

Stephan von Gunten¹

Das Glykom – neue Möglichkeiten für medizinische Applikationen

Zuckerstrukturen bedecken die Oberfläche jeder lebendigen Zelle. Als Blutgruppenantigene, Tumormarker oder bakterielle Antigene haben Glykane weitreichende, diagnostische Bedeutung erlangt. Dennoch ist das Glykom und die funktionelle Rolle von Glykanen bezüglich pathophysiologischer und immunologischer Prozesse noch unzureichend bekannt.

Die Oberfläche jeder lebendigen Zelle ist dekoriert mit Zuckerstrukturen (Glykanen). Dazu gehören diagnostisch relevante Moleküle wie Blutgruppenantigene (ABO[H]), mikrobielle Antigene und zahlreiche Tumormarker [1]. Sowohl in Körperflüssigkeiten wie auch zellulär sind viele Proteine und Lipide kovalent mit Zuckerstrukturen konjugiert und werden als Glykoproteine oder Glykolipide bezeichnet. Die Glykosylierung ist die häufigste Veränderung natürlicher und rekombinanter Eiweisse, die direkt im Anschluss an die biosynthetische Umschrift der Gene erfolgt (posttranslationelle Modifikation). Die Gesamtheit aller freien Zuckermoleküle und Glykokonjugate einer Zelle oder eines Organismus wird als «Glykom» bezeichnet. Dieses unterscheidet sich beträchtlich zwischen verschiedenen Arten, Individuen und Körperzellen und kann sich unter krankhaften Bedingungen stark verändern.

Glykation oder Glykosylierung?

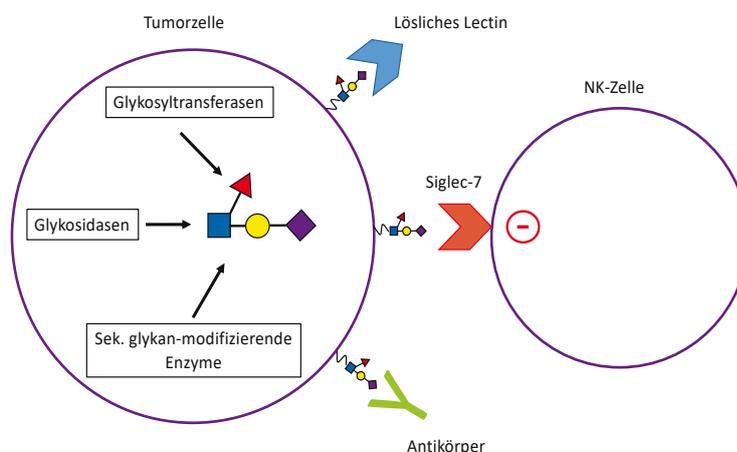
Im Gegensatz zur enzymatischen Glykosylierung, erfolgt bei der Glykation die Reaktion von Proteinen oder Lipiden mit Kohlenhydraten nicht enzymatisch, wobei sogenannte «advanced glycation end products» (AGE) entstehen. Bei chronisch erhöhten Blutzuckerwerten kann es zur vermehrten Bildung von AGE kommen. Die Entstehung von HbA1c durch Glykation von Hämoglobin ist wohl das bekannteste Beispiel dieses nicht enzymatischen Prozesses. AGE spielen nebst Diabetes mellitus vermutlich eine Rolle in weiteren metabolischen, entzündlichen und altersbedingten Erkrankungen.

Bei der Glykosylierung werden spezifische Kohlenhydrateinheiten (Monosaccharide, z.B. Galactose) koordiniert durch Glykosyltransferasen übertragen, wobei kürzere Di- (zweifach) und Oligosaccharide, längere unverzweigte Polysaccharide, oder komplexe Glykane aus verzweigten Zuckerketten entstehen können. Diese werden durch Glykosidasen zurechtgeschnitten und/oder durch sekundäre Glykan modifizierende Enzyme (z.B. Sulfotransferasen) zusätzlich verändert [1]. Das menschliche Genom enthält 250–500 Glykogene (1–2% des Genoms) [2]. Damit entsteht eine Vielzahl möglicher Kombinationen, die die Kombinationsmöglichkeiten von Aminosäuren um ein Mehrfaches übersteigt. Anders als die Proteinsynthese, erfolgt die Glykansynthese nicht auf einer exakten Genvorlage und wird durch veränderte physiologische oder pathophysiologische

Bedingungen (z.B. lokaler Sauerstoffmangel, Ernährung) empfindlich beeinflusst [1]. Das enzymatisch kontrollierte Glykom verschiedener Körperzellen ist sehr unterschiedlich, z.B. trotz der phylogenetischen Verwandtschaft auch zwischen eosinophilen und basophilen Granulozyten [3]. Die biologische Bedeutung dieser Unterschiede ist noch weitgehend unbekannt. Gegenwärtige Anstrengungen in der Forschung zielen darauf hin, das krankheitshalber veränderte Glykom zu entschlüsseln, glykobiologische Pathomechanismen zu verstehen und neue Biomarker zu identifizieren.

Das zelluläre Glykom und die Interaktion mit Mikroorganismen

Die gewebspezifische Glykosylierung verschiedener Epithelien führt zu unterschiedlicher Besiedlung und Infektionsneigung durch die Expression bestimmter Glykane, die von Viren, Bakterien und anderen Mikroorganismen als Andockungsstellen genutzt werden. Das Glykom ist somit ein wesentlicher Faktor für den sogenannten Organotropismus (Gewebsbevorzugung) von Mikrobiota und pathogenen Erregern. Interessanterweise fanden wir, dass Menschen Antikörper produzieren, die an Andockungsstellen von Viren und Bakterien, aber auch von bakteriellen Toxinen, binden. Zu Letzteren gehören Shigatoxin von Shigelladysenteriae-Bakterien oder die Veroto-



Erkennung von Oberflächenglykanen durch das Immunsystem. Die Biosynthese von Zuckerstrukturen, im Beispiel in einer Tumorzelle, erfolgt über Enzyme, einschliesslich Glykosyltransferasen, Glykosidasen und sekundären Glykan modifizierenden Enzymen (siehe Text). Oberflächenglykane können durch Antikörper und lösliche oder zellgebundene Lectine erkannt und gebunden werden. Im Beispiel zellgebundenes Siglec-7, das durch Erkennung bestimmter Tumorglykosylierung die Aktivität der natürlichen Killer-(NK-)Zelle hemmt [7].

¹ Institut für Pharmakologie, Universität Bern, Inselspital INO-F, CH-3010 Bern

Le glycome – de nouvelles possibilités pour les applications médicales

Des structures sucrées recouvrent la surface de toute cellule vivante. En tant qu'antigènes des groupes sanguins, marqueurs tumoraux ou antigènes bactériens, les glycanes ont acquis une grande importance en matière de diagnostic. Cependant, le glycome et le rôle fonctionnel des glycanes concernant les processus physiopathologiques et immunologiques sont encore mal connus. Une meilleure compréhension du glycome et des mécanismes des immunoréactions spécifiques au sucre vis-à-vis des cellules malades et des agents infectieux conduira à de nouveaux marqueurs en matière de diagnostic, à une amélioration des stratégies de vaccination et à des capacités thérapeutiques innovantes. C'est la raison pour laquelle des efforts considérables en matière de recherche fondamentale ou encore de recherche de transfert et de recherche clinique sont nécessaires. Une étude interdisciplinaire approfondie du glycome et de ses différents rôles dans divers processus pathologiques est nécessaire de manière urgente afin d'exploiter le potentiel caché en vue d'un meilleur traitement des maladies inflammatoires et des maladies infectieuses ainsi que des affections tumorales.

xine SLT-1 und SLT-2 von bestimmten E.-coli-Stämmen [4]. Zuckerspezifische Antikörper könnten einen Regulationsfaktor für die Oberflächenbesiedelung von Mikroorganismen darstellen und vor Infektionen schützen.

Tumorwachstum und die Krebsdiagnostik

In den Achtzigerjahren wurde erkannt, dass die antigene Komponente tumorspezifischer Antikörper oft aus Glykanen besteht. Bekannte zuckerbasierte Tumormarker sind das Carbohydrat-Antigen (CA) 15-3, CA-19-9, CA 27.29, CA 125, CA 549, das sTn-Anti-

gen, oder das Tn-Antigen. Mechanistische Studien zeigten, dass das Glykom von Krebszellen Auswirkungen hat auf biologische Prozesse wie Tumorwachstum, Invasion, Metastasierung, Angiogenese oder die Tumormunität [1], [5]. Beispielsweise kann die vermehrte Expression von Glykanliganden für Selektinrezeptoren durch Bildung von Mikrothromben und erhöhte Endotheladhäsion die Metastasierung begünstigen [1].

Die abnormale Glykosylierung von Tumorzellen scheint auf einer veränderten Expression von biosynthetischen Enzymen und Monosaccharid-Transportsystemen zu beruhen [1] und wird vermutlich auch beeinflusst durch metabolische Veränderungen, z.B. des Glukosestoffwechsels (Warburg-Effekt). Die Ernährung, durch vermehrte Aufnahme bestimmter Kohlenhydrate beispielsweise aus rotem Fleisch, soll das Tumorverhalten auch beeinflussen [1], [6]. Interessanterweise sind bestimmte Glykosylierungsmuster auf Tumorzellen häufiger zu finden als andere [1], [7]. Es wird vermutet, dass dies nicht zufällig geschieht, sondern in einer Art adaptiver Mikroevolution zum Überleben bestimmter Zellklone führt, eventuell auch um einer Immunantwort zu entgehen [1].

Die Erkennung von Zuckerstrukturen durch das Immunsystem

Das Immunsystem kann ungewöhnliche Glykane durch Antikörper und zuckerbindende Eiweissmoleküle, sogenannten Lektinen, erkennen. Dazu gehören

Antikörper gegen Blutgruppenantigene oder Xenoantigene auf Fremdorganen, die eine Rolle in der Transfusions- und Transplantationsmedizin spielen. Zudem enthält das menschliche Repertoire Antikörper gegen zahlreiche, bakterielle Oberflächenzucker [4]. Lektine können sowohl löslich, oder als Oberflächenrezeptoren von Leukozyten, die Immunantwort beeinflussen. Bekannt sind die Adhäsionsmoleküle der Selektine, die bestimmte sialinsäurehaltige Zuckerstrukturen erkennen. Solche Sialoglykane werden auch von Siglec-Rezeptoren erkannt, die die Immunantwort von Leukozyten hemmen [7] oder deren Zelltod induzieren [8]. Die entzündungshemmenden Wirkungen von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) könnten zumindest zum Teil über hemmende Siglec-Rezeptoren erfolgen [9]. Es gibt eine Vielzahl löslicher und zellgebundener Lektine, die Immunantworten gegen Mikroorganismen und Tumorzellen einleiten oder verstärken [1].

Die Bindung von zuckerspezifischen Antikörpern und Lektinen ist ausgesprochen spezifisch, wobei nicht nur das terminale Monosaccharid entscheidend ist, sondern Charakteristika der unterliegenden Zuckerstruktur (Zusammensetzung, Art der chemischen Verknüpfungen, sekundäre Veränderungen, z.B. Sulfonierung) [1], [4]. Unsere Untersuchungen zum menschlichen IgG-Antikörperrepertoire haben jedoch ergeben, dass die Identität des terminalen Monosaccharids mitentscheidend ist für Immunität oder Toleranzentwicklung [4]. Diese Beobachtung ist von zentraler Bedeutung für die Entwicklung von zuckerbasierten Impfstoffen.

Schlussfolgerung

Veränderungen des Glykoms können biologisch ungünstige Konsequenzen haben, jedoch auch diagnostisch genutzt werden. Protein-Glykan-Interaktionen bilden eine wichtige Rolle bei biologischen Prozessen und bei der Immunabwehr von Mikroorganismen und Tumorzellen (Bild 1). Trotz des erheblichen diagnostischen und therapeutischen Potenzials ist das Glykom noch immer ungenügend erforscht.

Korrespondenz
Stephan.Vongunten@pki.unibe.ch

Referenzen

- 1 K. F. Boligan, C. Mesa, L. E. Fernandez, and S. von Gunten, «Cancer intelligence acquired (CIA): Tumor glycosylation and sialylation codes dismantling antitumor defense», *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 72, no. 7, pp. 1231–1248, 2015.
- 2 H. Schachter and H. H. Freeze, «Glycosylation diseases: Quo vadis?», *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, vol. 1792, no. 9, pp. 925–930, 2009.
- 3 S. J. North et al., «Glycomic analysis of human mast cells, eosinophils and basophils», *Glycobiology*, vol. 22, no. 1, pp. 12–22, 2012.
- 4 C. Schneider et al., «The human IgG anti-carbohydrate repertoire exhibits a universal architecture and contains specificity for microbial attachment sites», *Sci. Transl. Med.*, vol. 7, no. 269, p. 269ra1, 2015.
- 5 M. M. Fuster and J. D. Esko, «The sweet and sour of cancer: glycans as novel therapeutic targets», *Nat. Rev. Cancer*, vol. 5, no. 7, pp. 526–42, 2005.
- 6 A. N. Samraj, H. Läubli, N. Varki, and A. Varki, «Involvement of a Non-Human Sialic Acid in Human Cancer», *Front. Oncol.*, vol. 4, p. 33, Feb. 2014.
- 7 C. Jandus et al., «Interactions between Siglec-7/9 receptors and ligands influence NK cell-dependent tumor immunosurveillance», *J. Clin. Invest.*, vol. 124, no. 4, pp. 1810–1820, 2014.
- 8 S. von Gunten et al., «Siglec-9 transduces apoptotic and nonapoptotic death signals into neutrophils depending on the proinflammatory cytokine environment», *Blood*, vol. 106, no. 4, pp. 1423–1431, 2005.
- 9 S. von Gunten et al., «IVIG pluripotency and the concept of Fc-sialylation: challenges to the scientist», *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 14, no. 5, p. 349, Apr. 2014.