A szklerózis multiplex vizsgálata a teljes szérum és az IgG tömegspektrometriás N-glikomikai elemzésének integrálásával

Complementary Insights into Multiple Sclerosis by Mass Spectrometry-Based N-Glycomics of Total Serum and IgG

Dalma DOJCSÁK[1]; Marco BLADERGROEN[2]; Wenjun WANG[2]; Oleg A. MAYBORODA[2]; Csaba VÁRADI[3]; Tamás PONGRÁCZ[2,4]; Manfred WUHRER[2]

[1] Advanced Materials and Intelligent Technologies Higher Education and Industrial Cooperation Centre, University of Miskolc, 3515 Miskolc, Hungary

[2]Center for Proteomics and Metabolomics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

[3]Institute of Chemistry, Faculty of Materials Science and Engineering, University of Miskolc, 3515 Miskolc, Hungary

[4]Department of Clinical Sciences, Karolinska Institutet Danderyd Hospital, Stockholm, Sweden

ABSTRACT

Recent advances in glycomics have highlighted the potential of serum protein-derived N-glycans as biomarkers of inflammation-associated diseases, including cancer, metabolic disorders, infections, and autoimmune conditions. Among serum glycoproteins, immunoglobulin G (IgG) is of particular interest, as its N-glycosylation profile is closely associated with immune regulation and undergoes alterations in chronic inflammatory diseases, including multiple sclerosis (MS). MS is a chronic inflammatory and neurodegenerative disease characterized by demyelination and progressive damage to the central nervous system. Previous glycomic investigations have primarily focused on cerebrospinal fluid-derived IgG, while the influence of demographic factors and potential confounders has received relatively limited attention. In this study, we performed a comprehensive mass spectrometry-based characterization of total serum N-glycome (TSNG) and IgG N-glycosylation profiles in 38 MS patients receiving disease-modifying therapies and 38 age- and sex-matched healthy controls. Furthermore, complementary analytical platforms were employed to assess the consistency of glycomic alterations and explore the additional information provided by orthogonal analytical approaches. The most prominent disease-associated alterations were identified in IgG N-glycosylation, characterized by decreased sialylation of afucosylated glycan species and increased abundance of structures containing bisecting N-acetylglucosamine. Increased bisection was also the most discriminative feature in TSNG analysis, supporting the complementary value of different analytical approaches in identifying glycosylation signatures. While IgG N-glycosylation primarily reflected disease-associated alterations, TSNG exhibited more pronounced sex-associated variation. Overall, these findings demonstrate the importance of integrating glycoprotein-specific and total serum N-glycomic analyses with complementary analytical techniques to obtain a more comprehensive understanding of glycosylation alterations and systemic immune responses in multiple sclerosis.

Keywords: serum N-glycosylation, immunoglobulin, MALDI-FTICR, mass spectrometry, multiple sclerosis

ÖSSZEFOGLALÓ

A glikomikai kutatások legújabb eredményei rávilágítottak a szérumfehérjékből származó N-glikánok potenciális biomarker szerepére különböző gyulladásos betegségekben, beleértve a daganatos, metabolikus, fertőző és autoimmun kórképeket. A szérum glikoproteinjei közül kiemelt figyelmet kap az immunglobulin G (IgG), mivel N-glikozilációs profilja szoros összefüggést mutat az immunregulációs folyamatokkal, és jelentős változásokon mehet keresztül krónikus gyulladásos betegségekben, így szklerózis multiplexben (SM) is. A szklerózis multiplex a központi idegrendszer krónikus gyulladásos és neurodegeneratív megbetegedése, amelyet demielinizáció és progresszív idegrendszeri károsodás jellemez. A korábbi glikomikai vizsgálatok elsősorban a cerebrospinális folyadékból származó IgG glikozilációjára összpontosítottak, míg a demográfiai tényezők és a potenciális zavaró változók hatása viszonylag kevés figyelmet kapott. Jelen tanulmányban a teljes szérum N-glikomjának (TSNG), valamint az IgG N-glikozilációs profiljának átfogó, tömegspektrometrián alapuló jellemzését végeztük el 38 betegségmódosító terápiában részesülő szklerózis multiplexes beteg és 38, életkor és nem szerint illesztett egészséges kontroll bevonásával. Emellett egymást kiegészítő analitikai platformokat alkalmaztunk a glikomikai változások konzisztenciájának értékelésére, valamint az ortogonális analitikai megközelítések által nyújtott többletinformáció feltárására. A legjelentősebb, betegséggel összefüggő eltéréseket az IgG N-glikozilációjában azonosítottuk, amelyeket a fukózt nem tartalmazó glikánszerkezetek csökkent szialilációja, valamint a biszekciós N-acetilglükózamint tartalmazó struktúrák megnövekedett relatív mennyisége jellemzett. A fokozott biszekció a teljes szérum N-glikomikai elemzésében is a legjelentősebb csoportelkülönítő tulajdonságnak bizonyult, alátámasztva a különböző analitikai megközelítések komplementer szerepét a glikozilációs mintázatok azonosításában. Míg az IgG N-glikozilációja elsősorban a betegséggel összefüggő változásokat tükrözte, addig a teljes szérum N-glikomjában kifejezettebb, nemhez kapcsolódó eltéréseket figyeltünk meg. Összességében eredményeink rávilágítanak a glikoprotein-specifikus és a teljes szérumra kiterjedő N-glikomikai vizsgálatok, valamint a komplementer analitikai technikák integrálásának jelentőségére. E megközelítés hozzájárulhat a szklerózis multiplexhez társuló glikozilációs változások és a szisztémás immunválaszok átfogóbb megértéséhez.

Kulcsszavak: szérum N-glikoziláció, immunglobulin, MALDI-FTICR, tömegspektrometria, szklerózis multiplex