

Markus Johannes Bergmann
Dr. med.

Abnorme Oberflächenglykosylierung auf B-Zell-Linien von Patienten mit der Glykanose „Carbohydrate-Deficient Glycoprotein Syndrome“

Geboren am 12.09.1970 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 15.05.1990 in Karlsruhe
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis SS 1998
Physikum am 24.08.1993 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Houston (Texas), Durham (North Carolina) und Heidelberg
Staatsexamen am 28.05.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
Doktorvater: Herr Priv.-Doz. Dr. rer. nat. habil. Reinhard Schwartz-Albiez

Die Krankheiten, die unter der Bezeichnung „Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome“ (CDGS) zusammengefaßt werden, sind eine Gruppe von genetisch bedingten Multisystemerkrankungen. Eine fehlerhafte Glykosylierung sekretorischer Proteine, z.B. von Hormonen, Komplementfaktoren, Transportproteinen und Enzymen, ist typisch für diese Krankheiten. Zwar gibt es Hinweise darauf, daß auch Membranproteine von diesem Glykosylierungsdefekt betroffen sind; dies konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob auch zelluläre Proteine von Lymphozyten beim CDG-Syndrom einen Glykosylierungsdefekt aufweisen. Um dies herauszufinden, wurden periphere B-Lymphozyten von CDGS-Patienten mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) transfiziert, um lymphoblastoide Zell-Linien zu etablieren. Bei diesen Zellen wurde dann die Aktivität von Enzymen, die zur Oberflächenglykosylierung beitragen, gemessen. Darüberhinaus wurden auf der Zellmembran exprimierte Karbohydratstrukturen bzw. Glykoproteine mit verschiedenen Methoden analysiert.

Die CDG-Zell-Linien exprimierten Differenzierungsmarker in vergleichbarer Weise wie andere EBV-transformierte Zell-Linien. Bei der Glykosylierung von verschiedenen Oberflächenmarkern wie z.B. dem Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) Klasse I konnte kein Unterschied zwischen CDG-Zell-Linien und Kontrollen festgestellt werden. Allerdings wurde mit Hilfe eines neuen

durchflußzytometrischen Enzymassays, mit dem man α 2,6-sialylierte Strukturen auf der Zelloberfläche bestimmen kann, gezeigt, daß CDGS-LCL weniger α 2,6-sialylierte Zuckerstrukturen auf ihrer Oberfläche tragen als entsprechende andere EBV-transformierte Zell-Linien. Im Gegensatz dazu zeigten CDGS-LCL eine stärkere Oberflächenmarkierbarkeit mit dem Antikörper 1B2, der an eine bestimmte Gruppe von membranären Laktosaminylepitopen bindet. Bei den CDG-Zell-Linien waren deutlich mehr dieser 1B2-Epitope in α 2,3-Position sialyliert als bei anderen B-Zell-Linien. Bei der intrazellulären Sialyltransferaseaktivität wurde kein signifikanter Unterschied zwischen CDGS- und Kontroll-LCL gefunden.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, daß die Oberflächenexpression von Laktosaminoglykanstrukturen bei CDGS-Zellen von denen anderen EBV-transformierter Zell-Linien abweicht. Die gezeigten Unterschiede in der Sialylierung sowohl in α 2,6- als auch in α 2,3-Position werden aber nicht durch einen Defekt der Sialyltransferasen hervorgerufen, sondern sind eventuell Folge einer modifizierten Expression von sialylierbaren Oberflächenglykanen. Eine mögliche funktionelle Auswirkung dieses Defekts auf das Immunsystem der betroffenen CDGS-Patienten bedarf der weiteren Abklärung.