

## Mit Zucker gegen Bösartiges

Julian Bechold, Clemens Grimm, Jürgen Seibel

*Eine neue komplexe Zuckerstruktur dockt spezifisch an das Tumorprotein Galektin-1 an. Als Target sind Galektine schon länger bekannt, nun könnten sie helfen, Krebs zu erkennen.*

● Krebserkrankungen zählen vor allem in Industriestaaten zu den vorherrschenden Todesursachen. Allein im Jahr 2015 betrug die Zahl der durch Krebs verursachten Todesfälle weltweit zwischen 8,6 und 8,9 Millionen.<sup>1)</sup> Trotz der Fortschritte der Forschung in den letzten Jahrzehnten mangelt es immer noch an effektiven, nebenwirkungsfreien Diagnosemethoden. Da ein frühes Erkennen von bösartigem (malignem) Gewebe die Chancen auf eine erfolgreiche Behandlung erhöht, sind besonders solche körpereigenen Stoffe interessant, die relativ einfach Rückschlüsse auf eine Tumorbildung zulassen: Tumormarker.

### Galektine als Tumormarker

● Zu den Tumormarkern zählen Mitglieder der Proteinklasse der Galektine.<sup>2)</sup> Dies sind kohlenhy-

dratbindende Proteine, die sich auf der Oberfläche von Zellen an Glykoproteinen und Glykolipiden anlagern und so Funktionen wie Zell-Zell-Interaktionen vermitteln oder etwa die Apoptose von T-Zellen initiieren. Dazu gehört Galektin-1.<sup>3)</sup> Es wird in vielen Tumorgewebe überexprimiert und beeinflusst durch die Wechselwirkung mit  $\beta$ -Galaktosiden der Zelloberfläche physiologische Prozesse wie die Zellproliferation, also die schnelle Vermehrung von Gewebe, die Migration und die Tumorprogression, das Tumorstadium. Da liegt es nahe, das Protein als Tumormarker zu nutzen.<sup>4)</sup>

Bereits in der klinischen Entwicklung befinden sich Wirkstoffe, die sich mit Galektinen als Target beschäftigen. Das US-amerikanische Biotechunternehmen Galektin Therapeutics absolvierte mit dem Inhibitor GM-CT01 Pha-

se-I/II-Studien zur Behandlung von bösartigen Tumoren.<sup>5)</sup> Desweiteren hat das schwedische Unternehmen Galakto Biotech mit dem inhalativen Wirkstoff TD139, einem Galektin-3-Inhibitor, gegen eine Lungenerkrankung (idiopathische pulmonale Fibrose) die klinische Phase 1b/2a abgeschlossen.<sup>6)</sup>

Die Anwendung von Galektin-1 als diagnostischer Marker ist Teil der Forschung. Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen haben verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe erhöhte Galektin-1- und Galektin-3-Konzentrationen im Blut.<sup>7)</sup>

Eine Methode, Galektin-1 schnell und einfach zum Beispiel in Blutplasma zu identifizieren und nachzuweisen, kann so zumindest Hinweise auf eine Krebserkrankung liefern.

### Galektin-1-Schnelltest

● Eine Blutentnahme ist als Diagnostikmethode vorteilhafter als die gängigen Methoden der Gewebentnahme, etwa einer Biopsie des potenziell karzinogenen Gewebes. Wie lässt sich der Vorteil nutzen und eine erhöhte Galektin-1-Konzentration messen?

Jede Zelle ist von Zuckerstrukturen auf ihrer Oberfläche umgeben, von der Glykokalix. Dabei sitzen die Kohlenhydrate verzweigt auf Proteinen und Lipiden der Zellmembran. Galektine verfügen über eine Kohlenhydrat-

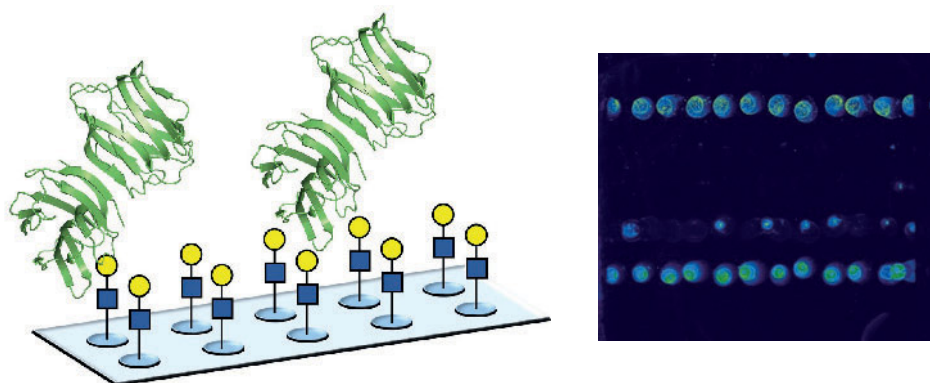


Abb. 1. Links: Chipoberfläche, die mit Zuckermolekülen funktionalisiert ist, an denen Galektin-1 selektiv bindet. Rechts: Experimenteller Gykochip, der mit fluoreszenzmarkiertem Galektin-1 inkubiert wurde; Detektion der Fluoreszenzintensität an einem Array-Reader.

Abbildung: AK Seibel, Uni Würzburg

Bindungsdomäne (carbohydrate recognition domain, CRD), die mit  $\beta$ -Galaktosiden der Glykokalix wechselwirkt und so ihre Rolle in den physiologischen Prozessen ausführt.

Erste Untersuchungen zu einem Schnelltest lassen hoffen: Zu Galektin-1 hochaffine und dabei selektive Zuckermoleküle werden beispielsweise auf einer funktionalisierten Oberfläche eines Glaschips in hoher Dichte angebracht (Abbildung 1). Nach dem Auftragen der zu analysierenden Probe, etwa Blut, und nach Inkubation wird spezifisch Galektin-1 gebunden, und anschließend werden die anderen Proteine, Peptide, Antikörper und weiteren Bestandteile abgetrennt.

Fluoreszenzmarkierte Antikörper, die selektiv an Proteine binden, quantifizieren die an der Chipoberfläche gebundenen Proteine. Anhand der Intensität der Fluoreszenz werden die Konzentration des gebundenen Galektin-1 und somit auch eine mögliche Anreicherung des Proteins in der Probe ermittelt (Abbildung 1).

### Maßgeschneiderte Moleküle

Da alle Mitglieder der Familie der Galektine  $\beta$ -Galaktoside – darunter Laktose – erkennen, wurden in unserer Arbeitsgruppe  $\beta$ -Galaktose-Derivate entwickelt, die spezifisch an Galektin-1 binden. Die Galektine besitzen eine ähnliche, aber nicht exakt identisch aufgebaute Kohlenhydrat-Bindungsdomäne, was dazu motivierte, deren Kristallstruktur zu ermitteln und diese auf ein Ligandendesign zu übertragen. Wir haben den Zucker so weit modifiziert, dass er noch Galektin-1 in ähnlichen Affinitäten bindet. Das Ergebnis der Kristallstrukturanalyse zeigt Abbildung 2.<sup>8)</sup>

Die im Molekül vorhandene Alkyl-Funktion dient als chemischer Anker; sie kann mit Partnern konjugiert werden. Damit kann der Zucker nun auf einer Glaschip-Oberfläche aufgebracht werden

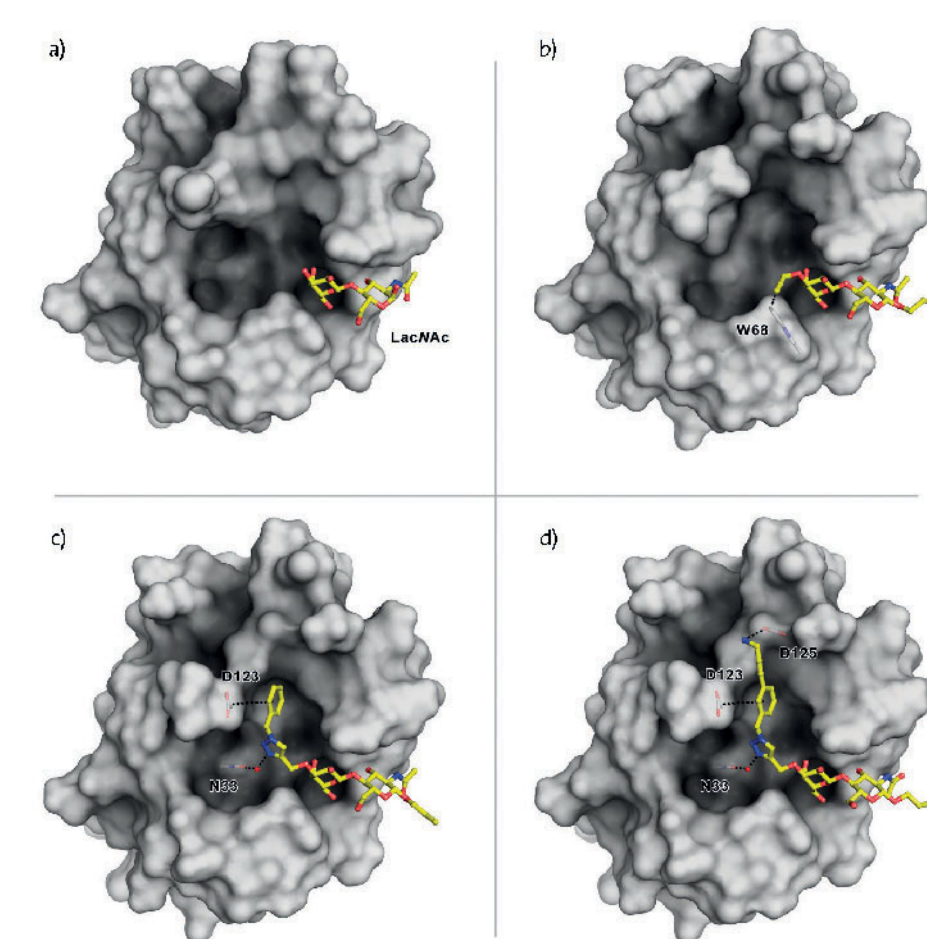


Abb. 2. Komplex von Galektin-1 mit synthetischen N-Acetylglucosamin-basierten Liganden. Systematische Erweiterung des Zuckers über mehrere Stufen von a) PDB ID: 4Q26, Auflösung: 1,40 Å, über b) PDB ID: 4Q27, Auflösung: 1,27 Å, c) PDB ID: 4Q1P, Auflösung: 1,42 Å nach d) PDB ID: 5MWX, Auflösung: 1,29 Å.

und als diagnostisches Werkzeug dienen.

Eine weitere denkbare Anwendung ist die Verwendung des Saccharids als Wirkstofftransporter. Dazu wird ein Wirkstoff an die Alkenfunktion des Zuckers gebunden und über eine Kopplung an Galektin-1 direkt an die Tumorzelle gebracht.

Mit den ersten Erfolgen aus Forschung und Biotechunternehmen eröffnen Galektin-Inhibitoren eine hervorragende Kombination aus früher Diagnostik und Therapie von Krebs.

**Julian Bechold** ist Doktorand in der Arbeitsgruppe von Jürgen Seibel. **Clemens Grimm** ist Projektleiter am Institut für Biochemie der Universität Würzburg. **Jürgen Seibel** ist Professor im Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg. [juergen.seibel@uni-wuerzburg.de](mailto:juergen.seibel@uni-wuerzburg.de)

### Literatur

- 1) The Lancet 2016, 388, 1459–1544.
- 2) S. H. Barondes, D. N. Cooper, M. A. Gitt, H. Leffler, J. Biol. Chem. 1994, 269, 20807–20810.
- 3) R. Bhat, B. Belardi, H. Mori, P. Kuo, A. Tam, W. C. Hines, Q.-T. Le, C. R. Bertozzi, M. J. Bissell, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2016, 113, E4820–E4827.
- 4) a) J. Cousin, M. Cloninger, Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 1566; b) P. Storti, V. Marchica, I. Airoidi, et al., Leukemia 2016, 30, 2351; c) M. Labrie, L. O. F. De Araujo, L. Communal, A.-M. Mes-Masson, Y. St-Pierre, Sci. Rep. 2017, 7, 13244.
- 5) SciBX 7 (34), doi: 10.1038/scibx.2014.1018
- 6) <http://glecto.com/news/>
- 7) S. Saussez, D. Glinoe, G. Chantrain, F. Pattou, B. Carnaille, S. André, H.-J. Gabius, G. Laurent, Thyroid 2008, 18, 705–712.
- 8) N. Bertleff-Zieschang, J. Bechold, C. Grimm, M. Reutlinger, P. Schneider, G. Schneider, J. Seibel, ChemBioChem 2017, 18, 1477–1481.