

Role of gangliosides in prostate pathology

Rolul gangliozidelor în patologia prostatică

Ilinca Nicolae¹, Corina-Daniela Ene², Simona Roxana Georgescu¹

¹Departamentul Dermatologie,
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș”, București, România
²Spitalul Clinic de Nefrologie „Dr. Carol Davila”, București, România

ABSTRACT

Molecular pathology of benign prostatic hyperplasia is multifactorial and involves endocrine, biochemical, immunological interactions. The mechanisms involved in the onset and progression of benign prostatic hyperplasia are: infections, 50 years of age, hormones and neurotransmitters imbalances, inflammation, oxidative stress. The potential role of glycosylation in the pathogenesis of prostate disease has been neglected. In this study we documented the profile of gangliosides in normal and pathological prostatic tissues together with the pathologic changes seen in the level of extracellular gangliosides in patients with prostate pathology. Analysis of the data in the literature suggests that gangliosides may represent immunologic markers useful in the differential diagnosis between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia.

Keywords: benign prostatic hyperplasia, prostatic cancer, infections, gangliosides, anti-gangliosides antibodies, differential diagnosis

REZUMAT

Patologia moleculară a hiperplaziei benigne de prostată este multifactorială și presupune interacțiuni de ordin endocrin, biochimic, imunologic. Mecanismele implicate în declanșarea și progresia hiperplaziei benigne de prostată sunt reprezentate de: infecții, vârstă peste 50 de ani, dezechilibre în sinteza hormonilor și neurotransmițătorilor, inflamația, stresul oxidativ. Rolul potențial al glicozilării în patogeneza afecțiunilor prostatice a fost neglijat.

În această lucrare s-a documentat profilul gangliozidelor în țesuturi prostatice normale și patologice și modificările înregistrate în nivelul gangliozidelor extracelulare la pacienții cu patologie prostatică. Analiza datelor din literatură sugerează că gangliozidele ar putea reprezenta markeri imunologici utili în diagnosticul diferențial între cancerul prostatic și hiperplazia benignă de prostată.

Cuvinte cheie: hiperplazia benignă de prostată, cancer prostatic, infecții, gangliozide, anticorpi antigangliozidici, diagnostic diferențial

INTRODUCERE

Hipertrofia benignă de prostată reprezintă o patologie actuală la bărbații în vârstă, care afectează calitatea vieții prin consecințele extrem de supărătoare pe care obstrucția sau iritarea tractului urinar inferior le au asupra pacientului. Un rol prioritar în managementul pacienților cu

afecțiuni prostatice este reprezentat de evaluarea și tratarea cu atenție a infecțiilor tractului urinar. Datorită necesității de a stabili cu certitudine și din timp diagnosticul diferențial între cancerul prostatic și hiperplazia benignă de prostată, noile direcții de cercetare se constituie în stabilirea unor markeri de precizare diagnostică a patologiei prostatice, precum și în detectarea

Corresponding author:

Ilinca Nicolae

E-mail: drnicolaei@yahoo.ro

Article History:

Received: 16 February 2016

Accepted: 26 February 2016

unor markeri care pot indică eficacitatea terapeutică.

O serie de constatări au sugerat că prostata se comportă ca o unitate neuroendocrină, fiind afectată de dezechilibrul hormonal. Se cunoaște, de asemenea, că hormonii sexuali steroizi influențează metabolismul ganglioizidelor celulare. În dezvoltarea hiperplaziei benigne de prostată există numeroase mecanisme implicate, precum neurotransmițători, hormoni, sistem imun, infecții, inflamație, status redox. Rolul glicozilării în patogeneza acestei afecțiuni a fost neglijat însă. Pornind de la aceste constatări, obiectivul prezentei lucrări este acela de a evalua rolul potențial al ganglioizidelor în fiziopatologia prostatei. S-a documentat profilul ganglioizidelor în țesuturi prostatice normale și patologice și modificările înregistrate în nivelul ganglioizidelor extracelulare la pacienții cu patologie prostatică.

NOMENCLATURA GANGLIOZIDELOR

Ganglioizidele sunt oligoglicozilceramide care conțin unul sau mai multe resturi de acid sialic. Numeroase studii au dovedit intervenția ganglioizidelor în reglarea creșterii și diferențierii celulare, în angiogeneză și apoptoză, în imunitate, în modularea receptorilor factorilor de creștere și în semnalizare. Pentru simbolizarea ganglioizidelor s-a adoptat clasificarea Svennerholm. Litera G definește ganglioizidul. Literele M, D, T, Q simbolizează numărul acizilor sialici din moleculă. Cifrele 1, 2, 3, 4 definesc natura părții glucidice. Inițialele a, b, c indică locul de fixare a celei de-a doua molecule de acid sialic.

Biosinteza ganglioizidelor are loc prin adiția treptată la ceramid a oligozaharidelor, cu ajutorul unui aparat enzimatic complex (1-6).

GM1 = Gal-3GalNAc-4(Neu5Ac-3)Gal-4GlcCer;

GM2 = GalNAc-4(Neu5Ac-3)Gal-4GlcCer;

GM3 = Neu5Ac-3Gal-4GlcCer;

GD1a = Neu5Ac-3Gal-3GalNAc-4(Neu5Ac-3)Gal-4GlcCer;

GD1b = Gal-3GalNAc-4(Neu5Ac-8Neu5Ac-3)Gal-4GlcCer;

GD2 = GalNAc-4(Neu5Ac-8Neu5Ac-3)

Gal-4GlcCer;

GD3 = Neu5Ac-8Neu5Ac-3Gal-4GlcCer;

GT1b = Neu5Ac-3Gal-3GalNAc-4

(Neu5Ac-8Neu5Ac-3)Gal-4GlcCer;

GQ1b = Neu5Ac-8Neu5Ac-3Gal-3GalNAc-4

(Neu5Ac-8Neu5Ac-3)Gal-4GlcCer;

O-acetyl-GD3 = Acetyl-O-Neu5Ac-8Neu5Ac-3Gal-4Glc1Cer

Glc: glucose; Gal: galactose; GalNAc: N-acetyl-galactosamine.

PROFILUL GANGLIOZIDELOR ÎN ȚESUTURI PROSTATICE

Importanța posibilă a ganglioizidelor în patologia prostatică a fost investigată atât pe modele animale, cât și umane (5,6,9).

Compararea profilului ganglioizidic în celule epiteliale prostatice normale, celule prostatice neoplazice androgen-insensitive (PC-3, DU145), celule neoplazice androgen-sensitive (LNCaP) a dovedit următoarele: celulele epiteliale prostatice maligne exprimă GM1b, GM2, GD2, GD1a, GM3. Speciile GM1a, GD1b, GT1b nu au fost detectate în aceste țesuturi. GM1b și GD1a au fost mai abundente în linii celulare AR negative decât în AR pozitive. Celulele HH870 și PC3 prezintă componente ganglioizidice unice, anume O-acetil GD2 și două specii ganglioizidice alpha 2,3 – sialidase rezistente, alkali-susceptibile, GMR17-reactive (specific pentru GM1b, GD1a, GT1b) (5,6). În omogenate tisulare provenite din celule epiteliale prostatice normale (PrEC), celule neoplazice androgen-insensitive (PC-3, DU145) și androgen-sensitive (LNCaP-FGC, LNCaP-FGC-10 s-au evidențiat GM3, GM2, GD3, GD2 și GD1a. În țesuturi prostatice umane benigne și maligne a fost identificat gangliosidul disialozil globopentaozilceramid (DSGb5) cu ajutorul anticorpilor monoclonali 5F3. Structura antigenică a ganglioizidelor ar putea diferenția țesuturile prostatice benign și malign (2,3,5,6).

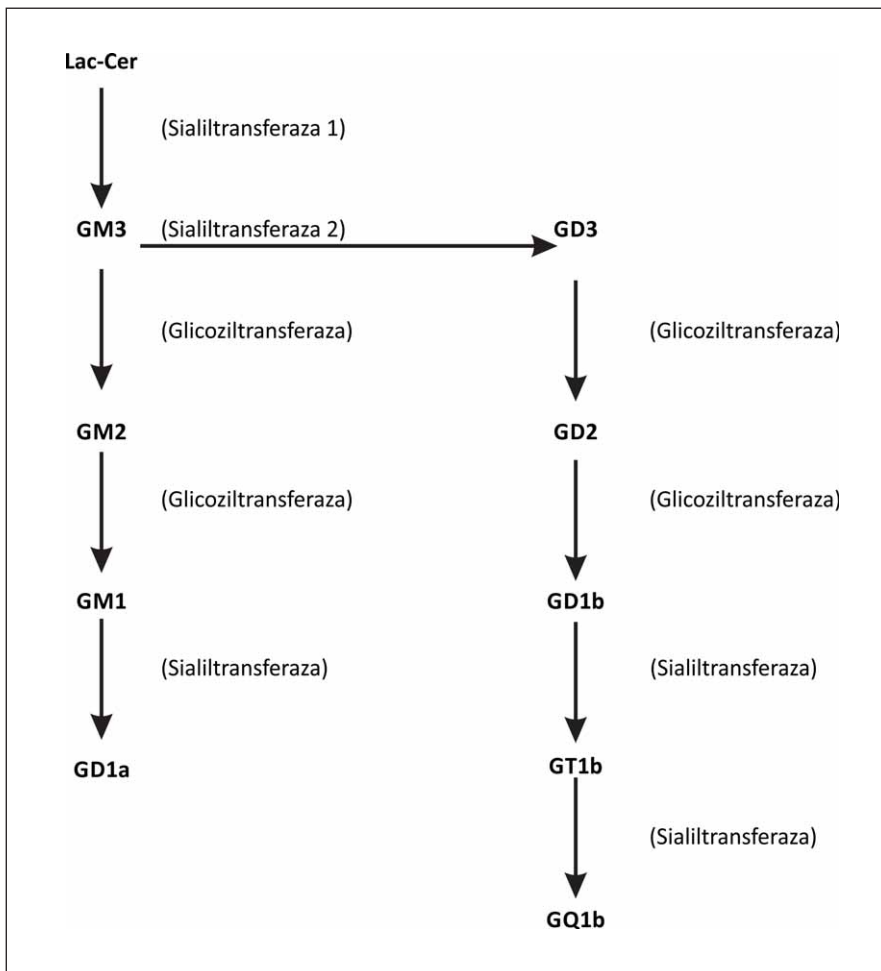


FIGURA 1. Principalele căi biosintetice și degradative ale ganglioizidelor în țesuturi prostatice

O serie de studii a evaluat rolul ganglioizidelor în creșterea celulelor prostatice. Adăugarea exogenă a GD3 în mediul de cultură al celulelor prostatice maligne (PC-3) și celulelor epiteliale prostatice normale (RWPE-1) a dovedit o reducere cu 30% a proliferării celulelor maligne față de control. Această capacitate a ganglioizidelor exogene de a inhiba propagarea cancerului prostatic ar putea reprezenta un beneficiu terapeutic în această patologie (5,6).

Sinteza datelor din literatură (5,6,9) a permis elaborarea unei scheme privind spectrul ganglioizidelor posibil sintetizate la nivel prostatic (Fig. 1). Un aparat enzimatic complex asigură interconversia ganglioizidelor la nivel celular. Dintre aceste enzime enumerăm: sialiltransferaze, glicoziltransferaze, sialil-O acetil transferaze, sialidaze, glicozidaze, sialil-O-acetil esteraze (1-4, 7-9).

SEMNIFICAȚIA GANGLIOZIDELOR CIRCULANTE ÎN PATOLOGIA PROSTATICĂ

Este puțin cunoscută relația între modificările cantitative ale ganglioizidelor extracelulare, proveniența lor și progresia bolii prostatice. Ganglioizidele circulante pot fi elaborate de către celulele alterate, de către celulele immune și inflamatorii (2,3,7,8).

Acidul sialic, un component esențial din lanțurile oligozaharidice ale glicolipidelor și glicoproteinelor joacă un rol important în procesele celulare. Eliberarea acidului sialic în spațiile intercelulare ca urmare a remodelării membranelor celulare afectează permeabilitatea endoteliului vascular. Modificarea acidului sialic în circulația sistemică indică deteriorarea excesivă a celulelor vasculare. Leziunile tisulare cauzate de complicațiile vasculare stimulează activarea

macrofagelor și celulelor endoteliale, secreția de citokine. Aceste citokine induc un răspuns de fază acută și creșterea nivelului de acid sialic din circulația sistemică). (1-4,7-8)

În ultimele două decenii s-au acumulat dovezi convingătoare care au arătat că ganglioizidele, ceramidele și sfingozina joacă un rol esențial în patologia celulară. Sfingolipidele intervin în modularea apoptozei celulelor beta, a rezistenței la insulină, a expresiei genei insulinei. Ceramidele induc apoptoza prin diferite mecanisme: activarea căii apoptotice extrinseci, creșterea eliberării citocromului c, generarea de radicali liberi, inducerea stresului în reticulul endoplasmatic, inhibarea căii de semnalizare Akt. Ceramidele reglează rezistența la insulină prin semnalizarea receptorilor pentru insulină, Akt și GLUT-4. De asemenea, ceramidele influențează sinteza insulinei prin reglarea expresiei genice (4). Rolul ceramidelor în apoptoza celulelor a fost abordat în numeroase studii.

Astfel, s-a identificat o creștere a expresiei serin palmitoil transferazei în epiteliul tubular renal și celulele endoteliale microvasculare, sediu preferențial pentru apoptoză.

De asemenea, s-a observat o reducere a apoptozei în celulele epiteliale tubulare prin utilizarea unor inhibitori specifici pentru ceramid sintetaza și pentru serin palmitoil transferază (1-4).

Nivelul seric al acidului sialic ganglioizidic ar putea deveni un indicator util în evaluarea pacienților cu hiperplazie benignă de prostată. Modificarea acidului sialic ganglioizidic la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată ar putea fi consecința unui proces de remodelare a membranelor plasmatic.

Date biochimice și microscopice au arătat că ganglioizidele, asociate cu proteine specifice de membrană și cu colesterol, formează microdomenii lipidice în biomembrane și, astfel, răspund unor adaptări metabolice în celulele afectate (3,4,7,8). Fenotipul ganglioizidic din celule este perturbat și de nivelul glicozilării. Produsele finale de glicozilare avansată influențează prolifera-

rarea celulelor prin modularea nivelului de ganglioizide. Ganglioizidele sunt mediatori ai efectului negativ exercitat de produșii finali de glicozilare avansată asupra țesuturilor prin acțiunea exercitată asupra sistemelor enzimatic implicate în interconversia ganglioizidelor. Aceste complexe lipoproteice membranare alterate afectează funcția receptorilor celulari de suprafață și a proteinelor semnal care interacționează cu receptorii, perturbă recepția și transducția semnalelor din mediul exterior și activarea evenimentelor din citoplasmă, influențează apoptoza și inițiază un răspuns imun caracteristic (1-4, 7-9). Pentru a descifra mecanismele exacte prin care ganglioizidele ar putea contribui la etiologia și patogeniza afecțiunilor prostatice, ar trebui să se determine spectrul ganglioizidelor posibil sintetizate la nivel prostatic și mecanismele prin care se face interconversia acestora.

ANTICORPI ANTIGANGLIOZIDICI ÎN HIPERPLAZIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ

Exprimarea aberantă a ganglioizidelor pe suprafața celulelor prostatice ar putea induce un răspuns imun endogen. Elaborarea unui răspuns imun umoral față de ganglioizide specifice ar putea reprezenta un instrument imunologic important pentru diagnosticul unei afecțiuni prostatice și/sau un eveniment crucial în imunitatea protectoare a gazdei față de un stimul (1,2,9,10). Caracterizarea glicosfingolipidelor și a anticorpilor corespunzători în afecțiunile prostatice este limitată. Compararea profilului anticorpilor antiganglioizidici elaborați endogen la control, la pacienți cu hiperplazie benignă de prostată, pacienți cu cancer prostatic în fază incipientă și pacienți cu cancer prostatic cu metastaze, a evidențiat modificări calitative și cantitative ale anticorpilor IgM(9).

S-a analizat profilul anticorpilor direcționați față de opt ganglioizide: GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1b. Rezultatele acestui studiu au dovedit creșterea titrului anti-GD1a tip IgM și reducerea titrului anti-GD3 tip IgM la

pacienții cu cancer prostatic incipient față de pacienții cu cancer prostatic cu metastaze, față de bolnavii cu hiperplazie benignă de prostată, față de control (9).

Aceste constatări sugerează că în cancerul prostatic se poate declanșa un răspuns imun endogen antigangliozide. Titrul IgM variază în funcție de stadiul de dezvoltare al cancerului prostatic. În consecință, sunt necesare studii multicentrice, pentru ca anticorpii antigangliozidici să fie validați ca markeri imunologici pentru detectarea timpurie a cancerului prostatic. Explicația acestui fenomen se bazează pe următoarele ipoteze (9). În primul rând, sinteza ceramidelor mediază apoptoza, iar celulele tumorale evită apoptoza prin glicozilarea ceramidelor și stocarea produșilor glicozilați ca sialolactozilceramide sau gangliozide în citoplasmă sau pe stratul exterior al membranelor celulare. În al doilea rând, profilul calitativ al gangliozidelor diferă între celulele epiteliale prostatice normale, celulele epiteliale provenite din hiperplazia benignă de prostată și celulele epiteliale prostatice maligne. În plus, proliferarea celulară este asociată cu necroza, ceea ce amplifică eliberarea gangliozidelor în mediul extracelular. În al patrulea rând, gangliozidele exercită efecte imunopresoare și induc modificări ale funcțiilor imune.

Ca urmare, gangliozidele pot fi recunoscute ca semnale de pericol de către sistemul imun al gazdei. De aici se poate trage concluzia că sinteza anticorpilor IgM față de gangliozide ar putea funcționa ca un mecanism de eliminare a acestor semnale periculoase și ar putea restabili competența imună a gazdei. Aceste date susțin rolul anticorpilor antigangliozidici ca markeri biologici utili în diferențierea între hiperplazia benignă de prostată și cancerul prostatic.

IMPACTUL INFECȚIILOR ASUPRA GANGLIOZIDELOR

Cauzele probabile ale dezechilibrelor cronice imune în hiperplazia benignă de prostată pot fi

reprezentate de infecții, răspuns autoimun, reflux urinar, prezența corpora amilacea. Se apreciază că o etiologie infecțioasă poate fi o cauză a răspunsului imun eronat orientat la nivel prostatic (1,3,5,9,10). Apariția microorganismelor este extrem de heterogenă la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată, iar prezența virusurilor a fost observată mai degrabă în patologia canceroasă prostatică.

O abordare nouă în cercetare ar putea fi reprezentată de identificarea anticorpilor antigangliozidici îndreptați împotriva gangliozidelor aflate în structura microorganismelor. Au fost bine documentați anticorpii antigangliozidici elaborați în infecții cu *Campylobacter jejuni*, Citomegalovirus, virusul Epstein-Barr, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, virusul Herpes simplex, virusul encefalitei, virusul hepatitic B, virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul rubeolei, *Legionella*.

Anticorpii antigangliozidici au valoare patognomonică pentru neuropatii (1,10). Explicația acestui fenomen este dată de capacitatea anticorpilor îndreptați împotriva gangliozidelor aflate în structura microorganismelor de a determina reacții încruciate cu gangliozidele din structura mielinei și a fibrelor nervoase, inducând procese inflamatorii cu demielinizări consecutive. Acești anticorpi joacă un rol crucial în sindromul Guillain-Barre, Miller-Fischer, neuropatia motorie multifocală, polineuropatia inflamatorie demielinizantă cronică, neuropatia ataxică cronică, neuropatia senzorială ataxică acută, neuropatia axonală motorie acută, neuropatia demielinizantă din paraproteinemia IgM. De notat că neuropatiile inflamatorii apar cel mai adesea în urma infecțiilor recurente (1). O atenție particulară trebuie acordată alterărilor moleculare în metabolismul gangliozidelor în patologia prostatică asociată cu infecții de tract urinar. Această abordare ar avea ca obiectiv esențial restabilirea competenței imune a gazdei.

CONCLUZII

Hiperplazia benignă de prostată este o patologie frecventă care afectează calitatea vieții la bărbații în vârstă. Industria farmaceutică și cercetătorii au prezentat un interes permanent

pentru găsirea unor noi metode de diagnostic și tratament cât mai puțin invazive și cât mai eficiente. În acest context, ganglioizidele ar putea reprezenta markeri imunologici utili în diagnosticul diferențial între cancerul prostatic și hiperplazia benignă de prostată.

BIBLIOGRAFIE

1. **Nicolae (Ene) C.D.** Rolul unor factori moleculari în aprecierea răspunsului terapeutic la pacienții cu melanom malign cutanat, PhD thesis. Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest 2014.
2. **Nicolae I.** Metabolismul lipidelor în melanom malign. PhD thesis. University of Bucharest 1998
3. **Ene C.D., Nicolae I.** Gangliosides and Antigangliosides in Malignant Melanoma in "Melanoma – Current Clinical Management and Future Therapeutics", book edited by Mandi Murph, ISBN 978-953-51-2036-0, Published: 2015.
4. **Ene C.D., Penescu M., Anghel A., Neagu M., Budu V., Nicolae.** Monitoring Diabetic Nephropathy by Circulating Gangliosides. *J Immunoassay Immunochem.* 2016; 37(1):68-79.
5. **Shimada S., Ito A., Kawasaki Y.** Ganglioside disialosyl globopentaosylceramide is an independent predictor of PSA recurrence-free survival following radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostate Dis.* 2014; 17(2):199-205.
6. **Ravindranath M.H., Muthugounder S., Presser N.** Gangliosides of organ-confined versus metastatic androgen-receptor-negative prostate cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 324(1):154-65.
7. **Nicolae I., Nicolae C.D., Coman O.A., Stefanescu M., Coman L., Ardeleanu C.** Serum total ganglioside level: clinical prognostic implication. *Rom J MorpholEmbryol.* 2011; 52(4) 1277-1281.
8. **Nicolae I., Caragheorgheopol A., Schipor S., Nicolae C., Paun D., Coman O., Benea V.** Gangliosides and sex hormones in human melanoma. *Acta Endo.* 2011; 7(3) 337-344.
9. **Ravindranath M.H., Muthugounder S., Presser N.** Endogenous immune response to ganglioside in patients with confined prostate cancer. *Int.J.Cancer* 2015; 116(3):368-77.
10. **Nicolae I., Ene C.D., Ceausu E.** Investigation on antigangliosides antibodies in asymptomatic HIV patients. *BMC Infection Diseases,* 2014, 14(suppl4), S4, P25.