



Ausschreibung Doktorarbeit: Posttranslationale Modifikationen bei Glioblastomzellen

Art des Projektes: Labor-Projekt

Art der Beteiligung: Doktorarbeit

Klinik: Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Neurochirurgie, Präsenz sinnvoll

Thema des Projektes: Untersuchung der Effekte der Glykierung und Glykosylierung bei Glioblastomzellen über Zelllinien und Primärkultur

Kurze Beschreibung des Projektes:

Glioblastome sind gekennzeichnet durch eine rasche Proliferation sowie ein invasives Wachstum, welches die Erkrankung unheilbar macht. Um einer Immunantwort zu entkommen, werden durch den Tumor verschiedene Mechanismen des Immunsystems moduliert („Immune Escape“).

Zur Energiegewinnung nutzen Glioblastome wie die meisten Tumoren die aerobe Glykolyse. Dieses Phänomen wird auch Warburg-Effekt genannt und gilt als einer der „Hallmarks of Cancer“. Da zur Energiegewinnung bei der aeroben Glykolyse weniger Adenosintriphosphat (ATP) als bei der oxidativen Phosphorylierung gesunder Zellen generiert wird, muss die aerobe Glykolyse vermehrt ablaufen. Als Nebenprodukt bei der Glykolyse entsteht durch nicht-enzymatische Eliminierung der Phosphatgruppe des Glycerinaldehyd-3-phosphats Methylglyoxal (MGO). MGO ist im Vergleich zur Glukose 20.000-fach reaktiver und reagiert mit Aminosäuren von Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren. Dieser nicht-enzymatische Prozess wird als Glykierung bezeichnet und wird insbesondere durch erhöhte Blutglukosewerte, wie sie auch beim Diabetes mellitus vorkommen, verstärkt. Im Verlauf entstehen über verschiedene Zwischenprodukte die Advanced Glycation Endproducts (AGEs), deren Akkumulation zu Zell- und Gewebeschäden führen kann. Neben strukturellen Veränderungen verursacht dieser Prozess zusätzlich zelluläre Effekte durch die Interaktion mit AGE-spezifischen Rezeptoren, wie z.B. dem Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE), dessen Aktivierung zu oxidativem Stress und Inflammation führen kann.

Die Akkumulation von AGEs und Aktivierung von RAGE treten ebenfalls beim physiologischen Prozess des Alterns und damit assoziierten Erkrankungen wie Atherosklerose, Neurodegeneration, Arthritis auf. Allerdings konnte gezeigt werden, dass Glykierung auch bei der Tumorgenese eine Rolle spielt.

Eine weitere posttranslationale Modifikation, welche die Tumorgenese sowie deren Progression beeinflusst, ist die Glykosylierung. Diese enzymatische Verknüpfung von Kohlenhydraten an Proteine und Lipide, die überwiegend im endoplasmatischen Retikulum und anschließend im Golgi-Apparat abläuft, ist eine der häufigsten posttranslationalen Modifikationen und betrifft etwa die Hälfte aller Proteine. Bei der Glykosylierung wird zwischen O- und N- Glykosylierung unterschieden, je nachdem ob die Bindung über ein Serin- oder Threoninrest bzw. über einen Asparaginrest des Proteins erfolgt. Ein Hauptvertreter dieser Enzyme sind die Sialyltransferasen.

Bisher existieren wenige Studien zu posttranslationalen Modifikationen wie Glykierung und Glykosylierung im Glioblastom. Jedoch konnte bereits gezeigt werden, dass durch Anheftung von negativ geladenen Sialinsäuren, eine besondere Form der Glykosylierung, die Zelladhäsion bei Glioblastomzellen herabgesetzt und die Invasivität gefördert wird. Somit ist die Polysialierung als negativer prognostischer Marker anzusehen. Ebenso wurde in einer anderen Studie nachgewiesen, dass Glioblastomzellen auf ihrer Zelloberfläche verstärkt O-Glykosylierung aufweisen, wodurch die Erkennung durch Zellen des Immunsystems moduliert wird. Die Glioblastomzellen sind dadurch in der Lage einer Immunantwort zu umgehen. Zusätzlich beeinflusst die Glykosylierung die Proteinfaltung, den intrazellulären Transport und Zell-Zell-Interaktionen.

In den Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppen wurde gezeigt, dass verstärkte Glykierung bei anderen Tumoren des Nervensystems, wie Meningeomen oder Neuroblastomen, zu einem aggressiveren Verhalten der Zellen führt. Bei benignen Meningeomzellen (WHO Grad I) kam es durch Glykierung mit MGO zu einer Steigerung der Invasivität und Veränderung des Expressionsverhaltens von E- und N-Cadherin, welches ebenfalls bei der epithelial-mesenchymalen Transition beobachtet wurde. Im



Gegensatz dazu kam es bei malignen Meningeomzellen (WHO Grad III) zu einer Reduktion des invasiven Verhaltens. Weiterhin wurden zellspezifische Veränderungen bezüglich der Expression verschiedener Sialyltransferasen nachgewiesen. Ähnliche Ergebnisse fanden sich nach Glykierung von Neuroblastomzellen. Hier kam es durch Behandlung der Zellen mit MGO zu einer vermehrten Expression von Polysialinsäuren, welche mit einer schlechteren Prognose korrelieren. Weiterhin kam es zu einer Steigerung von Migration und Invasion der Zellen verbunden mit einer Reduktion der Adhäsion durch Glykierung.

Die gesteigerte Glykierung beeinflusst ebenfalls das Immunsystem. In unseren Vorarbeiten zeigte sich bei natürlichen Killerzellen nach Glykierung eine verminderte Fähigkeit Tumorzellen abzutöten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl Glykierung als auch Glykosylierung einen Einfluss auf das Verhalten, wie z.B. Migration und Invasion, diverser Tumore haben und dabei Änderungen der Proteinexpression beobachtet werden können. Bei Glioblastomen gibt es diesbezüglich kaum Daten.

Ziel dieser Promotionsarbeit soll daher die Untersuchung der posttranslationalen Modifikationen bei den verschiedenen Subtypen der Glioblastom-Zellen sein. Weiterhin sollen die durch Glykierung sowie Glykosylierung hervorgerufenen Veränderungen hinsichtlich Proteinexpression sowie tumorbiologischem Verhalten (Adhäsion, Migration, Invasion) erforscht werden.

Voraussetzungen: Interesse am Thema, keine speziellen Voraussetzungen

Bearbeitungszeitraum: Ca. 1 Jahr (abhängig von verfügbarem Zeitfenster)

Start: Ab 05/23 möglich

Zeitaufwand / Woche:

Variabel, sinnvoll sind zusammenhängende Blöcke zur Durchführung der Experimente im Labor, ggf. Pausierung, Bewerbung für Hapkom-Stipendium möglich

Betreuer/ Projektleiter mit Kontaktdaten:

Dr. med. Maximilian Scheer

Dr. rer. nat. Sandra Leisz

Klinik für Neurochirurgie

Universitätsklinikum Halle

Ernst-Grube-Straße 40

06120 Halle

0345 557 1656

Maximilian.scheer@uk-halle.de

Einführende Literatur:

DOI: [10.3390/cells10123298](https://doi.org/10.3390/cells10123298)

DOI: [10.1515/hsz-2020-0376](https://doi.org/10.1515/hsz-2020-0376)

DOI: [10.3390/cells9040868](https://doi.org/10.3390/cells9040868)