

Stefan Koch
Dr. med.

Aktivität der Sialyltransferasen im Serum von Prostatakarzinom-Patienten

Geboren am 12.01.1971 in Pforzheim
Reifeprüfung am 08.05.1990 in Gaggenau
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1991/92 bis WS 1998/99
Physikum am 24.03.1994 an der Universität Mainz
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 16.04.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Chirurgie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. S. Pomer

Bei den Sialyltransferasen handelt es sich um eine Gruppe von Enzymen, die den Transfer der Sialinsäuren auf Glykoproteine und Glykolipide der Zellmembran katalysieren. Der Anteil der Sialinsäuren in der Membran von Tumorzellen beeinflusst deren Metastasierungsverhalten und fördert die Tumordinvasion. Dies ist bereits für das kolorektale Karzinom beschrieben worden. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Eignung der 3'- und 6'-Sialyltransferase-Aktivität im Serum von Prostatakarzinom-Patienten als ein diagnostisches Verfahren zur Früherkennung des Tumors bzw. seiner Metastasierung.

In dieser Arbeit wurde die Aktivität der Sialyltransferasen in den Seren von nicht-operierten Prostatakarzinom-Patienten mit und ohne Metastasen (N = 34) und vergleichend hierzu von Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (N = 11), internistischen Krankheitsbildern (N = 14) sowie Seren von gesunden Personen (N = 5) bestimmt. Des Weiteren erfolgte eine Verlaufsbeobachtung von Patienten nach radikaler Prostatektomie (N = 11), indem mehrfach über einen längeren Zeitraum hinweg Blutentnahmen durchgeführt wurden.

Nach dem Umsatz der aus den Seren extrahierten Enzyme mit dem radioaktiv markierten Substrat CMP-NeuAc erfolgte die Auftrennung der Produkte dieser Reaktion mit Hilfe des HPLC-Verfahrens (High Performance Liquid Chromatography). Aus der Messung der Radioaktivität der getrennten Produkte wurde die Aktivität der 3'- bzw. 6'-Sialyltransferase berechnet.

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, daß in den Seren der Tumorpatienten sowohl die Aktivität der 3'- als auch die der 6'-Sialyltransferase im Vergleich zu den Seren der anderen untersuchten Gruppen nicht signifikant erhöht ist. Somit ist die Bestimmung der Enzymaktivität im Serum zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ungeeignet. Es zeigt sich zudem weder eine signifikante Korrelation zum T-Stadium des Karzinoms noch zum Tumorgrading. Auch bei den Patienten mit metastasierten Prostatakarzinomen (N = 11) ist im Vergleich zu denen mit nicht-metastasierten Malignomen (N = 23) keine erhöhte Enzymaktivität im Serum nachweisbar. Die zusätzliche Bestimmung der Sialyltransferasen bringt damit keine zusätzliche Information zur ohnehin vorhandenen hoch signifikanten Korrelation zwischen dem PSA-Wert und der Metastasierung des Tumors.

Bei der Verlaufskontrolle der postoperativen Prostatakarzinom-Patienten ist allerdings in Einzelfällen die kontinuierlich steigende Enzymaktivität beider Sialyltransferasen auffällig, die während des Zeitraumes der Probenentnahmen Knochenmetastasen entwickelten. Interessant ist die dargestellte signifikante Korrelation zwischen der Aktivität der Serum-Sialyltransferasen und der Höhe des prostataspezifischen Antigens. Es ist anzunehmen, daß

die bekannte Sialylierung dieses Antigens einen gesteigerten Transfer der Sialinsäuren auf das Glykoprotein und damit eine erhöhte Enzymaktivität voraussetzt.

Die Aktivität der Sialyltransferasen in den Seren von Patienten mit entzündlichen Erkrankungen bestätigen den bekannten Anstieg dieser Enzyme bei der "Akuten-Phase-Reaktion". Man geht davon aus, daß bei inflammatorischen Erkrankungen die Leber verstärkt Sialyltransferasen freisetzt. Somit stellen Entzündungen ein einschränkendes Kriterium für eine Bestimmung der Serum-Transferasen zur Tumordiagnostik, z.B. des kolorektalen Karzinoms, dar. Mittlerweile ist bekannt, daß viele Isoformen des Enzyms existieren. Bislang ist es jedoch noch nicht möglich, die im Tumor gebildeten Sialyltransferasen von denen in der Leber gebildeten zu unterscheiden. Die Erforschung tumorspezifischer Isoformen dieses Enzyms könnte ein weiterer wichtiger Schritt bei der Suche nach geeigneteren Tumormarkern sein.

Aufgrund der erhobenen Befunde muß die Brauchbarkeit der Bestimmung von Sialyltransferasen im Serum für die Diagnostik und das Monitoring des Prostata-Karzinoms derzeit verneint werden.