

Zusammenfassung

Zielsetzung dieser Arbeit war es, die auf dem humanen Zelladhäsionsmolekül CEACAM1 exprimierten Glycane zu charakterisieren und anschließend ihre biologische Funktion näher zu definieren.

Durch Immunoblotting und Lectinaffinitätschromatographie wurden High-Mannose-Epitope, Lactosaminoglycane sowie Lewis^x und sialyl Lewis^x-Epitope auf CEACAM1 aus humanen Granulocyten identifiziert.

Auf intakten neutrophilen Granulocyten und in Western Blot Analysen konnte CEACAM1 als Rezeptor für Mannose-sensitive Typ-1-Fimbrien aus *E. coli* identifiziert werden. In elektronenmikroskopischen Untersuchungen und Aufnahmen in der konfokalen Laser-Scanning Mikroskopie wurde gezeigt, daß Typ-1-Fimbrien durch vitale Granulocyten internalisiert werden. Ferner wurde die Mannose-sensitive Adhäsion von Typ-1-Fimbrien durch monovalente α -Mannoside und trivalente Clustermannoside in konzentrationsabhängiger Weise spezifisch inhibiert. Die synthetischen trivalenten Clustermannoside zeigten eine mehr als tausendfach höhere inhibitorische Potenz als die getesteten monovalenten Glycoside und der Standardinhibitor Methyl- α -D-Mannosid.

Durch Untersuchungen in der konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie konnte durch die Kolokalisation von CEACAM1 mit Typ-1-Fimbrien aus *E. coli* gezeigt werden, daß CEACAM1 ein Rezeptor für Typ-1-Fimbrien ist.

In einem experimentellen Tumormetastasierungsmodell wurde die Expression von CEACAM1 und der α -2,3-Sialyltransferase bzw. Sialyl-Lewis^x-Epitopen in der metastasierenden humanen Colocarcinomzelllinie HT29 und der nichtmetastasierenden Zelllinie HT29mdr und den hiervon abgeleiteten Tumoren in *scid*-Mäusen untersucht. Für CEACAM1 und Sialyl-Lewis^x-Epitope bzw. der α -2,3-Sialyltransferase konnte in immunhistochemischen, molekularbiologischen und proteinchemischen Untersuchungen eine höhere Expression in den metastasierenden HT29-Tumoren im Vergleich zu den nichtmetastasierenden HT29mdr-Tumoren

gefunden werden. Direkte Hinweise darauf, daß CEACAM1 als Träger von Sialyl-Lewis^x-Epitopen bei dem Metastasierungsprozeß eine Rolle spielt, müssen durch zukünftige Untersuchungen belegt werden.

CEACAM1 aus Granulocyten konnte durch Immunpräzipitation als Ligand für E-Selectin identifiziert werden. In Migrationsexperimenten mit humanen Endothelzellen zeigte CEACAM1, das aus neutrophilen Granulocyten aufgereinigt worden war, chemotaktische Eigenschaften, die mit denen des vaskulären Wachstumsfaktors (VEGF) vergleichbar waren. Die Migration der Endothelzellen konnte signifikant durch den Einsatz monoklonaler anti-CEACAM1- oder anti-Sialyl-Lewis^x-Antikörper gehemmt werden. Im Endothel werden zwei lösliche Formen von CEACAM1 synthetisiert, die aus Zellkulturüberständen durch Affinitätschromatographie über den anti-CEACAM1-Antikörper T84.1 isoliert wurden. Die kleinere der Isoformen, die über ein Molekulargewicht von ca. 50 kD verfügt, exprimiert Sialyl-Lewis^x-Epitope. Dieses impliziert, daß CEACAM1 nicht nur an der Adhäsion neutrophiler Granulocyten an E-Selectin auf aktivierten Endothelzellen, sondern auch an Zellwanderung und Zelladhäsion in frühen Stadien der Angiogenese beteiligt ist.