



Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi

Journal of Cumhuriyet University Health Sciences Institute

Kanser Metabolizmasında ve Metastazında Glikanların Önemi

Nebiye Pelin TÜRKER^{1*}, Elvan BAKAR²

¹ Trakya Üniversitesi, Teknoloji Araştırma Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, Edirne

² Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimleri ABD, Edirne

Geliş Tarihi	Kabul Tarihi	Yayın Tarihi
24.01.2021	17.05.2021	30.08.2021

Özet: Glikobiyolojinin kanser mekanizmalarının anlaşılmasındaki rolü, teşhis uygulamaları ve terapötik stratejiler için bir dizi hedef sağlaması, bu bilim alanının kanser araştırmalarındaki önemini her geçen gün arttırmaktadır. Glikozilasyonun, çeşitli fizyopatolojik süreçleri kontrol eden önemli düzenleyici bir mekanizma olarak işlev görebileceği ön görülmektedir. Hücrelerdeki glikozilasyon değişimleri ve bu değişimlerin hastalıklarla olan bağlantıları, glikomun önemli ölçüde biyolojik bilgi içerdiğini göstermektedir. Glikan zincirlerinin dallanma ve uzunluklarındaki değişiklikler, yapılarında yer alan karbohidratların çeşidi, bu moleküllerin biyolojik fonksiyonlarının değişmesine neden olmaktadır. Bununla birlikte glikan bağlayıcı proteinlerin biyolojik fonksiyonlarının karakterize edilmesi, kanser araştırmalarına önemli katkılar sağlamaktadır. Farklı glikokonjugat tipleri, anahtar kanser hücresi süreçlerine ve aynı zamanda tümör mikro-ortamına müdahale ederek, kanserin ilerlemesine yol açmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kanser, Metastaz, Glikan, Glikozilasyon

The Importance of Glycans in Cancer Metabolism and Metastasis

Abstract: The role of glycobiology in understanding cancer mechanisms, providing a set of targets for diagnostic applications and therapeutic strategies increases the importance of this field of science in cancer research day by day. It is predicted that glycosylation may function as an important regulatory mechanism controlling a variety of physiopathological processes. Glycosylation changes in cells and their links with disease show that the glycome contains significant biological information. Changes in the branching and length of the glycan chains, the variety of carbohydrates in their structure cause the biological functions of these molecules to change. However, characterization of the biological functions of glycan binding proteins makes important contributions to cancer research. Different types of glycoconjugates lead to cancer progression by interfering with key cancer cell processes as well as the tumor microenvironment.

Keywords: Cancer, Metastasis, Glycan, Glycosylation

* Sorumlu yazar
Nebiye Pelin TÜRKER
npelinturker@trakya.edu.tr



GİRİŞ

Kanser, dünya çapında önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır ve bu konuda çözüm bekleyen pek çok sorun bulunmaktadır. Glikosilasyon, sialilasyon ve fukosilasyon gibi glikan yapılarındaki değişiklikler tümör gelişiminin ortak özellikleri olarak görüldüğü için glikomikler, glikanların yapısını ve işlevini inceleyen yeni bir araştırma alanı haline gelmiştir (Kori ve ark., 2021). Glikanlar, bağışıklık gözetimi, hücre-hücre yapışması, hücre-matris etkileşimi ve hücre içi işaretleme gibi çok sayıda temel biyolojik süreçte rol oynarlar (Dennis ve ark., 2009). Glikanlar, protein konformasyonunu ve yapısını değiştirerek proteinin fonksiyonel aktivitesini düzenleme yeteneğine sahiptirler. Kanserdeki glikan bazlı etkileşimlerin biyolojik önemini çözmek, kanser biyolojisinin altında yatan moleküler mekanizmaların deşifre edilmesine katkıda bulunabilir (Helenius ve Aebi, 2001). Normal dokularla karşılaştırıldığında, kanser hücrelerinde glikanlarda fukosilasyon, sialilasyon, O-glikanların kesilmesi ve O-glikanların artmış dallanması dahil olmak üzere birçok değişiklik vardır (Mechref ve ark., 2012). Anormal glikoproteinler, tümör hücresi proliferasyonunun ve adezyonla ilişkili sinyal yollarının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bunun ana nedeni, glikosiltransferazların veya glikosidazların anormal aşırı ekspresyonudur. Hücre yüzeyindeki glikanlar kanser tedavisinde hedef olarak kullanılabilirler ancak şeker zinciri yapısının heterojenliği ve karmaşıklığı nedeniyle bu yapının ayrıntılı analizi hala bir problem olarak görülmektedir (Jian ve ark., 2020). Glikanların, tümör ilerlemesinin çeşitli aşamalarına dahil olmaları ve glikan yapılarında yer alan biyosentetik yollar, kanser terapisi için umut verici bir hedef oluşturmaktadır (Thomas ve ark., 2021). Bu derleme, kanser metabolizmasında ve metastazında glikanların önemini detaylandırmaktadır.

Kanserde Glikosilasyon Değişiklikleri

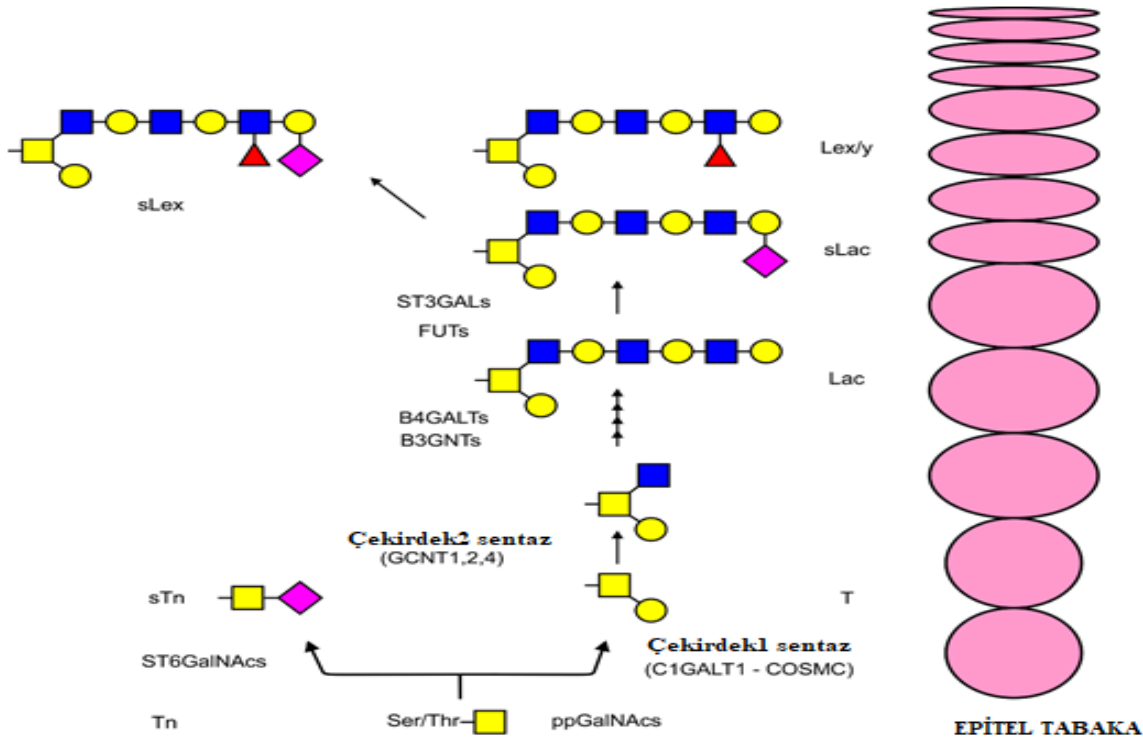
Glikosilasyon, iyi düzenlenmiş bir hücre ve mikro çevreye özgü post-translasyonel modifikasyondur. Çeşitli glikosiltransferazlar ve

glikosidazlar, proteinler ve lipidler üzerine tanımlanmış glikan yapılarının eklenmesini düzenlemektedir. Glikomikteki son gelişmeler ve sistemik yaklaşımlar, önemli ölçüde katkıda sağlamaktadır. Son araştırmalar, glikan yapılarındaki spesifik değişikliklerin kanser hücrelerinin epitelden mezenkim dokuya geçişi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Dahası, glikosilasyon modelindeki epigenetik değişiklikler, tümör hücrelerinin immüno gözetim mekanizmalarından kaçabilmesini sağlamaktadır. Glikanların, tümör ilerlemesinin çeşitli aşamalarına müdahale etme yeteneği ve glikan yapılarında yer alan biyosentetik yollar, kanser tedavisi için umut vaat eden bir hedef oluşturmaktadır. Glikan bağlayıcı proteinlerin mekanizmalarını tanımlamaya yönelik yenilikçi stratejiler hakkındaki bilgi birikiminin, kanser tedavisinde büyük bir potansiyele sahip olacağı umulmaktadır (Thomas ve ark., 2021). Onkogenik transformasyon ile ilişkili glikosilasyon değişikliklerinin tanımı oldukça eskiye dayanmaktadır (Hakomori ve Murakami, 1968; Ladenson ve ark., 1949; Pinho ve Reis, 2015). Bu gözlemler ayrıca tümöre özgü antikorların karbohidrat epitoplarına karşı yönlendirildiğini ve çoğu durumda tümör glikoproteinleri ve glikosfingolipidleri üzerinde bulunan onkofetal antijenler olduğunu gösteren monoklonal antikor teknolojisinin ortaya çıkmasıyla da desteklenmiştir (Feizi, 1985; Hakomori ve Murakami, 1968; Pinho ve Reis, 2015).

Tümör hücreleri, sağlıklı hücrelere kıyasla çok çeşitli glikosilasyon değişiklikleri sergilemektedir. Protein glikosilasyonu, hücre popülasyonlarındaki fonksiyonel çeşitliliğin yanı sıra moleküler heterojenliği de arttırmaktadır. Bu heterojenlik, anormal glikan modifikasyonlarının proteine özgü, bölgeye özgü (belirli bir proteindeki farklı bölgeler farklı biçimde glikosile olabilir) ve hücreye özgü olması nedeniyle oluşur. Glikosilasyonun özgüllüğü, belirli bir hücre veya doku tipi içindeki glikosilasyon işleminin çeşitli intrinsik faktörlerine bağlıdır. Karbohidrat yapılarının tümörle ilişkili değişikliklerinin altında yatan iki temel mekanizma ilk olarak Hakomori ve

Kannagi (1983) tarafından eksik sentez ve neo-sentez süreçleri olarak adlandırılmıştır. Kanserin erken evrelerinde daha sık meydana gelen eksik sentez süreci, sialil Tn (sTn) ile görüldüğü gibi kesilmiş yapıların biyosentezine yol açan normal epitel hücrelerinde ifade edilen kompleks glikanların normal sentezinin bozulmasının bir sonucudur. Gastrointestinal ve meme kanserlerinde, kanserin ileri evrelerinde yaygın olarak gözlemlenen neo-sentez; belirli antijenlerin ve sialillenmiş Lewis^x (sLe^x)'in ifadesinin görüldüğü birçok kanserde, karbohidrat belirleyicilerinin ekspresyonunda yer alan bazı genlerin kansere bağlı indüksiyonunu ifade eder (Kannagi ve ark., 2008; Marcos ve ark., 2011). O-glikozilasyon, birkaç polipeptid N-asetamin (ppGalNAc) transferazdan biri tarafından başlatılır ve daha fazla glikan eklenmezse, Tn antijeninin ekspresyonu ile sonuçlanır. Tümörlerde, glikanlar erken sialilasyon (sTn) ile üretilebilirken, normal keratinize veya keratinize olmayan tabakalı epitelde, çekirdek yapılar çekirdek sentazlar (C1GALT1 ve GCNT'ler) tarafından geliştirilir. Çekirdek sentezi ve poli-laktoz zincir uzantısı, sırasıyla T antijeni ve Lac (Laktoz) veya sLac (sialil Laktoz) eks-

presyonuyla sonuçlanır. En dış kısmın sialasyonu ve fukosilasyonu, Lewis grubunun anti-jenlerine yol açabilir (tip 1 laktoz zincirlerinde Lea veya b ve tip 2 zincirlerde Ley veya x). Son olarak, bazı tümörler, hücre yapışması ve metastatik yayılma ile ilgili bir glikan yapısı olan sLe^x sentezini yapabilir. (Şekil 1). Kanser hücrelerinde glikozilasyonda meydana gelen değişiklikler, glikan ifadelerinin değişmesine neden olur. İlk olarak, glikanların değiştirilmiş ekspresyonu, glikosiltransferazların aşırı ekspresyonuna (transkripsiyonel seviyedeki düzensizlik, şaperon fonksiyonunun düzensizliği ve/veya değiştirilmiş glikosidaz aktivitesi), ikincisi, değiştirilmiş glikan ifadesi, peptid omurgasının ve yeni ortaya çıkan glikan zincirinin üçüncül konformasyonundaki değişikliklere bağlı olabilir. Üçüncüsü ise çeşitli alıcı substratların değişkenliğinin yanı sıra şeker nükleotid donörlerinin ve kofaktörlerinin mevcudiyeti ve bolluğundan kaynaklanabilir (Kumamoto ve ark., 2001; Aryal ve ark., 2010; Pinho ve ark., 2012). Son olarak da glikan ekspresyonundaki değişiklikler, Golgi aygıtındaki ilgili glikosiltransferazların ekspresyonundan ve lokalizasyonundan kaynaklanabilir (Gill ve ark., 2010).

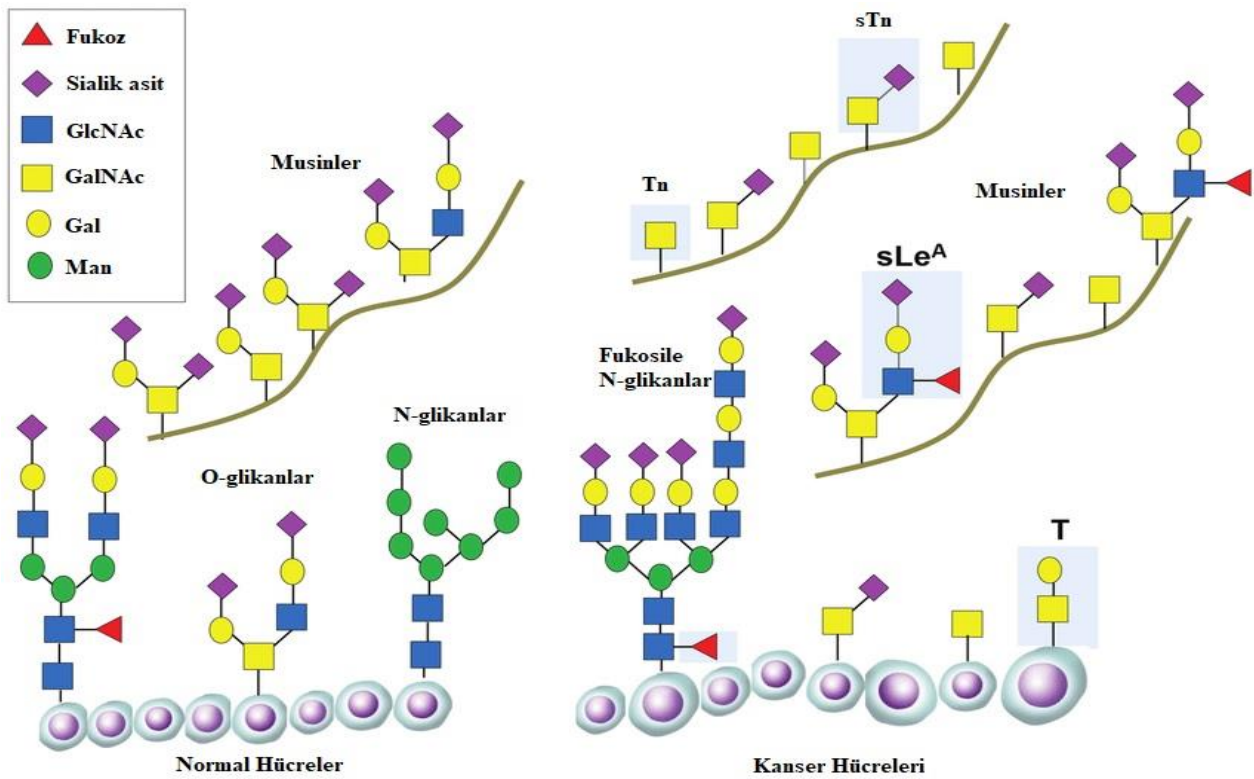


Şekil 1. Müsin tipi O-glikozilasyon biyosentetik yolu (Croce, 2018).

Yanlış yerleştirme ve/veya glikosiltransferazların aktivitesindeki değişiklikler, olgunlaşmamış çekirdek glikan yapılarının senteziyle sonuçlanır (Marcos ve ark., 2004). Çalışmalar, N-asetilgalaktozamin (GalNAc) transferazlar, çekirdek 1 GalNAc, galaktosiltransferaz1 (C1GalT1) ve çekirdek β 1,6-Nasetilglukozaminiltransferaz (C2GnT) gibi çekirdek O-glikanları sentezleyen enzimlerin arttığını göstermiştir. Buna karşılık sialiltransferazlar gibi enzimler trans-Golgi ağı-

nın içinde zenginleştirilmiştir. Hücrelerde, α -GalNAc α -2,6-sialiltransferaz I'in (ST6GalNAc-I; ST6GALNAC1 tarafından kodlanan) aşırı ekspresyonu, STn biyosentezinden sorumlu enzimin ve tüm golgi aygıtındaki enzimlerin ekspresyonuna yol açar ve glikozilasyonu bozar (Roth ve ark., 1994; Sewell ve ark., 2006). Glikozilasyonda kansere bağlı en yaygın değişiklikler sialilasyon, fukosilasyon, O-glikan kesmesi ve N- ve O-bağlantılı glikan dallanmasıdır (Arnold ve ark., 2008) (Şekil 2).

ağ



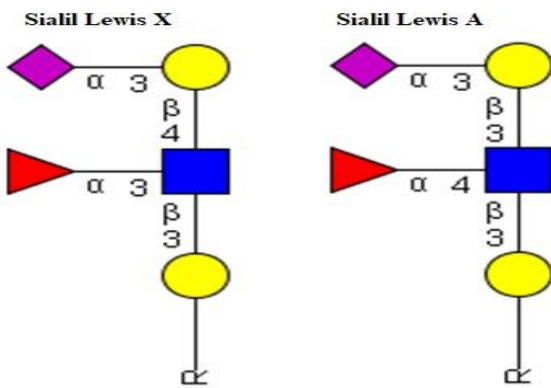
Şekil 2. Kanser ilerlemesi sırasında glikosilasyondaki değişiklikler. Temsili O-glikanlar ve N-glikanlar, normal hücrelerin ve kanser hücrelerinin yüzeyine eklenmiş olarak gösterilmiştir. Kesik O-glikanlar da müsin glikoproteinlere bağlı olarak gösterilmiştir. Kesik O-glikanlar (Tn ve sTn) ve fukosile dallı N-glikanlar (sLe^A ve sLe^X) dahil olmak üzere, tümörle ilişkili önemli glikanlar mavi kutularda gösterilmektedir (Munkley, 2019).

Sialilasyon

Sialilasyon (glikan zincirlerine sialik asit eklenmesi), hücresel glikozilasyonda önemli bir modifikasyondur çünkü Sialik asit eklenmiş glikokonjugatlar (glikoprotein, glikolipid, proteoglikanlar) hücresel tanıma, hücre yapışması ve hücre sinyallemesinde önemli bir role sahiptir. Dokuz karbonlu bir şeker olan sialik asit, stratejik olarak glikanların son

konumunu düzenler ve hücre ile matris arasında bir bağlantı molekülü olarak işlev görmektedir (Chen ve Varki, 2010). Değişen glikosiltransferaz (sialiltransferazlar) ekspresyonu nedeniyle özellikle α 2,6 ve α 2,3,3 bağlantılı sialilasyondaki artış kanserle yakından ilişkilidir (Lise ve ark., 2000). Laktosaminik zincirler sıklıkla bir sialik asit ile sonlandırılır. Örneğin, α 2,6-sialile laktosamin (Sia6LacNAc), bir enzim olan

β -galaktosid α 2,6-sialiltransferaz I (ST6Gal-I)'nin ürünüdür. Kolon, mide ve yumurtalık kanseri gibi çeşitli malignitelere ekspresyonun değişmesi ve kolon kanserinde kötü prognozun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (Lise ve ark., 2000). Kanserle ilişkili diğer majör sialillenmiş antijenler, α 2,3 sialillenmiş tip 2 sialillenmiş-Lewis^x (SLe^x) ve α 2,3 sialillenmiş tip 1 sialillenmiş-Lewis^a (SLe^a)'dır (Şekil 3). SLe^x ve SLe^a'nın birçok malign kanserde yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir ve SLe^x ekspresyon düzeyleri kanser hastalarında zayıf sağkalım ile korele edilmiştir (Baldus ve ark., 1998). Buna ek olarak, α 2-6 bağlı sialik asitler, β -galaktosid α 2-6sialiltransferaz (ST6Gal-I) enzimin, kolon adenokarsinomları da dahil olmak üzere birçok tümör tipinde yukarı regüle olduğu ve yüksek ekspresyon seviyeleri kötü prognoz ve metastaz ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Membran glikoproteinlerinin ST6Gal-I sialilasyonu, hücre dışı matris (ECM) yoluyla hücre hareketini ve invazyonunu arttırarak metastaza katkıda bulunur. Sialik asitlerin artan negatif yüklü özellikleri, tümör hücrelerinin yapışkanlığının azalması ile ilişkilidir. Bu durum integrinin konformasyonel değişimi (integrine α 2-6 bağlı sialik asitlerin aşırı eklenmesi) için uygun olmaktadır ve hücre-ECM etkileşimlerinde integrin fonksiyonunu arttırmaktadır (Yuecheng Zhang ve ark., 2019).



Şekil 3. Sialyl Lewis^a, sialyl Lewis^x tümör antijeni, O-glikanlar ve ayrıca N-glikanlar üzerinde taşınır (Tousi ve ark., 2013).

SLe^x, C tipi lektin ailesine ait vasküler hücre adezyon molekülleri olan selektin için iyi bilinen bir ligandır. Enflamasyon sırasında selektinler,

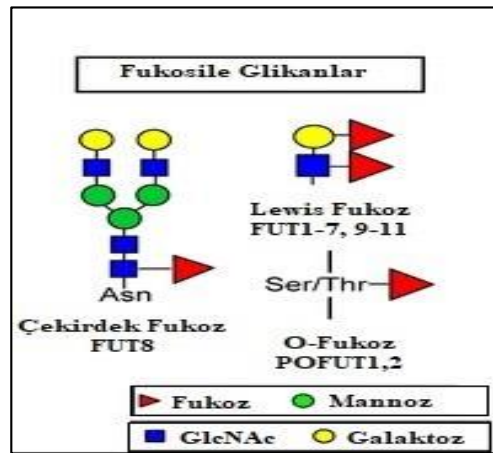
lökosit ekstrasvazasyonu sürecinde lökositlerin endotele ilk bağlanmasına aracılık eder. Kanserde, selektinlerle SLe^x etkileşimleri, kanser hücreleri ve trombositleri bloke ederek ve endotele tutulmalarını destekleyerek metastatik kaskadı düzenler, bu nedenle metastazın malign davranışını ve gelişimini belirler. Tümör metastazının, trombositlerin karsinom hücre yüzeyi ligandları ile P-selektin aracılı etkileşimlerini inhibe eden heparin gibi GAG'ların kullanılmasıyla tümör metastazının azaldığı gösterilmiştir (Borsig ve ark., 2001). Serolojik CA19-9 tahlili ile saptanan SLe^a tetrasakkarit, klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan kanserle ilişkili bir markördür. CA19-9 testi çoğunlukla pankreas, kolorektal, gastrik veya safra kanseri tanısı konmuş hastalarda uygulanmış ve tedaviye klinik yanıt izlemek için kullanılmıştır (Borsig ve ark., 2001). Ayrıca ameliyat öncesi yüksek CA19-9 konsantrasyonlarının kolon ve gastrik karsinomda kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kanserle artan sialilasyon, çeşitli kanser türleri ile ilişkili ve sıklıkla yüksek dereceli tümörlerde eksprese edilen polisialik asidin ekspresyonunu da içerir (Falconer ve ark., 2012). Polisialik asit genellikle, nöral hücre adezyon molekülü 1'de (NCAM1) bulunabilir ve bu, akciğer kanseri, nöroblastom ve gliomlar da dahil olmak üzere kanserlerde agresiflik ve kötü klinik sonuç ile ilişkilidir (Falconer ve ark., 2012). NCAM1, Gangliosidler de hücre proliferasyonu, tümör büyümesi ve kanser hücresi göçüne aracılık etmekte, melanom, nöroblastom ve meme kanseri gibi tümörlerde aşırı eksprese edilmektedir (Todeschini ve ark., 2007).

Fukosilasyon

Fukosilasyon, glikoprotein veya glikolipit yapılarında yer alan oligosakaritlerde gözlenen en yaygın modifikasyonlardan biridir. Fukosilasyon, fukoziltransferaz (FUT1-11) aracılığıyla bir fukoz bakiyesinin oligosakaritlere bağlanmasını ifade etmektedir. Genellikle fukosilasyon, terminal glikan yapılarının sentezinde gerçekleşen bir süreç olarak bilinmekte ve bu nedenle fukoz

bakıyelerinin glikanlara aktarılması, glikosilasyon işleminin sonu olarak kabul edilmektedir (Li ve ark., 2018). Fukosile glikanlar, genellikle terminal fukosilasyon ve çekirdek fukosilasyona bölünmüş fukosilasyonlu bir dizi fukosiltransferaz ile sentezlenir (Carvalho ve ark., 2010) (Şekil 4). SLe antijenlerinin biyosentezinin terminal aşamaları arasında SLe^a veya SLe^x zincirlerinin α1,3- veya α1,4-fukosilasyonu bulunur. Yetişkin T hücreleri lösemi hücrelerinde SLe^x ekspresyonunun artmasının, fukosiltransferaz-II (Fuc-TVII) aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu lösemnin etiyojik maddesi, insan T-lenfotropik virüs1 (HTLV-1) retrovirüs, lökositlerde SLe^x sentezini sınırlayan FUT7 genini düzenleyen bir transkripsiyonel aktivatör proteini olan TAX'i kodlar (Hiraiwa ve ark., 2003). Meme tümörlerinde, SLe^x ekspresyonu esas olarak fukosiltransferaz-I (Fuc-TVI) (FUT6 ile kodlanmış) tarafından düzenlenmiş gibi görünmektedir. Bununla birlikte gastrointestinal kanserde SLe antijenlerinin biyosentezi, birkaç glikosiltransferazın koordineli ekspresyonuna bağlı olabilir. Kolon kanseri dokularında glikolipidler tarafından eksprese edilen hem SLe^x hem de SLe^a antijenlerinin ekspresyonu β1,3 GlcNAc transferazın aktivasyonu ile ilişkilidir; bu enzim hem tip 1 hem de Lewis yapıları için öncü olan bir şeker zincirini sentezler. Benzer bir mekanizma, daha sonra gastrik ülserlere ve potansiyel olarak gastrik karsinogeneze neden olan glikan reseptörlerini tanıyan adezinleri eksprese eden bir bakteri olan *Helicobacter pylori* tarafından indüklenen gastritte gözlenmiştir (Magalhaes ve ark., 2015). Fuc-TVI ayrıca kolorektal kanserlerde (CRC) SLe^x biyosentezini düzenleyen büyük bir enzim olarak bildirilmiştir. Çekirdek fukosilasyon, Fuc-TVIII (FUT8 tarafından kodlanan) etkisiyle en içteki GlcNAc N-glikan tortusuna α1,6 p-fukoz ilavesinden oluşur. FUT8'in aşırı ekspresyonu ve çekirdek fukosilasyon, akciğer kanseri ve meme kanseri gibi çeşitli kanserlerde önemli bir özelliktir (Liu ve ark., 2011; Potapenko ve ark., 2010). Bu artmış çekirdek fukosilasyon, hepatokarsinogeneze işleminde serum

seviyelerine yansımaktadır. İlginç bir şekilde, α-fetoproteininin çekirdek fukosilasyonu, hepatoselüler karsinomun (HCC) erken saptanması için onaylanmış bir biyobelirteçtir ve kronik hepatit ve karaciğer sirozundan ayırt edilir (Sato ve ark., 1993). Meme kanserinde, epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) artmış çekirdek fukosilasyonu, artan dimerizasyon ve fosforilasyon ile ilişkilidir; bu, tümör hücresi büyümesi ve malignite ile ilişkili artmış EGFR aracılı sinyal ile sonuçlanmıştır (Liu ve ark., 2011).



Şekil 4. Fukosile glikanlar (Kizuka, 2019).

Dallanma ve çiftleştirme GlcNAc N-glikanlar

Kötü huylu dönüşüm sırasında, kanser hücrelerinde sık görülen glikosilasyon değişikliği, kompleks β1,6-dallı N-bağlı glikanların artmış ekspresyonudur. Artan GlcNAc-dallanma N-glikan ekspresyonu, mannosid asetilglukosaminiltransferaz 5 (MGAT5) geni tarafından kodlanan N-asetilglukozamintransferaz V (GnT-V)'nin artan aktivitesinden kaynaklanmaktadır. MGAT5 ekspresyonu, kanserde sık görülen RAS-RAF-MAPK sinyal yolu ile düzenlenir (Dennis ve ark., 1987; de Freitas Junior ve Morgado-Diaz, 2016). Dallı N-glikanlar ayrıca β1,4-GalT' ler ile modifiye edilir ve poli-N-asetillaktosamin (Galβ1, 4GlcNAc1 tekrarları) ile β1,3-GnT'ler ile uzatılır ve ayrıca sialik asit ve fukoz ile kapatılır. Bu poli-asetillaktosamin yapısı, 'kafesler' olarak adlandırılan galektin-glikan yapıları oluşturan korunmuş karbohidrat bağlayıcı proteinlerin bir ailesi olan galektinler için bir ligandır (Di Lella ve ark., 2011). Galektinler kanserde, neoplastik

transformasyon, tümör hücresi sağkalımı, anjiyogenez ve tümör metastazı gibi süreçlerde rol oynarlar. Ölümsüzleştirilmiş bir akciğer epitel hücre hattında aşırı MGAT5 ekspresyonunun, atimik farelerde temas inhibisyonu, hücre hareketliliği ve tümör oluşumunun yanı sıra fare meme karsinom hücrelerinde artmış invazyon ve metastaz ile sonuçlandığı bildirilmiştir (Croc ve ark., 2014;Seberger ve Chaney, 1999)). Ayrıca, Her2-transgenik fare meme tümör modelinde meme karsinomu oluşumundaki erken olayların GnT-V72 tarafından düzenlendiği bulunmuştur. Ek olarak, fare meme kanseri hücre hatlarında GnT-V'nin aşağı regülasyonu, tümör büyümesi ve metastazının önemli ölçüde baskılanmasına neden olmuştur (Seberger ve Chaney, 1999).

Transgenik farelerde viral bir onkogen tarafından indüklenen meme kanseri ilerlemesi ve metastazı, MGAT5 eksikliği ile baskılanır. Ayrıca, GnT-V-aracılı glikozilasyon, kolon kanseri kök hücre kompartımanını ve wingless-int1 (WNT) işaretlemesi yoluyla tümör ilerlemesini düzenler (Guo ve ark., 2014). GnT-V fonksiyonunun aksine, GnT-III (MGAT3 tarafından kodlanır), β 1,4 bağlantısında GlcNAc N-glikanların eklenmesini katalizleyerek β 1,6 gibi dallanma yapıları N-glikanların uzatılmasını katalize eder. GnT-III, kanser metastazının baskılanmasında rol oynayan GnT-V' nin kanserdeki rolüne karşı koymaktadır. Yüksek metastatik potansiyele sahip fare melanom B16 hücrelerine MGAT3 transfeksiyonu, farelerde akciğer metastazının önemli ölçüde baskılanmasına yol açan β 1,6GlcNAc dallanmasında önemli bir azalmayla sonuçlanmıştır. GnT-III, tarif edildiği gibi EGFR, integrinler ve kaderinler gibi anahtar glikoproteinlerin düzenlenmesi yoluyla tümör metastazını baskılamaktadır (Takahashi ve ark., 2009).

Kesik O-glikanlar

Tümörlü dokularda O bağlı glikanlar uçları kesik olarak bulunurlar. Bu yapılar kesik O-glikanlar olarak adlandırılırlar ve tümör dokualarında aşırı eksprese edilirler. Müsin tip O-glikanlar olarak da adlandırılan GalNAc tipi O-glikanlar, çoğu

zarda ve salgılanan glikoproteinlerde sıklıkla bulunur. Malignite sırasında, anormal glikozilasyon ayrıca, disakkarit Thomsen-Friedenreich antijeni, monosakkarit GalNAc ile bunların sialillenmiş formları gibi eksik glikanların aşırı ekspresyonu ve O glikanların eksik sentezinden kaynaklanmaktadır (Kudelka ve ark., 2015). Polipeptit GalNAc transferazların (ppGalNAcT'ler)-müsin tipi O-glikozilasyonu başlatan enzimlerdeki değişmiş ekspresyon kanserde sıklıkla görülür.

Ek olarak, aynı substrat için yarışan enzimler, kesilmiş glikanların ekspresyonunu ve normalde glikosile edilmiş proteinde saklanacak protein epitoplarnın maruz kalmasını da indükleyebilirler. C2GnT ve α 2,3-sialiltransferaz1'in (ST3Gal-I) bağıl enzimatik aktivitelerinin kanser hücrelerindeki O-glikan yapısını belirlediği gösterilmiştir (Dalziel ve ark., 2001;Gill ve ark., 2013). Bu bağıl aktiviteler, meme ve gastrik kanserlerde müsin gibi glikoproteinler üzerinde tümörle ilişkili bir epitoplarnın anormal ekspresyonunun temelini oluşturur. STn nadiren normal sağlıklı dokularda eksprese edilir ancak pankreasta görülen çoğu karsinomada örneğin; mide, kolorektum, meme, mesane ve yumurtalık kanserlerinde azalmış kanser hücresi yapışması, artmış tümör ile ilişkili büyüme, artan tümör hücresi göçü, istila ve kötü prognoz tespit edilebilir. Kanserde STn anormal sentezi, ST6GalNAc-I' in aşırı ekspresyonu nedeniyle oluşur (Pinho ve ark., 2007; Dall'Olio ve ark., 2012). T-sentaz C1GalT1'e özgü şaperon 1'deki mutasyonlar (C1GALT1C1) daha fazla O-glikan uzamasını bloke eder ve yolu Tn oluşumuna doğru kaydırır ayrıca ST6GalNAc-I 'in etkisiyle STn ekspresyonuna yol açabilir (Ju ve Cummings, 2002). Bu nedenle STn, antikanser aşularının tasarımı için önemli bir prognostik belirteç ve hedef olarak önerilmiştir (Julien ve ark., 2009). 2019 yılında Tsuboi tarafından yapılan çalışmada, mesane kanseri hücrelerinin değiştirilmiş O-glikozilasyonu tümör bağışıklık sistemini değiştirdiğini ortaya koymuştur. Mesane kanseri hücrelerinde, C2GnT ekspresyonunu yukarı regüle edildiğinde doğal katil NK hücrelerinin tümör bağışıklığından ve

C2GnT ekspresyonunu aşağı regüle edildiğinde ise sitotoksik T lenfosit bağışıklığından kaçtığı gösterilmiştir (Tsuboi, 2019).

Tümör hücre-hücre adezyonunda glikozilasyon

Epitel hücrelerindeki hücre-hücre etkileşimi, hücreler arasında kararlı bağlantılar oluşmasıyla elde edilmektedir (Harosh-Davidovich ve Khalaila, 2018). Kötü huylu tümörlerin gelişimi, bir tümör hücresinin hücre-hücre adezyonunu aşma ve çevresindeki dokuyu istila etme (metastaz) kabiliyeti ile karakterizedir. Kalsiyum bağımlı transmembran protein olan epitelyal kaderin (E-kaderin), hücreler arasındaki kaderin-katenin kompleksi oluşturarak hücre adezyonunu, hücre hareketliliğini ve hücre farklılaşmasını aktif olarak düzenlemektedir (Paredes ve ark., 2012; Hamester ve ark., 2019; Harosh-Davidovich ve Khalaila, 2018). Glikanlar, e-kaderin fonksiyonlarına doğrudan müdahale ederek, tümör hücre adezyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilmektedirler. Tersine, N-asetilglukozamintransferaz-3 (GnT-III) aracılı ikiye bölen N-asetilglukozamin (GlcNAc) N-glikanlar, e-kaderin düzenlemesi yoluyla GnT-V aktivitesine karşı koymaktadır. Bu e-kaderin glikan modifikasyonu; endositozun inhibisyonu, e-kaderin ile kompleks içinde kalan kaderin fosforilasyonunun azalması ve tümör baskılanmasının arttırması ile ilişkilendirilmiştir (Kitada ve ark., 2001). Ayrıca GnT-III ekspresyonunun, epitelyal mezenkimal geçişin baskılanması ile de ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Pinho ve ark., 2012). Bu nedenle kanser hücrelerinde, e-kaderin aracılı hücre adezyonu ve glikozilasyon arasında GnT-III ve GnT-V'nin etkisi ile kontrol edilen ve tümör baskılanması veya tümör metastazı ile sonuçlanabilen bir mekanizma gözlenmektedir (Gu ve ark., 2009). Kanser hücrelerinde, yüksek oranda sialillenmiş glikanlar bulunmaktadır. Sialile antijenlerin artan ekspresyonu, hücre-hücre adezyonunu fiziksel olarak inhibe eden ve bozan negatif yüklerin uzaklaşması ile tümör kitlesinden hücrelerin ayrılmasını teşvik etmektedir (Seidenfaden ve ark., 2003). Meme kanseri

hücrelerinin β -galaktosid α 2,6-sialiltransferaz-1 (ST6Gal-I) ile transfeksiyonu, hücre göçünün artması ve in-vitro'da hücre-hücre adezyonunun azalması ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca sialile glikanlar (SLe^x gibi), tümör hücrelerinin e-selektin gibi selektinler aracıılığıyla vasküler endotelial hücreler ile etkileşime girmelerini teşvik ederek, metastaz oluşumunu sağlarlar.

Tümör hücreleri, sağlıklı hücrelere kıyasla farklı yapılara sahip glikanlar içerirler. Tümöre özgü bu glikanlar, kanser hücrelerinin ayırt edici özelliği olarak kabul edilmektedir. Kanserle ilişkili glikozilasyonda en sık görülen değişiklik, sialillenme düzeyindeki artıştır (Kannagi ve ark., 2008). Kanserde anormal glikozilasyon genel olarak, SLe^x ve SLe^a antijenlerinde ki artışın yanı sıra, kesik O bağlantılı glikanların (sialil Tn gibi) terminal α 2,6 sialillenmiş yapılarında (STn), N-bağlı glikanlarda ve polisialik asit olarak bilinen α 2,8 polimer bağı polimerde bir artışı kapsamaktadır (Marcos ve ark., 2011).

Kansere bağlı glikozilasyonda bir diğer yaygın değişiklik, GnT-V'in artan aktivitesinden kaynaklanan β 1,6-Nasetilglukozamin (β 1,6GlcNAc)-dallı yapılarda ki artıştır (Dennis ve ark., 1987; de Freitas Junior ve Morgado-Diaz, 2016). Fukosiltransferaz VIII (Fuc-TVIII) tarafından 'çekirdek' fukosilasyonun (α 1,6-fukoz (α 1,6-Fuc) ilavesinin en içte glikanlara eklenmesi) aşırı mevcudiyeti de tümör gelişimi ve ilerlemesinde önemli bir değişiklik olarak kabul edilmektedir (Lin ve ark., 2002).

Ayrıca mide karsinom hücrelerinde STn varlığının, hücre hücre adezyonunu ve artan matris etkileşimini, migrasyon ve invazyon ile hücre davranışını indükleyerek malign fenotipi modüle ettiği bildirilmiştir (Pinho ve ark., 2007). ST6GalNAc1'in RNA interferans aracılı gen susturulması, insülin büyüme faktörü I (IGF-I) ekspresyonunun azalması ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 5B (STAT5B) 'nin azaltılmış aktivitesi nedeniyle mide kanseri hücrelerinin metastatik potansiyelini bastırmaktadır. Bununla birlikte, çekirdek 1 beta3-galaktosiltransferaza özgü moleküler şaperon (C1GALT1C1) 'nun somatik

mutasyonları ve hipermetilasyonu, C1GALT1C1 fonksiyonunun kaybının STn ekspresyonuna yol açtığını, hücre-hücre etkileşimlerini ve kanser hücrelerinde hücre büyümesinin inhibisyonunu önlediğini göstermiştir. Klinik olarak, artan sialilasyon genellikle kanser hastalarının invazivliği ve kötü prognozu ile ilişkili bulunmuştur (Gu ve ark., 2009).

Hücre-matris etkileşimi ve hücre sinyalleşmesinde glikozilasyon

Hücre dışı matris (ECM), dinamik ve karmaşık bir glikoprotein, kollajen, glikozaminoglikan (GAG) ve proteoglikan dizisinden oluşmaktadır. ECM tümör gelişimi, kök hücre nişlerinin korunması ve kanser ilerlemesi üzerinde doğrudan etkileri olan sinyal olayları için, mekanik ve yapısal destek sağlarlar (Kim ve ark., 2011).

Heparan sülfat proteoglikanlar (HSPG'ler), hücre yüzeyinde ve ECM' de bulunur ve embriyogenez, anjiyogenez ve homeostazi kontrol ederek hücre büyümesini ve farklılaşmasını modüle edebilirler. HSPG' ler, bir veya daha fazla kovalent olarak bağlı heparan sülfat GAG zinciri içerir (Sarrazin ve ark., 2011). Konumlarına göre sınıflandırılmış farklı HSPG grupları bulunmaktadır. Bunlar; sindekanlar, glikosilfosfatidilinositol (GPI) bağlantılı proteoglikanlar, glifikalılar gibi membran heparan sülfat glikanlardır (HSPG: agrin, perlekan, tip XVIII kollajen gibi ECM HSPG' leri ve salgı vezikül HSPG'ler ile serglisindir) (Sarrazin ve ark., 2011). HSPG' ler sitokinleri, kemokinleri ve büyüme faktörlerini bağlayarak proteolize karşı koruyabilir. Ayrıca HSPG' ler, tirozin kinaz reseptörleri, çeşitli büyüme faktörleri için ko-reseptörler olarak işlev görebilir, aktivasyon eşiklerini düşürür veya sinyalleme reaksiyonlarının süresini değiştirebilirler (Sarrazin ve ark., 2011).

Proteoglikanlara kovalent olarak bağlı heparan sülfat zincirleri, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2), epidermal büyüme faktörü (EGFR), mezankimal epitel geçiş (MET), ayrıca hepatosit büyüme faktörü reseptörü (HGFR) ve transforme edici büyüme faktörü (TGFβ)'nün aşırı ekspresyonu çeşitli kanserlerde gözlenmektedir. Heparan sülfat zincirleri çeşitli

sinyalleme moleküllerinin etkileşimlerini düzenler ve çözünürlüğünü arttırır, böylece reseptörlere erişimini arttırarak sinyal iletimini kolaylaştırır. Örneğin, heparan sülfat zincirleri, HGF salgılayarak, kanser hücrelerinde sıklıkla aktive olan MET ile etkileşim yoluyla hücre büyümesini indükleyebilir. Glikanlar, tümör gelişimi ve ilerlemesinin temel patolojik adımlarında temel rol oynamaktadır. Tümör hücre ayrışması ve istilası sürecinde, glikanlar hücreler arası adezyonu yönetmektedirler. E-kaderin'in β1,6-N-asetilglukosamin (β1,6GlcNAc)-dallanmış N-glikan yapıları ile gelişmiş GnT-V aktivitesi yoluyla modifikasyonu hücre yapışmasını ve hücre büyümesini hızlandırmaktadır. Bu dallı yapılar uzatılabilir ve α2,6-sialillenmiş terminal yapıları tümör hücresi yapışmasına müdahale ederler. GnT-III tarafından katalize edilen ikiye bölen GlcNAc yapıları olan E-kaderin N-glikanların varlığı, protein stabilitesine ve tümör ilerlemesinin bastırılmasına yol açar. N-asetilgalaktozamin (α-GalNAc) α-2,6- sialiltransferaz I (ST6GalNAc - I) 'in veya C1GalT1'e özgü şaperondaki mutasyonlar nedeniyle sialilTn (STn) ekspresyonu gibi anormal O-glikozilasyonu (C1GALT1C1) ayrıca tümör hücresi istilası ile ilişkilidir (Marcos ve ark., 2004;Pinho ve ark., 2007;Sewell ve ark., 2006).

Tümör büyümesi ve proliferasyon süreci, aktivitelerini modüle eden önemli büyüme faktörleri reseptörlerinin glikozilasyonu ile karakterize edilir. Kanser hücre membranında gangliosidlerin ekspresyonu, sinyal iletimini modüle ederek tümör büyümesini ve ilerlemesini indükleyen çeşitli hücresel yolları aktive edebilir (Julien ve ark., 2013).

Tümör hücre göçü sürecinde integrinler, hem O bağlantılı hem de N bağlı glikanlarda değişen glikozilasyon gösterirler. Terminal sialilasyon, hücre-hücre dışı matris etkileşimlerine müdahale ederek artan göç ve invaziv fenotipi arttırmaktadır (Dennis ve ark., 1982). Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörünün (VEGFR) anormal glikozilasyonu, galektinler ile etkileşimini modüle eder ve tümör anjiyogenezi ile ilişkilidir (Crocì ve ark., 2014). Tümörle ilişkili karbohidrat belirleyicileri SLe^x ve SLe^a, aktive

endotel hücrelerinde (E-selektin), trombositlerin (P-selektin) ve lökositlerde (L-selektin) eksprese edilen adezyon reseptörleri için ligand görevi görür ve kanser hücresi yapışmasını ve metastazı teşvik ederler. İn vivo araştırmalar, galektin-4 ekspresyonunun, prostat kanseri hücrelerinin, ortotopik (yapay) ve heterotopik (iki farklı türü kapsayan) dokulardaki tümörleri yeniden doldurmasını sağladığını ortaya koymuştur. Özellikle, galektin-4'ün bu etkilerinin, diğer kanserlerde rol oynayan bir galaktosiltransferaz olan C1GALT1'in aracılık ettiği O-glikozilasyondan kaynaklı olduğunu göstermiştir. Galektin-4 ve O-glikozilasyondaki paralel değişikliklerin, prostat kanseri hücrelerinde anormal reseptör sinyalini ve daha agresif invaziv karakteri etkilediği ifade edilmiştir (Tsai ve ark., 2016).

Matrikse bağlı hücre motilitesi ve migrasyonunda yer alan bir diğer önemli membran reseptörü, hiyalüronik asidin ana reseptörü olan CD44'tür. CD44, kanser hücresi çoğalması, farklılaşması, yer değiştirmesi ve işaretlenmesinde rol oynayan çok işlevli bir hücre yüzeyi molekülüdür. CD44 varyantları tümör gelişimi ve ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (da Cunha ve ark., 2010). Bununla birlikte kanıtlar CD44'ün glikozilasyonundaki değişikliklerin hiyalüronik asit ligand tanıma ve bağlanmasını belirgin bir şekilde etkileyebileceğini ve kanser hücresi işaretini değiştirdiğini göstermiştir (Katoh ve ark., 1995). CD44'ün glikozilasyon ve glikosilatör enzimleri inhibitörleri ile muamele edilmesi, CD44'e bağlı sinyal ve fonksiyonu modüle ederek hiyalüronik aside bağlanmayı önemli ölçüde değiştirmektedir. Ayrıca, α 4 Fuc-T transfeksiyonu ile indüklenen CD44'ün glikozilasyon modifikasyonu, sıçan karsinom hücrelerinde hücre hareketliliğini ve tümör oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir. Ek olarak, kondroitin ve heparin sülfat zincirleri içeren CD44'ün GAG formları, tümör hücrelerinin fibronektine bağlanmasını modüle ettikleri ifade edilmektedir (Wolff ve ark., 1999).

Proteoglikanlar ayrıca sinyalleme süreçlerinde rol oynayan endozomal kökenli veziküller olan eksozomların biyogenezinde ve tanınmasında da

rol oynarlar. Hiyaluronidazlar tümörü çevreleyen ECM' nin yapısal bütünlüğünün bozulmasına, kanser hücresinin birincil tümörden ayrılmasına, bazal membranın bozulmasına yol açarak ve ikincil bölgenin ECM' sini düzenleyip invazyona izin vererek, kanser metastazında önemli rol oynarlar (Bharadwaj ve ark., 2009).

Son çalışmalar ile kanser hücresi glikokaliksindeki hacimli glikoproteinlerin varlığının, aktif integrinleri adezyonlara aktararak ve matrikse bağlı integrinlere, gerilim uygulayarak integrin kümelenmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Dönüştürülmemiş hücrelerde agresif tümörle ilişkili glikoproteinlerin ekspresyonu, hücrenin hayatta kalmasını desteklemek için integrin bağımlı büyüme faktörü sinyallemesini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca kanser hücresi glikokaliksindeki, glikoprotein ekspresyonundaki değişikliklerin, hücre yüzeyi reseptör fonksiyonunu mekanik olarak güçlendirilerek invazyonu ve metastazı artırabildiği bildirilmiştir (Paszek ve ark., 2014). Hücre-ECM etkileşimleri, tümör hücrelerinin yer değiştirmesi ve invaziv davranışı sırasında önemli rol oynar. Integrinler N-glikanların taşıyıcılarıdır. Bu proteinler ECM' deki sinyaller için önemli reseptörlerdir ve hücre proliferasyonu, apoptoza karşı koruma ve malign transformasyon gibi birçok biyolojik fonksiyonu birbirine bağlamaktadırlar (Paszek ve ark., 2014). Integrin ekspresyonu, tümör metastazlarıyla ilişkili göç hücrelerinde yukarı regüle edilir. Heterodimer oluşumu ve uygun integrin-matris etkileşimi için fibronektin için bir reseptör olan (FN1 ile kodlanan) α 1 integrin üzerindeki N-glikanlar gereklidir. Kanserde N-glikanlardaki değişiklikler, integrinlerin fonksiyonlarını düzenleyebilir. NIH3T3 hücrelerinin onkojenik bir RAS geni ile transformasyonu, R5-RAF-MAPK sinyalleme yolunun yukarı regülasyonu ve daha sonra aktivasyonu yoluyla α 5 β 1 integrinlerinin s1,6GlcNAc dallanan N-glikanların artan modifikasyona bağlı olarak fibronektin üzerine hücre yayılmasının artmasıyla sonuçlanmaktadır. Benzer şekilde, insan fibrosarkom

hücrelerinde GnT-V' in aşırı ekspresyonu, hücre göçünün artmasına ve β 1,6-dallı N-glikanların artmasına bağlı olarak, hücrelerin içinde bulunduğu ekstraselüler matriksi taklit eden matrigel' den istilaya yol açmıştır. Ayrıca, α 3 β 1 integrin karbohidrat parçalarının, laminin-5 reseptörünün karakterizasyonu β 1,6GlcNAc-dallı yapıların metastatik insan melanom hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiğini göstermiştir (Paszek ve ark., 2014).

Onkogenez sırasında, N-bağlantılı β 1,6-dallanmalarında meydana gelen değişiklikler, integrinlerin kümelenmesini ve müteakip sinyal iletim yollarını önleyerek, hücre-matris yapışmasını ve migrasyonunu değiştirmektedir (Paszek ve ark., 2014). GnT-V'nin aşırı ekspresyonunun aksine, GnT-III'ün aşırı ekspresyonu, α 5 β 1 integrin aracılı hücre yayılımı ve migrasyonunun ve fokal yapışma kinazının (FAK) fosforilasyonunun önlenmesiyle sonuçlandığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, MKN45 mide kanseri hücrelerinde, GnT-III'ün aşırı ekspresyonu, laminin-5 üzerinde α 3 β 1 integrin aracılı hücre göçünü baskılayarak, GnT-V aktivitesine karşı koyduğu ifade edilmiştir. Genel olarak, GnT-III, kanser metastazlarını hücre-hücre yapışmasında bir artış ve hücre-ECM tutunmasında azalma olmak üzere en az iki ana mekanizma ile metastazı baskılamada rol oynadığı bildirilmiştir. Ayrıca integrinlerin N-glikanlarının artan terminal α 2,6- sialilasyonu, integrinlerin ligand bağlama özelliklerine müdahale ederek, kanser hücresi göçünü ve metastatik potansiyelini kontrol edebildiği bilinmektedir (Dennis ve ark., 1982). Peng ve arkadaşlarının 2019 yılında yapmış oldukları çalışmada, beş meme kanseri hücre hattından ve bir beyin kanseri hücre hattından türetilen N-glikan izomerlerinin ifadeleri araştırılmış ve meme kanseri beyin metastazında glikan izomerlerinin oynadığı rolü daha iyi anlamak için beyin metastatik meme kanseri hücre hattı (231BR) ile karşılaştırılmıştır. 50 N-glikan bileşiminden 144 izomerin tanımlanmasına ve nicelendirilmesine izin verilmiştir. Bu glikan izomerlerinin farklı meme kanseri hücre hatları arasında anlamlı ekspresyon değişiklikleri gözlenmiştir. Toplam

glikan fazlalığı ve sialilasyon seviyesindeki artışın meme kanseri invazyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bireysel izomerler ile ilgili olarak, 231BR'de anlamlı ekspresyon değişiklikleri ile birlikte en fazla sayıda sialillenmiş izomer gözlenmiş, bu da glikan sialilasyon ve meme kanseri beyin metastazı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca 231BR'deki α 2,6-sialilasyon seviyesinin artması, meme kanseri hücrelerinin kan-beyin bariyerinden geçişine katkıda bulunduğunu, böylece meme kanseri beyin metastazını kolaylaştırdığını düşündürmüştür. Ve yüksek sialile glikan izomerlerinin α 2,6-bağlı sialik asitlerle yukarı regülasyonunun meme kanseri metastazı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Peng ve ark., 2019).

ST6Gal1' i aşırı eksprese eden kanser hücrelerinin analizi, hücrelerin kolon kanseri ve meme kanseri hücre dizilerindeki benzer biçimde, kolajen, fibronektin ve laminin gibi ECM proteinlerine karşı, hücrelerin farklı tutunma davranışı sergiledikleri vurgulanmıştır (Lin ve ark., 2002). Ek olarak, integrinlerin değiştirilmiş N-glikozilasyonun, EGFR ve bir membran proteini olan tetraspaninin ve ayrıca mikro alandaki gangliosidler dahil membran ile ilişkili reseptörlerle cis etkileşimleri üzerinde bir etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür. α 3 β 1 integrin' in glikozilasyonunun, tetraspanin yüzey farklılaşma antijeni-151 (CD151) ile ilişkisini düzenlediği, hücre yayılmasını ve motilitesini değiştirdiği gösterilmiştir. Bu nedenle integrinlerin N-glikozilasyon profilindeki değişiklikler, hücre yüzeyinde supramoleküler kompleks oluşumu (tümör hücresi fokal yapışıklıkları) ile tümör hücresi hareketliliğini ve göçünü modüle ettiği çıktır. Bu fokal yapışıklıkların oluşumunda, integrinler tümör hücrelerinin yüzeyindeki HSPG ile etkileşime girmektedirler (Vlodavsky ve Friedmann, 2001). Sindekan-4 sıklıkla bir dizi kanserde yukarı regüle edilir; hücre yayılması sırasında β 1 integrin fonksiyonunu artıran fibronektin ve laminin-5'e bağlanır. Benzer şekilde, sindekan-1' in, meme kanseri hücrelerinde α v3 integrin ile fonksiyonel olarak ilişkili olduğu açıklanmıştır, bu da α v β 3'e

bağlı hücre yayılımı ve göçü üzerinde etkili olmaktadır (Saoncella ve ark., 1999).

Kanser metabolizmasında ve sinyallemede glikozilasyon

Kanser hücresi metabolizmasının temel bir özelliği, bir tümör oluşturmak için artan enerji ve biyosentetik ihtiyaçlarla başa çıkmak için yüksek glikoz alım oranları ile karakterize edilen oksidatif fosforilasyondan aerobik glikolize (Warburg etkisi) geçiştir. Ek olarak, artan biyosentetik taleplerin karşılanmasına yardımcı olmak için kanser hücreleri ayrıca glutamin alımını da düzenler. Kanser hücrelerinin sitoplazmasındaki aşırı glikoz miktarı sadece glikolizin artmasına katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda heksosamin biyosentetik yolu (HBP) gibi metabolik yollara akışı artırır.

Bir hücreye giren toplam glikozun yaklaşık %3-5'i bu yoldan şant edilir (Marshall ve ark., 1991). Bu nedenle, kanser hücreleri tarafından artan glikoz ve glutamin alımı muhtemelen artan HBP akışını tetiklemektedir. HBP'nin nihai ürünü, daha sonra O-GlcNAsilasyonun yanı sıra O- ve N-glikozilasyon için kullanılan kritik bir metabolit olan üridin difosfat (UDP)-GlcNAc' tır (Slawson ve ark., 2010). Glikoz akışına O-GlcNAsilasyona cevap verebilirliği göz önüne alındığında, O-GlcNAc bir 'besin sensörü' olarak işlev görebilir. Meme kanserinde artmış O-GlcNAc transferaz (OGT) seviyeleri bulunmuştur ve OGT in vitro olarak parçalanması, kanser hiper O-GlcNAsilasyonunu azaltır ve tümör büyümesini, istilasını ve metastazını inhibe eder, ayrıca yüksek O-GlcNAc' ın kanser ilerlemesine katkıda bulunduğunu gösterir. Ayrıca O-GlcNAc, protein fosforilasyonunu düzenleyerek, protein bozulmasını değiştirerek, protein lokalizasyonunu kontrol ederek ve transkripsiyona aracılık ederek anahtar protein fonksiyonlarını modüle eder (Zachara ve Hart, 2006). O-GlcNAc modifikasyonları, tümör hücresi proliferasyonu (her ikisi de hücre döngüsü ilerlemesinde rol oynayan transkripsiyon faktör M1 (FoxM1) ve siklin D1 kanserde meydana gelen anahtar moleküler olaylarda vurgulanmaktadır.

Birçok onkogen ve tümör baskılayıcı gen ürününün O-GlcNAc tarafından modifiye edildiği gösterilmiştir. MYC, aynı zamanda bir fosforilasyon bölgesi olan Thr58' de O-GlcNAsilasyona uğrar. Aslında O-GlcNAsilasyon fosforilasyonu, sinyalleşme, transkripsiyon ve hücre iskelet fonksiyonlarını modüle etmek için bir besin sensörü görevi görür. Değişen fosforilasyon olayları GlcNAsilasyon seviyelerini etkiler. Artan MYC O-GlcNAsilasyon, fosforilasyon ile rekabet eder, MYC'yi stabilize eder ve böylece onkogeneze katkıda bulunur. Bu etkileşim türü, p53 tümör baskılayıcı protein ile de ortaya çıkar. O-GlcNAsilasyona benzer şekilde, N-glikan dallanması besin maddelerine duyarlıdır ve kanser hücresi için fonksiyonel sonuçlar doğurur. N-glikan dallanma derecesi, büyüme faktörü reseptörleri dahil olmak üzere birçok hücre yüzeyi proteininin aktivitesini veya yüzey tutulmasını modüle eder. Hücre yüzeyi glikoprotein reseptörleri farklı sayıda N-glikan alanına sahiptir. N-glikanların sayısı, her glikoprotein protein dizisi ile tanımlanır ve N-glikan yapılarının tipleri, Golgi N-glikan işleme yolu ve şeker-nükleotid havuzlarına metabolit temini ile belirlenir (Lau ve ark., 2007). Hücre yüzey molekülleri, transmembran proteinler ve büyüme faktörleri üzerindeki değişen glikozilasyon paternleri, sinyal yollarının ve aşağı akış hedeflerinin aktivasyonu yoluyla tümör hücresi proliferasyonuna, invazyonuna ve metastazına neden olmaktadır (Munkley ve Elliott, 2016; Dai ve ark., 2018).

Hücre proliferasyonunu, büyümesini ve onkogenezi uyaran reseptörler (EGFR, IGF reseptörü (IGFR), fibroblast büyüme faktörü (FGFR) ve trombosit türevi büyüme faktörü (PDGFR) gibi) daha fazla N-glikan yerine sahiptir. Organogenez ve farklılaşmaya dahil olan reseptörler (TGFB reseptörü 1 (TGFR1) ve TGFR2 gibi) az sayıda N-glikan bölgesi içerir. Kompleks N-glikan sayısı ve dallanma yapılarının derecesi iş birliğinden kaynaklanan hücre proliferasyonu ve farklılaşması arasındaki hücresel geçişin metabolik regülasyonu için bir mekanizma olduğu ifade edilmiştir (Lau ve ark., 2007).

HBP yoluyla metabolik akışdaki değişiklikler dallanmış N-glikanların galektin-3 ile etkileşimini modüle ederek reseptörlerin hücre yüzeyindeki stabilitesini ve tutulmasını etkiler (Todeschini ve ark., 2007). Galektin-3 reseptör endositozunu kısıtlar ve işaretlemeyi artırır (Lau ve ark., 2007).

Tümör bağışıklık ilerlemesinde glikanlar

Glikanlar, tümör düzenlemesine müdahale eden bağışıklık tepkisinin çeşitli yönlerini düzenler. Bu düzenlemeye, glikanları bağlayan ve patojen tanıma ile ilgili olanlar gibi bağışıklık süreçlerini düzenleyen ve böylece uyarlanabilir bağışıklık tepkilerinin seyrini tanımlayan galektinler, C 1 tipi lektinler ve siglecs gibi çeşitli lektinler aracılık eder (Rabinovich ve Toscano, 2009). Kanser immün sürveyansı, karsinogenezi inhibe ettiği ve hücrel homeostazı koruduğu düşünülen önemli bir konakçı koruma sürecidir. Dönüştürülmüş hücreler, bağışıklık efektör hücreleri tarafından elimine edilebilir, bu da immünojenite ve bağışıklık efektör hücrelerine direnç ile tümör hücresi varyantlarının bağışıklık seçimiyle sonuçlanır. Glikana özgü doğal ve uyarılmış antikolar (GM2, globo H ve Ley'ye karşı olanlar gibi), komplemente bağlı sitotoksiste ile tümör hücresi öldürmesine ve doku yıkımına aracılık edebilir. Ek olarak, kanser hücrelerinin yüzeyinde anormal O-glikosilasyon antikora bağımlı hücrel sitotoksisteyi (ADCC) indükleyebilir ve dendritik hücreye özgü hücreler arası yapışma molekülü 3, integrin olmayan 1'i (DC SIGN; CD209 olarak da bilinir) ve dendritik hücrelerde eksprese edilen makrofaj galaktoz tipi C tipi lektin ile etkileşime girebilir (Saeland ve ark., 2007). Galektinler ayrıca bağışıklık ve enflamatuar yanıtları modüle edebilir ve tümörlerin bağışıklık gözetiminden kaçmasına yardımcı olan önemli bir role sahip olabilir, bu nedenle teşhis ve prognostik uygulamalara sahiptirler (Rabinovich ve Toscano, 2009).

SONUÇ

Farklı kanser mekanizmalarının, teşhis ve tedavi stratejilerinin anlaşılmasında önemli bir faktör olarak glikan biyolojisi, kanser araştırmalarında

önemli bir rol kazanmıştır. Glikanlar ayrıca çeşitli fizyopatolojik süreçlerin temel düzenleyici mekanizması olarak işlev görürler. Günümüzde, kanserin zamanında teşhisi, risk değerlendirmesi ve tedavisi için yeni stratejilere ve seçeneklere acilen ihtiyaç duyulmaktadır ve glikanlar, yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi için potansiyel bir kaynak olmaktadır. Glikoproteinler, kanserlerde klinik tanı, ilerlemenin izlenmesi ve hastalığın nüksetmesinin prognozu için en yaygın kullanılan serolojik biyobelirteçlerdir. Prostat, yumurtalık, kolon, meme, mide ve pankreas kanseri olan hastalarda kullanılan farklı tipte belirgin biyobelirteçlerdir. Bu biyobelirteçler, kanser hücrelerinde anormal glikosilasyon ile gösterilmiştir. Bu biyobelirteçlerin tarama ve tanı stratejileri için kullanımı, düşük özgüllükleri nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle, kanserlerin erken teşhisi ve teşhis için daha yüksek özgüllük biyobelirteçlerinin yeni araştırma ve stratejileri gereklidir. Glikobiyolojideki yeni bilgi ve anlayış, gliko mühendisliği ve model platformların hızlı bir şekilde genişlemesini sağlayacaktır. Gliko-mik, glikoproteomik, genomik, metabolomik ve proteomikteki artan veriler ve son gelişmelerin kombinasyonu, kanserlerin zamanında teşhisi, prognozu ve iyileştirilmiş tedavileri için yeni hedefler ve verimli stratejiler sağlayacaktır. Kısacası, anormal glikan mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, anti-kanser ilaçlarının tasarımı ve sentezi için önemlidir.

KAYNAKLAR

Arnold JN, Saldova R, Hamid UM, Rudd PM (2008) Evaluation of the serum N-linked glycome for the diagnosis of cancer and chronic inflammation. *Proteomics* 8: 3284-93.

Aryal RP, Ju T, Cummings RD (2010) The endoplasmic reticulum chaperone Cosmc directly promotes in vitro folding of T-synthase. *J Biol Chem* 285: 2456-62.

Baldus SE, Zirbes TK, Monig SP, Engel S, Monaca E, Rafiqpoor K, Hanisch FG, Hanski C, Thiele J, Pichlmaier H, Dienes HP (1998) Histopathological subtypes and prognosis of gastric cancer are correlated with the expression of mucin-associated sialylated antigens: Sialosyl-Lewis(a), Sialosyl-Lewis(x) and sialosyl-Tn. *Tumour Biol* 19: 445-53.

- Bharadwaj AG, Kovar JL, Loughman E, Elowsky C, Oakley GG, Simpson MA (2009)** Spontaneous Metastasis of Prostate Cancer Is Promoted by Excess Hyaluronan Synthesis and Processing. *American Journal of Pathology* 174: 1027-1036.
- Borsig L, Wong R, Feramisco J, Nadeau DR, Varki NM, Varki A (2001)** Heparin and cancer revisited: Mechanistic connections involving platelets, P-selectin, carcinoma mucins, and tumor metastasis (vol 98, pg 3352, 2001). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 98: 5369-5369.
- Carvalho AS, Harduin-Lepers A, Magalhaes A, Machado E, Mendes N, Costa LT, Matthiesen R, Almeida R, Costa J, Reis CA (2010)** Differential expression of alpha-2,3-sialyltransferases and alpha-1,3/4-fucosyltransferases regulates the levels of sialyl Lewis a and sialyl Lewis x in gastrointestinal carcinoma cells. *Int J Biochem Cell Biol* 42: 80-9.
- Chen X, Varki A (2010)** Advances in the biology and chemistry of sialic acids. *ACS Chem Biol* 5: 163-76.
- Croce MV, Rabassa, M. E., Price, M. R., Segal-Eiras, A. (2018)** MUC1 and carbohydrate associated antigens in head and neck squamous cell carcinoma: our experience. *Journal of Immunological Sciences* 2(3): 18-22.
- Croci DO, Cerliani JP, Dalotto-Moreno T, Mendez-Huergo SP, Mascanfroni ID, Dergan-Dylon S, Toscano MA, Caramelo JJ, Garcia-Vallejo JJ, Ouyang J, Mesri EA, Junttila MR, Bais C, Shipp MA, Salatino M, Rabinovich GA (2014)** Glycosylation-dependent lectin-receptor interactions preserve angiogenesis in anti-VEGF refractory tumors. *Cell* 156: 744-58.
- da Cunha CB, Oliveira C, Wen X, Gomes B, Sousa S, Suriano G, Grellier M, Huntsman DG, Carneiro F, Granja PL, Seruca R (2010)** De novo expression of CD44 variants in sporadic and hereditary gastric cancer. *Lab Invest* 90: 1604-14.
- Dai Y, Liu L, Zeng T, Liang JZ, Song Y, Chen K, Li Y, Chen L, Zhu YH, Li J, Li Y, Xie D, Yuan YF, Guan XY (2018)** Overexpression of muc13, a poor prognostic predictor, promotes cell growth by activating wnt signaling in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 188: 378-391.
- Dall'Olio F, Malagolini N, Trinchera M, Chiricolo M (2012)** Mechanisms of cancer-associated glycosylation changes. *Front Biosci (Landmark Ed)* 17: 670-99.
- Dalziel M, Whitehouse C, McFarlane I, Brockhausen I, Gschmeissner S, Schwientek T, Clausen H, Burchell JM, Taylor-Papadimitriou J (2001)** The relative activities of the C2GnT1 and ST3Gal-I glycosyltransferases determine O-glycan structure and expression of a tumor-associated epitope on MUC1. *J Biol Chem* 276: 11007-15.
- de Freitas Junior JC, Morgado-Diaz JA (2016)** The role of N-glycans in colorectal cancer progression: potential biomarkers and therapeutic applications. *Oncotarget* 7: 19395-413.
- Dennis J, Waller C, Timpl R, Schirmacher V (1982)** Surface sialic acid reduces attachment of metastatic tumour cells to collagen type IV and fibronectin. *Nature* 300: 274-6.
- Dennis JW, Laferte S, Waghorne C, Breitman ML, Kerbel RS (1987)** Beta 1-6 branching of Asn-linked oligosaccharides is directly associated with metastasis. *Science* 236: 582-5.
- Dennis JW, Nabi IR, Demetriou M (2009)** Metabolism, cell surface organization, and disease. *Cell* 139: 1229-41.
- Di Lella S, Sundblad V, Cerliani JP, Guardia CM, Estrin DA, Vasta GR, Rabinovich GA (2011)** When galectins recognize glycans: from biochemistry to physiology and back again. *Biochemistry* 50: 7842-7857.
- Falconer RA, Errington RJ, Shnyder SD, Smith PJ, Patterson LH (2012)** Polysialyltransferase: a new target in metastatic cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 12: 925-39.
- Feizi T (1985)** Carbohydrate antigens in human cancer. *Cancer Surv* 4: 245-69.
- Gill DJ, Chia J, Senewiratne J, Bard F (2010)** Regulation of O-glycosylation through Golgi-to-ER relocation of initiation enzymes. *Journal of Cell Biology* 189: 843-858.
- Gill DJ, Tham KM, Chia J, Wang SC, Steentoft C, Clausen H, Bard-Chapeau EA, Bard FA (2013)** Initiation of GalNAc-type O-glycosylation in the endoplasmic reticulum promotes cancer cell invasiveness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 110: E3152-E3161.
- Gu J, Sato Y, Kariya Y, Isaji T, Taniguchi N, Fukuda T (2009)** A mutual regulation between cell-cell adhesion and n-glycosylation: Implication of the bisecting glcnac for biological functions. *Journal of Proteome Research*, 8: 431-435.
- Guo H, Nagy T, Pierce M (2014)** Post-translational glycoprotein modifications regulate colon cancer stem cells and colon adenoma progression in Apc(min/+) mice through altered Wnt receptor signaling. *J Biol Chem*, 289: 31534-49.

- Hakomori S, Murakami WT (1968)** Glycolipids of hamster fibroblasts and derived malignant-transformed cell lines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 59: 254-8.
- Hamester F, Legler K, Wichert B, Kelle N, Eylmann K, Rossberg M, Ding Y, Kurti S, Schmalfeldt B, Milde-Langosch K, Oliveira-Ferrer L (2019)** Prognostic relevance of the Golgi mannosidase MAN1A1 in ovarian cancer: impact of N-glycosylation on tumour cell aggregation. *Br J Cancer* 121: 944-953.
- Harosh-Davidovich SB, Khalaila I (2018)** O-GlcNAcylation affects beta-catenin and E-cadherin expression, cell motility and tumorigenicity of colorectal cancer. *Exp Cell Res* 364: 42-49.
- Helenius A, Aebi M (2001)** Intracellular functions of N-linked glycans. *Science* 291: 2364-2369.
- Hiraiwa N, Yabuta T, Yoritomi K, Hiraiwa M, Tanaka Y, Suzuki T, Yoshida M, Kannagi R (2003)** Transactivation of the fucosyltransferase VII gene by human T-cell leukemia virus type 1 Tax through a variant cAMP-responsive element. *Blood* 101: 3615-3621.
- Jian YL, Xu ZY, Xu CY, Zhang L, Sun XX, Yang DY, Wang SJ (2020)** The roles of glycans in bladder cancer. *Frontiers in Oncology* 10.
- Ju T, Cummings RD (2002)** A unique molecular chaperone Cosmc required for activity of the mammalian core 1 beta 3-galactosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 16613-8.
- Julien S, Bobowski M, Steenackers A, Le Bourhis X, Delannoy P (2013)** How Do Gangliosides Regulate RTKs Signaling? *Cells* 2: 751-67.
- Julien S, Picco G, Sewell R, Vercoutter-Edouart AS, Tarp M, Miles D, Clausen H, Taylor-Papadimitriou J, Burchell JM (2009)** Sialyl-Tn vaccine induces antibody-mediated tumour protection in a relevant murine model. *Br J Cancer* 100: 1746-54.
- Kannagi R, Yin J, Miyazaki K, Izawa M (2008)** Current relevance of incomplete synthesis and neo-synthesis for cancer-associated alteration of carbohydrate determinants--Hakomori's concepts revisited. *Biochim Biophys Acta* 1780: 525-31.
- Katoh S, Zheng Z, Oritani K, Shimoizato T, Kincade PW (1995)** Glycosylation of CD44 negatively regulates its recognition of hyaluronan. *J Exp Med* 182: 419-29.
- Kim SH, Turnbull J, Guimond S (2011)** Extracellular matrix and cell signalling: the dynamic cooperation of integrin, proteoglycan and growth factor receptor. *J Endocrinol* 209: 139-51.
- Kitada T, Miyoshi E, Noda K, Higashiyama S, Ihara H, Matsuura N, Hayashi N, Kawata S, Matsuzawa Y, Taniguchi N (2001)** The addition of bisecting N-acetylglucosamine residues to E-cadherin down-regulates the tyrosine phosphorylation of beta-catenin. *J Biol Chem* 276: 475-80.
- Kizuka Y (2019)** Detection and Modulation of Fucosylated Glycans using Fucose Analogs. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* 31(178):J1-J6.
- Kori M, Aydin B, Gulfidan G, Beklen H, Kelesoglu N, Caliskan Iscan A, Turanli B, Erzik C, Karademir B, Arga KY (2021)** The Repertoire of Glycan Alterations and Glycoproteins in Human Cancers. *OMICS* 25: 139-168.
- Kudelka MR, Ju T, Heimbürg-Molinaro J, Cummings RD (2015)** Simple sugars to complex disease--mucin-type O-glycans in cancer. *Adv Cancer Res* 126: 53-135.
- Kumamoto K, Goto Y, Sekikawa K, Takenoshita S, Ishida N, Kawakita M, Kannagi R (2001)** Increased expression of UDP-galactose transporter messenger RNA in human colon cancer tissues and its implication in synthesis of Thomsen-Friedenreich antigen and sialyl Lewis A/X determinants. *Cancer Res* 61: 4620-7.
- Ladenson RP, Schwartz SO, Ivy AC (1949)** Incidence of the blood groups and the secretor factor in patients with pernicious anemia and stomach carcinoma. *Am J Med Sci* 217: 194-7.
- Lau KS, Partridge EA, Grigorian A, Silvescu CI, Reinhold VN, Demetriou M, Dennis JW (2007)** Complex N-glycan number and degree of branching cooperate to regulate cell proliferation and differentiation. *Cell* 129: 123-34.
- Li J, Hsu HC, Mountz JD, Allen JG (2018)** Unmasking fucosylation: from cell adhesion to immune system regulation and diseases. *Cell Chem Biol* 25: 499-512.
- Lin S, Kemmner W, Grigull S, Schlag PM (2002)** Cell surface alpha 2,6 sialylation affects adhesion of breast carcinoma cells. *Exp Cell Res* 276: 101-10.
- Lise M, Belluco C, Perera SP, Patel R, Thomas P, Ganguly A (2000)** Clinical correlations of alpha2,6-sialyltransferase expression in colorectal cancer patients. *Hybridoma* 19: 281-6.
- Liu YC, Yen HY, Chen CY, Chen CH, Cheng PF, Juan YH, Chen CH, Khoo KH, Yu CJ, Yang PC, Hsu TL, Wong CH (2011)** Sialylation and fucosylation of epidermal growth factor receptor suppress its

dimerization and activation in lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 11332-7.

Magalhaes A, Marcos-Pinto R, Nairn AV, Dela Rosa M, Ferreira RM, Junqueira-Neto S, Freitas D, Gomes J, Oliveira P, Santos MR, Marcos NT, Xiaogang W, Figueiredo C, Oliveira C, Dinis-Ribeiro M, Carneiro F, Moremen KW, David L, Reis CA (2015) Helicobacter pylori chronic infection and mucosal inflammation switches the human gastric glycosylation pathways. *Biochim Biophys Acta* 1852: 1928-39.

Marcos NT, Bennett EP, Gomes J, Magalhaes A, Gomes C, David L, Dar I, Jeanneau C, DeFrees S, Krusturp D, Vogel LK, Kure EH, Burchell J, Taylor-Papadimitriou J, Clausen H, Mandel U, Reis CA (2011) ST6GalNAc-I controls expression of sialyl-Tn antigen in gastrointestinal tissues. *Front Biosci (Elite Ed)* 3: 1443-55.

Marcos NT, Pinho S, Grandela C, Cruz A, Samyn-Petit B, Harduin-Lepers A, Almeida R, Silva F, Morais V, Costa J, Kihlberg J, Clausen H, Reis CA (2004) Role of the human ST6GalNAc-I and ST6GalNAc-II in the synthesis of the cancer-associated sialyl-Tn antigen. *Cancer Res* 64: 7050-7.

Marshall S, Bacote V, Traxinger RR (1991) Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. Role of hexosamine biosynthesis in the induction of insulin resistance. *J Biol Chem* 266: 4706-12.

Mechref Y, Hu Y, Garcia A, Hussein A (2012) Identifying cancer biomarkers by mass spectrometry-based glycomics. *Electrophoresis* 33: 1755-67.

Munkley J (2019) The glycosylation landscape of pancreatic cancer. *Oncol Lett* 17: 2569-2575.

Munkley J, Elliott DJ (2016) Hallmarks of glycosylation in cancer. *Oncotarget* 7: 35478-89.

Paredes J, Figueiredo J, Albergaria A, Oliveira P, Carvalho J, Ribeiro AS, Caldeira J, Costa AM, Simoes-Correia J, Oliveira MJ, Pinheiro H, Pinho SS, Mateus R, Reis CA, Leite M, Fernandes MS, Schmitt F, Carneiro F, Figueiredo C, Oliveira C, Seruca R (2012) Epithelial E- and P-cadherins: role and clinical significance in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1826: 297-311.

Paszek MJ, DuFort CC, Rossier O, Bainer R, Mouw JK, Godula K, Hudak JE, Lakins JN, Wijekoon AC, Cassereau L, Rubashkin MG, Magbanua MJ, Thorn KS, Davidson MW, Rugo HS, Park JW, Hammer DA, Giannone G, Bertozzi CR, Weaver VM (2014) The cancer glycoalkaloid mechanically primes integrin-mediated growth and survival. *Nature* 511: 319-25.

Peng W, Goli M, Mirzaei P, Mechref Y (2019) Revealing the biological attributes of n-glycan isomers in breast cancer brain metastasis using porous graphitic carbon (pgc) liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Proteome Res* 18: 3731-3740.

Pinho S, Marcos NT, Ferreira B, Carvalho AS, Oliveira MJ, Santos-Silva F, Harduin-Lepers A, Reis CA (2007) Biological significance of cancer-associated sialyl-Tn antigen: modulation of malignant phenotype in gastric carcinoma cells. *Cancer Lett* 249: 157-70.

Pinho SS, Oliveira P, Cabral J, Carvalho S, Huntsman D, Gartner F, Seruca R, Reis CA, Oliveira C (2012) Loss and recovery of Mgat3 and GnT-III Mediated E-cadherin N-glycosylation is a mechanism involved in epithelial-mesenchymal-epithelial transitions. *PLoS One* 7: e33191.

Pinho SS, Reis CA (2015) Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cancer* 15: 540-55.

Potapenko IO, Haakensen VD, Luders T, Helland A, Bukholm I, Sorlie T, Kristensen VN, Lingjaerde OC, Borresen-Dale AL (2010) Glycan gene expression signatures in normal and malignant breast tissue; possible role in diagnosis and progression. *Mol Oncol* 4: 98-118.

Rabinovich GA, Toscano MA (2009) Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat Rev Immunol* 9: 338-52.

Roth J, Wang Y, Eckhardt AE, Hill RL (1994) Subcellular localization of the UDP-N-acetyl-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-mediated O-glycosylation reaction in the submaxillary gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 8935-9.

Saeland E, van Vliet SJ, Backstrom M, van den Berg VC, Geijtenbeek TB, Meijer GA, van Kooyk Y (2007) The C-type lectin MGL expressed by dendritic cells detects glycan changes on MUC1 in colon carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 56: 1225-36.

Saoncella S, Echtermeyer F, Denhez F, Nowlen JK, Mosher DF, Robinson SD, Hynes RO, Goetinck PF (1999) Syndecan-4 signals cooperatively with integrins in a Rho-dependent manner in the assembly of focal adhesions and actin stress fibers. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 2805-10.

Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD (2011) Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3.

Sato Y, Nakata K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T, Taketa K, Endo Y, Nagataki S (1993) Early Recognition of Hepatocellular-Carcinoma Based on Altered Profiles of Alpha-Fetoprotein. *New England Journal of Medicine* 328: 1802-1806.

Seberger PJ, Chaney WG (1999) Control of metastasis by Asn-linked, beta 1-6 branched oligosaccharides in mouse mammary cancer cells. *Glycobiology* 9: 235-241.

Seidenfaden R, Krauter A, Schertzinger F, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H (2003) Polysialic acid directs tumor cell growth by controlling heterophilic neural cell adhesion molecule interactions. *Molecular and Cellular Biology* 23: 5908-5918.

Sewell R, Backstrom M, Dalziel M, Gschmeissner S, Karlsson H, Noll T, Gatgens J, Clausen H, Hansson GC, Burchell J, Taylor-Papadimitriou J (2006) The ST6GalNAc-I sialyltransferase localizes throughout the golgi and is responsible for the synthesis of the tumor-associated Sialyl-Tn O-glycan in human breast cancer. *Journal of Biological Chemistry* 281: 3586-3594.

Slawson C, Copeland RJ, Hart GW (2010) O-GlcNAc signaling: a metabolic link between diabetes and cancer? *Trends in Biochemical Sciences* 35: 547-555.

Takahashi M, Kuroki Y, Ohtsubo K, Taniguchi N (2009) Core fucose and bisecting GlcNAc, the direct modifiers of the N-glycan core: their functions and target proteins. *Carbohydrate Research* 344: 1387-1390.

Thomas D, Rathinavel AK, Radhakrishnan P (2021) Altered glycosylation in cancer: A promising target for biomarkers and therapeutics. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1875: 188464.

Todeschini AR, Dos Santos JN, Handa K, Hakomori S (2007) Ganglioside GM2-tetraspanin CD82 complex inhibits met and its cross-talk with integrins, providing a basis for control of cell motility through glycosynapse. *Journal of Biological Chemistry* 282: 8123-8133.

Tousi F, Bones J, Hancock WS, Hincapie M (2013) Differential chemical derivatization integrated with chromatographic separation for analysis of isomeric sialylated N-glycans: a nano-hydrophilic interaction liquid chromatography-MS platform. *Anal Chem* 85: 8421-8.

Tsai CH, Tzeng SF, Chao TK, Tsai CY, Yang YC, Lee MT, Hwang JJ, Chou YC, Tsai MH, Cha TL, Hsiao PW (2016) Metastatic progression of prostate cancer is mediated by autonomous binding of galectin-4-o-glycan to cancer cells. *Cancer Research* 76: 5756-5767.

Tsuboi S (2019) Two Opposite Roles of Core 2 O-Glycans in Evasion Mechanisms of Tumor Immunity. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology* 31: E113-E119.

Vlodavsky I, Friedmann Y (2001) Molecular properties and involvement of heparanase in cancer metastasis and angiogenesis. *Journal of Clinical Investigation* 108: 341-347.

Wolff EA, Greenfield B, Taub DD, Murphy WJ, Bennett KL, Aruffo A (1999) Generation of artificial proteoglycans containing glycosaminoglycan-modified CD44 - Demonstration of the interaction between RANTES and chondroitin sulfate. *Journal of Biological Chemistry* 274: 2518-2524.

Yuecheng Zhang, Kushtrim Llapashtica, Sudhirkumar Shinde, Börje Sällergren, Zahra El-Schich, Wingren AG (2019) Determination of cytokine regulated glycan expression by using molecularly imprinted polymers targeting sialic acid. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment* 5:56.

Zachara NE, Hart GW (2006) Cell signaling, the essential role of O-GlcNAc! *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1761: 599-617.