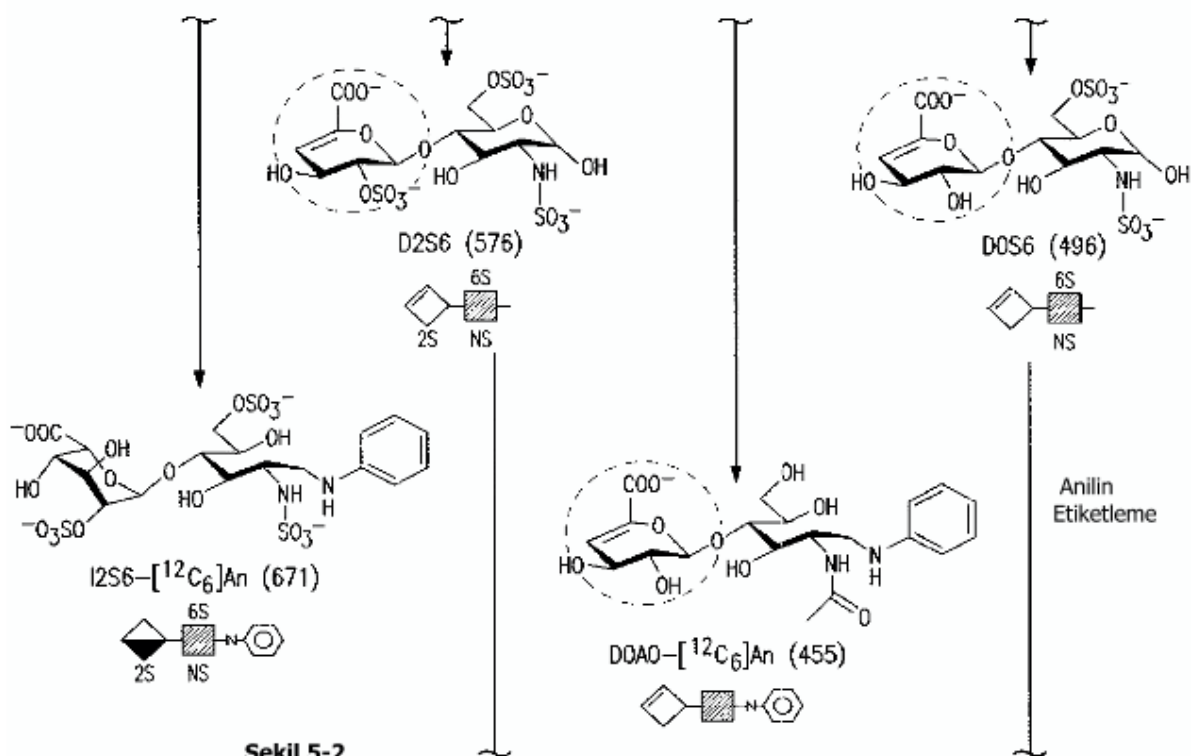


Şekil 3

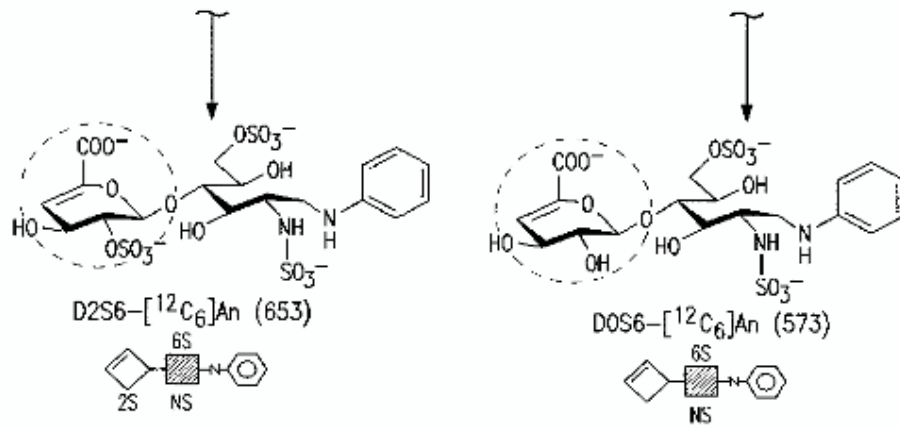




Şekil 5-1



Şekil 5-2



◼ iduronik asit(I)

◼ *N*-asetilglukozamin (A)

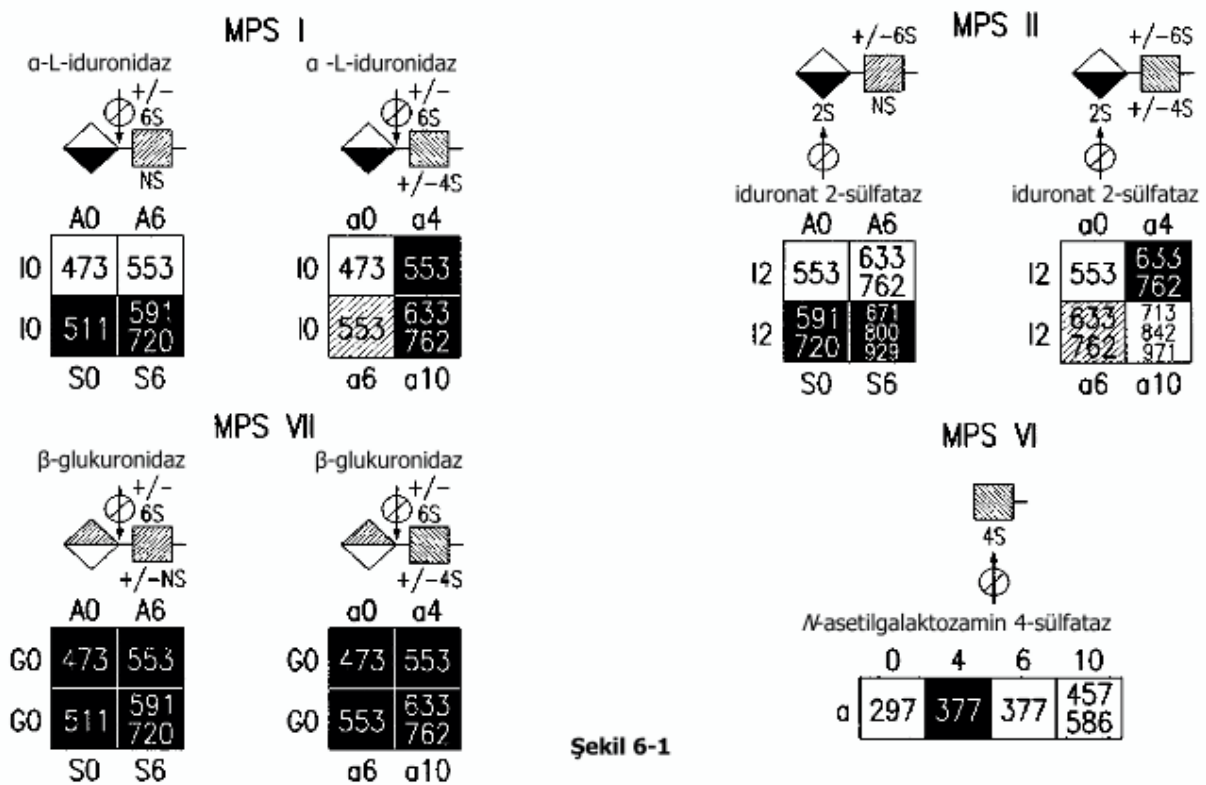
◼ glukuronik asit (G)

◼ 4,5 doymamış üronik asit (D)

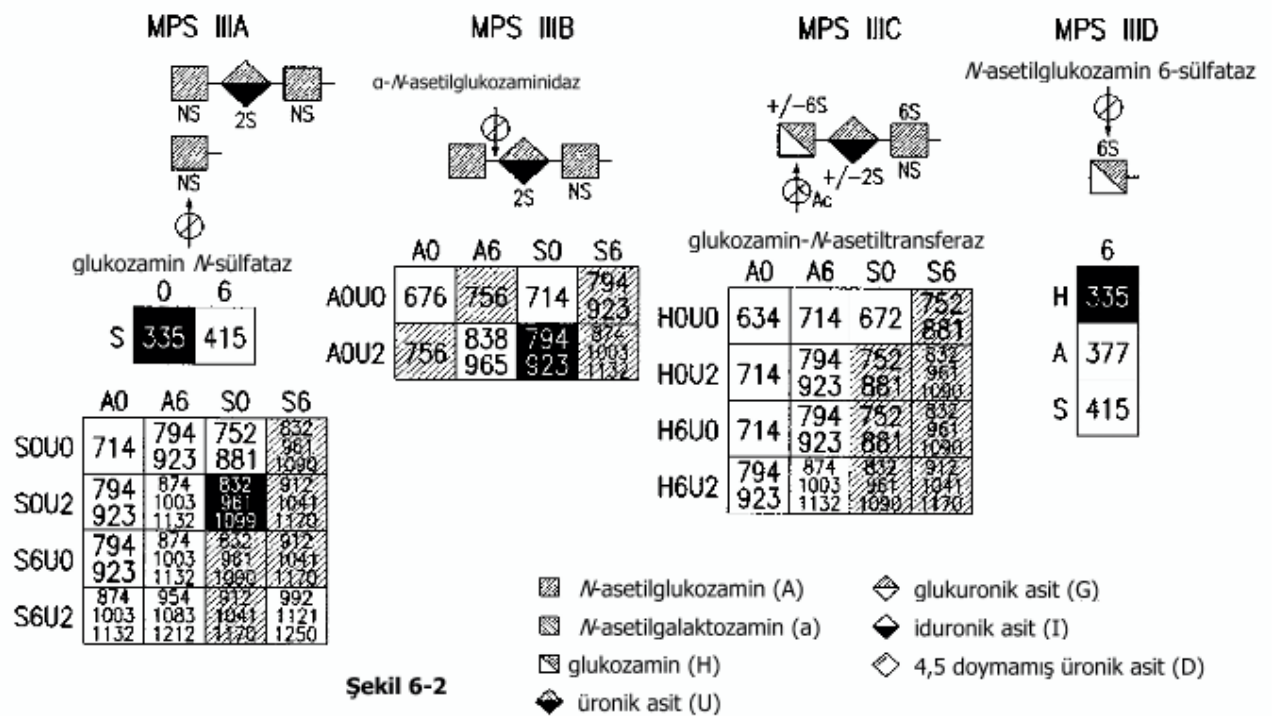
S sülfat

→◻ Anilin etiketi

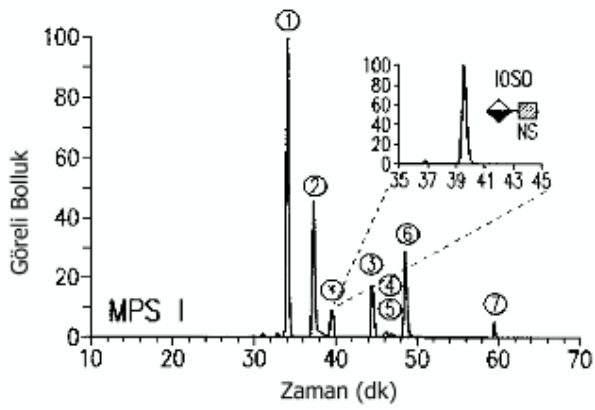
Şekil 5-3



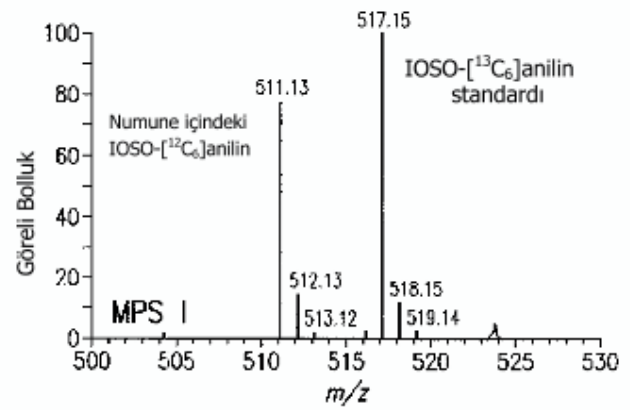
Şekil 6-1



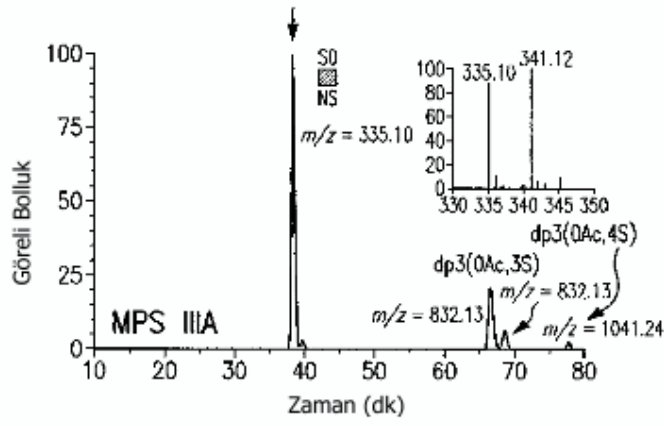
Şekil 6-2



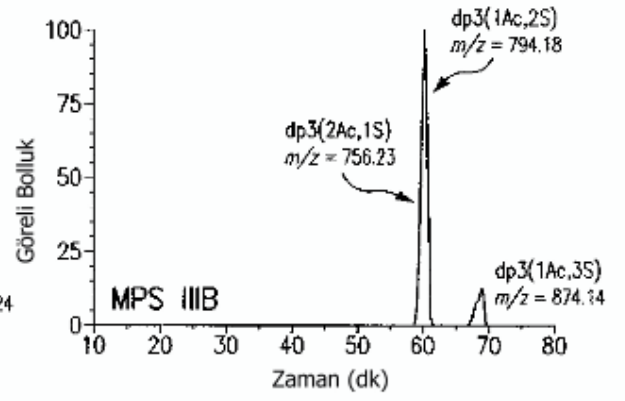
Şekil 7 A



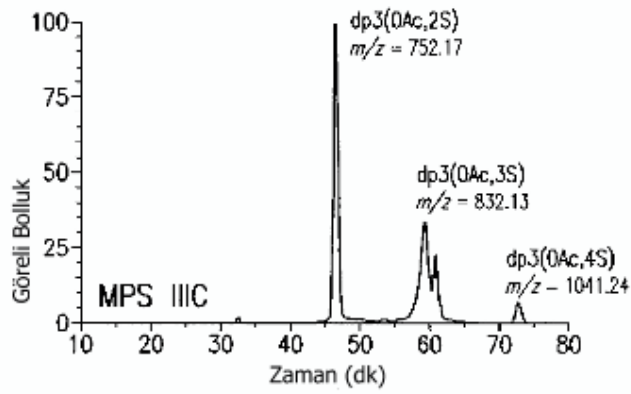
Şekil 7B



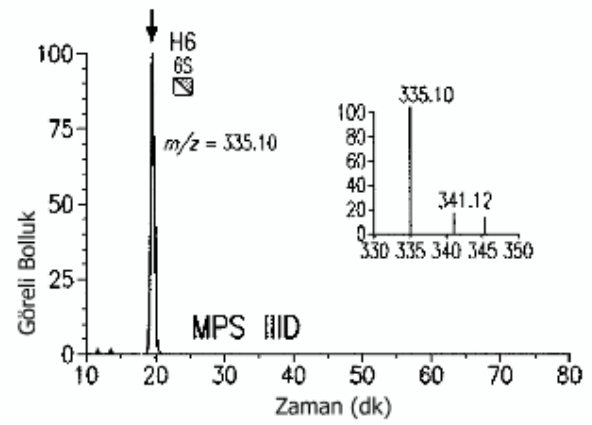
Şekil 7C



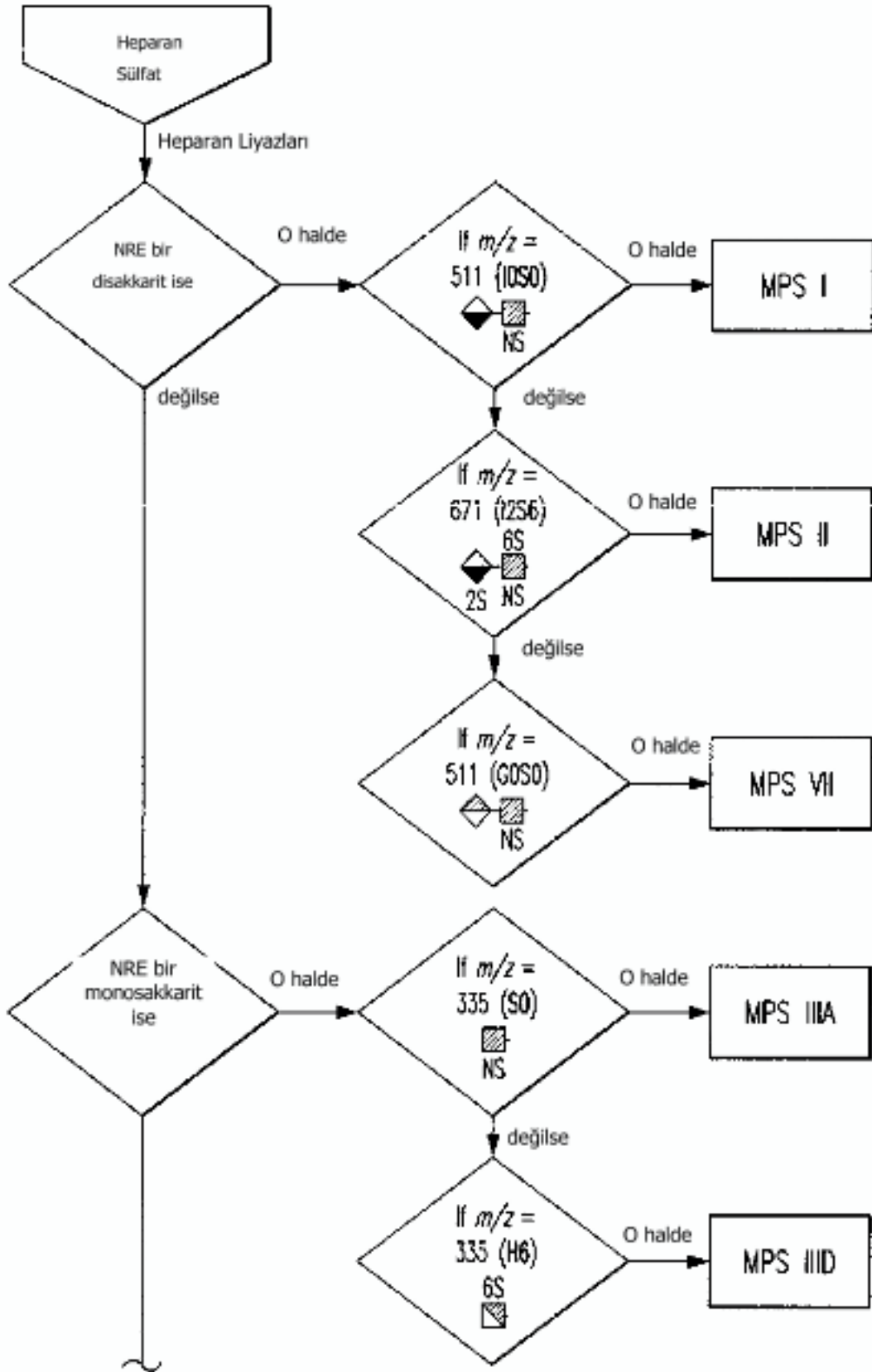
Şekil 7D



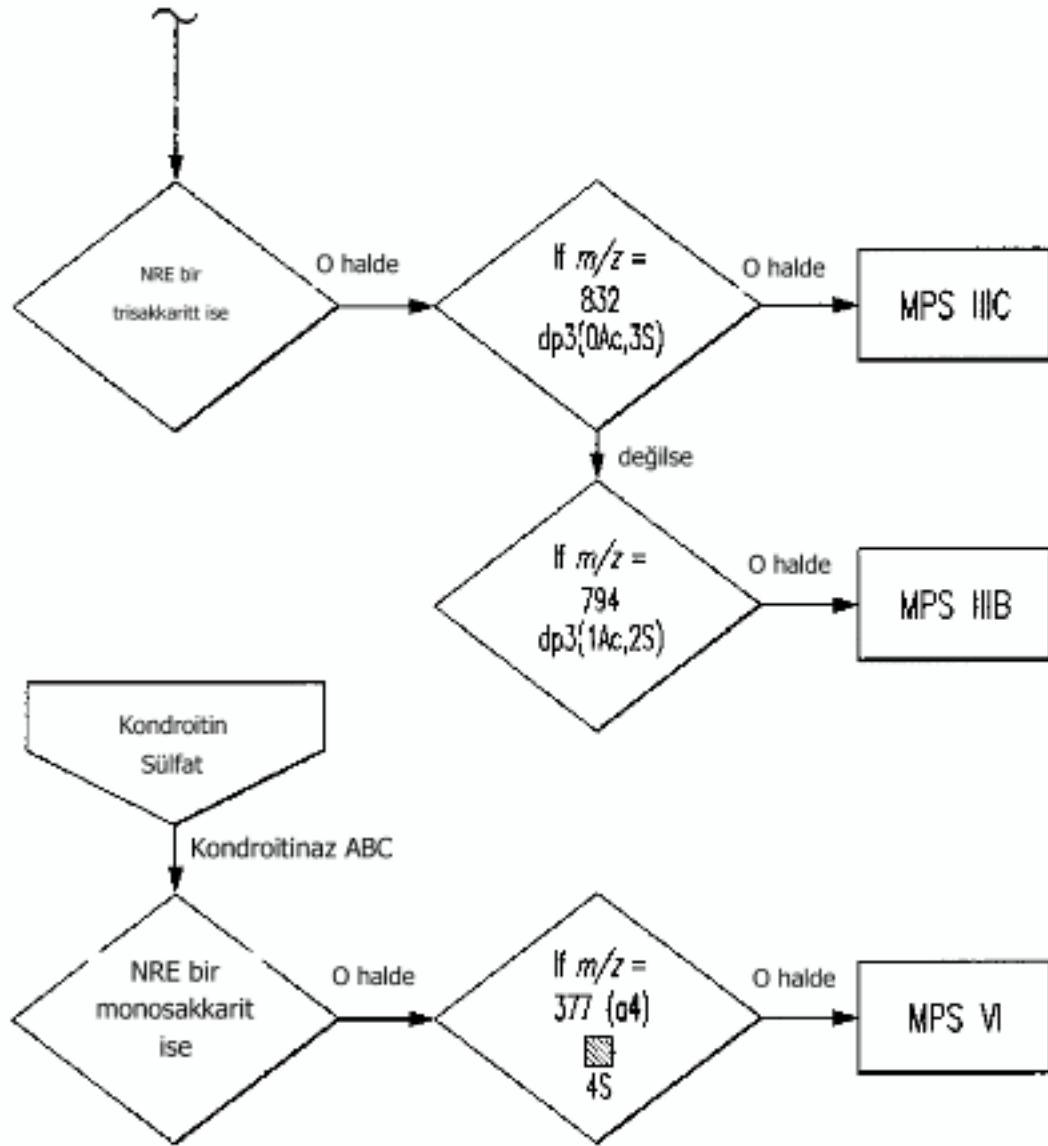
Şekil 7E



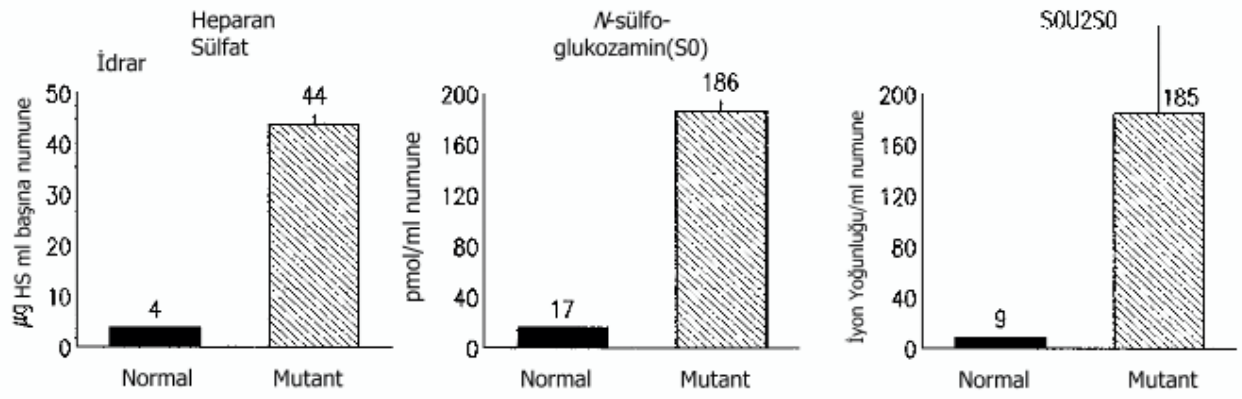
Şekil 7F



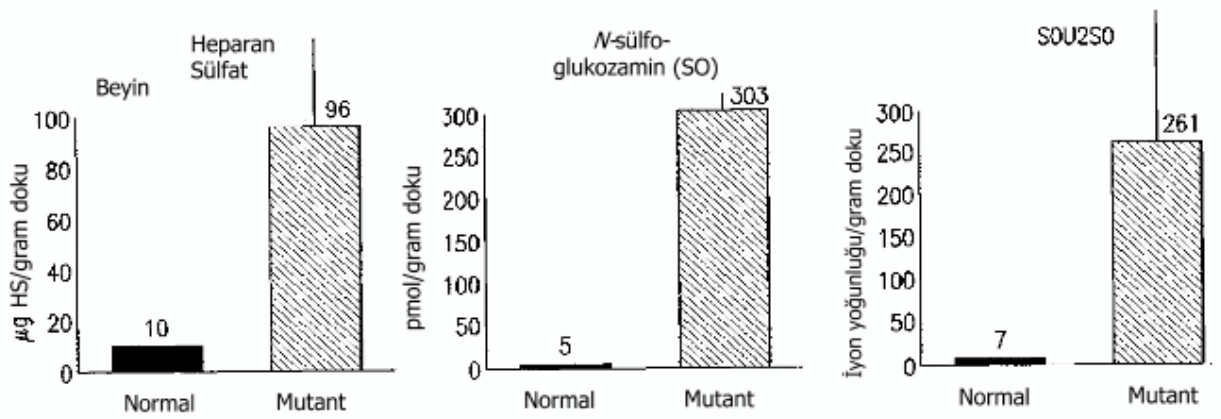
Şekil 8-1



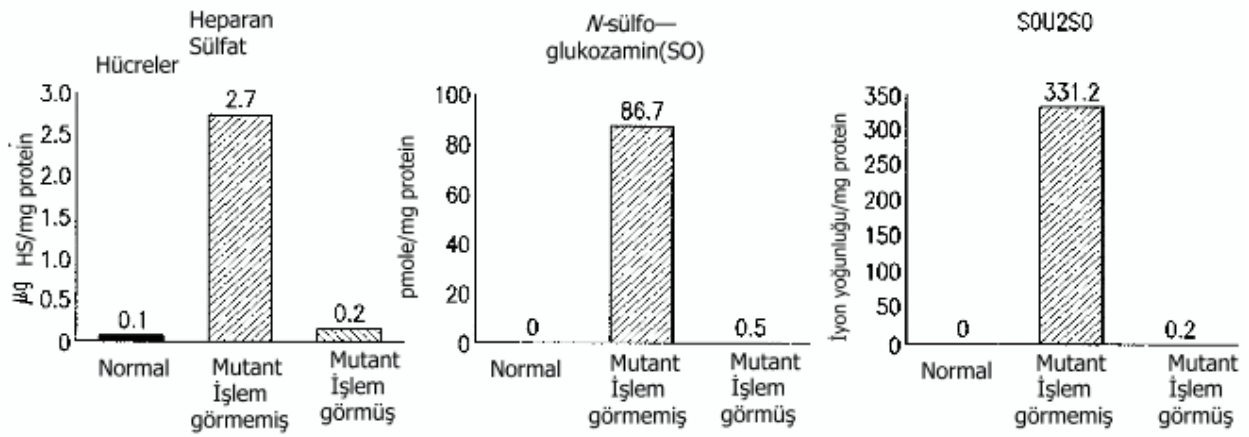
Şekil 8-2



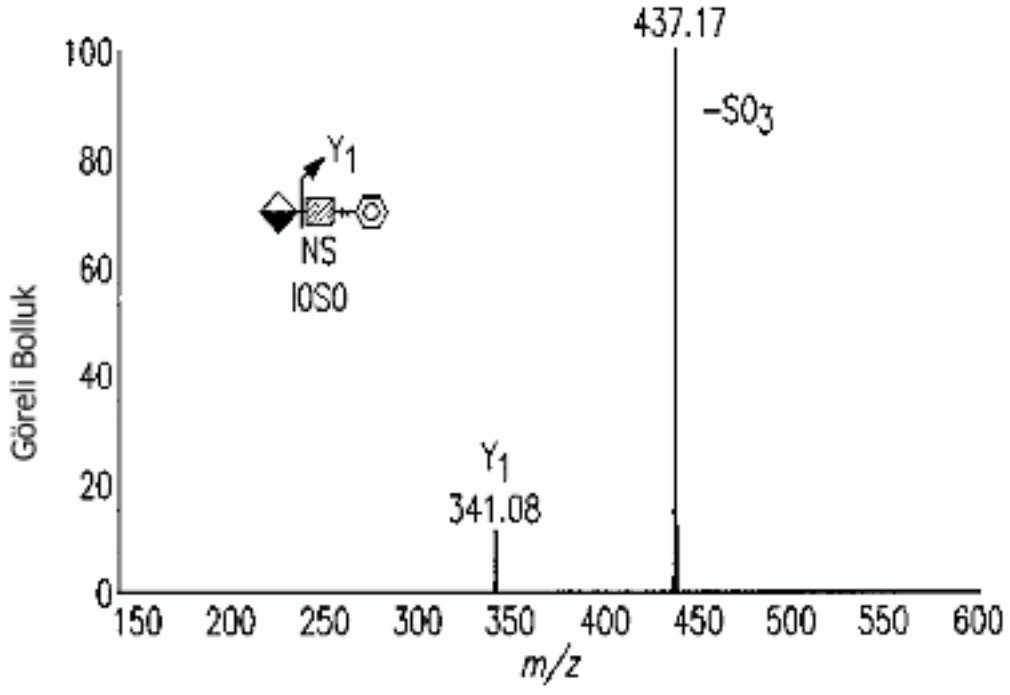
Şekil 9A



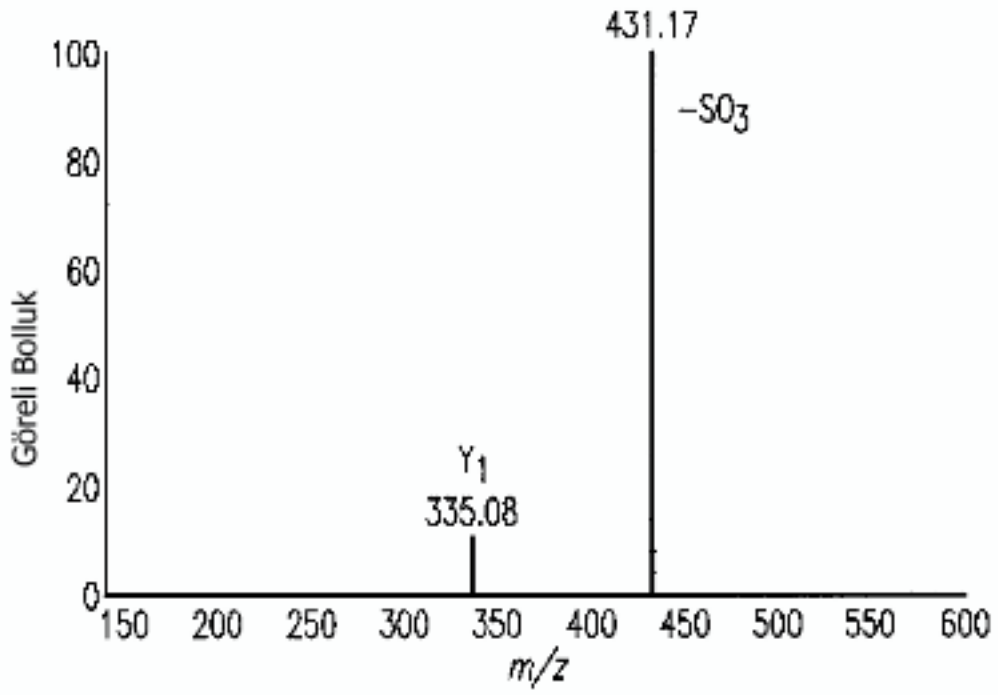
Şekil 9B



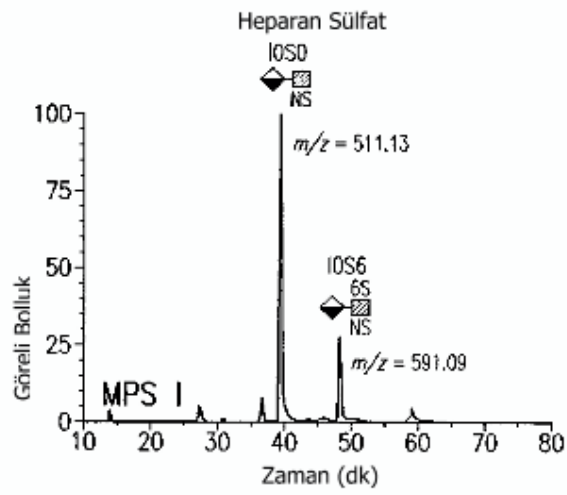
Şekil 9C



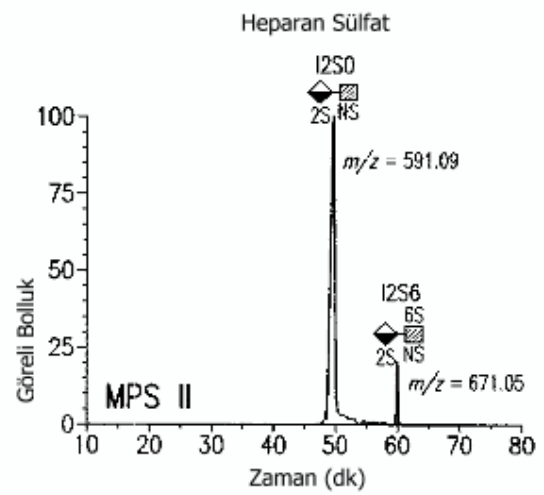
Şekil 10A



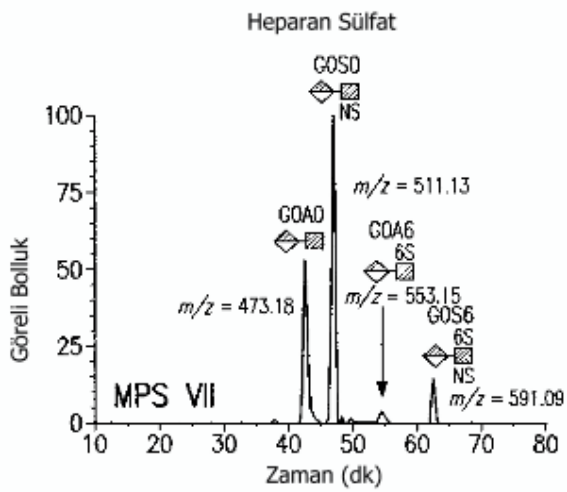
Şekil 10B



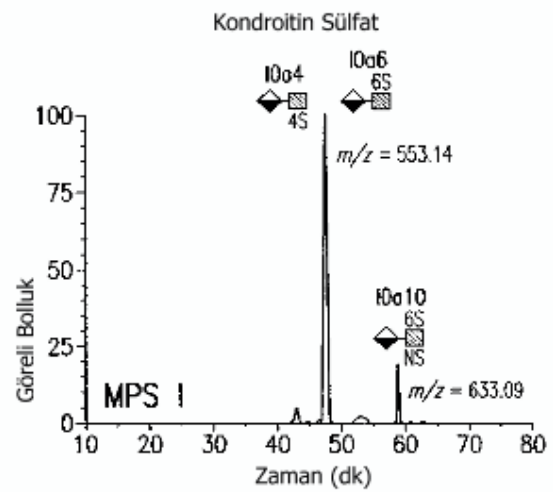
Şekil 11A



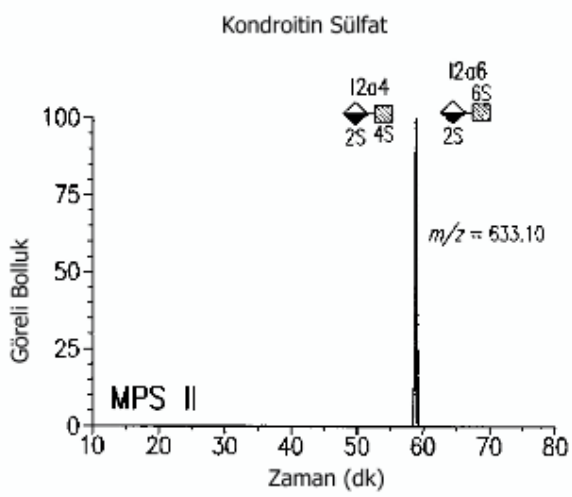
Şekil 11B



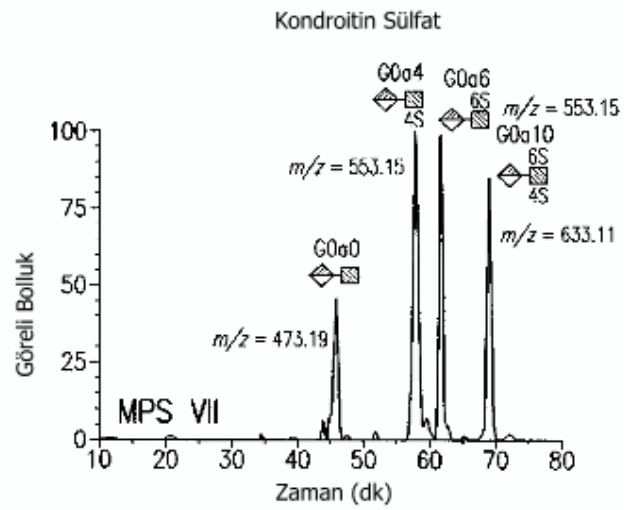
Şekil 11C



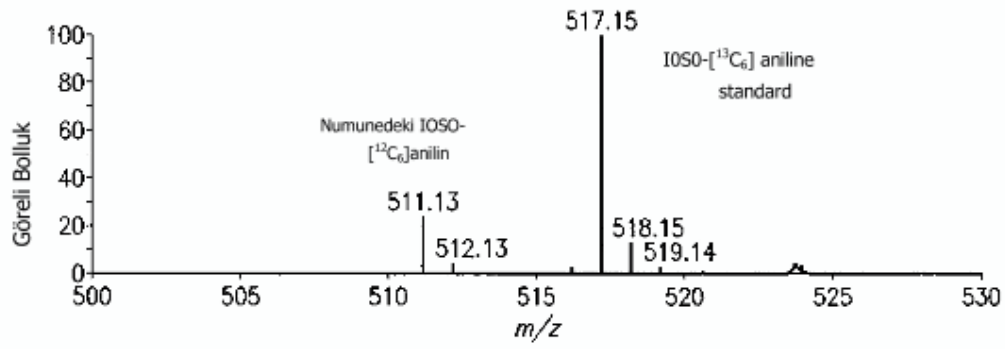
Şekil 11D



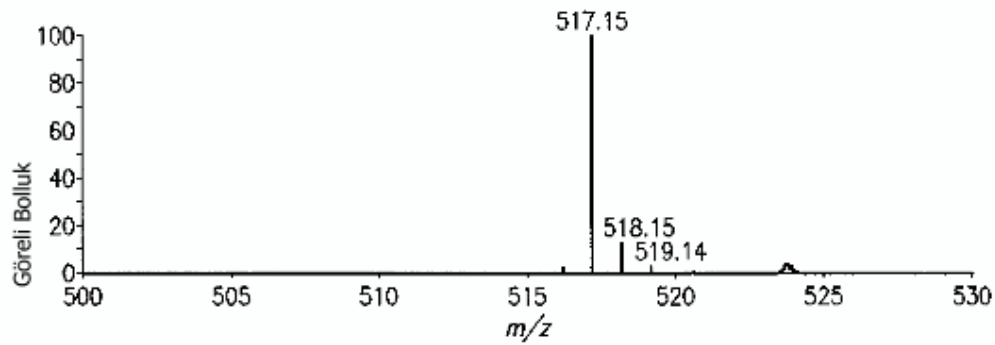
Şekil 11E



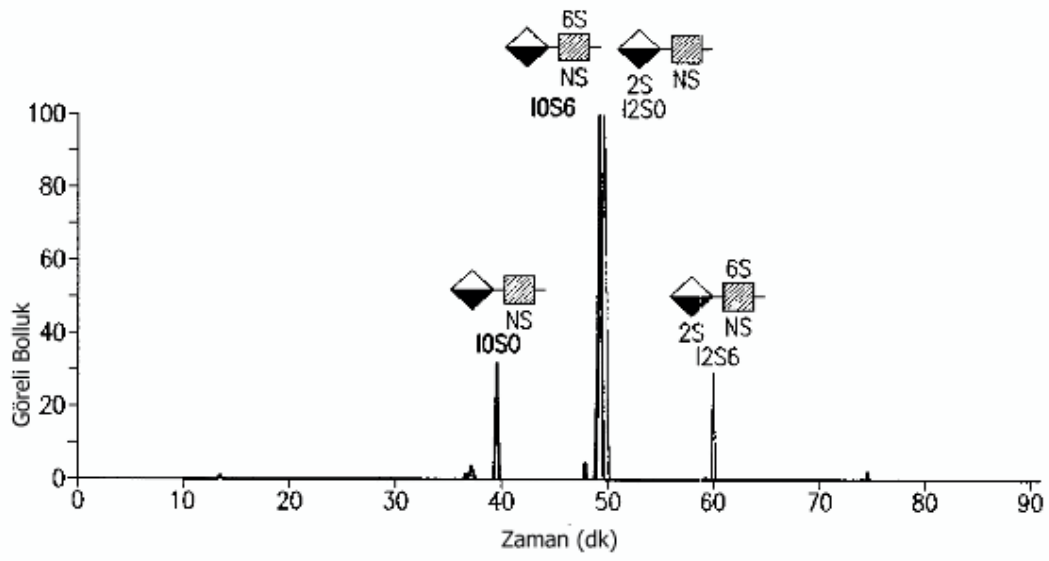
Şekil 11F



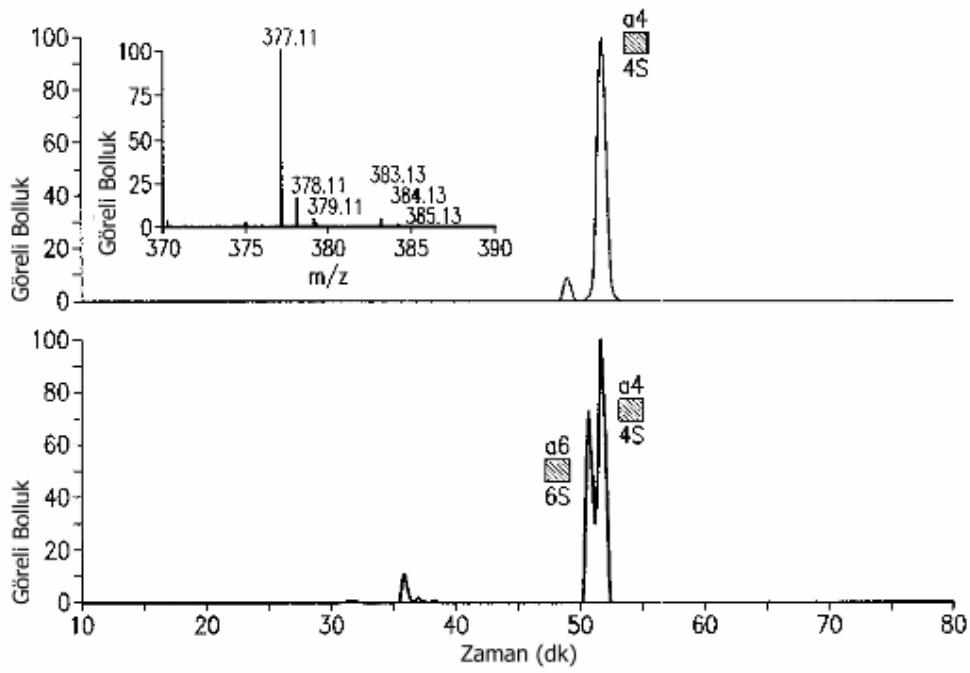
Şekil 12A



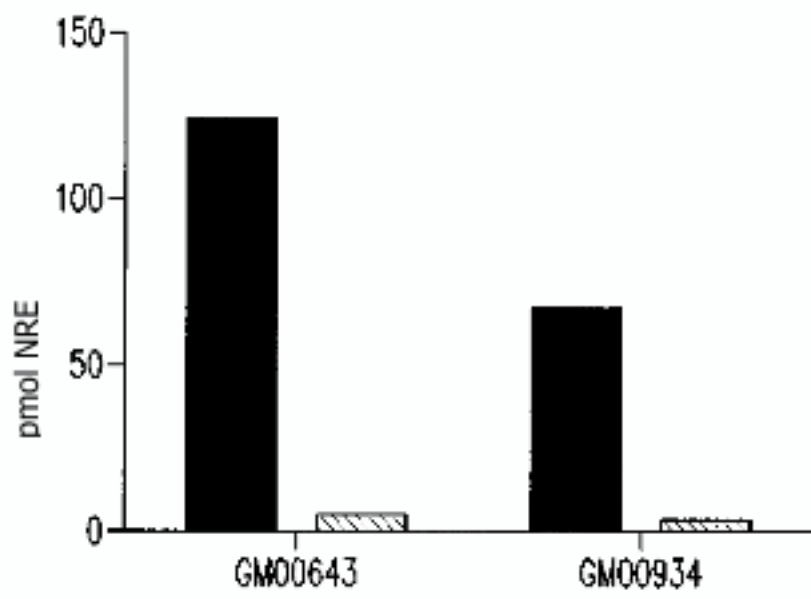
Şekil 12B



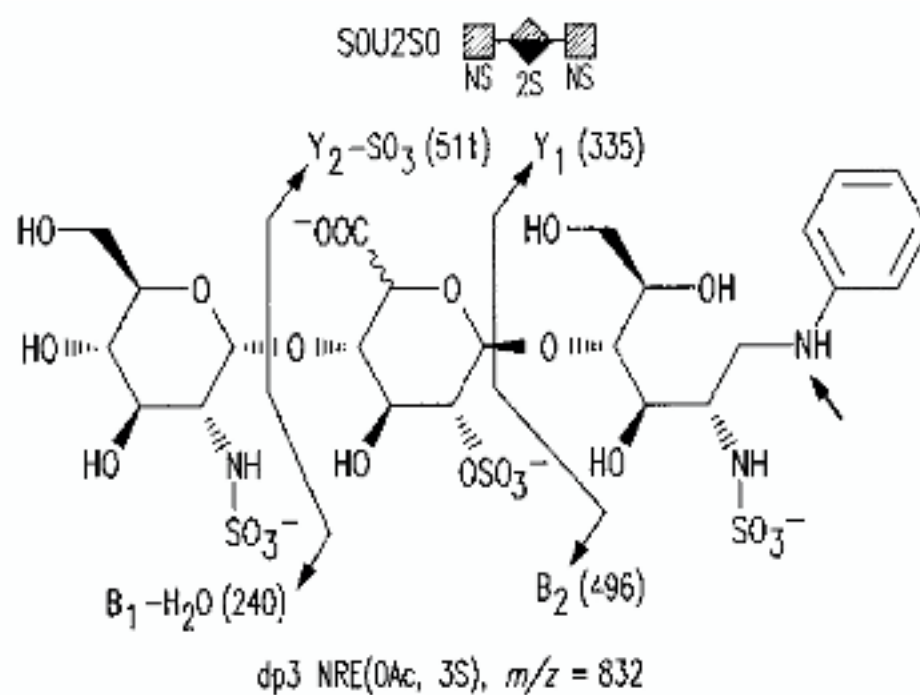
Şekil 13



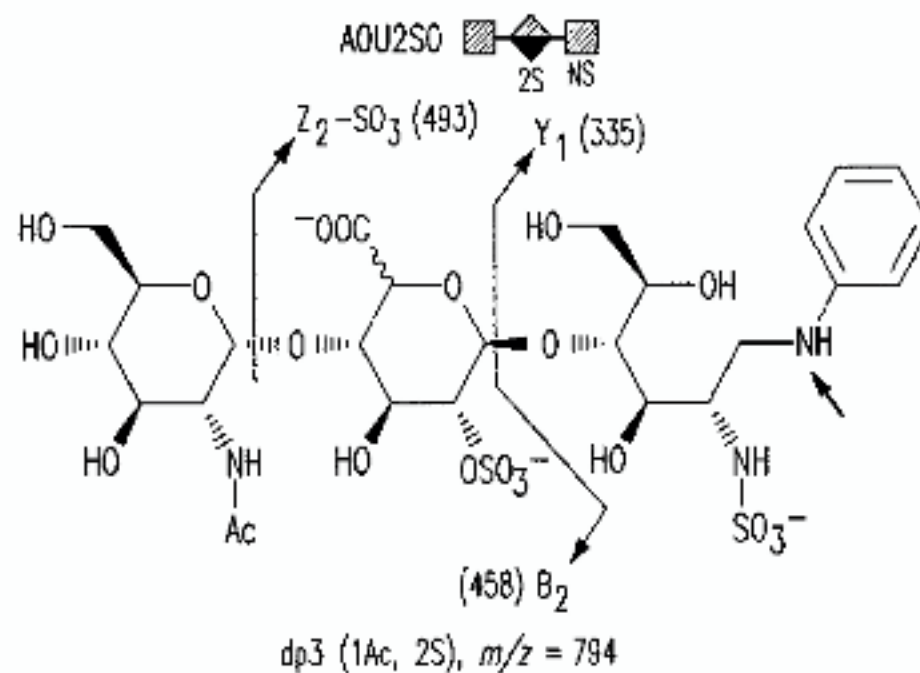
Şekil 14



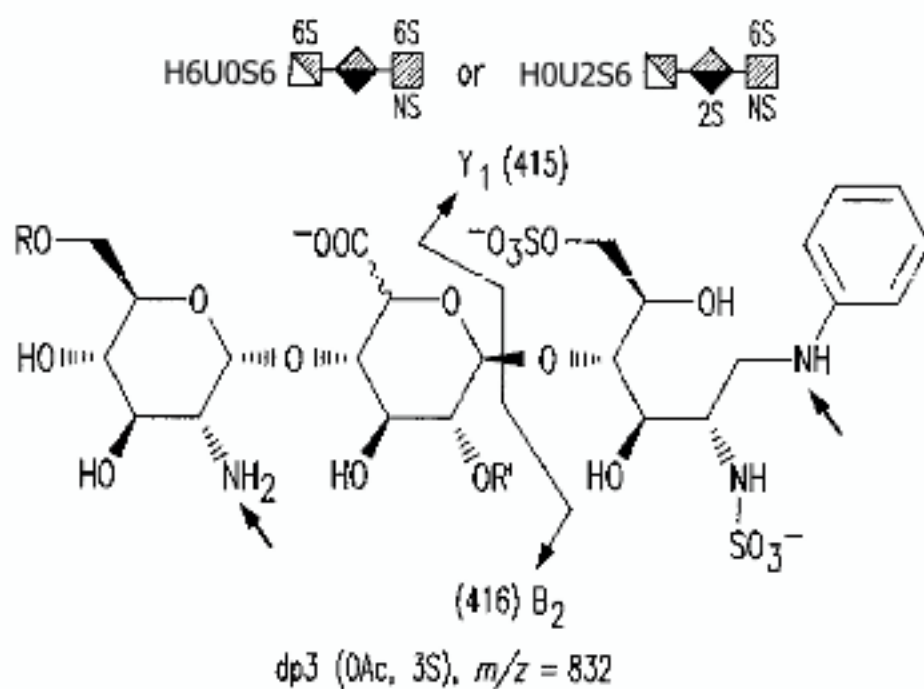
Şekil 15



Şekil 16A



Şekil 16B



Şekil 16C