

## Glikokonjugati i lektini u razvoju novih lijekova

Olga Gornik<sup>1</sup>, Mirna Flögel<sup>1</sup> i Gordan Lauc<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za biokemiju i molekularnu biologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb

<sup>2</sup>Zavod za kemiju i biokemiju, Medicinski fakultet Osijek, Osijek

Pregledni članak

UDK 615.27:577.2

Prispjelo: 21 ožujka 2006.

Glikani su najzastupljeniji i najraznolikiji biopolimeri u prirodi. Putem specifičnih interakcija sa svojim fiziološkim receptorima oni sudjeluju u brojnim ključnim fiziološkim procesima. Svi ti procesi predstavljaju potencijalne mete za terapijske intervencije te suvremena biotehnologija i farmaceutska industrija ubrzano razvija lijekove zasnovane na ugljikohidratnim strukturama. Napredak glikobiologije omogućio je analizu i sintezu glikanskih struktura i danas su brojni takvi lijekovi u različitim fazama kliničkih ispitivanja. U ovom su članku glikoproteini prikazani kao važne potencijalne farmaceutske mete, a prikazan je i pregled potencijalne primjene glikoproteina i proteoglikana kao blokatora upale i infekcije, cjepiva, lijekova protiv tumora, te u terapiji lizosomskih bolesti, neuroloških bolesti i odbacivanja transplantata.

**Ključne riječi:** glikoproteini, lektini, terapeutici

Nakon što je svijet biokemije dugo bio usmjeren na proteine i nukleinske kiseline, 80-tih godina otvorila se nova grana koja se bavi biološkom ulogom ugljikohidrata, nazvana glikobiologijom. U kombinaciji s proteinima i lipidima ugljikohidrati tvore glikoproteine i glikolipide, molekule velike važnosti. Te molekule, smještene na površinama stanica, služe za identifikaciju prema vanjskom svijetu, označavaju pripadnost tkiva tijelu i šalju signale imunološkom sustavu kada je tkivo ozlijeđeno (1). S druge strane, tumorske stanice koriste šećerne skupine na membranama kako bi prevarile imunološki sustav, patogeni koriste glikoproteine i glikolipide na membranama za adheziju na stanice, mnoge upalne reakcije provocirane su ugljikohidratima, a mnoge bolesti povezane s ugljikohidratima ili njihovim metabolizmom (2). Svi navedeni procesi potencijalni su ciljevi terapije raznih bolesti, a lijekovi s ugljikohidratnom osnovom ulaze u modernu farmaceutsku industriju i biotehnologiju (Tablica 1.).

U 90-im godinama niz jednostavnih ugljikohidratnih lijekova pokazao se neuspješnim u kliničkim ispitivanjima, a strukturno razgranati ugljikohidratni lanci previše složenima za analizu i proizvodnju. Međutim, kemičari su sada svladali probleme proizvodnje složenih ugljikohidrata u količinama dovoljno velikim za studije u biološkim sustavima, a nove automatizirane metode obećavaju drastične promjene. U tijeku su klinička ispitivanja supstanci sa složenom ugljikohidratnom osnovom za brojne bolesti i glikobiologiju čeka sjajna budućnost (3).

### Glikoproteini i proteoglikani kao terapeutici

Terapijski glikoproteini najznačajniji su biotehnoški proizvod (4). Proizvode se kao rekombinantni produkti u staničnim kulturama ili transgeničnim životinjama. Toj skupini pripadaju (gliko)proteinski lijek eritropoetin, čimbenik stimulacije granulocita i makrofaga te tkivni aktivator plazminogena. Proces glikozilacije tih proteina sada je optimiran, a proteini zasićeni šećerima, što osigurava dovoljno dug vijek u cirkulaciji za obavljanje njihovih funkcija.

Možda je najbolje proučeni primjer upravo eritropoetin (EPO), stimulator sinteze eritrocita, koji u interakciji s membranskim signalnim receptorom inducira proliferaciju i diferencijaciju eritroidnih progenitora koštane srži. Već više od desetljeća rekombinantni EPO ima značajnu ulogu u terapiji anemije uzrokovane supresijom koštane srži i anemije u kroničnom renalnom zatajenju (5). EPO nosi četiri sijalizirana N-vezana glikana kompleksnoga tipa. Činjenica da je *in vivo* aktivnost deglikoziliranoga EPO manja od 10% aktivnosti glikoziliranoga, jer nepotpuno glikozilirane (ili deglikozilirane) molekule bivaju brzo uklonjene iz cirkulacije filtriranjem u bubregu i aktivnošću Gal/Glc/Man receptora na hepatocitima i makrofagima (6,7), pokazuje da glikani mogu imati dramatičan učinak na svojstvo lijeka i da je mogućnost kontrole glikozilacije u proizvodnji vrlo važna. Postizanje odgovarajuće glikozilacije, posebice identifikacijom i kloniranjem odgovornih enzima, postalo je jednim od najvažnijih izazova biotehnologije.

Tehnologija koja upotrebljava glikoziltransferaze za dodavanje monosaharidnih nukleotida na ugljikohidratne lance glikoproteina, nakon što su oni secernirani iz stanica, razvijena je pod imenom GlycoAdvance (4). Eritropoetinu druge generacije dodana su dva N-vezana oligosaharida koja su mu trostruko produžila poluživot te na taj način omogućila rjeđe doziranje (8).

Drugi su multimilijardski ugljikohidratni lijekovi heparin i njegovi derivati koji se upotrebljavaju u liječenju i prevenciji tromboze te u drugim kardiovaskularnim indikacijama. Heparini se trenutačno proizvode iz svinjskoga crijeva. Nefrakcionirani heparin u upotrebi je kao antikoagulant nekoliko desetljeća, a učinak se temelji na aktivaciji antitrombina, što dovodi do inhibicije trombina i faktora Xa, čime se prevenira produkcija fibrina i fibrinskoga ugruška. Nažalost, nefrakcionirani heparin veže se za nekoliko plazmatskih, trombocitnih i endotelinih proteina te je antikoagulantni učinak vrlo varijabilan. Nefrakcionirani heparin zamjenjuju heparini niske molekulske mase jer imaju bolja farmakološka svojstva i manje komplikacija (9). Enzimi koji sudjeluju u sintezi heparina klonirani su i trebalo bi biti moguće proizvoditi rekombinantne heparine. U

TABLICA 1.  
 Lijekovi bazirani na ugljikohidratima ulaze u modernu farmaceutsku industriju.

<b>Glikoproteini i proteoglikani kao terapeutici</b>	Rekombinantni eritropoetin eritropoetin druge generacije novi eritropoetin Heparin i derivati nefrakcionirani heparin niske molekulske mase
<b>Inhibitori upale</b>	Selektinski inhibitori sialil-Le <sup>x</sup> P-selektin glikoproteinski ligand-1 rPSGL-Ig glikomimetički inhibitor E-selektina TBC1269
<b>Terapija karcinoma i tumorske vakcine</b>	P-selektinski inhibitori Tumorske vakcine zasnovane na globo H Lewis Y MUC-1 gangliosidni imunogeni
<b>Inhibitori patogenih mikroba i toksina</b>	Glikanski mimetici
<b>Terapija lizosomskih bolesti</b>	Nadomjesna enzimaska terapija glukocerebrozidaza (Gaucherova bolest) Terapija redukcijom supstrata N-butil-DNJ
<b>Glikolipidi i neurološke bolesti</b>	Glikolipidne komponente
<b>Neprijatelji virusa</b>	Interferencija s virusnom ovojnicom NN-DNJ
<b>Odbacivanje transplantata</b>	Blokiranje anti $\alpha$ Gal protutijela Gal( $\alpha$ 1-3)Gal( $\beta$ 1-4)GlcNAc( $\beta$ 1-3)Gal( $\beta$ 1-4)Glc

biotehnološkoj industriji postoji interni program u tom području, a potreba je za sintetski proizvedenim heparinima očita.

### Inhibitori upale

U kasnim sedamdesetima klonirani su geni za selektine, proteine koji vežu ugljikohidrate i igraju važnu ulogu u regrutiranju leukocita na mjesto upale. Selektine nalazimo na površini endotelnih stanica krvnih žila kada prilikom ozljede tkivo oslobađa citokine (10). Daljnje studije otkrile su da vezanje selektina na ugljikohidratnu strukturu, nazvanu Lewis x (Slika 1.), prisutnu na površini cirkulirajućih leukocita, usporava leukocite i započinje upalni odgovor (11). Bilo je logično pretpostaviti da bi se blokiranjem te strukture mogao smanjiti upalni odgovor, ali iako su preliminarni pokusi to pokazali istinitim, supstance proizvedene u tu svrhu nisu dale pozitivne rezultate (3). Nadu pruža glikoproteinski ligand P-selektina (PSGL-1) koji se veže na P-selektin na endotelnim stanicama i trombocitima i tjera ih da se lijepe za leukocite i stvaraju krvne ugruške. Inhibicijom tih selektina mogla bi se spriječiti reperfuzijska ishemijska ozljeda i tromboza koja bi ponovno začepila arteriju. Taj inhibitor sastoji se od dva 120 kDa polipeptidna lanca, a njegovi O-vezani glikani moraju proći dvije specifične posttranslacijske modifikacije kako bi mogao funkcionirati kao blokator,  $\alpha$ (1,3) fukozilaciju i  $\alpha$ (2,3) sialinizaciju (3). Biofarmak rPSGL-Ig, antagonist P-selektina nalazi se u kliničkoj studiji

ji liječenja upale i tromboze povezane s akutnim koronarnim sindromom i reperfuzijskom ozljedom.

Sintetizirani su i mali, hidrofobni glikomimetici zasnovani na ugljikohidratnim strukturama, na koje se veže E-selektin (12,13), koji su se pokazali dobrim inhibitorima stanične adhezije u kojoj taj selektin sudjeluje (14).

Selektinski inhibitor TBC1269 također je pokazao dobre rezultate na animalnom modelu astme i renalne insuficijencije (15,16) i nalazi se u kliničkoj studiji.

### Terapija karcinoma i tumorske vakcine

Inhibitori selektina nalaze svoju ulogu i u terapiji malignih bolesti. Metastazirajuće stanice mogu se vezati na P-selektine trombocita i tako zaštititi od stanica imunoga sustava. Dokazano je da se heparin može vezati na P-selektin trombocita i spriječiti maligne stanice da učine isto (17), ali zbog problema u koagulaciji koje heparin može uzrokovati preporuča se upotreba drugih selektinskih inhibitora.

Ugljikohidrati imaju još jednu važnu ulogu u borbi protiv malignih bolesti. Svojstvo transformiranih tumorskih stanica da se skrivaju od imunoga sustava izlažući glikolipide i glikoproteine na svoju površinu može biti iskorišteno tako da se ugljikohidratni lanci tih molekula koriste kao cjepivo. Mnoga tumorska cjepiva

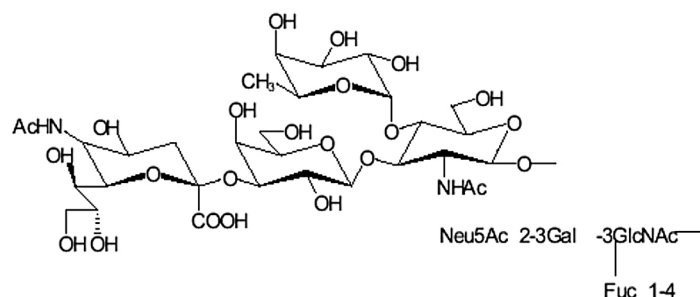
TABLE 1  
 Medications based on carbohydrates enter modern/contemporary pharmaceutical industry

<b>Glycoproteins and proteoglycans as therapeutic media</b>	Recombinant erythropoietin erythropoietin of second generation new erythropoietin Heparin and derivates non-fractionated heparin of low molecular mass
<b>Inflammation inhibitors/blockers</b>	Selectin inhibitors sialil-Le <sup>x</sup> P-selectin glycoprotein ligand-1 rPSGL-Ig glycomimetic inhibitor of E-selectin TBC1269
<b>Cancer therapy and tumor vaccines</b>	P-selectin inhibitors Tumor vaccines based on globo H Lewis Y MUC-1 ganglioside immunogens
<b>Inhibitors of pathogenic microbes and toxins</b>	Glycan mimetics
<b>Therapy of lysosomal diseases</b>	Replacement enzyme therapy glycocerebrosidase (Gaucher's disease) Substrate reduction therapy N-butyl-DNJ
<b>Glycolipids and neurological diseases</b>	Glycolipid components
<b>Virus enemies</b>	Interference with viral sheath NN-DNJ
<b>Transplant rejection</b>	Blockage of anti $\alpha$ Gal antibodies Gal( $\alpha$ 1-3)Gal( $\beta$ 1-4)GlcNAc( $\beta$ 1-3)Gal( $\beta$ 1-4)Glc

va prolaze klinička ispitivanja. Jedna je takava sintetizirana ugljikosaharidna molekula i globo H, kompleksni heksasaharid pronađen na površini velikoga broja tumorskih stanica kao što su karcinom prostate i dojke. Mnogi stanični antigeni tumorskih stanica, uključujući i globo H, premaleni su da bi sami izazvali imunološki odgovor, ali kada se specifični antigen veže na molekulu koju imuni sustav prepoznaje kao stranu, mogu se

stvoriti protutijela koja bi uništila maligne stanice preostale u cirkulaciji nakon tretiranja primarnoga tumora.

Cjepivo utemeljeno na globo H dalo je obećavajuće rezultate kod pacijenata s ranim karcinomom prostate (18), a faza I kliničke studije na pacijentima s metastatskim karcinomom dojke pokazala je da je potpuno sintetički globo H konjugat potenci-

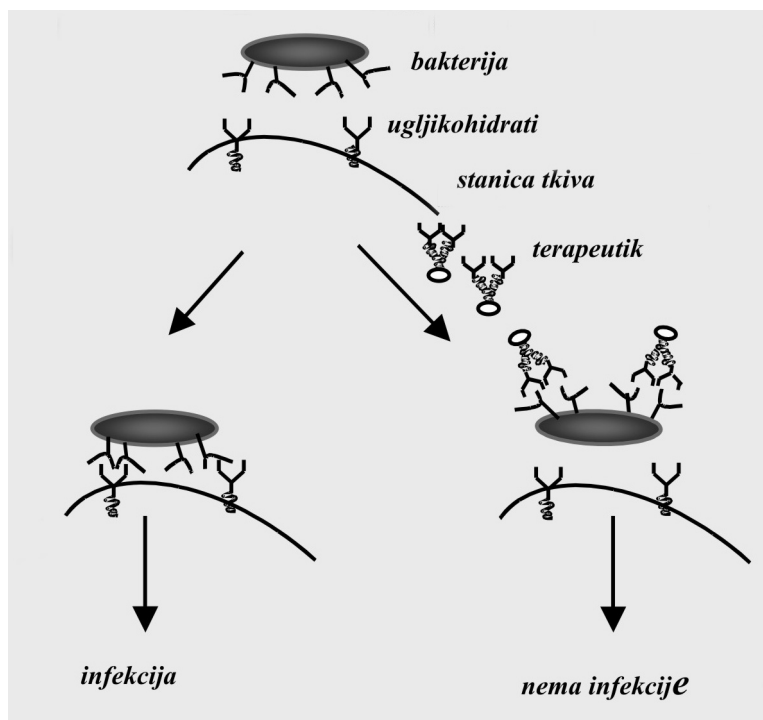


SLIKA 1.

Struktura sialil Lewis X, vitalnog biološkog ugljikohidrata uključenog u upalni odgovor i metastaziranje tumora. Popularna je meta dizajniranja lijekova i neki njegovi analozi su u naprednim kliničkim studijama.

IMAGE 1

Structure of Sialyl Lewis X, vital biological carbohydrate involved in inflammatory response and tumor metastasis. It is a popular target in medication design and some of its analogues are in advanced clinical studies.



SLIKA 2.

Shematski prikaz načina na koji lijekovi mogu interferirati s adhezijom patogenih bakterija i spriječiti infekciju.

jalno dobra komponenta polivalentnoga cjepiva koje bi sadržavalo i nekoliko drugih antigena (19).

Razvijeno je i slično cjepivo za pacijente s karcinomom jajnika utemeljeno na ugljikohidratnom antigenu poznatom kao Lewis Y, prisutnom na površini malignih stanica karcinoma jajnika, dojke i prostate (19a).

Još je jedan antigen, prisutan na stanicama karcinoma, pogodan za razvoj cjepiva, MUC-1. Taj mucin, normalno prisutan u organizmu, kod tumorskih je stanica pojačan (20), sa značajnim promjenama glikozilacije (21) i njegovi kratki ugljikohidratni lanci pokazali su u kombinaciji s ciklofosfamidom dobre rezultate prilikom testiranja kod pacijenata s karcinomom dojke (20).

U razvoju su i cjepiva utemeljena na ganglioizidnim imunogenima malignih stanica koja pokazuju dobre rezultate u kliničkim studijama kod pacijenata s melanomom, kolorektalnim karcinomom, limfomom, sarkomom, karcinomom pluća, želuca i neuroblastoma.

Te studije pokazuju da bi ugljikohidratna cjepiva mogla zaustaviti širenje metastaza i pomoći tijelu da kontrolira tu bolest (22).

#### **Inhibitori patogenih mikroba i toksina**

Svima je dobro poznat problem bakterijske rezistencije na sve veći broj antibiotika koji se koriste u liječenju bakterijskih infekcija (23). Svijet je suočen s činjenicom da bi nas ti lijekovi mogli iznevjeriti u trenutku kada ćemo ih najviše trebati, a način na koji bismo to mogli spriječiti jest uvođenje novih lijekova (23a). Važnu ulogu u tome igra činjenica da mnoge infektivne bolesti počinju vezanjem površinskih lektina patogenih mikroorganizama

za komplementarne ugljikohidrate na površini tkiva domaćina. Poznavanje tih interakcija pruža mogućnost uvođenja supstanci koje bi, umjesto da ubijaju bakterije ili utječu na njihovu reprodukciju, interferirale s adhezijom bakterija (24). Tako bi se glikani, ili njima slične molekule, mogli koristiti za blokiranje interakcije mikroba i toksina s površinom stanica i spriječiti ili suprimirati infekcija (Slika 2.).

S obzirom da mnoge bakterije u organizam ulaze kroz dišne putova ili probavne cijevi, lijekovi utemeljeni na glikanskim strukturama ne zahtijevaju sustavnu primjenu, već se mogu davati oralno ili bronhijalno. U odnosu na dosadašnji kemoterapeutski pristup, takva je terapija blaža i manje štetna za pacijenta s obzirom da su mnoge ugljikohidratne strukture koje bi spriječile adheziju bakterija i normalno prisutne na staničnim površinama ili u tjelesnim izlučevinama, posebno ljudskom mlijeku (25).

U in vitro pokusima pokazano je da ugljikohidratne strukture, prepoznate od strane bakterijskih lektina, blokiraju adheziju bakterija na životinjske stanice, ali pentasaharid protiv *Streptococcus pneumoniae* i *Hemophilus influenzae* koji se pokazao uspješnim in vitro, u fazi II kliničke studije nije uspio zaštititi djecu od nazofaringealne kolonizacije i upale srednjega uha (25). Smatra se da su razlozi to što je lijek dan u obliku nazalnoga spreja, što bakterije mogu izraziti mnogostrukom specifičnošću pa inhibicija zahtijeva primjenu koktela oligosaharida ili pak u tome što djeca možda imaju različite ugljikohidratne receptore od odraslih. Usprikos tome, s razlogom se vjeruje da ta vrsta terapije obećava u borbi s patogenim uzročnicima i njihovim toksinima.

Na primjer, biotehnološka industrija razvila je lijek koji se sastoji od sintetički proizvedenih trisaharida koji se specifično vežu

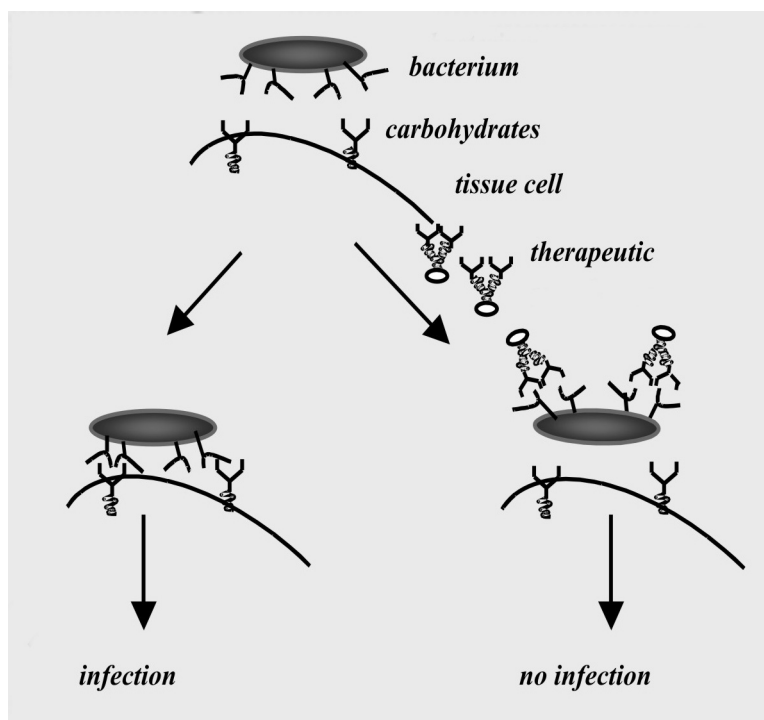


IMAGE 2

Schematic presentation of the manner in which medications can interfere with adhesion of pathogenic bacteria and prevent infection.

za toksine, a stabilizirani su tako što su kemijski vezani na inertne tvari. Taj je kompleks netopiv i kada se primijeni oralno, brzo dospije u probavni sustav, dizajniran je tako da se tamo veže na potencijano opasne bakterijske toksine koji se onda izluče iz organizma.

### Terapija lizosomskih bolesti

Lizosomske bolesti čini skupina od pedesetak bolesti koje pogađaju ljude, rijetke su i uzrokovane inaktivnošću određenoga enzima, što dovodi do nakupljanja u lizosomima. Liječenje te bolesti sastoji se od nadomjesne terapije enzima i djelotvorno je jedino ukoliko je enzim pravilno usmjeren u lizosom. Kako je za pravilno usmjeravanje bitan manoza-6-fosfat N-vezanoga oligosaharida na enzimu koji stupa u interakciju s receptorom, proizvodnja rekombinantnoga enzima koji ima takav ostatak osigurava pravilno usmjeravanje enzima u terapiji lizosomskih bolesti (26). Dobar primjer uspješne terapije nadomjesna je terapija glukocerebrozidazom kod pacijenata s Gaucherovom bolesti (27,28).

Drugi je pristup liječenju Gaucherove bolesti tipa I redukcijaska terapija koja smanjuje biosintezu staničnih glikosfingolipida. Imino šećer N-butil-DNJ, koji inhibira aktivnost prvoga enzima u putu glukozilacije sfingolipida, ispitan je u kliničkoj studiji i pokazao se uspješnim (29).

### Glikolipidi i neurološke bolesti

S obzirom da ne postoji poznat lijek za Parkinsonovu bolest i mnoge neurološke poremećaje (8), farmaceutska industrija pokušava modificirati određene glikolipidne supstance koje su dale obećavajuće rezultate u preliminarnim istraživanjima.

### Neprijatelji virusa

Ugljikohidrati se također mogu koristiti kako bi zaustavili virusnu invaziju. Čak i minimalna interferencija sa šećerima proteina viralne ovojnice ima veliki učinak na hepatitis B i C virus. Lijekovi, koji su varijante prirodnih šećera, utječu na procesiranje glikana na proteinima u endoplazmatskom retikulumu. Kada se N-nonil deoksinojiramicin dodao stanicama humane jetre, on je omeo glikoprociranje na hepatitis B virusu koji je zahvatio te stanice i virus nije mogao proizvesti svoju nužnu komponentu, M protein ovojnice (30,31). In vitro dokazano je da inhibicija glikoprociranja od 6% rezultira 99%-tnom smanjenom sekrecijom hepatitis B virusa. Promjena je letalna za virus, a ne pokazuje učinak na stanicu domaćina.

Postoji nekoliko ugljikohidrata koji imaju obećavajuću in vitro aktivnost protiv HIV-a, ali nažalost te molekule još se nisu pokazale in vivo kao dobri inhibitori ulaska virusa (32,33).

### Odbacivanje transplantata

Kada je riječ o transfuziji ili transplantaciji, ugljikohidrati imaju neželjenu funkciju. Reakcija odbacivanja zapravo je rezultat postojanja visokoga titra protutitijela prema ugljikohidratnim epitopima kao posljedica prijašnjih reakcija s na primjer, ugljikohidratnim strukturama mikroba. Isti problem javlja se i prilikom pokušaja ksenotransplantacije, jer iako se animalni organi čine kao dobro rješenje, različite ugljikohidratne strukture ostaju problem (34). Kako ljudi ne eksprimiraju oligosaharidne lance koji završavaju s nefukoziliranom Gal ( $\alpha$ 1-3)Gal R skupinom, oni proizvode veliku količinu  $\alpha$ antiGal protutitijela (35) pa transplantacija organa iz drugih životinja, na primjer svinja, vodi do hiperakutnoga odbacivanja (36). Mogući je način

rješenja toga problema blokiranje  $\alpha$ Gal protutijela ili njihovo uklanjanje iz cirkulacije. Pentasaharid Gal( $\alpha$ 1-3)Gal( $\beta$ 1-4)GlcNAc( $\beta$ 1-3)Gal( $\beta$ 1-4)Glc prirodni je ligand tih protutijela i njegov sintetički ekvivalent ispituje se in vitro (37).

Sve navedeno pokazuje da su glikokonjugati danas jedan od glavnih interesa farmaceutske industrije i biotehnoških kompanija. Napredak u proizvodnji rekombinantnih i korištenju prirodnih varijanti tih molekula te ispitivanja znanstvenika svakim danom povećavaju potrebe kompanija za ljudskim i tehnološkim resursima i vode nas k slatkim lijekovima.

#### LITERATURA

- Gahmberg CG, Tolvanen M. Why mammalian cell surface proteins are glycoproteins. *Trends Biochem Sci.* 1996;21(8):308-11.
- Varki A. Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiology.* 1993;3(2):97-130.
- Alper J. Searching for medicine's sweet spot. *Science.* 2001;291(5512):2338-43.
- Zopf D, Vergis G. Glycosylation: a critical issue in protein development and manufacturing. *Pharm Visions.* 2002;Spring:10-14.
- Griffiths RI, Powe NR, Greer J, de Lissoyoy G, Anderson GF, Whelton PK, et al. A review of the first year of Medicare coverage of erythropoietin. *Health Care Financ Rev.* 1994;15(3):83-102.
- Misaizu T, Matsuki S, Strickland TW, Takeuchi M, Kobata A, Takasaki S. Role of antennary structure of N-linked sugar chains in renal handling of recombinant human erythropoietin. *Blood.* 1995;86(11):4097-104.
- Ferrari J, Gunson J, Lofgren J, Krummen L, Warner TG. Chinese hamster ovary cells with constitutively expressed sialidase antisense RNA produce recombinant DNase in batch culture with increased sialic acid. *Biotechnol Bioeng.* 1998;60(5):589-95.
- Wrotnowski C. Neose targets complex carbohydrate products. *Genet Eng News.* 2001;21(6):1-4.
- Nutescu EA, Lewis RK, Finley JM, Schumock GT. Hospital guidelines for use of low-molecular-weight heparins. *Ann Pharmacother.* 2003;37(7-8):1072-81.
- Bevilacqua M, Butcher E, Furie B, Gallatin M, Gimbrone M, et al. Selectins: a family of adhesion receptors. *Cell.* 1991;67(2):233.
- Lasky LA. Selectin-carbohydrate interactions and the initiation of the inflammatory response. *Annu Rev Biochem.* 1995;64:113-39.
- Thoma G, Banteli R, Jahnke W, Magnani JL, Patton JT. A Readily Available, Highly Potent E-Selectin Antagonist. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2001;40(19):3644-47.
- Thoma G, Magnani JL, Patton JT. Synthesis and biological evaluation of a sialyl Lewis X mimic with significantly improved E-selectin inhibition. *Bioorg Med Chem Let.* 2001;11(7):923-5.
- Magnani JL. The discovery, biology, and drug development of sialyl Lea and sialyl Lex. *Arch Biochem Biophys.* 2004;426(2):122-31.
- Abraham WM, Ahmed A, Sabater JR, Lauredo IT, Botvinnikova Y, Bjerkcke RJ, et al. Selectin blockade prevents antigen-induced late bronchial responses and airway hyperresponsiveness in allergic sheep. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1205-14.
- Nemoto T, Burne MJ, Daniels F, O'Donnell MP, Crosson J, Berens K, et al. Small molecule selectin ligand inhibition improves outcome in ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 2001;60(6):2205-14.
- Nelson RM, Cecconi O, Roberts WG, Aruffo A, Linhardt RJ, Bevilacqua MP. Heparin oligosaccharides bind L- and P-selectin and inhibit acute inflammation. *Blood.* 1993;82(11):3253-8.
- Slovin SF, Ragupathi G, Adluri S, Ungers G, Terry K, Kim S, et al. Carbohydrate vaccines in cancer: immunogenicity of a fully synthetic globo H hexasaccharide conjugate in man. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(10):5710-5.
- Gilewski T, Ragupathi G, Bhuta S, Williams LJ, Musselli C, Zhang XF, et al. Immunization of metastatic breast cancer patients with a fully synthetic globo H conjugate: a phase I trial. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98(6):3270-5.
- 19a Nelson Bob, (April 18, 1997) An anti-cancer vaccine is tested, Columbia University Record Vol. 22, No. 21, [http://www.columbia.edu/cu/record/archives/vol22/vol22\\_iss21/record2221.16.html](http://www.columbia.edu/cu/record/archives/vol22/vol22_iss21/record2221.16.html)
- Koganty RR, Reddish MA, Longenecker BM. Glycopeptide- and carbohydrate-based synthetic vaccines for the immunotherapy of cancer. *Drug Discov Today.* 1996;1:190-198.
- Simon PM. Pharmaceutical oligosaccharides. *Drug Discov Today.* 1996;1:522-28.
- Fukuda M. Possible roles of tumor-associated carbohydrate antigens. *Cancer Res.* 1996;56(10):2237-44.
- El-Tahawy AA. The crisis of antibiotic-resistance in bacteria. *Saudi Med J.* 2004;25(7):837-42.
- 23a Weintraub Pamela (2001) Sticky business: Anti-infectives prevent bacteria from latching on, HMS Beagle, issue 116, <http://news.bnn.com/hmsbeagle/116/notes/profile>
- Mulvey G, Kitov PI, Marcato P, Bundle DR, Armstrong GD. Glycan mimicry as a basis for novel anti-infective drugs. *Biochimie.* 2001;83(8):841-7.
- Sharon N, Ofek I. Safe as mother's milk: carbohydrates as future anti-adhesion drugs for bacterial diseases. *Glycoconjugate. J* 2000;17(7-9):659-64.
- Neufeld EF. Lysosomal storage diseases. *Annu Rev Biochem.* 1991;60:257-80.
- Whittington R, Goa KL. Alglucerase. A review of its therapeutic use in Gaucher's disease. *Drugs.* 1992;44(1):72-93.
- Whittington R, Goa KL. Alglucerase. A pharmacoeconomic appraisal of its use in the treatment of Gaucher's disease. *Pharmacoeconomics.* 1995;7(1):63-90.
- Butters TD, Dwek RA, Platt FM. New therapeutics for the treatment of glycosphingolipid lysosomal storage diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2003;535:219-26.
- Lu X, Mehta A, Dwek R, Butters T, Block T. Evidence that N-linked glycosylation is necessary for hepatitis B virus secretion. *Virology.* 1995;213(2):660-5.
- Block TM, Lu X, Platt FM, Foster GR, Gerlich WH, Blumberg BS, et al. Secretion of human hepatitis B virus is inhibited by the imino sugar N-butyldeoxynojirimycin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(6):2235-9.
- Conboy JC, McReynolds KD, Gervay-Hague J, Saavedra SS. Quantitative measurements of recombinant HIV surface glycoprotein 120 binding to several glycosphingolipids expressed in planar supported lipid bilayers. *J Am Chem Soc.* 2002;124(6):968-77.
- McReynolds KD, Bhat A, Conboy JC, Saavedra SS, Gervay-Hague J. Non-natural glycosphingolipids and structurally simpler analogues bind HIV-1 recombinant Gp120. *Bioorg Med Chem.* 2002;10(3):625-37.
- Platt JL, Lin SS. The future promises of xenotransplantation. *Ann N Y Acad Sci* 1998;862:5-18.
- Galili U, Macher BA, Buehler J, Shohet SB. Human natural anti-alpha-galactosyl IgG. II. The specific recognition of alpha (1---3)-linked galactose residues. *J Exp Med.* 1985;162(2):573-82.
- Cooper DK, Koren E, Oriol R. Oligosaccharides and discordant xenotransplantation. *Immunol Rev.* 1994;141:31-58.
- Samuelsson BE, Rydberg L, Breimer ME, Backer A, Gustavsson M, Holgersson J, et al. Natural antibodies and human xenotransplantation. *Immunol Rev.* 1994;141:151-68.
- McCurry KR, Kooyman DL, Alvarado CG, Cotterell AH, Martin MJ, Logan JS, et al. Human complement regulatory proteins protect swine-to-primate cardiac xenografts from humoral injury. *Nat Med.* 1995;1(5):423-7.

## GLYCOCONJUGATES AND LECTINS IN DEVELOPMENT OF NEW MEDICATIONS

Olga Gornik<sup>1</sup>, Mirna Flögel<sup>1</sup> and Gordan Lauc<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Zagreb

<sup>2</sup>Institute of Chemistry and Biochemistry, Faculty of Medicine, Osijek

### ABSTRACT

Glycans are the most abundant and most diverse biopolymers in nature. Because of their highly specific interactions with physiological receptors they participate in many crucial physiological processes. All these processes are potential targets for therapeutic intervention, and carbohydrate-based drugs are rapidly being taken up by the modern biotechnology and pharmaceutical industry. Recent developments in the field of glycobiology have overcome the problem of glycan analysis and synthesis; and now many compounds based on carbohydrates are now in various stages of clinical trials. This article presents glycoproteins in a new light, as an important biopharmaceutical target, giving an overview of their potential use as therapeutic glycoproteins and proteoglycans, inflammation blockers, cancer therapeutics and vaccines, inhibitors of pathogenic microbes, viral inhibitors and potential aids in the treatment of lysosomal diseases, neurological diseases and transplantation rejection.

**Keywords:** glycoproteins, lectins, therapeutics

