

Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Wiesław Kawiak

JOANNA IŁŻECKA

*Znaczenie kwasu sialowego w diagnostyce ze szczególnym
uwzględnieniem chorób układu nerwowego*

Value of Measurement of Plasma Sialic Acid in Human Pathology with
Special Regard to Neurological Diseases

Kwasy sialowe są szeroko rozpowszechnionymi w przyrodzie składnikami cukrowymi oligo- i polisacharydów oraz heteropolimerów — glikoproteidów i glikolipidów. Stanowią grupę acylowych pochodnych nieznanego w stanie wolnym kwasu neuraminowego. Najbardziej rozpowszechnionym i poznanym kwasem sialowym jest kwas N-acetyloneuraminowy (2, 9, 15, 19).

Kwas sialowy zajmuje w związkach pozycję końcową, łącząc się wiązaniem alfa-ketozydowym z galaktozą, N-acetylogalaktozaminą lub cząsteczką drugiego kwasu sialowego. Alfa-ketozydowe wiązanie kwasu sialowego rozkładane jest przez specyficzny enzym, zwany neuraminidazą lub sialidazą (2, 15).

Prawie cała ilość kwasów sialowych surowicy związana jest z białkami, w największym stopniu z białkami ostrej fazy (2, 13, 16, 19). Niewielkie ilości kwasu sialowego zawierają przeciwciała, hormony, enzymy, substancje grupowe krwi, białka transportujące hormony (2).

Kwas sialowy, stanowiąc charakterystyczną składową związków o różnej strukturze i pochodzeniu, nadaje im określone własności chemiczne, immunologiczne i fizjologiczne (15).

Kwasy sialowe posiadają ujemny ładunek, biorąc udział w wiązaniu i transporcie cząsteczek o ładunku dodatnim, regulując proces agregacji i dezagregacji, utrzymują prawidłową strukturę błon komórkowych, aktywność enzymatyczną i odporność glikoproteidów na działanie proteaz. Biorą także udział w determinacji antygenów, są składnikiem receptorów dla hormonów peptydowych, wirusów, toksyn. Kwasy sialowe zapobiegają rozpowszechnianiu receptorów przez ligandy i rozpowszechnianiu miejsc antygenowych przez elementy układu immunologicznego (15).

Zmiany poziomu kwasu sialowego w surowicy krwi mogą być spowodowane swoistymi enzymopatiami modyfikującymi metabolizm glikoproteidów i glikolipidów,

uszkodzeniem wątroby, w której zachodzi synteza tych związków, schorzeniami z dużą utratą białek surowicy. Działanie ogólnych lub miejscowych czynników powodujących destrukcję lub reorganizujących tkanki również wpływa na zmiany poziomu kwasu sialowego we krwi. Głównymi czynnikami są między innymi zaburzenia procesów odpornościowych zarówno humoralnych, jak i komórkowych (2, 15).

Wiadomo, że w surowicy krwi ludzkiej N-glikozylowane białka są czynnikami ostrej fazy. Glikoproteiny ostrej fazy mają strukturę dwu, trzy lub czteroantennarych kompleksów. W trakcie reakcji ostrej fazy stężenie wielu glikoprotein surowicy wzrasta w odniesieniu do liczby anten oraz zawartości kwasu sialowego (7).

Zmiany glikozylacji białek ostrej fazy obserwowane w surowicach chorych są wynikiem zmian zachodzących na poziomie biosyntetycznym w hepatocytach. Proces ten regulowany jest przez cytokiny. Badania Hansena oraz Mackiewicza wykazały, że wzrostowi stężeń białek ostrej fazy w surowicy mogą towarzyszyć różne typy zmian ich glikozylacji (10).

Wywołane reakcją ostrej fazy zmiany ilościowe kwasu sialowego w surowicy krwi, związane ze wzmożoną glikozylacją białek ostrej fazy oraz zwiększonym uwalnianiem kwasu sialowego z różnych związków, mogą być wykorzystywane w praktyce klinicznej. Do celów klinicznych wprowadzili testy sialowe Hess i Coburn, podkreślając ich rolę w ocenie intensywności i dynamiki procesu chorobowego (7).

Wzrost poziomu kwasu sialowego (N-acetyloneuraminowego) we krwi obserwowano w chorobach nowotworowych (1, 7, 13, 16), w chorobach zapalnych (13, 14), w chorobie wieńcowej i zawale mięśnia sercowego (8, 9, 12), po urazie czaszki ze stłuczeniem mózgu oraz w stwardnieniu rozsianym (11, 18).

Niedobór kwasu sialowego i N-acetylogalaktozaminy w glikoproteidach osocza może wywoływać zespół choroby cechujący się zaburzeniami neurologicznymi, hepatomegalią, anomaliami rozwojowymi tkanki podskórnej oraz kośćca (4). Natomiast wrodzony niedobór kwasu sialowego, galaktozy i N-acetyloglukozaminy w transferynie powoduje opisany przez Stiblera zespół charakteryzujący się uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, wątroby, siatkówki, narządów rozrodczych, kości i tkanki tłuszczowej (17). Niski poziom kwasu sialowego we krwi występuje w anemii złośliwej, w hemochromatozie, w chorobie Wilsona (2).

Badania poziomu kwasu sialowego w udarze mózgowym wykazały zwiększenie się poziomu tego kwasu w ciągu tygodnia od zachorowania,

szczególnie we krwi pacjentów z krwotokiem mózgowym. Wykazano wyraźnie mniejsze zwiększenie średniego stężenia kwasu sialowego w krwotoku mózgowym w I dobie choroby w porównaniu z wynikami uzyskanymi w III i VII dobie choroby oraz większą zawartość kwasu sialowego w surowicy chorych z zawałem mózgu w I dobie choroby w porównaniu z zawartością stwierdzoną we krwi chorych z krwotokiem mózgowym (3, 5, 9, 12).

Lindberg i wsp. (9) wykazali podwyższoną zawartość kwasu sialowego we krwi chorych z ostrym naczyniowym uszkodzeniem mózgu oraz z zawałem mięśnia sercowego i stwierdzili pozytywną korelację pomiędzy poziomem kwasu sialowego we krwi a śmiertelnością z powodu tych chorób, podkreślając jednocześnie wartość testu sialowego w diagnostyce procesów chorobowych.

Wiadomo, że kwas sialowy zajmuje pozycję końcową w gangliozydach mózgu. Niedotlenienie powoduje wzrost aktywności neuramini-dazy odszczepiającej kwas sialowy z gangliozydów, przechodzi on następnie przez uszkodzoną barierę krew-mózg do płynu mózgowo-rdzeniowego i surowicy krwi. Według Lindberga (8) podwyższony poziom kwasu sialowego w surowicy krwi w przebiegu udaru mózgowego wynika ze wzrostu stężenia tego związku w białkach osocza. Kawiak i wsp. (5) zmiany w poziomie kwasu sialowego wiążą z uwalnianiem się tego związku z gangliozydów mózgu w wyniku destrukcji tkanki. W ocenie poziomu całkowitego kwasu sialowego we krwi chorych z udarem mózgu istotne są oba opisane mechanizmy. Być może, zwiększanie się poziomu kwasu sialowego całkowitego w surowicy krwi z upływem czasu choroby zależne jest również od dojrzewania ogniskowych zmian patomorfologicznych (3).

Tkankę mózgową charakteryzuje wysoka zawartość gangliozydów, zawierających oprócz kwasu tłuszczowego, sfingozyny i łańcucha oligosacharydowego również od jednej do kilku lub kilkunastu reszt kwasu sialowego (2, 15). Gangliozydy stanowią 6% lipidów substancji szarej oraz 0,6% lipidów substancji białej mózgu. Są zlokalizowane głównie w błonie komórkowej. Szczególnie w dużych ilościach obecne są w błonach synaptycznych. Stanowią około 50% masy komórki nerwowej. Ilość i skład gangliozydów zmienia się wraz z rozwojem ośrodkowego układu nerwowego. Wraz z wiekiem zmniejsza się w mózgu całkowita

ilość gangliozydów, zmienia się ich struktura oraz zawartość kwasu sialowego związanego z lipidami (6).

Funkcja gangliozydów w tkance nerwowej nie została całkowicie poznana. Oprócz udziału w tworzeniu struktur komórek nerwowych biorą one udział w procesach związanych z ich funkcjonowaniem. Odgrywają rolę w procesach rozwoju tkanki nerwowej, w przekaźnictwie synaptycznym, w metabolizmie neuronalnym. Wykazują właściwości specyficznego wiązania serotoniny.

W warunkach patologicznych obserwowano wzrost ilości gangliozydów, połączony ze zmianą ich struktury w neurolipidozie — chorobie Tay—Sachsa, w mukopolisacharydozie — chorobie Pfaundler—Hurlera, a także w leukodystrofiach, w stwardnieniu rozsianym i podoстрыm stwardniającym zapaleniu mózgu (6).

Kwas sialowy związany z lipidami pochodzący z gangliozydów określany jest w piśmiennictwie markerem chorób nowotworowych. Chorobom tym może towarzyszyć wzrost zawartości gangliozydów w surowicy krwi w związku z uwalnianiem ich z błon komórek nowotworowych. Podwyższenie zawartości kwasu sialowego w surowicy krwi spowodowane jest prawdopodobnie wzmożoną aktywnością neuraminidazy w komórkach nowotworowych. Wzrost procesów proliferacyjnych i destrukcyjnych może wzmacniać metabolizm kompleksów węglowodanowo-białkowo-lipidowych, co powoduje zwiększenie zawartości kwasu sialowego (1, 7, 13, 16).

Wzrost poziomu kwasu sialowego związanego z lipidami wykazano we krwi chorych z zawałem mięśnia sercowego, z udarem mózgu, z chorobami o etiologii zapalnej (3, 12, 14).

Wykrycie przez Klenka kwasu sialowego związanego z lipidami w gangliozydach mózgu skłania do zastosowania testów sialowych w badaniach nad schorzeniami centralnego układu nerwowego.

Badanie dynamiki zmian poziomu kwasu sialowego związanego z lipidami we krwi chorych z udarem mózgowym wykazało wyraźny wzrost badanego parametru dopiero od VII doby choroby. Tak długa latencja we wzroście tego kwasu wynika prawdopodobnie z obecności bariery krew-mózg, powodującej wydłużone w czasie uwalnianie do ustroju mediatorów ostrej fazy (3, 12). Największą dynamikę zmian poziomu kwasu sialowego związanego z lipidami obserwowano we krwi

chorych z krwotokiem mózgowym, najmniejszą dynamikę zmian tego parametru — we krwi pacjentów z przemijającym niedokrwieniem mózgu (3).

W piśmiennictwie dotyczącym zachowania się kwasu sialowego w różnych schorzeniach podkreśla się znaczenie oceny aktywności tego związku w różnicowaniu jednostek chorobowych, ocenie stanu klinicznego chorych, ocenie dynamiki choroby, skuteczności leczenia oraz obiektywizacji rokowania.

PIŚMIENICTWO

1. Chondros K. i wsp.: Correlation of total (TSA) and lipid bound sialic acid (LSA) levels with cytology of cyst or body fluids in cancer patients. *Anticancer Res.*, 11, 2103, 1991.
2. Drózd M., Kucharz E.: Kwasy sialowe w płynach ustrojowych i tkankach w warunkach prawidłowych i w stanach patologicznych. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 28, 749, 1974.
3. Iżęcka J.: Zachowanie się niektórych czynników ostrej fazy — kwasu sialowego (N-acetylonuraminowego) całkowitego, kwasu sialowego (N-acetylonuraminowego) związanego z lipidami, haptoglobiny, ceruloplazminy — we krwi chorych z ostrym naczyniowym uszkodzeniem mózgu w najwcześniejszym okresie choroby. Praca doktorska, AM Lublin, 1994.
4. Jaeken J.: A not-previously described hereditary neurological disease with a deficiency of sialic acid, galactose and N-acetylglucosamine of plasma glycoproteins. *Verh. K. Acad. Geneeska, Belg.*, 51, 377, 1989.
5. Kawiak W., Dudkowska A.: Zawartość kwasu neuraminowego w surowicy krwi chorych z naczyniowym uszkodzeniem mózgu. *Neur. Neurochir. Pol.*, 1975, 3, 319.
6. Krakun J. i wsp.: Human brain gangliosides in development, aging and disease. *Int. J. Dev. Biol.*, 35, 289, 1991.
7. Kriat M. i wsp.: Variations of plasma sialic acid and N-acetylglucosamine levels in cancer, inflammatory diseases and bone marrow transplantation: a proton NMR spectroscopy study. *Biochimie.*, 73, 99, 1991.
8. Lindberg G. i wsp.: Sialic acid in serum as a risk indicator of possibly fatal cardiovascular disease. *Lakartiningen.*, 88, 4426, 1991.
9. Lindberg G. i wsp.: Serum sialic acid concentration predicts both coronary heart disease and stroke mortality: Multivariate analysis including 54, 385 men and women during 20.5 Years Follow-up. *Inter. J. Epidemiol.*, 21, 253, 1992.
10. Mackiewicz A. i wsp.: Monokines regulate glycosilation of acute-phase proteins. *J. Exp. Med.*, 166, 253, 1987.

11. Nowicka-Tarach B.: Zachowanie się kwasu N-acetylneuraminowego w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych na stwardnienie rozsiane leczonych dexamethasonem, dexamethasonem i imuranem oraz synacthenem. Praca doktorska, AM Lublin, 1979.
12. Ponikowski P., Sawicki G.: Czynniki ostrej fazy w zawale serca i udarze mózgowym. *Diagn. Lab.*, 1, 34, 1989.
13. Raynes J. G.: Serum concentrations of lipid bound sialic acid and acute phase proteins in patients with cancer and nonmalignant disease. *Biomed. Pharmacother.*, 37, 136, 1983.
14. Sawicki G i wsp.: Krążące kompleksy immunologiczne i czynniki ostrej fazy u pacjentów z chorobami układu krwionośnego i oddechowego o etiologii zapalnej. *Diagn. Lab.*, 6, 241, 1986.
15. Schauer R.: Chemistry, metabolism and biological functions of sialic acids. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 40, 131, 1982.
16. Shamberger R. J.: Serum Sialic Acid in Normals and in Cancer Patients. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 10, 647, 1984.
17. Stibler H., Jaeken J.: Carbohydrate deficient serum transferin in a new systemic hereditary syndrome. *Arch. Dis. Child.*, 65, 107, 1990.
18. Tomaszewska Z.: Badanie nad zachowaniem się kwasu neuraminowego w surowicy krwi ludzkiej po urazach czaszki. Rozprawa doktorska, AM Lublin, 1964.
19. Zeng Fu-Yue: Sialic acid-binding proteins: Characterisation, biological function and application. *Z. Naturforsch.*, 47, 641, 1992.

Otrz.: 1996.03.20

SUMMARY

The purpose of this study was to present the biological role of sialic acid and to investigate the concentration of this parameter in serum of patients with different diseases. The study presented the measurement of plasma sialic acid in patients with nervous system pathology with special regard to cerebral strokes. The investigation of the dynamics of sialic acid in serum of patients may be helpful in diagnosing patients with different pathology.