Endogene Tumorlektine: Neue Tumormarker und Zielpunkte für Krebstherapie?

H.-J.		Gabius ^a
S.		Gabius ^b
K.		Vehmeier ^b
A.		Schauer ^a
G.A.		Nagel ^b

^aMax-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abteilung Chemie, Göttingen ^bZentrum Innere Medizin der Universität, Abteilung Hämatologie-Onkologie, Göttingen ^cZentrum Pathologie der Universität, Göttingen

Sonderdruckbestellungen an: Dr. rer. nat. H.-J. Gabius, Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Abteilung Chemie, Hermann-Rein-Straße 3, D-3400 Göttingen

Am 4.-5. Dezember 1987 findet in Göttingen das traditionelle Jahresschlußsymposium der AIO gemeinsam mit Vertretern der onkologischen Grundlagenforschung statt, und es ist 1987 dem Thema «Lectins and Glycoconjugates in Oncology» gewidmet. Ziel des Symposiums ist auch diesmal ein innovatives Thema der Grundlagenforschung, welches sich rasch auf den klinischen Anwendungsbereich zubewegt, darzustellen, um daraus mögliche Implikationen für die klinische Forschung oder auch Anwendung am Patienten abzuleiten. Trotz ihrer dominanten Bedeutung als Bausteine der Zellmembran und Mittler zahlreicher physiologischer Prozesse zellulärer Interaktion wurde den Zuckerverbindungen von der klinischen oder klinisch orientierten Krebsforschung bisher erstaunlich wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Erst in den letzten Jahren wurde die klinische Relevanz dieser Verbindungen erkannt und das experimentelle Feld der «Lektinologie» erschlossen. Der folgende Beitrag dient dem Zweck, in diese Materie einzuführen, einen Überblick über die aktuelle Forschung über Lektine und Glykokonjugate zu vermitteln und damit Interesse für das Lektin-Symposium der AIO, SEK, MPI für Experimentelle Medizin und des DKFZ zu wecken.

Zucker stellen nicht nur wichtige Energieträger im Stoffwechsel dar. Aufgrund der Vielfalt der Verknüpfungsmöglichkeiten von Zuckermonomeren erfüllt der Zuckeranteil von Glykokonjugaten, also von Glykolipiden, Glykoproteinen und Proteoglykanen, mehr als nur eine wichtige Voraussetzung, um als biologischer Informationsträger zu wirken. Diese Rolle hat man bisher fast ausschließlich den Nukleotiden als den Bausteinen der DNA und RNA sowie den Aminosäuren zugesprochen. Schon das Beispiel der in der Sprache der Zuckerreste kodierte Blutgruppen zeigt die Bedeutung der Zuckerketten zur spezifischen Informationsspeicherung. Die im Zuckeranteil der Glykokonjugate gespeicherte Information kann in verschiedenen intra- und interzellulären Steuerungsprozessen durch spezifische Zucker-Protein-Wechselwirkung genutzt werden. Bestimmung der Halbwertszeit von Serumglykoproteinen und korrekte Kompartimentierung von lysosomalen Enzymaktivitäten durch diese Art biologischer Information stellen instruktive Beispiele dar, die sich klinisch bei Malfunktion als Hyperglykoproteinämie oder Mukopolysaccharidose (Typ I) offenbaren.

Die Bedeutung der Zuckerketten der Glykokonjugate für die Steuerung biologischen Geschehens wird auch darin deutlich, daß so entscheidende Prozesse wie Zellproliferation und Zelldifferenzierung durch die Blockierung des Kohlenhydrateinbaus in Proteine und Lipide nachhaltig gestört werden. Es ist somit auch nicht verwunderlich, daß sich normal wachsende Zellen und Tumorzellen stark im Profil der Glykokonjugate unterscheiden. Solche Unterschiede im Aufbau der Zuckerketten der Glykokonjugate, die z.T. Tumor-assoziierte Antigene darstellen wie das Carbohydrat-Antigen (CA19-9), haben als Tumormarker klinische Bedeutung erlangt [1]. In diesem Fall werden Antikörper gegen Tumor-assoziierte Antigene, deren Determinanten Zuckerstrukturen sind, in aussagekräftigen Labortests eingesetzt. Im Körper jedoch können solche Zuckerstrukturen als entscheidende Faktoren biologischer Selektivität nur im Wechselspiel mit endogenen Rezeptoren (zuckerbindenden Proteinen) fungieren. Zu dieser Gruppe von zuckerspezifischen Rezeptoren gehören die endogenen Lektine, die selbst keine enzymatische Aktivität haben im Gegensatz zu zuckerspaltenden und zuckerübertragenden Enzymen. Lektine verändern also im Gegensatz zu diesen Enzymen während der spezifischen Protein-Zucker-Wechselwirkung ihren Bindungspartner nicht. Eine solche Wechselwirkung kann damit von weitreichender Bedeutung für die «soziale» Interaktion von Zellen sein und klinische Implikation beinhalten. Jedoch ist das Vorkommen solcher endogenen Lektine in erster Linie nur bei Pflanzen systematisch untersucht. Schon aus dem Jahre 1888 kann mit dem Ricin eine Lektinbeschreibung in der Literatur ausfindig gemacht werden. Als Bestandteil von Immunotoxinen wird dieses Lektin heute in der experimentellen TumortheraPIforschung eingesetzt. Auch Bakterien und Viren verfügen über Lektine (Haemagglutinine), die den klinisch manifestierten Infektionsvorgang durch Anheftung an Körperzellen einzuleiten vermögen. Forschung über Vertebratenlektine hingegen ist noch ein relativ junges Gebiet [2].

Um klinisch relevante Studien mit dieser Substanzklasse initiieren zu können, war die biochemische Charakterisierung

Editorial

185

durch Anwendung von Affinitätschromatographie notwendig, die zuerst an einem menschlichen Tumor vor einigen Jahren durchgeführt wurde [3]. Diese biochemische Charakterisierung im augenblicklichen Stadium erlaubt die noch vorläufige Schlußfolgerung, daß das Muster endogener Tumorsektine zwischen histogenetisch unterschiedlichen Tumoren oder Tumoren einer Klasse wie Hodentumoren im Vergleich untereinander oder zu Normalgewebe quantitative und auch einige qualitative Unterschiede zeigt [4]. Neben der jedoch noch nicht lückenlosen Katalogisierung der Lektinprofile aus Tumoren und aus Normalgewebe unterschiedlichen Entwicklungsgrades stützen weitere Experimente an zellbiologisch-onkologischen Modellsystemen diese Schlußfolgerung. Tumoren, die aus Klonierung nach viraler Transformation hervorgegangen sind, also identischen genetischen Ursprungs sind, jedoch Unterschiede in Morphologie, Wachstumsverhalten und Metastasierungskapazität zeigen, weisen in bezug auf das Lektinmuster ebenfalls signifikante Unterschiede auf [5]. Analysen von Varianten mit hoher metastatischer Kapazität verschiedener Tumormodellsysteme tierischen Ursprungs sowie von Linien aus menschlichen Primärtumoren und ihrer Metastasen untermauern diesen Befund ebenfalls nachdrücklich ([6]; Vehmeyer et al., in Vorbereitung). Gerade der Nachweis von unterschiedlichen Lektinmustern an Zellen unterschiedlicher Metastasierungskapazität kann bedeutungsvoll sein, weil bisher biochemisch nicht genau

charakterisierte Komponenten der Zellmembran an der Ausprägung der Organotropie der Metastasierung beteiligt sein sollten. Mit den in Modellexperimenten erbrachten Nachweisen, daß Zucker interzelluläre Interaktionen, an denen Tumorzellen beteiligt sind, selektiv inhibieren und daß endogene Lektine aus Tumoren die Anheftung von Zellen an ansonsten inerte Träger vermitteln, ist hier ein begründeter Ansatzpunkt zum vertieften Verständnis eines Aspekts der Selektivität von interzellulärer Erkennung gegeben. Dies kann gerade bei der Metastasierung von eminenter Bedeutung sein. Aus diesem Verständnis lassen sich dann rationale Therapieverfahren ableiten, um gezielt in die zur Metastasierung führende Prozeßkette eingreifen zu können.

Neben der vergleichsweise aufwendigen biochemischen Analyse können endogene Lektine mit pathologisch-(immun)histochemischen Standardverfahren im Gewebe lokalisiert werden. Neben Lektin-spezifischen Antikörpern, die erst in geringem Umfang zur Verfügung stehen, finden hierzu chemisch dargestellte Neoglykoproteine, bei denen ein Zuckeranteil und eine Detektionsmarkierung wie Biotin sukzessiv an ein histochemisch passives Trägermolekül wie Albumin gekoppelt werden, in die histopathologische Prüfung Eingang. Der Zuckeranteil kann dabei frei gewählt werden ohne negativen Einfluß auf die Synthese, so daß ein großes Spektrum erfaßt werden kann. Die Untersuchungen im jetzigen Stadium belegen die schon biochemisch dokumentierten Unterschiede zwischen verschiedenen Tumortypen. Sie erlauben es auch, funktionelle Korrelationen anzustreben zu den mit pflanzlichen Lektinen wie PNA und ConA bei Tumoren erhobenen Daten, weil mit diesen beiden Verfahren nun potentielle Ligand-Rezeptor-Paare lokalisiert werden können. Versuchsserien größeren Umfangs sollten in nächster Zeit Klarheit bringen,

ob diese Art von chemisch leicht zugänglichen Hilfsmitteln, die markierten Neoglykoproteine, von unmittelbarem Nutzen in der Histopathologie sein kann.

Gleichzeitig erlauben diese Verfahren schon zu diesem Zeitpunkt, das Muster von Tumorlektinen und seine Unterschiede zu anderen Gewebetypen nach Zielpunkten zu sondieren, um Chemotherapeutika zum Tumor zu steuern. Neoglykoproteine, chemisch gekoppelt mit einem Zucker hinreichend komplexer Struktur sowie einem Chemotherapeutikum wie Etoposid, FuDr oder Cis-Pt, wurden in einem ersten Schritt hin zu einem «lectin-directed drug targeting» mit Erfolg an menschlichen Tumorlinien getestet [7, 8]. Die im Vergleich zur ungekoppelten Substanz längere Verfügbarkeit und Retentionszeit sowie im Vergleich zu Antikörpern sehr hohe Kopp-lungsraten ohne Beeinträchtigung der Trägerfunktion stellen potentiell bedeutsame Faktoren dar für eine Weiterentwicklung im Sinne praxisorientierter Forschung. Um Nebenwirkungen zu reduzieren, kann anstelle des Chemotherapeutikums mit Differenzierungs-induzierenden Substanzen wie auch Biomodulatoren gearbeitet werden. Die hier beschriebenen Resultate berechtigen zu der Hoffnung, daß weitere Forschung biochemischer und zellbiologischer Prägung auf diesem sehr jungen Gebiet den Weg zu möglicher klinischer Anwendung eröffnen kann. Eine enge Verzahnung biochemischer, zellbiologischer, onkologischer und pathologischer Arbeitsgruppen schon in diesem Stadium stellt eine Konstellation dar, die diesem Ziel in jeder Hinsicht förderlich ist.

Literatur

Mann, K.; Lamerz, R.: Tumormarker; in Schmoll, Peters, Fink, Kompendium internistische Onkologie, pp. 473–504 (Springer, Heidelberg 1987).

Lis, H.; Sharon, N.: Lectins as molecules and as tools. *Annu. Rev. Biochem.* 55: 35–67 (1986).

Gabius, H.-J.; Engelhardt, R.; Cramer, F.; Bätge, R.; Nagel, G. A.: Pattern of endogenous lectins in a human epithelial tumor. *Cancer Res.* 45: 253–257 (1985).

Gabius, H.-J.: Endogenous lectins in tumors and the immune system. *Cancer Invest.* 5: 39–46 (1987).

Gabius, H.-J. et al.: Carbohydrate-binding proteins of tumor lines with different growth properties. I. Differences in their pattern for three clones of rat fibroblasts transformed with a myeloproliferative virus. *Cell Tiss. Res.* 247: 9–15 (1985).

Gabius, H.-J.; Bandlow, G.; Schirmacher, V.; Nagel, G. A.; Vehmeyer, K.: Differential expression of endogenous sugar-binding proteins (lectins) in murine tumor model systems with metastatic capacity. *Int. J. Cancer* 39: 643–648 (1987).

Gabius, H.-J. et al.: Targeting of neoglycoprotein-drug conjugates to cultured human embryonal carcinoma cells. *J. Cancer Res. clin. Oncol.* 113: 126–130 (1987).

G. Gabius

H.-J.; Engelhardt

R.; Hellmann

T.; Midoux

P.; Monsigny

M.; Nagel

G. A.; Vehmeyer

K.: Characterization of membrane lectins in human colon carcinoma cells by flow cytometry

drug targeting and affinity chromatography. *Anticancer Res.* 7: 109–112 (1987).