

Axel Cornelius Dörner
Dr. med.

Einfluss der ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase-IV auf die Rekrutierung eosinophiler Granulozyten in vivo.

Promotionsfach: Kinderheilkunde
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. chem. Johannes Pöschl

Vor dem klinischen Hintergrund allergischer Krankheiten wird in dieser Arbeit die Funktion glykosilierter Membranproteine eosinophiler Granulozyten im Rekrutierungsprozess der allergischen Entzündung betrachtet. Zu diesem Zweck wurde die Rolle der Sialyltransferase ST3Gal-IV in drei verschiedenen in vivo Entzündungsmodellen untersucht, da terminale Sialylreste der Membranproteine bekannterweise eine besondere Stellung als wichtige Bindungsstellen bei Rezeptor-Ligand-Interaktionen während der Rekrutierung einnehmen. Die Prozesse, die einer eosinophilen spezifischen Rekrutierung zugrunde liegen, sind bislang nicht vollständig geklärt. Die Ergebnisse der drei Entzündungsmodelle zeigen, dass ST3Gal-IV essentiell für die Rekrutierung eosinophiler Granulozyten bei allergischer Entzündung ist. Im Modell der Thioglykolat induzierten Peritonitis ist die Eosinophileninfiltration in das Peritoneum ST3GAL4-defizienter Tiere im Vergleich mit Wildtyp-Tieren deutlich reduziert. Die zusätzlich beobachtete verminderte Lymphozytendichte im Peritoneum könnte aufgrund einer geringeren lymphozytären Stimulation eine mögliche Erklärung für die verminderte eosinophile Rekrutierung darstellen.

Ebenso ist die Emigration der Eosinophilen in Cremastermuskulgewebe nach Chemokinstimulation (Eotaxin-1) bei ST3GAL4-KO Tieren stark herabgesetzt. Hierbei hat ST3GAL4-Defizienz den gleichen rekrutierungshemmenden Effekt wie die Pertussis-Toxin-Blockade der GPCR-abhängigen Stimulation der Eosinophilen. Ein direkter Effekt auf den Eotaxin-Rezeptor CCR3 ist unwahrscheinlich. Für den Rezeptor CCR5, der im Rahmen der allergischen Entzündungsreaktion eine wichtige Rolle spielt, ist eine korrekte Sialylierung jedoch essentiell, sodass ein Sialylierungsdefekt aufgrund ST3GAL4-Defizienz zu einer Fehlfunktion dieses Rezeptors führen könnte. ST3Gal-IV ist auch für die Funktion des CX-Chemokinrezeptors 2 (CXCR2) entscheidend wichtig. Ein ausschlaggebender Einfluss dieses Rezeptors und seines Chemokins CCL8 auf eosinophile Granulozyten im Rahmen einer allergischen Entzündung ist allerdings nur inkonstant beschrieben.

Im Rahmen des Leukozytenrollens ist die korrekte O-Glykosylierung von PSGL-1, insbesondere die Sialylierung durch ST3Gal-IV, für die Interaktion von Selektinen mit PSGL-1 entscheidend. Dabei wird die P-Selektin / PSGL-1 Bindung als eosinophilen spezifischer Prozess im Rahmen der Extravasation eosinophiler Granulozyten beschrieben und spielt eine bedeutende Rolle im allergischen Entzündungsprozess. Inkorrekte Sialylierung bei ST3GAL4-Defizienz könnte hier einen entscheidenden Einfluss haben.

Die Ergebnisse des Modells Ovalbumin induzierten Asthmas, die eine drastische Reduktion der broncho-alveolären Eosinophileninfiltration bei ST3GAL4-KO Tieren zeigen, runden die bisherigen Beobachtungen ab. Sie deuten ferner auf eine gestörte chemotaktische Gewebemigration und einen verminderten Übertritt von Lungeninterstitium in die Luftwege, was durch atypische Konzentrationen der Eosinophilenchemokine Eotaxin-1/-2 in der BALF der ST3GAL4-defizienten Tiere untermauert wird.

Die zugrunde liegende molekulare Ursache des in dieser Arbeit beobachteten Rekrutierungsdefizites eosinophiler Granulozyten bei ST3GAL4-Defizienz bleibt letztendlich ungeklärt und ist Gegenstand weiterer Untersuchungen. Die PSGL-1 / Selektin Interaktion im Rahmen der Extravasationskaskade sollte zum Beispiel anhand von Flusskammer- oder Intravitalmikroskopieversuchen näher untersucht werden. Weitere Kandidatenmoleküle sind sowohl GPCRs, insbesondere CCR5, als auch Siglec-F.

Ein genaues Verständnis der molekularen Prozesse im Verlauf der allergischen Entzündung ist ein entscheidender Schritt zur Entwicklung neuer Therapieoptionen. Diese Arbeit soll einen Teil dazu beitragen und zeigt möglicherweise mit der Sialyltransferase ST3Gal-IV ein neues potentiell Target für eine gezielte medikamentöse Therapie allergischer Erkrankungen, zum Beispiel durch Non-Peptid Antagonisten.