

Sialik Asit ve İmmün Regülasyondaki Rolü

Sialic Acid and Its Role in Immune Regulation

Nazlı Ecem DAL 

Öz

İmmün sistemde inhibitör sinyal kaybı, otoimmünitenin önemli sebeplerinden biridir. Sialik asit-taniyan İmmünoglobulin Süperalesi Lektinleri ya da kısa adıyla "Siglec'ler" büyük oranda hematopoietik hücrelerde ifade olan hücre yüzey proteinleridir ve bu proteinlerin büyük çoğunluğu immün sistem hücrelerinde ifade olarak, sialik asit içeren ligandlara bağlanmakta ve inhibitör reseptörler olarak rol oynamaktadır. Bu reseptörler, immün sistem hücrelerinin sınırlandırılmasına katkı sağlayan inhibitör sinyaller üretmekte ve organizmayı otoimmüniteden korumaktadır. Siglec'ler özellikle B lenfositlerde olmakla birlikte, T lenfositlerde de ifade olmakta ve immün regülasyondaki önemi nedeniyle Siglec'lerin terapötik ajanlar olarak kullanımını hedefleyen çalışmalar hızla artmaktadır. Bu bağlamda, bu derlemede sialik asidin yapısal özellikleri ile birlikte, sialik asit içeren ligandları bağlayan reseptörler olan Siglec'lerin B ve T lenfositlerdeki rolleri ile bağlantılı olarak otoimmünitedeki rolü ve terapötik ajan olarak kullanım yolları özetlemiştir.

Anahtar Kelimeler: Sialik asit, siglecler, immün regülasyon, otoimmünite, terapötik hedefler

Abstract

The inhibitory signal loss in the immune system is one of the important causes of autoimmunity. The Sialic acid-recognizing Immunoglobulin Superfamily Lectins or shortly "Siglecs" are cell surface proteins that are substantially expressed in hematopoietic cells. The vast majority of these proteins are expressed in the immune system cells, and are attached to sialic acid-containing ligands and act as an inhibitory receptor. These receptors produce inhibitory signals that contribute to the inactivation of the immune system cells and protect the organism from autoimmunity. Siglecs are expressed on T lymphocytes, particularly B lymphocytes and studies targeting the use of Siglecs as therapeutic agents due to their role in immune regulation are increasing rapidly. Hence, this review summarizes the structural features of sialic acid as well as role of Siglecs in autoimmunity in conjunction with their function in B and T lymphocytes as a sialic acid binding receptor, and also use of Siglecs as therapeutic agents.

Keywords: Sialic acid, siglecs, immune regulation, autoimmunity, therapeutic agents

Giriş

Sialik asit; insanlarda yaygın olarak bulunan N-asetilnöraminik asit (Neu5Ac) için kullanılan genel bir adlandırma değildir. Sialik asit, tipik olarak glikan zincirlerin ucuna eklenir; bu sialik asit eklenmiş glikanlar glikokalikslerin önemli bir bileşenidir ve membran glikoproteinleri veya bir glikolipid sınıfı olan gangliosidlerin bir bileşeni olarak hücre yüzeyinde ifade olmaktadır. Özellikle omurgalılarda fazla miktarda bulunup, hücre yüzeyinde ifade olarak, hücre-hücre etkileşimi ve hücre sinyalizasyonunda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca immün sistemin kontrolünde inhibitör self-sinyal oluşumunda önemli oldukları düşünülmektedir. Organizmanın, desialilasyon sonrası immün sitotoksik efektör mekanizmalarla kendi hücrelerini lize uğratabildiği gösterilmiş, hücre yüzeyindeki sialik asitlerin self tolerans için önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir.^[1] Meesmann ve ark., desialilasyonun apoptotik hücre aktivasyonunu arttırdığını göstermiştir.^[2] Sialilasyondaki artış ise, CD4⁺ T hücreleri ve dendritik hücrelerin aktivasyonunu sınırlayarak, tolerans fenotipine katkı sağlamaktadır.^[3,4] Bu nedenle sialik asitler, "Self-Associated Molecular Patterns (SAMPs)" olarak adlandırılmaktadır.^[5] Bu adlandırma, doğal immünitede

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Correspondence:

Nazlı Ecem DAL
Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, 33340 Inciraltı, İzmir, Türkiye
E-mail: nazlicemdal@gmail.com

Received: Jun 11, 2017

Accepted: Aug 02, 2017

<https://doi.org/10.25002/tji.2018.610>

©2017 Turkish Journal of Immunology. All rights reserved.

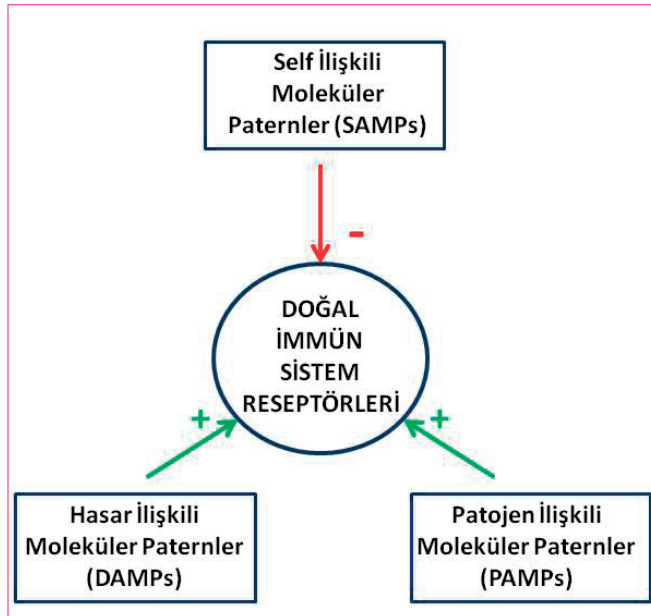
ve adaptif immüitenin uyarılmasında rolü olan, yaygın kabul gören “Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs)” ve “Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs)” tanımlamalarından türetilmiştir (Şekil 1).^[6] SAMPs’ların self-tolerans ve otoimmünite ile potansiyel ilişkisi araştırılmaktadır. Bazı patojen mikroorganizmaların yüzeylerinde konağına benzeyen sialik asit bulundurmasının, immün tanınmadan kaçış yolu olabileceği tartışılmaktadır.^[7] Nadiren, patojenik mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan sialik asitler, konağın kendi sialik asitlerine otoantikör geliştirmesine de neden olabilmektedir.^[8]

Sialik asit-tanıyan Ig Süperailisi Lektinleri (Siglec’ler); sialik aside bağlanan hücre yüzey proteinleridir.^[9-11] Siglec’ler; sialik asit içeren glikanlara bağlanan bir immünglobulin (Ig) domaini, bir transmembran domaini ve sinyalizasyon motiflerini taşıyan bir sitoplazmik domain içermektedir.^[12] Siglec’ler, özellikle immün hücrelerde ifade olmakta ve hücre sinyalizasyonu ya da adhezyon gibi farklı süreçlerde görev alarak hem doğal immünite hem de adaptif immüitenin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Siglec’lerin, sialik asit taşıyan patojenleri tanıma^[13-15], allerjik astımın kontrolünde^[16,17] ve self toleransta işlevsel olduğu gösterilmiştir.^[18] Bazı Siglec’lerin sitozolik domainleri, immünoresptör tirozin-bazlı inhibitör motifler (ITIMs) gibi sinyalizasyon motifleri içerirken, birkaç Siglec ise immünoresptör tirozin-bazlı aktivatör

motifleri taşımaktadır. ITIMs içeren Siglec’ler; immün sistemde inhibitör reseptörler olarak rol oynamaktadır ve bu Siglec’lerin kaybı bazı fare modellerinde otoimmünite ile ilişkilendirilmiştir.^[12] Bu inhibitör Siglec’ler arasında en iyi bilineni; CD22 ya da diğer adıyla Siglec-2 ve Siglec-G’dir. Siglec-2 ve Siglec-G özellikle B hücrelerinde ifade olmakta ve B-hücre aracılı otoimmüitenin oluşumunu önemli oranda önlemektedir. Bu Siglec’ler ayrıca bazı T hücre alt tiplerinde de ifade olmaktadır. Adaptif immüitenin yanı sıra; Siglec G-CD24 etkileşiminin, hasar ilişkili moleküler paternlere yanıt olarak oluşan NF- κ B tarafından yürütülen inflamatuvar tabloyu baskıladığı gösterilmiştir.^[19,20] Ayrıca, Siglec’ler ile Toll Like Reseptörler (TLRs) ve dendritik hücreler arasında güçlü bir ilişkinin olduğu kanıtlanmış; Siglec bulunmayan farelerde uygulanan tüm TLR ligandlarına artan yanıt olduğu belirtilmiştir.^[21] Güncel bir çalışmada ise Chen ve ark., Siglec-1’in lipopolisakarit (LPS) ile indüklenen tolerans koşulu altında; NFK β inhibisyonu ile TNF- α salınımını azaltırken TGF- β düzeyini artırarak doğal immüiteni regüle ettiğini göstermiştir.^[22]

Sialik asitler, CD22 yolağı aracılığıyla otoimmünite ile ilişkilidir. CD22 yolağı oldukça komplekstir ve inhibitör enigma olarak adlandırılmaktadır.^[23] Siglec ligandlarının biyolojisi ise, Siglec’lerden daha komplekstir. Sialik asit içeren ligandlar, çeşitli modifikasyonlarla bağlanma spesifitelerini değiştirebilmekte ve birden fazla protein ve/veya glikoform herhangi bir siglec için ligand olarak işlev görebilmektedir. Sialik asit ligandlarının çeşitli formlarının, Siglec fonksiyonlarını nasıl modifiye ettiği gerek normal fizyolojik koşullar altında gerekse hastalık patogeneğinde henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak başta CD22 olmak üzere, Siglec’lerin sialik asit içeren ligandlara bağlandığı bilinmekte ve sialik asitlerin miktar veya yapılarını değiştiren mutasyonların geniş çaplı ve pleiotropik bulgular ile sonuçlanacağı belirtilmektedir.

Hayvanlarda yaygın olarak bulunan sialik asitler; N-asetil sialik asit (Neu5Ac) ile N-glikolil sialik asittir (Neu5Gc). Monofosfo-N-asetil nöraminik asit hidroksilaz (CMAH) enziminin katalizlediği geri dönüşümsüz reaksiyon ile N-asetil sialik asidin 5. pozisyonuna oksijen atomu eklenmesi sonucu N-glikolil sialik asit oluşmaktadır. Birçok memeli, fazla miktarda Neu5Gc ifade ederken, insanlar CMAH genindeki inaktive edici ekzon delesyonu nedeniyle Neu5Gc sentezleyememektedir. İmmünologlar için sialik asit ve Siglec’lerin biyolojisini anlamadaki en



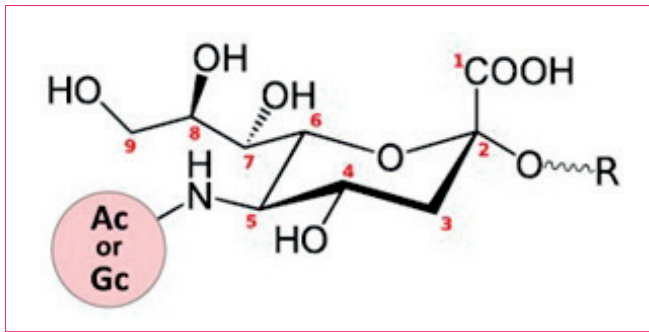
Şekil 1. SAMPs’ın Doğal İmmün Sisteme Etkisi; SAMPs; DAMP ve PAMP’ların aksine doğal immün yanıt reseptörlerini inhibe etmektedir (Mahajan & Pillai, 2016).

büyük zorluk, bu moleküllerin türlere spesifik olması nedeniyle fare ile insanda oldukça büyük fark göstermesidir.

Memeli Sialik Asitlerinin Yapısı

Birçok memeli sialik asidi; primer sialik asit olan N-asetil-nöraminik asitten (Neu5Ac) türemektedir.^[24] Neu5Ac, N-glikolilnöraminik aside (Neu5Gc) dönüşebilmekte ancak CMAH enziminin eksikliği nedeniyle insanlarda bu reaksiyon gerçekleşmemektedir. Neu5Ac ve Neu5Gc iki temel sialik asittir ve genellikle 4, 6, 7 ve 9. pozisyonundaki OH gruplarında ester bağları içermektedir (Şekil 2). Sialik asit substitüsyonlarında en yaygın görülen O-asetilasyondur. Substitüsyonların, farklı varyasyonları sialik asitlere yapısal çeşitlilik kazandırmaktadır; bu bağlamda bugüne kadar 50 farklı sialik asit bildirilmiştir.^[12] Yaygın bir sialik asit modifikasyonu olan 9-O-asetil substitüsyonunun immün sistem ile ilişkisi kapsamlı olarak çalışılmıştır.^[25] 9-O-asetilasyonu, fare modellerinde ve insanda Siglec fonksiyonlarını etkileme olasılığı nedeniyle otoimmünite ile ilişkilendirilmiştir.^[26,27]

Sialik asitler tipik olarak, N-glikan, O-glikan ve glikosfingolipidlerin (gangliosidler) dallanmalarının terminal pozisyonunda nadiren ise glikofosfatidil inositolün (GPI) cap bölgesinde bulunmaktadır. Sialik asidin C-2 pozisyonu ile galaktoz rezidülerinin C-3/C-6 pozisyonu veya pre-terminal N-asetilgalaktozamin rezidülerinin C-6 pozisyonu arasında alfa-glikozidik bağ bulunmaktadır. Sialik asitler ve şekerler arasındaki bağlantılar; CMP-sialik asitlerinin yüksek enerji kaynağı olarak kullanıldığı reaksiyonlar ile spesifik sialil transferaz enzimleri tarafından kurulmaktadır. Sialik asitlerin glikan şekerlere bağlanma mekanizmalarındaki varyasyonlar, sialik asit çeşitliliğini arttırmaktadır. Sialik asitleri tanıyan lektinler, spesifik bir



Şekil 2. Sialik Asidin Yapısal Gösterimi; Neu5Ac ve Neu5Gc iki temel sialik asittir ve genellikle 4, 6, 7 ve 9. pozisyonundaki OH gruplarında ester bağları içermektedir (Mahajan & Pillai, 2016).

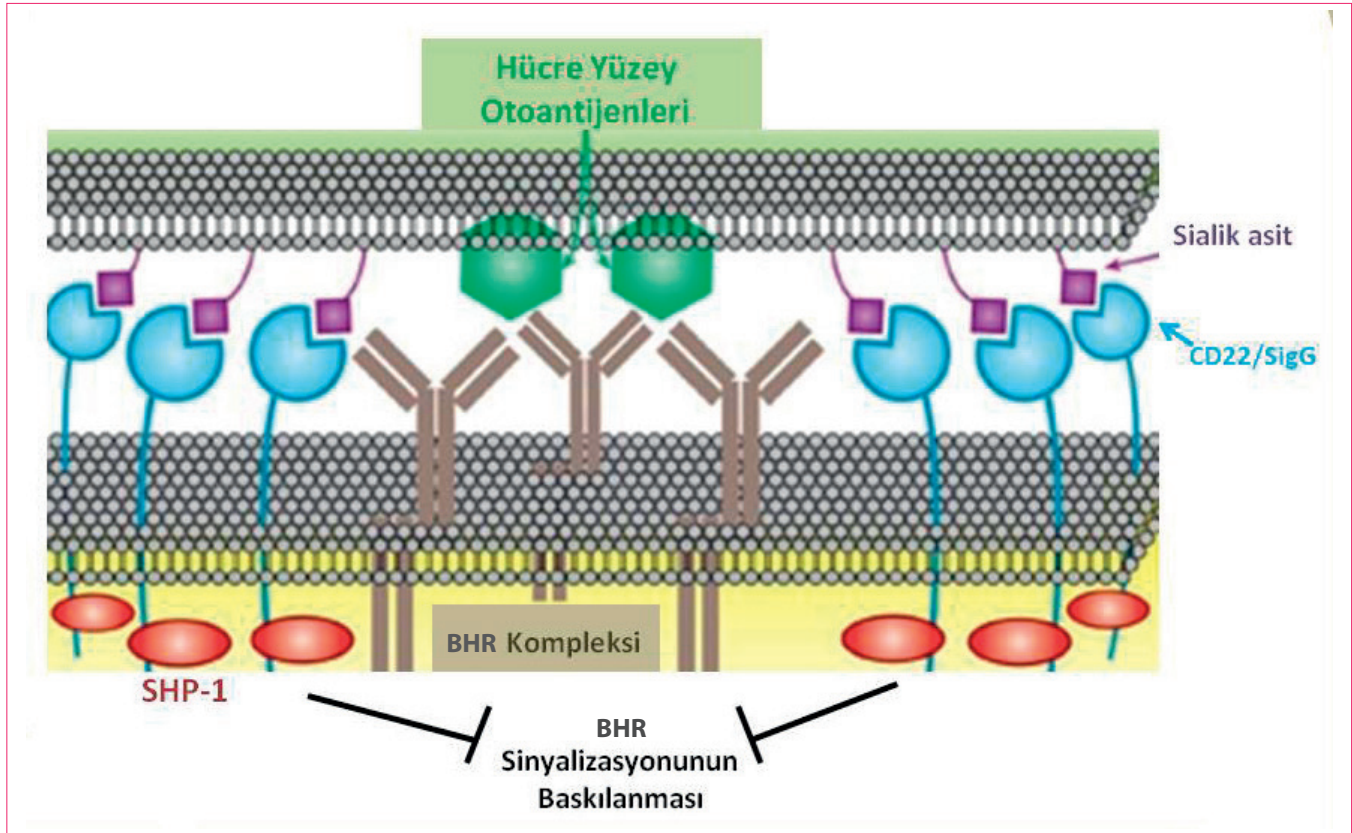
bağlantı içeren belirli bir sialik asidi tanımaktadır. Sialik asitleri glikanlara ekleyen (Sialil transferaz) ve glikanlardan uzaklaştıran (Nöraminidaz) enzimlerinin sıkı denetlenen bir mekanizma ile sentezleniyor olması, bu enzimlerin Siglec ligandlarının miktarının kontrolünde potansiyel rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Siglec'ler ve Otoimmünite ile İlişkili Edinsel İmmünitede Değişimler

Siglec'lerin B Hücreler Üzerine Etkisi

Siglec'ler immünooglobulin süperalesinin lektinleridir ve antikorlar gibi bir V domaini (Variable-Like) ve bir veya daha fazla C2 domaini (Constant-Like) taşımaktadır. Siglec'ler özellikle hematopoetik hücrelerde ifade olmakta ve genellikle ITIM içererek bulunduğu hücrenin negatif regülasyonu ile ilişkili olmaktadır. Örneğin; Siglec-8 insanda eozinofillerde ifade olmakta, Siglec-8'in agonistik bir antikor ile bağlanması allerjik astımda terapötik bir yaklaşım olarak amaçlanmakta ve böylece eozinofillerin apoptozu indüklenebilmektedir.^[28] B hücrelerinde ifade olan, CD22 (Siglec-2) ve Siglec-G'deki defektler ise otoimmünite ile ilişkili bulunmaktadır. CD22'ye karşı üretilen antikorun (epratuzumab) immünomodülatör etkisi ile, Sistemik Lupus Eritematozusun (SLE) tedavisinde önemli ölçüde yarar sağladığı gösterilmiştir.^[29]

CD22 (Siglec-2) α 2-6 bağı içeren sialik asitlere bağlanmaktadır ve cap bölgesinde laktozamin bulunmaktadır.^[30,31] Bu terminal şekerler, N-glikanlar arasında ortak yapısal motiflerdir ve soluble ve IgM gibi yüzey-ilişkili glikoproteinlerde yüksek oranda ifade olmaktadır. Bununla birlikte CD22 ligandları birkaç hematopoetik hücre tipinde ve endotelial hücrelerde ifade olmaktadır, ancak CD22'ye bağlanma fizyolojisi tam olarak bilinmemektedir.^[32,33] CD22, B hücre gelişiminde düşük seviyelerde, matür B hücrelerinde ise yüksek oranda ifade olmakta, plazma hücrelerinde ise Blimp-1 ile ekspresyonu baskılanmaktadır.^[34,35] CD22, B hücre antijen reseptörü aracılığıyla sinyalizasyonu baskılayabilmektedir (Şekil 3).^[34] Ancak B hücrelerindeki CD22 molekülünün B hücre reseptörü (BHR) ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, bu ilişkinin mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. BHR'ın çapraz bağlanması gerçekleştiğinde, B hücre sinyalizasyonunun negatif regülatörü olarak tirozin fosforaz SHP-1 aracılığıyla CD22'nin ITIM tirozinleri Src ailesi tirozin protein kinaz Lyn tarafından fosforile olur.^[36-38] CD22 molekülünü



Şekil 3. B Hücre İnaktivasyonu; Siglec G-Sialik asit etkileşimi BHR sinyalizasyonunu baskılayarak B hücre inaktivasyonunu sağlamaktadır (Macauley ve ark., 2014).

taşımayan fare modellerinde BHR sinyalizasyon kompleksine SHP-1'in katılamaması nedeniyle BHR ile indüklenen Ca^{2+} sinyalizasyonunun artış gösterdiği kanıtlanmıştır.^[34] Ayrıca $CD22^{-/-}$ B hücrelerde, BHR ile aktive olan SLP65, CD19 ve Vav gibi sinyalizasyon moleküllerinin tirozin fosforilasyonunda artış gözlemlendiği bildirilmektedir.^[39,40] Bununla birlikte, CD22 SHP-1 bağımlı yolak ile Ca^{2+} pompası PMCA-4'ü aktive etmektedir.^[41] Sonuç olarak; CD22 bulunmadığında B hücrelerinde kalsiyum akışının başlama ve sonlanmasında bozulmaların meydana gelebileceği bildirilmektedir.

Kemik iliğinden dolaşıma katılan B hücrelerinin yaklaşık üçte birinin otoreaktif olduğu bilinmektedir ve bu bağlamda CD22'nin periferik B hücre toleransının modülasyonu için kritik öneme sahip olduğu düşünülmektedir.^[42] İnhibitör sinyallerin yokluğunda, B hücrelerin sistemik otoimmüniteyi tetikleyebileceği fare modelleri ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İnhibitör reseptör $Fc\gamma RIIb$, kinaz Lyn (CD22'deki ve $Fc\gamma RIIb$ 'deki ITIM motiflerini fosforilleyen) veya fosfotaz SHP-I eksikliğinde farelerin otoimmünite geliştirdiği bildirilmiştir.^[43-45] B hücrelerin,

CD22 molekülü bulunmayan hücrelerde hiperaktivasyon gösterdiği farklı çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, CD22 eksikliğinde otoimmünite geliştirilmesi genetik zemine de bağlıdır.^[46]

B hücreleri ile yapılan çalışmalarda, normal fizyolojik koşullarda CD22 ligand bağlama bölgesinin $\alpha 2,6$ -bağlı sialik asit ile maskelendiği önerilmektedir.^[47] Böylece, dinlenme halindeki B hücrelerinde, CD22'nin homo-oligomerik kümeler halinde BHR'den ayrıldığı düşünülmektedir. Bu görüş, dinlenme halindeki B hücrelerinin taşıdığı BHR moleküllerinin, B hücre aktivasyonu oluncaya kadar hücre iskeleti elemanları tarafından membran mikro alanlarında kısıtlandığı "picket-fence" modeli ile uyumludur.^[48,49] BHR aktivasyonu sonrasında hücre iskeletindeki dinamik değişiklikler BHR moleküllerinin hücre yüzey hareketliliğini artırır ve CD22 ile etkileşim kurmak için muhtemelen ilave BHR moleküllerini serbest bırakır.

CD22, B hücre yüzeyinde bulunan CD45 gibi diğer glikoproteinler ile de etkileşimde bulunabilmektedir.^[50] Bu

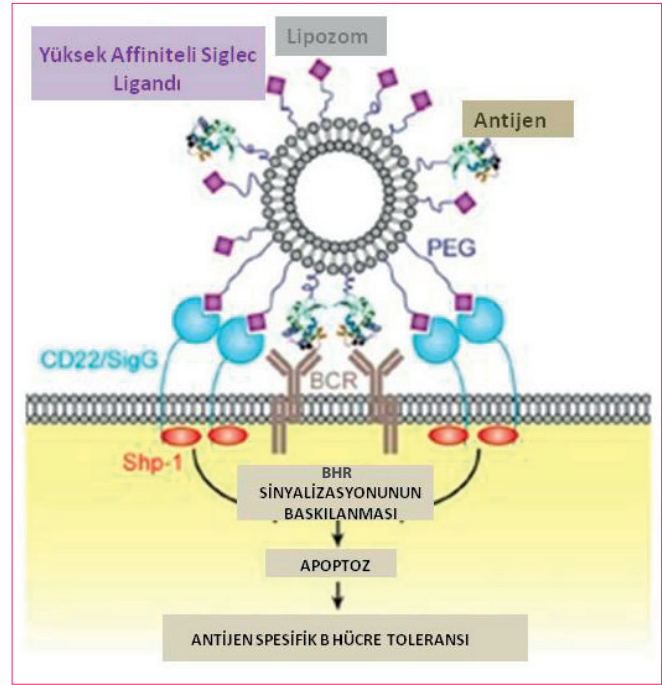
nedenle; CD22'nin glikan ligandlarındaki değişiklikler B hücrelerini farklı birçok mekanizma ile etkileyebilmektedir. Ayrıca, özellikle B hücrelerinde ifade olan Siglec-G gibi diğer inhibitör Siglec'leri de etkileyebileceği düşünülmektedir. BHR'nin çapraz bağlanması olmasa bile, geri dönüşümsüz bir fosfotaz inhibitörü olan pervanadat ile tedavi, BHR'nin çapraz bağlanmasına benzer yoğunlukta bir B hücre aktivasyonuna neden olabilmektedir. Bu durum; dinlenme halindeki B hücrelerinde tonik sinyalizasyonun fosfotaz aktivitesi ile kontrol altında tutulduğunu göstermektedir.^[51,52]

Siglec-G; CD22 gibi B hücrelerinde ifade olan ve cis ligandlarının BHR sinyalizasyonunu inhibe edebildiği düşünülen bir diğer inhibitör Siglec'tir. Siglec-G; $\alpha 2-3$ -ve $\alpha 2-6$ -bağlı sialik asitleri tanıyabilirken, insandaki homoloğu olan Siglec-10, $\alpha 2-6$ -bağlı sialik asitleri tanımaktadır.^[53,54] Siglec-G'nin B hücrelerindeki spesifik glikoprotein ligandları henüz tam olarak tanımlanmamıştır. CD22 ile benzer olarak Siglec-G'nin yokluğunda otoimmünite geliştirilmesi genetik temele bağlıdır. Siglec G geninin CD22 eksikliği bulunan farelerde silinmesi yüksek affiniteli otoantikolar ve glomerulonefrit ile karakterize Sistemik Lupus Eritematozus benzeri hastalığın gelişmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu durum Siglec-G'nin de B hücre toleransında işlevsel olduğunu göstermektedir.^[55] Benzer görevleri üstlenmiş olmalarına rağmen CD22 ve Siglec-G arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır.

B hücrelerindeki inhibitör Siglec'lerin terapötik olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir. Son çalışmalar antijene konjuge edilen CD22 ve Siglec-G için yüksek aviditeli sialosid ligandlarının antijen spesifik B hücre toleransını indüklemek için kullanılabilirliğini önermektedir.^[56,57] CD22'ye karşı bir antikor olan epratuzumabın, SLE ve Sjögren sendromunda terapötik immünomodülasyon potansiyelinin olduğu gösterilmiş, ancak bu tedavide orta dereceli B hücre depleasyonu sağlanmıştır.^[29]

Siglec'lerin T Hücreler Üzerine Etkisi

Bazı otoimmün hastalık modellerinde; sialoadhesinin (Siglec-1), makrofajların CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin aktivasyonunu artırması yoluyla pro-inflamatuvar tabloya yol açtığı gösterilmiştir.^[9] Deneysel otoimmün ensefalomyelit modelinde, regülatör T hücrelerinde (Treg) yüksek düzeyde ifade olan sialoadhesin ligandlarının makrofajlardaki sialoadhesine bağlanması ile süpressör Treg hücrelerinin baskılandığı ve hastalığın ortaya çıktığı gösterilmiştir.^[58] Ayrıca, efektör T hücrelerinde aktivasyon



Şekil 4. Siglec-Bağlayan Toleransı İndükleyen Antijenik Lipozomlar (STALs); Siglec'lerin B hücrelerinde bulunan BHR ile etkileşimini artırarak B hücre aktivasyonunu inhibe etmekte ve pro-apoptotik sinyallerin oluşumunu indüklemektedir (Macauley ve ark., 2014).

sırasında sialoadhesin ligandlarının ekspresyonunda artış gözlemlendiği bilinmektedir. Farklı T hücre alt-gruplarında sialoadhesin ligandlarının artan ekspresyonunun sialoadhesin-bağımlı immünomodülasyonda rol oynadığı düşünülmektedir.^[9]

İnsanda bulunan T hücrelerinin büyük çoğunluğunda Siglec ekspresyonunun olmadığı yaygın görüş olarak kabul edilmektedir. Ancak; yüksek düzeyde CD52 taşıyan süpressör T hücrelerinin (CD52^{hi}) salgıladıkları soluble CD52'nin Siglec-10'a bağlanmasıyla, tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıkların gelişimine neden olan T hücrelerin aktivasyonunun baskılanabileceği de belirtilmiştir.^[59]

Terapötik Hedefler Olarak Siglec'ler

Siglec'lerin immün sistemde sınırlı ekspresyonu ile birlikte farklı immün hücrelerde farklı Siglec ekspresyonunun görülmesi, bu moleküllerin potansiyel immünoterapötik ajan haline gelmesini sağlamıştır.^[28,60,61] Lösemi ve lenfomayı hedefleyen anti-siglec antikorlar yirmi yılı aşkın bir süredir klinik kullanım için geliştirilmektedir.^[62,63] Daha güncel olarak, glikan ligandı kaplı nanopartiküller, Siglec ifadesi bulunan hücreler için alternatif bir yol olarak

umut vaat etmektedir.^[61,64,65] Ancak; Siglec'lerin büyük çoğunluğunun endositik reseptörler olması nedeniyle sitotoksiste problemi ortaya çıkmaktadır.^[61-63]

Antijen Spesifik B Hücre Toleransının Uyarılması

İmmünoterapi, genellikle immün yanıtı baskılamak için uygulanan ve otoimmünite, allerji ve transplantasyon gibi alanlarda kullanılan bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, tüm edinsel immün sistemin baskılanmasının patojenlere karşı azalan immün yanıtı yol açması nedeniyle, belirli bir antijene karşı immüniteyi baskılayacak ancak koruyucu immüniteyi etkilemeyecek metodların geliştirilmesi bir ihtiyaç haline almıştır. Aynı yüzeyde bulunan CD22/Siglec-G'nin antijen ve ligandları B hücre inhibisyonu için önemli ölçüde terapötik potansiyel barındırmaktadır. Örneğin; antijen ve Siglec ligandı taşıyan lipozomal nanopartiküllerin, antijen reaktif B hücrelerinin toleransını apoptoz yolu ile indüklediği gösterilmiştir (Şekil 4).^[57,58] Bu "Siglec-Bağlayan Toleransı İndükleyen Antijenik Lipozomların (STALs)", hemofili-A hastalarının %20-30'unda bulunan, koagülasyon faktör FVIII'e karşı üretilen antikorlarını önleme potansiyeli çalışılmıştır. FVIII ve CD22 taşıyan bu lipozomal nanopartiküllerin, FVIII^{-/-} fare modelinde, FVIII uygulanmasının ardından kanamayı önlediği bildirilmiştir.^[58] Bu çalışmada, terapötik yaklaşım ile B hücre toleransını indüklemek için Siglec'lerin kullanılabilmesi belirtilmiştir.

Antijen Sunan Hücrelere (ASHs) Antijen Hedefleme

Siglec'ler, daha etkili immün yanıtın oluşması için ASH'lere antijen hedeflemede kullanılmaktadır. *In vivo* olarak yapılan çalışmalarda, sialoadhesin pozitif makrofajlara anti sialoadhesin antikorları ile birleştirilmiş protein antijenlerinin veya sialoadhesin taşıyıcı protein ya da glikolipit antijenlerin glikan ligandları ile kaplı lipozomların uygulanması sonucu sırasıyla; CD4⁺ T hücrelerin ve NK hücrelerinin aktivasyonu sağlanarak immün yanıtın güçlendirildiği gösterilmiştir.^[64-66] Sadece antijen verilmesinin, güvenilir bir hedefleme yaklaşımı için yeterli olamayacağı, ancak adjuvanlar ile birleştirilmiş nanopartiküllerin istenilen immün yanıtın oluşması için kullanılabilmesi düşünülmektedir.

Allerjik İnflamatuvar Hastalıklar İçin Hücre Deplesyon Terapisi

Siglec-8 ligasyonu tarafından eozinofil apoptozunun uyarıldığının gösterilmesi ile Siglec-8; patolojilerinde eozinofillerin rol oynadığı inflamatuvar hastalıklar için

terapötik bir hedef olmuştur.^[28,67-70] Allerjik inflamatuvar hastalıklarda eozinofil deplesyonunun etkisi Siglec-F otoantikorlarının kullanıldığı fare modellerinde çalışılmış ve eozinofillerin etkin bir şekilde kan ve dokudan uzaklaştırıldığı gösterilmiştir.^[71] Bu yaklaşım kullanılarak, allerjik rinit ve özefagal eozinofili gibi hastalık modellerinin de hafifletildiği belirtilmiştir; benzer bir yaklaşımın, allerjen tarafından indüklenen intestinal inflamasyonda da yarar sağladığı kanıtlanmıştır.^[72-74]

Sonuç olarak, Siglec ailesinin yaklaşık yirmi yıl önce keşfedilmesinden sonra, Siglec ligandları ile etkileşimin immün sistemin regülasyonundaki rolünün araştırılması giderek önem arz eden bir konu haline almıştır. Sialik asit içeren glikanlar etkili self epitoplardır ve Siglec'lere bağlanarak, immün sistem hücrelerinin "self" ve "non-self" ayrımı yapmasına yardımcı olmaktadır. Siglec'lerin, yolağa spesifik olarak aktivatör veya inhibitör reseptörler ile birlikte bulunması, hücrelerin aktivasyon durumlarını regüle edebilmelerini sağlamaktadır. Bu nedenle Siglec'ler, hastalıkların gelişiminde önemli rol oynamakta ve terapötik hedefler olarak tanımlanmaktadır.

Tüm bu gelişmelere rağmen, Siglec'lerin immün sistem hücrelerinin regülasyonundaki mekanizması henüz tam olarak anlaşılabilmiştir. Özellikle inhibitör veya aktivatör reseptörler olarak rolleri anlaşılabilmiştir. Ancak, sinyalizasyon reseptörleri veya sinyalizasyon yollarını nasıl modifiye ettikleri aydınlatılamamıştır. Daha az çalışılmış olan Siglec'lerin de göz önünde bulundurulması ve Siglec'lerin, biyolojileri ile birlikte immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarını nasıl etkilediği hakkında çalışmaların artması ile bu reseptör ailesi daha iyi anlaşılacaktır. Bunun sonucu olarak, hastalıkların tedavisinde Siglec'lerin terapötik ajan olarak kullanımı için gerçekleştirilen çalışmalar ivme kazanacaktır.^[9]

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial

Kaynaklar

1. Pilatte Y, Tisserand EM, Greffard A, Bignon J, Lambré CR. Anticarbhydrate autoantibodies to sialidase-treated erythrocytes and thymocytes in serum from patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Med* 1990;88:486-92. [CrossRef]

2. Meesmann HM, Fehr EM, Kierschke S, Herrmann M, Bily R, Heyder P, et al. Decrease of sialic acid residues as an eat-me signal on the surface of apoptotic lymphocytes. *J. Cell Sci* 2010;123:3347–56. [\[CrossRef\]](#)
3. Brennan PJ, Saouaf SJ, Van Dyken S, Marth JD, Li B, Bhandoola A, Greene MI. Sialylation regulates peripheral tolerance in CD4+ T cells. *Int Immunol* 2006;18:627–35. [\[CrossRef\]](#)
4. Jenner J, Kerst G, Handgretinger R, Müller I. Increased α 2, 6-sialylation of surface proteins on tolerogenic, immature dendritic cells and regulatory T cells. *Exp Hematol* 2006;34:1212–8. [\[CrossRef\]](#)
5. Varki A. Letter to the Glyco-Forum: Since there are PAMPs and DAMPs, there must be SAMPs? Glycan “self-associated molecular patterns” dampen innate immunity, but pathogens can mimic them. *Glycobiology* 2011;21:1121–4. [\[CrossRef\]](#)
6. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81:1–5. [\[CrossRef\]](#)
7. Varki A, Gagneux P. Multifarious roles of sialic acids in immunity. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1253:16–36. [\[CrossRef\]](#)
8. Ang CW, Jacobs BC, Laman JD. The Guillain-Barré syndrome: a true case of molecular mimicry. *Trends Immunol* 2004;25:61–6. [\[CrossRef\]](#)
9. MacAuley MS, Crocker PR, Paulson JC. Siglec regulation of immune cell function in disease. *Nat Rev Immunol* 2014;14:653–66. [\[CrossRef\]](#)
10. Pillai S, Netravali IA, Cariappa A, Mattoo H. Siglecs and immune regulation. *Annu Rev Immunol* 2012;30:357–92. [\[CrossRef\]](#)
11. Varki A, Angata T. Siglecs—the major subfamily of I-type lectins. *Glycobiology* 2006;16:1R–27R. [\[CrossRef\]](#)
12. Mahajan VS, Pillai S. Sialic acids and autoimmune disease. *Immunological Reviews* 2016;269:145–61. [\[CrossRef\]](#)
13. Yu X, Feizpour A, Ramirez NG, Wu L, Akiyama H, Xu F, et al. Glycosphingolipid functionalized nanoparticles recapitulate CD169-dependent HIV-1 uptake and trafficking in dendritic cells. *Nat Commun* 2014;5. [\[CrossRef\]](#)
14. Tateno H, Li H, Schur MJ, Bovin N, Crocker PR, Wakarchuk WW, Paulson JC. Distinct endocytic mechanisms of CD22 (Siglec-2) and Siglec-F reflect roles in cell signaling and innate immunity. *Mol Cell Biol* 2007;27:5699–710. [\[CrossRef\]](#)
15. Jones C, Virji M, and Crocker PR. Recognition of sialylated meningococcal lipopolysaccharide by siglecs expressed on myeloid cells leads to enhanced bacterial uptake. *Mol Microbiol* 2003;49:1213–25. [\[CrossRef\]](#)
16. Jia Y, Yu H, Fernandes SM, Wei Y, Gonzalez-Gil A, Motari MG, et al. Expression of ligands for Siglec- 8 and Siglec-9 in human airways and airway cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:799–810. [\[CrossRef\]](#)
17. Von Gunten S, Vogel M, Schaub A, Stadler BM, Miescher S, Crocker PR, Simon HU. Intravenous immunoglobulin preparations contain anti-Siglec-8 autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1005–11. [\[CrossRef\]](#)
18. Bökers S, Ubat A, Daniel C, Amann K, Smith KG, Espéli M, Nitschke L. Siglec-G deficiency leads to more severe collagen induced arthritis and earlier onset of lupus-like symptoms in MRL/lpr mice. *J Immunol* 2014;192:2994–3002. [\[CrossRef\]](#)
19. Chen GY, Tang J, Zheng P, Liu Y. CD24 and Siglec-10 selectively repress tissue damage-induced immune responses. *Science* 2009;323:1722–5. [\[CrossRef\]](#)
20. Chen GY, Chen X, King S, Cavassani KA, Cheng J, Zheng X, et al. Amelioration of sepsis by inhibiting sialidase-mediated disruption of the CD24-SiglecG interaction. *Nat Biotechnol* 2011;29:428–35. [\[CrossRef\]](#)
21. Chen GY, Brown NK, Wu W, Khedri Z, Yu H, Chen X, et al. Broad and direct interaction between TLR and Siglec families of pattern recognition receptors and its regulation by Neu1. *eLife* 2014;3:e04066. [\[CrossRef\]](#)
22. Wu Y, Lan C, Ren D, and Chen GY. Induction of Siglec-1 by Endotoxin Tolerance Suppresses the Innate Immune Response by Promoting TGF- β 1 Production. *J Biol Chem* 2016;291:12370–82. [\[CrossRef\]](#)
23. Walker JA, Smith KG. CD22: an inhibitory enigma. *Immunology* 2008;123:314–25. [\[CrossRef\]](#)
24. Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, et al., editors *Essentials of Glycobiology*, 2nd ed. Plainview, NY, USA: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2009.
25. Klein A, Krishna M, Varki NM, Varki A. 9-O-acetylated sialic acids have widespread but selective expression: analysis using a chimeric dual-function probe derived from influenza C hemagglutinin-esterase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:7782–6. [\[CrossRef\]](#)
26. Cariappa A, Takematsu H, Liu H, Diaz S, Haider K, Boboila C, et al. B cell antigen receptor signal strength and peripheral B cell development are regulated by a 9-O-acetyl sialic acid esterase. *J Exp Med* 2009;206:125–38. [\[CrossRef\]](#)
27. Surolia I, Pirnie SP, Chellappa V, Taylor KN, Cariappa A, Moya J, et al. Functionally defective germline variants of sialic acid acetyltransferase in autoimmunity. *Nature* 2010;466:243–7. [\[CrossRef\]](#)
28. Kiwamoto T, Kawasaki N, Paulson JC, Bochner BS. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. *Pharmacol Ther* 2012;135:327–36. [\[CrossRef\]](#)
29. Leonard JP, Goldenberg DM. Preclinical and clinical evaluation of epratuzumab (anti-CD22 IgG) in B-cell malignancies. *Oncogene* 2007;26:3704–13. [\[CrossRef\]](#)
30. Powell LD, Sgroi D, Sjoberg ER, Stamenkovic I, Varki A. Natural ligands of the B cell adhesion molecule CD22 beta carry N-linked oligosaccharides with alpha-2, 6-linked sialic acids that are required for recognition. *J Biol Chem* 1993;268:7019–27.
31. Powell LD, Jain RK, Matta KL, Sabesan S, Varki A. Characterization of sialyloligosaccharide binding by recombinant soluble and native cell-associated CD22. Evidence for a minimal structural recognition motif and the potential importance of multisite binding. *J Biol Chem* 1995;270:7523–32. [\[CrossRef\]](#)
32. Engel P, Nojima Y, Rothstein D, Zhou LJ, Wilson GL, Kehrl JH, Tedder TF. The same epitope on CD22 of B lymphocytes mediates the adhesion of erythrocytes, T and B lymphocytes, neutrophils, and monocytes. *J Immunol* 1993;150:4719–32.
33. Hanasaki K, Varki A, Powell LD. CD22-mediated cell adhesion to cytokine-activated human endothelial cells. Positive and negative regulation by alpha 2-6-sialylation of cellular glycoproteins. *J Biol Chem* 1995;270:7533–42. [\[CrossRef\]](#)
34. Nitschke L, Carsetti R, Ocker B, Kohler G, Lamers MC. CD22 is a negative regulator of B-cell receptor signalling. *Curr Biol* 1997;7:133–43. [\[CrossRef\]](#)
35. Shaffer AL, Lin KI, Kuo TC, Yu X, Hurt EM, Rosenwald A, et al. Blimp-1 orchestrates plasma cell differentiation by extinguishing the mature B cell gene expression program. *Immunity* 2002;17:51–62. [\[CrossRef\]](#)

36. Cornall RJ, Cyster JG, Hibbs ML, Dunn AR, Otipoby KL, Clark EA, Goodnow CC.. Polygenic autoimmune traits: Lyn, CD22, and SHP-1 are limiting elements of a biochemical pathway regulating BCR signaling and selection. *Immunity* 1998;8:497–508. [CrossRef]
37. Smith KG, Tarlinton DM, Doody GM, Hibbs ML, Fearon DT. Inhibition of the B cell by CD22: a requirement for Lyn. *J Exp Med* 1998;187:807–11. [CrossRef]
38. Doody GM, Justement LB, Delibrias CC, Matthews RJ, Lin J, Thomas ML, Fearon DT.. A role in B cell activation for CD22 and the protein tyrosine phosphatase SHP. *Science* 1995;269:242–4. [CrossRef]
39. Gerlach J, Ghosh S, Jumaa H, Reth M, Wienands J, Chan AC, Nitschke L.. B cell defects in SLP65/BLNK deficient mice can be partially corrected by the absence of CD22, an inhibitory coreceptor for BCR signaling. *Eur J Immunol* 2003;33:3418–26. [CrossRef]
40. Sato S, Jansen PJ, Tedder TF. CD19 and CD22 expression reciprocally regulates tyrosine phosphorylation of Vav protein during B lymphocyte signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:13158–62. [CrossRef]
41. Chen J, McLean PA, Neel BG, Okunade G, Shull GE, Wortis HH. CD22 attenuates calcium signaling by potentiating plasma membrane calcium-ATPase activity. *Nat Immunol* 2004;5:651–7. [CrossRef]
42. Wardemann H, Yurasov S, Schaefer A, Young JW, Meffre E, Nussenzweig MC. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science* 2003;301:1374–7. [CrossRef]
43. Chan VW, Meng F, Soriano P, DeFranco AL, Lowell CA. Characterization of the B lymphocyte populations in Lyn-deficient mice and the role of Lyn in signal initiation and down-regulation. *Immunity* 1997;7:69–81. [CrossRef]
44. Takai T, Ono M, Hikida M, Ohmori H, Ravetch JV. Augmented humoral and anaphylactic responses in Fc gamma RII-deficient mice. *Nature* 1996;379:346–9. [CrossRef]
45. Pao LI, Lam KP, Henderson JM, Kutok JL, Alimzhanov M, Nitschke L, et al. B cell-specific deletion of protein-tyrosine phosphatase Shp1 promotes B-1a cell development and causes systemic autoimmunity. *Immunity* 2007;27:35–48. [CrossRef]
46. O’Keefe TL, Williams GT, Batista FD, Neuberger MS. Deficiency in CD22, a B cell-specific inhibitory receptor, is sufficient to predispose to development of high affinity autoantibodies. *J Exp Med* 1999;189:1307–13. [CrossRef]
47. Han S, Collins BE, Bengtson P, Paulson JC. Homomultimeric complexes of CD22 in B cells revealed by protein-glycan cross-linking. *Nat Chem Biol* 2005;1:93–97. [CrossRef]
48. Harwood NE, Batista FD. The cytoskeleton coordinates the early events of B-cell activation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3:a002360. [CrossRef]
49. Fujiwara T, Ritchie K, Murakoshi H, Jacobson K, Kusumi A. Phospholipids undergo hop diffusion in compartmentalized cell membrane. *J Cell Biol* 2002;157:1071–81. [CrossRef]
50. Zhang M, Varki A. Cell surface sialic acids do not affect primary CD22 interactions with CD45 and surface IgM nor the rate of constitutive CD22 endocytosis. *Glycobiology* 2004;14:939–49. [CrossRef]
51. Wienands J, Larbolette O, Reth M. Evidence for a preformed transducer complex organized by the B cell antigen receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7865–70. [CrossRef]
52. Monroe JG. ITAM-mediated tonic signalling through pre-BCR and BCR complexes. *Nat Rev Immunol* 2006;6:283–94. [CrossRef]
53. Chen GY, Chen X, King S, Cavassani KA, Cheng J, Zheng X, et al. Amelioration of sepsis by inhibiting sialidase-mediated disruption of the CD24-SiglecG interaction. *Nat Biotechnol* 2011;29:428–35. [CrossRef]
54. Duong BH, Tian H, Ota T, Completo G, Han S, Vela JL, et al. Decoration of T-independent antigen with ligands for CD22 and Siglec-G can suppress immunity and induce B cell tolerance in vivo. *J Exp Med* 2010;207:173–87. [CrossRef]
55. Muller J, Lunz B, Schwab I, Acs A, Nimmerjahn F, Daniel C, Nitschke L.. Siglec-G deficiency leads to autoimmunity in aging C57BL/6 mice. *J Immunol* 2015;195:51–60. [CrossRef]
56. Macauley MS, Pfrengle F, Rademacher C, Nycholat CM, Gale AJ, von Drygalski A, Paulson JC. Antigenic liposomes displaying CD22 ligands induce antigen-specific B cell apoptosis. *J Clin Invest* 2013;123:3074–83. [CrossRef]
57. Pfrengle F, Macauley MS, Kawasaki N, Paulson JC. Copresentation of antigen and ligands of Siglec-G induces B cell tolerance independent of CD22. *J Immunol* 2013;191:1724–31. [CrossRef]
58. Wu C, Rauch U, Korpos E, Song J, Loser K, Crocker PR, Sorokin LM. Sialoadhesin-positive macrophages bind regulatory T cells, negatively controlling their expansion and autoimmune disease progression. *J Immunol* 2009;182:6508–16. [CrossRef]
59. Bandala-Sanchez E, Zhang Y, Reinwald S, Dromey JA, Lee BH, Qian J, et al. T cell regulation mediated by interaction of soluble CD52 with the inhibitory receptor Siglec-10. *Nat Immunol* 2013;14:741–8. [CrossRef]
60. Poe JC, Tedder TF. CD22 and Siglec-G in B cell function and tolerance. *Trends Immunol* 2012;33:413–20. [CrossRef]
61. Chen WC, Completo GC, Sigal DS, Crocker PR, Saven A, Paulson JC.. In vivo targeting of B-cell lymphoma with glycan ligands of CD22. *Blood* 2010;115:4778–86. [CrossRef]
62. Ricart AD. Antibody-drug conjugates of calicheamicin derivative: gemtuzumab ozogamicin and inotuzumab ozogamicin. *Clin Cancer Res* 2011;17:6417–27. [CrossRef]
63. Sullivan-Chang L, O’Donnell RT, Tuscano JM. Targeting CD22 in B-cell malignancies: current status and clinical outlook. *BioDrugs* 2013;27:293–304. [CrossRef]
64. Kawasaki N, Vela JL, Nycholat CM, Rademacher C, Khurana A, van Rooijen N, et al. Targeted delivery of lipid antigen to macrophages via the CD169/sialoadhesin endocytic pathway induces robust invariant natural killer T cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:7826–31. [CrossRef]
65. Ooms K, Van Gorp H, Botti S, Van Gaever T, Delpitte PL, Nauwynck HJ.. Evaluation of viral peptide targeting to porcine sialoadhesin using a porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccination-challenge model. *Virus Res* 2013;177:147–55. [CrossRef]
66. Delpitte PL, Van Gorp H, Favoreel HW, Hoebeke I, Delrue I, Dewerchin H, et al. Porcine sialoadhesin (CD169/Siglec-1) is an endocytic receptor that allows targeted delivery of toxins and antigens to macrophages. *PLoS One* 2011;6:e16827. [CrossRef]

67. Hudson SA, Bovin NV, Schnaar RL, Crocker PR, Bochner BS. Eosinophil-selective binding and proapoptotic effect in vitro of a synthetic Siglec-8 ligand, polymeric 6'-sulfated sialyl Lewis x. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330:608–12. [[CrossRef](#)]
68. Nutku E, Aizawa H, Hudson SA, Bochner BS. Ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis. *Blood* 2003;101:5014–20. [[CrossRef](#)]
69. Nutku-Bilir E, Hudson SA, Bochner BS. Interleukin-5 priming of human eosinophils alters siglec-8 mediated apoptosis pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;38:121–4. [[CrossRef](#)]
70. Farid S, Mirshafey A, Razavi A. Siglec-8 and Siglec-F, the new therapeutic targets in asthma. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012;34:721–6. [[CrossRef](#)]
71. Zimmermann N, McBride ML, Yamada Y, Hudson SA, Jones C, Cromie KD, et al. Siglec-F antibody administration to mice selectively reduces blood and tissue eosinophils. *Allergy* 2008;63:1156–63. [[CrossRef](#)]
72. Kim YH, Park CS, Lim DH, Son BK, Kim JH, Ahn SH, et al. Antiallergic effect of anti-Siglec-F through reduction of eosinophilic inflammation in murine allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:187–91. [[CrossRef](#)]
73. Rubinstein E, Cho JY, Rosenthal P, Chao J, Miller M, Pham A, et al. Siglec-F inhibition reduces esophageal eosinophilia and angiogenesis in a mouse model of eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:409–16. [[CrossRef](#)]
74. Song DJ, Cho JY, Lee SY, Miller M, Rosenthal P, Soroosh P, et al. Anti-Siglec-F antibody reduces allergen-induced eosinophilic inflammation and airway remodeling. *J Immunol* 2009;183:5333–41. [[CrossRef](#)]