

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

---

---



**GLICOPROTEÍNAS EN CÁNCER: IMPACTO DE LA  
GLICOSILACIÓN EN EL DESARROLLO ONCOGÉNICO**

**08/02/2023**

**TESIS para obtener el título de**

**Licenciado en Biología**

**Presenta:**

**Edgar Rodrigo Gutiérrez Maravilla (201503706)**

**Directora de Tesis:**

**Dra. Dolores López Morales**

### *Agradecimientos*

*A mis padres que sin el apoyo de ellos nada de esto podría ser realidad*

*A mi hermano que es un buen amigo*

*A mi novia por estar siempre ahí*

*Y al Chetto por hacer siempre miau*

## Indice

<b>1</b>	<b>Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1</b>	<b>¿Que es la glicosilación de proteínas?.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2</b>	<b>Tipos de glicosilación en proteínas.....</b>	<b>6</b>
<b>1.3</b>	<b>O-glicosilación.....</b>	<b>6</b>
<b>1.4</b>	<b>N-glicosilación.....</b>	<b>9</b>
<b>1.5</b>	<b>Tipos de N-glicosilación.....</b>	<b>13</b>
<b>2.</b>	<b>Glicosilación de proteínas en el desarrollo oncogénico.....</b>	<b>16</b>
<b>2.1</b>	<b>Glicoproteínas involucradas en el desarrollo oncogénico.....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Antecedentes.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>Proteínas con glicosilación alterada en cáncer.....</b>	<b>24</b>
<b>4.</b>	<b>Justificación.....</b>	<b>36</b>
<b>5.</b>	<b>Hipotesis.....</b>	<b>37</b>
<b>6.</b>	<b>Objetivos Generales.....</b>	<b>37</b>
<b>7.</b>	<b>Objetivos Particulares.....</b>	<b>37</b>
<b>8.</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>38</b>
<b>9.</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>40</b>
<b>9.1</b>	<b>Glicoproteinas aberrantes en cáncer gástrico.....</b>	<b>47</b>
<b>9.2</b>	<b>Glicoproteinas aberrantes en cáncer páncreas.....</b>	<b>50</b>
<b>9.3</b>	<b>Glicoproteinas aberrantes en cáncer ovario.....</b>	<b>55</b>
<b>9.4</b>	<b>Glicoproteinas aberrantes en cáncer de mama.....</b>	<b>58</b>
<b>10.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>67</b>
<b>11.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>71</b>
<b>12.</b>	<b>Referencias.....</b>	<b>72</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

El metabolismo y composición de los carbohidratos fueron temas de gran interés a principios del siglo XX. Los carbohidratos inicialmente fueron considerados principalmente como una fuente de energía, material estructural y aparentemente no poseían otra actividad biológica (Varki y cols., 2015).

Los desarrollos clave en esta área comenzaron con los hallazgos de Landsteiner sobre los antígenos en grupos sanguíneos, seguido de su posterior identificación estructural como carbohidratos (Stowell y Ju, 2015).

Durante la revolución de la biología molecular en la década de los 70's, los estudios de estructuras de carbohidratos complejos (glicanos) quedaron al margen, las investigaciones se centraron en otras clases de moléculas, esto debido a su complejidad estructural, la dificultad para determinar su secuencia y el hecho de que su biosíntesis no se puede predecir directamente a partir del ADN. Sin embargo, el desarrollo de nuevas tecnologías permitió el estudio de las estructuras y funciones de los glicanos, abriendo una nueva frontera en la biología molecular llamada Glicobiología (Varki y cols., 2015).

El término glicoproteína fue acuñado a finales de los 80's, para reconocer la unión de las disciplinas de la química y bioquímica, con un conocimiento moderno de la biología celular y molecular de los glicanos y en particular con su unión a proteínas y lípidos (Varki y cols., 2015).

Se han ha descubierto que los glicanos tienen gran relevancia funcional. Se conocen las consecuencias de los trastornos genéticos de la glicosilación y se ha hecho evidente la importancia de la glicosilación de proteínas y lípidos en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades, en particular algunos tipos de enfermedades inflamatorias y cáncer (Pabst y Altmann, 2011).

### **1.1 ¿QUE ES LA GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS?**

La glicosilación de proteínas es la unión covalente de un glicano (oligosacáridos complejos) a residuos específicos de una proteína diana mediante acción enzimática (Eichler, 2019). En mamíferos, los glicanos pueden estar compuestos 10 componentes básicos de monosacáridos: Glucosa (Glc), Galactosa (Gal), N-acetilglucosamina (GlcNAc), N-

acetilgalactosamina (GalNAc), Fucosa (Fuc), Manosa (Man), Ácido glucurónico (GlcA), Ácido idurónico (IdoA) y Ácido 5-N-acetilneuramínico (Neu5Ac o Ácido siálico), todos ellos derivados de la glucosa (Stowell y Ju, 2015). Las proteínas se glicosilan mediante enzimas, que catalizan la unión de mono sacáridos a los residuos de Lisina (Lys), Asparagina (Asn) Serina (Ser), Treonina (Thr), Tirosina (Tyr), Hidroxilisina (HyL) e Hidroxiprolina (HyP) en las proteínas diana (Schjoldager y cols., 2020).

La glicosilación es un proceso complejo que requiere de varios pasos realizados por más de 250 enzimas que catalizan la unión y remodelado del oligosacárido (Pabst y Altmann, 2011). Con base a su función, las enzimas participantes en la glicosilación se dividen en dos grupos: las glicosiltransferasas y las glicosidasas. El grupo de las glicosiltransferasas es el responsable de la unión de nuevos residuos de azúcar, mientras que las glicosidasas hidrolizan los enlaces glicosídicos y separan los monosacáridos para recortar y refinar las cadenas laterales de los glicanos (Sobiepanek y cols., 2021). Estas enzimas compiten por el sustrato y disponibilidad de precursores monosacáridos activados, además determinan qué proteínas será glicosilada, las posiciones de los glicanos en esas proteínas y las estructuras de glicanos ensambladas. Además, la unión inicial de glicanos mediante la regulación de la expresión de distintas isoenzimas de glicosiltransferasa de forma tejido-específica y en el tiempo espacio, por lo tanto, los motivos de glicanos en proteínas varían dependiendo de la célula de origen y de sus necesidades funcionales (Schjoldager y cols., 2020).

Se calcula que en la glicosilación están implicados el 2% de los genes humanos (Pérez y cols., 2015). Durante mucho tiempo, se pensó que este proceso estaba solo restringido a organismos eucariontes, pero ahora se sabe que tanto bacterias como arqueas son capaces de realizarla, con salvadas diferencias (Eichler y Koomey, 2017).

La glicosilación confiere diferentes características estructurales y funcionales a las proteínas, dándoles mayor estabilidad ante las modificaciones fisicoquímicas del microambiente contribuyendo a su correcta solubilidad y plegamiento (Pérez y cols., 2013). También, la glicosilación está involucrada en diversos procesos biológicos como el crecimiento celular, migración celular, diferenciación celular, interacciones huésped-patógeno y tráfico celular (Pabst y Altmann, 2011). Una sola proteína puede tener múltiples sitios de glicosilación, y

sus glicoformas pueden diferir según el lugar de glicosilación en la proteína y del glicano que se empleó en su glicosilación (Clerc y cols., 2016). Por lo tanto, no es de sorprenderse que las alteraciones aparentemente menores en la estructura de los carbohidratos puedan afectar significativamente la biología de una célula (Stowell y Ju, 2015).

## **1.2 TIPOS DE GLICOSILACIÓN EN PROTEÍNAS**

La glicosilación tiene lugar en tres diferentes compartimentos celulares (citósol, retículo endoplasmático (RE) y aparato de Golgi (AG)) a través de ocho diferentes rutas (Pérez y cols., 2015).

Para los principales tipos de glicosilación conocidos N y O glicosilación, este proceso comienza en el RE, la primera parada en la vía secretora y el AG, donde un polisacárido unido a un lípido se transfiere un bloque inicial o bien se adicionan secuencialmente para N y O glicosilación, respectivamente, a los residuos específicos en la proteína diana (Eichler y Koomey, 2017). Las proteínas secretadas y las regiones extracelulares de las proteínas de transmembrana se ven modificadas de esta manera. (Hevér y cols., 2019)

## **1.3 O-GLICOSILACIÓN**

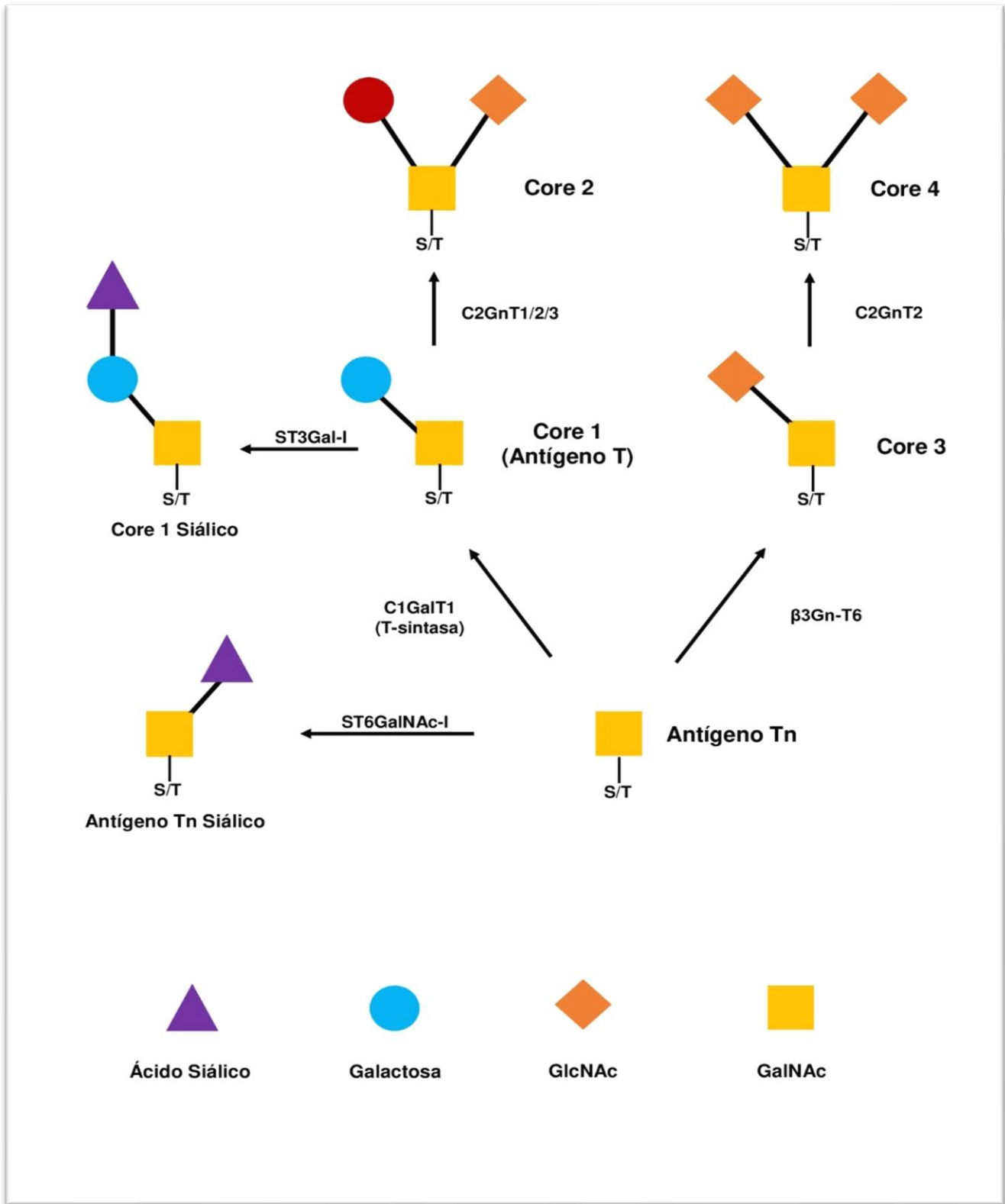
La forma más común y conocida de O-glicosilación es en la que unen covalentemente de forma inicial el monosacárido GalNAc a la proteína a través del grupo hidroxilo (Sobiepanek y cols., 2021), en los residuos de Serina (Ser) y Treonina (Thr ocurre con mayor frecuencia, pero también en Tirosina (Tyr), Hidroxilisina (HyL) e Hidroxiprolina (HyP) (Joshi y cols., 2018). Debido a su diversidad química, se puede esperar que la O-glicosilación desempeñe múltiples funciones en diferentes proteínas (Vallon y Wollman, 1995).

Estos O-glicanos se sintetizan en el Aparato de Golgi (GA) mediante reacciones secuenciales de glicosiltransferasas, sobre de GalNAc unido a Ser/Thr (GalNAc $\alpha$ 1-O-Ser/Thr-R), mejor conocido como Antígeno Tn. El antígeno Tn es sintetizado por la enzima denominada 1 $\beta$ 3-galactosiltransferasa (T-sintasa), que transfiere galactosa de UDP-Gal al antígeno Tn para formar el núcleo 1 (Ju y cols., 2008). De la elongación del antígeno Tn surgen cuatro estructuras centrales conocidas como core 1, core 2, core 3 y core 4, esto dependerá según los tipos y la secuencia de monosacáridos. La síntesis del núcleo 1 (también conocido como antígeno T o antígeno de Thomsen-Friedenreich) es catalizado por la glicosiltransferasa

C1GalT1 (T-sintasa) y su chaperón COSMC. El núcleo 2 se forma a través de la acción de la glicosiltransferasa C2GnT. El antígeno Tn se puede convertir en el núcleo 3 que contiene un GlcNAc, y el núcleo 4 que incluye dos residuos de GlcNAc, es sintetizado por las glicosiltransferasas C2GnT y C3GnT (Oliveira y cols., 2017) (Figura 1).

Numerosas proteínas, incluidas enzimas, factores de transcripción, receptores y proteínas estructurales están reguladas y/o modificadas por O-glicosilación. Muchas proteínas de la superficie celular y secretadas llevan O-glicanos, esto les confiere protección contra la degradación y también modula las funciones de reconocimiento, adhesión y comunicación célula-célula. Algunos ejemplos de proteínas O-glicosiladas son: Fosfoproteína nuclear C-myc que regula la proliferación, diferenciación y apoptosis celular, proteínas de superficie celular y secreción como Mucina MUC1, MUC2, Sialomucina, entre otras, y proteínas estructurales como la  $\beta$ -catenina que modula la adhesión célula-célula (Oliveira y cols., 2017).

Se cree que la modificación que la O-glicosilación ocurre hasta en el 80% de las proteínas sintetizadas a través de la vía secretora (Wells y Feizi, 2019).



**Figura 1. Conformación O glicosilación.** Se muestran las estructuras de O-glicanos de tipo mucina y las enzimas involucradas en su síntesis. Las estructuras del core 1, core 2, core 3 y core 4 pueden ampliarse y modificarse aún más mediante la adición de Gal, GlcNAc, fucosa y ácido siálico (Fuente: Modificación de Hagen, 2014).

## 1.4 N-GLICOSILACIÓN

La N-glicosilación es el proceso por el cual se adicionan glicanos al nitrógeno (N) de un residuo de Asparagina (Asn) del sitio consenso de glicosilación (Asn-X-Ser/Thr) en las proteínas. Ocurre en el retículo endoplasmático e inicia con una transferencia en bloque de 14 residuos de monosacáridos previamente sintetizado sobre un precursor lipídico mejor conocido como dolicol fosfato (Hamester y cols., 2019) y posteriormente el procesamiento del oligosacárido por eliminación y adición de diferentes azúcares para dar lugar a glicanos más complejos y especializados en el RE y en el Aparato de Golgi (Pérez y cols., 2015). Esta es una modificación proteica altamente conservada y una de las más abundantes (Dobrica y cols., 2020).

El proceso de N-glicosilación comienza con la síntesis del complejo de oligosacáridos ligados a un chaperón llamado Dolicol. Este complejo incluye; 2 moléculas de GlcNAc, 9 de manosa y 3 de glucosa que se transfiere luego al polipéptido en el lumen de la membrana del retículo endoplasmático (Oliveira y cols., 2017).

La glicosidasa I y II eliminan los tres residuos de glucosa al final del complejo de oligosacáridos antes de que la proteína se envíe al Aparato de Golgi (GA) para su posterior modificación, este paso se considera un punto de control de calidad. Para que una proteína deba ser N-glicosilada deberá satisfacer tres condiciones previas: la primera es que la proteína tenga una secuencia consenso Asn-X-Ser/Thr, el consenso puede reconocerse y el bloque de sacáridos transferirse a la cadena lateral de los residuos de Asparagina. El segundo, es que se requiere una estructura tridimensional adecuada de la proteína y, por último, la Asparagina de las proteínas debe encontrarse en el lumen del RE (Tang y cols., 2019).

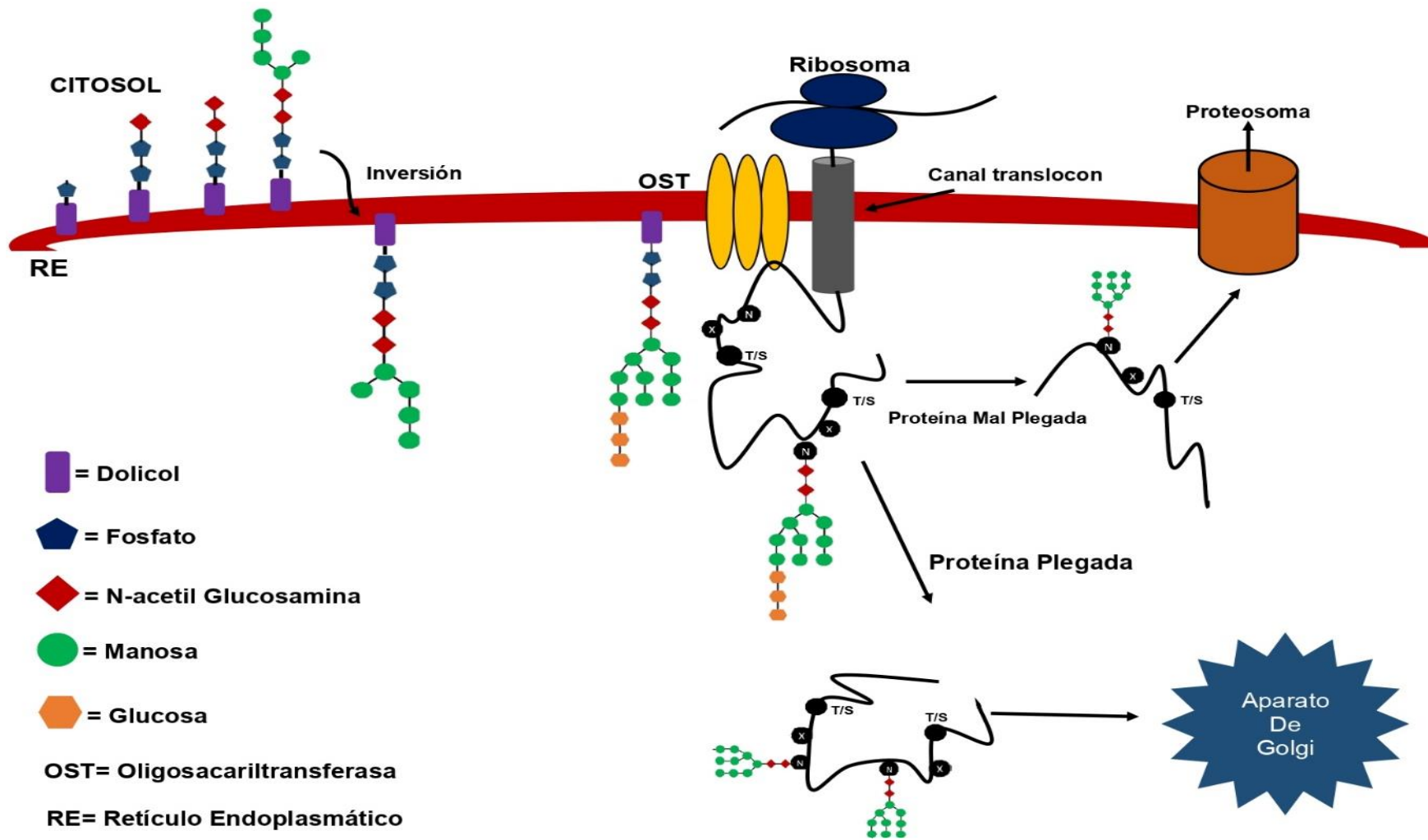
Estos oligosacáridos ligados a proteínas comparten una estructura central común de  $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3$ . Se requiere de múltiples pasos que involucran numerosas glicosidasas, así como glicosiltransferasas, que dan como resultado una mezcla de diferentes variantes de proteínas glicosiladas (glicoformas) (Hevér y cols., 2019).

Esta vía es esencial para la viabilidad celular, ya que los núcleos adheridos a N-glicanos son parte de la maquinaria de plegamiento de proteínas que operan sobre las glicoproteínas

secretadas y de las proteínas de membrana en el retículo endoplasmático (Nagashima y cols., 2018).

El paso final de la biosíntesis de la N-glicosilación implica una mayor adición y eliminación de residuos de azúcares en el GA dando como resultado diferentes tipos de N-glicanos (Tang y cols., 2019) (Figura2).

En los seres humanos, hay aproximadamente más de 2000 proteínas que albergan un motivo consenso de aminoácidos adecuado para la N-glicosilación. Estas proteínas forman parte de la membrana celular o son secretadas, pero nunca son proteínas citoplasmáticas o nucleares. Algunos ejemplos de proteínas N-glicosiladas son: proteínas de adhesión que incluyen a los miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas (ALCAM, ICAM1, BCAM), CD44, integrinas, cadherinas, proteínas secretadas como calicreínas, catepsinas, carboxipeptidasa E, metaloproteinasas de matriz, PSA, entre otras (Oliveira y cols., 2017)



**Figura 2. Esquema general de la N-glicosilación de proteínas.** La Oligosacariltransferasa (OST) cataliza la transferencia del oligosacárido a la cadena lateral de un residuo de Asn en la secuencia consenso Asn-X-Ser/Thr de la proteína. El plegamiento de proteínas se produce después de la N-glicosilación. Los residuos terminales de glucosa se eliminan antes de que la proteína pase al GA para su clasificación. Las proteínas mal plegadas están destinadas a la degradación vía proteosomas (Modificación de Mohanty y cols., 2020).

	<i>N-glicanos</i>	<i>O-Glicanos</i>
<b>Unión</b>	Unión con el grupo N-amida de la asparagina (Asn)	Unión con el grupo O-hidroxilo de serina (Ser) Treonina (Thr) o hidroxilisina
<b>Enzima iniciadora</b>	N-Acetilglucosaminiltransferasas (GlcNAcT)	O-GalNAc transferasa (GALNT)
<b>Tipos</b>	Híbridos/Complejos/Manosas	Núcleo 1/2/3/4
<b>Intermediario</b>	Dolicol fosfato	No necesita
<b>Lugar de síntesis</b>	Retículo endoplasmático/ Aparato de Golgi	Aparato de Golgi
<b>Enfermedades asociadas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos Congénitos de la Glicosilación (CDG)</li> <li>• Deleción del gen Mgat1: muerte durante desarrollo embrionario en ratones <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deleción del gen sialiltransferasas: Inmunodeficiencia, migración de células neuronales</li> <li>• Enfisema</li> </ul> </li> <li>• Alta ramificación de N-glicanos presentes en células cancerosas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La Deficiencia de GALNT2 se asocia con enfermedades cardiovasculares</li> <li>• La pérdida de GALNT11 causa heterotaxia debido a la pérdida de O-GalNAc en NOTCH1.</li> <li>• Se ha comprobado que el antígeno Sialil-Tn desempeña un papel importante en la metástasis de células cancerosas</li> </ul>
<b>Funciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Median las interacciones célula a célula</li> <li>• Regulan el retorno de los linfocitos a los ganglios linfáticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proporcionan una protección contra una amplia gama de microorganismos intestinales</li> <li>• Niveles de lípidos en plasma parecen estar regulados por los niveles de GALNT2</li> </ul>

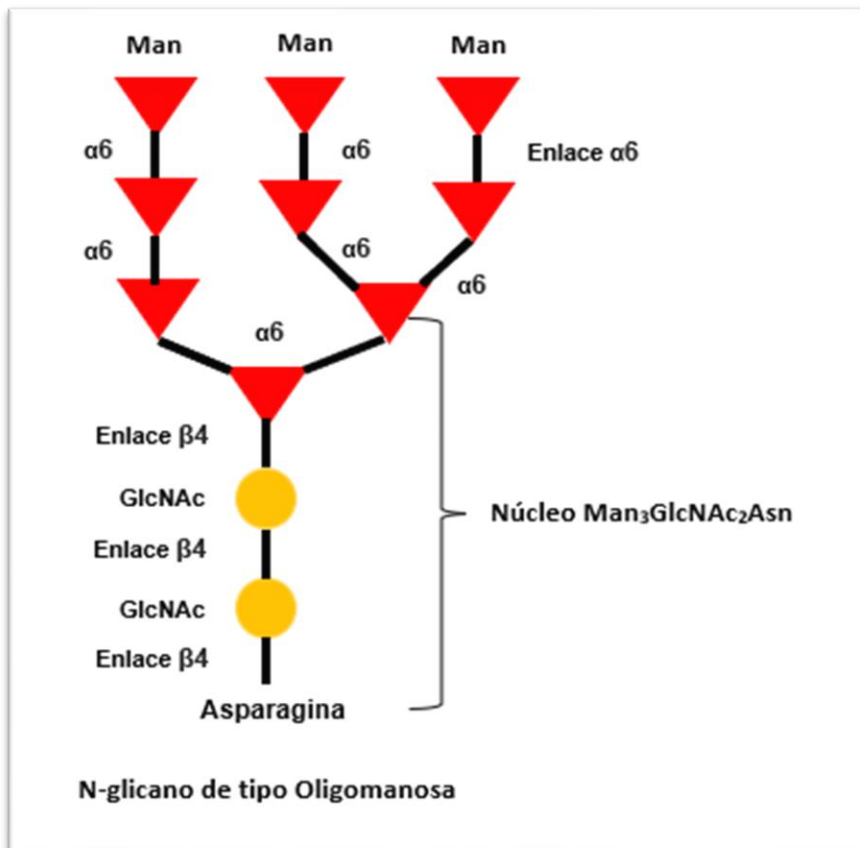
**Tabla 1. Diferencia entre N-glicanos y O-glicanos.** Se puede observar el tipo de unión que poseen, la enzima que cataliza, los tipos que existen en cada caso, los intermediarios y el lugar de síntesis. También se menciona las enfermedades que se generan con la sobre expresión o la deficiencia de los N-glicanos y O-glicanos.

## 1.5 TIPOS DE N-GLICOSILACIÓN

A diferencia de la O-glicosilación, la N-glicosilación tiene lugar durante la traducción de proteínas diana mediante la adición de glicanos al grupo amino de residuos de Asparagina (Asn) en la secuencia consenso Asparagina-X-Serina/Treonina (N-X-Ser/Thr) en la cual X es cualquier aminoácido exceptuando la Prolina (Oliveira y cols., 2017).

Todos los N-glicanos comparten una secuencia núcleo común de azúcar,  $\text{GlcNAc}_2\text{Man}_3\text{Asn}$ , y se clasifican en tres tipos principales: oligomanosa, complejo e híbrido (Hall y cols., 2016).

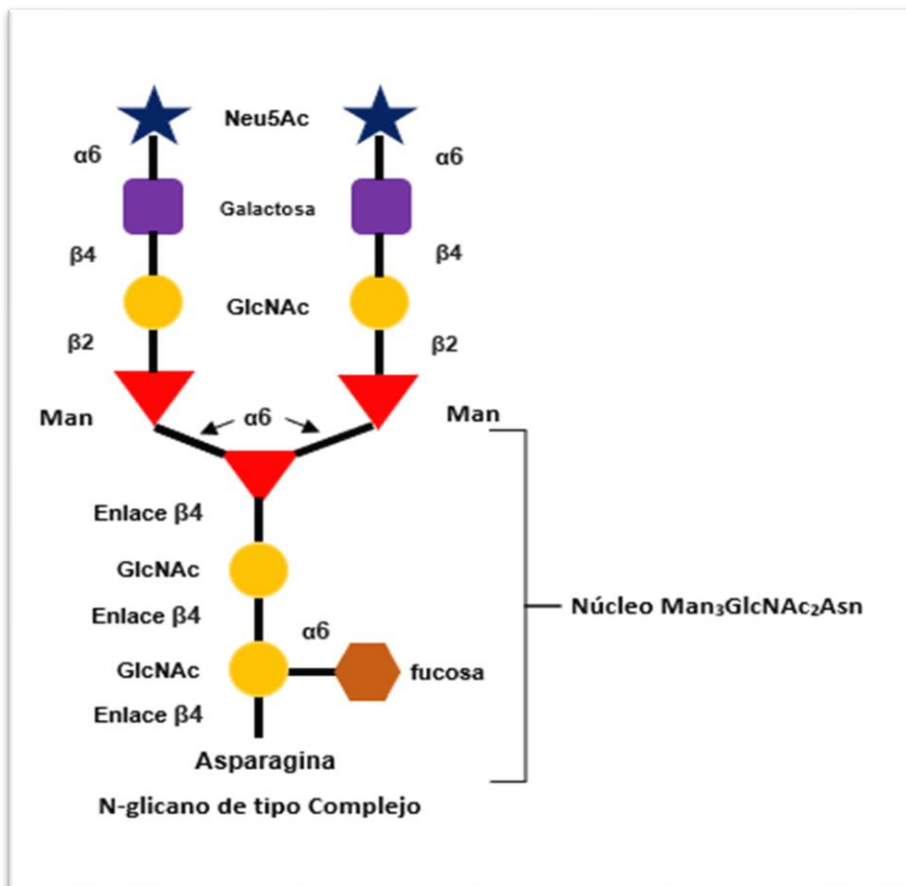
Las acciones de las N-acetilglucosaminiltransferasas (GlcNAcT, codificada por los genes *Mgat*) son responsables de iniciar los diferentes puntos de ramificación en el núcleo común que conduce a los tres tipos principales de N-glicanos (Sun y cols., 2012).



**Figura 3. N-glicano de tipo Oligomanosa.** Composición de un N-glicano de tipo oligomanosa, los cuales tienen un alto contenido de manosa, poseen un pentasacárido nuclear central  $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2\text{Asn}$  el cual todos los N-glicanos comparten

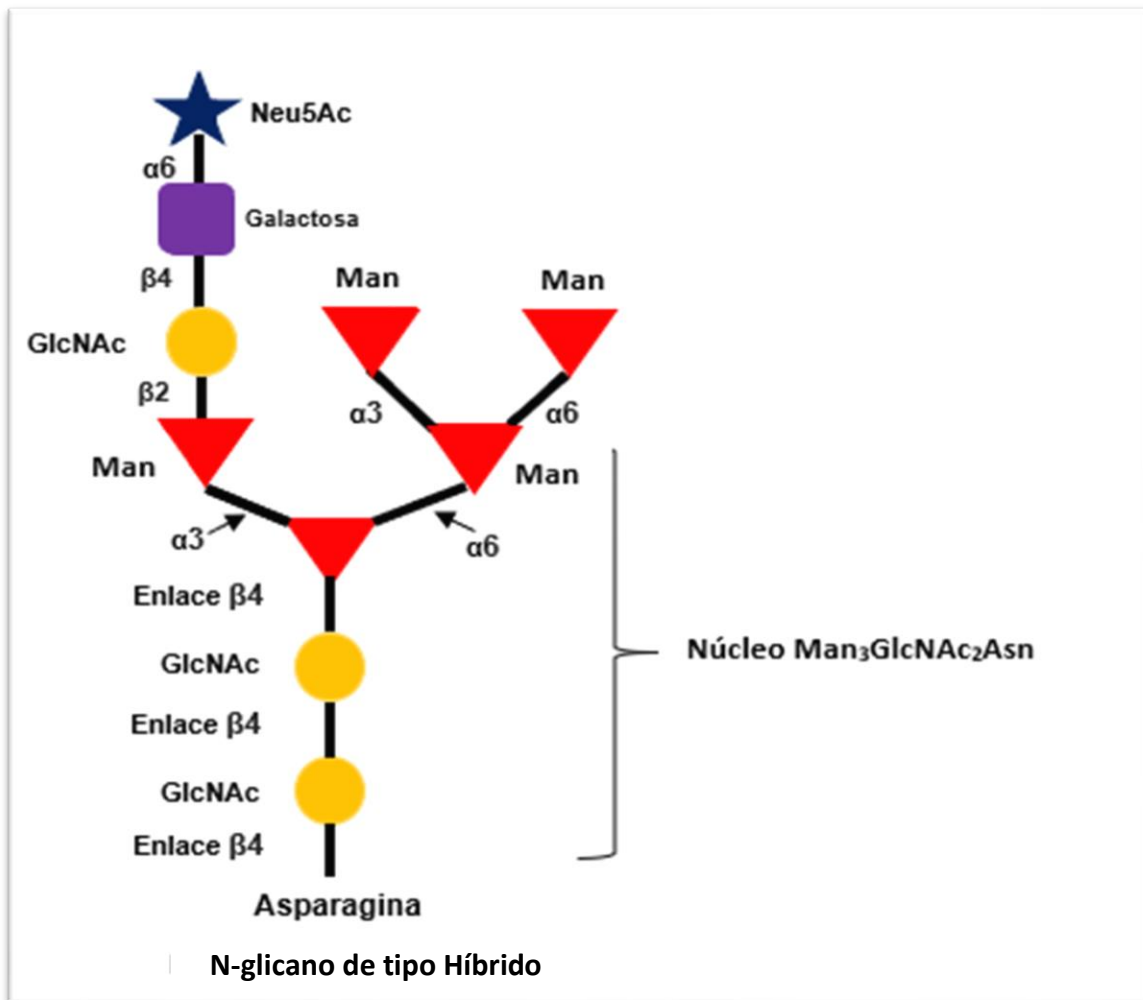
Los N-glicanos de tipo Oligomanosa tienen un alto contenido de manosa, y únicamente contienen de dos a seis residuos de D-manosa unidos al núcleo común de todos los N-glicanos. De este tipo de glicanos, se derivan los N-glicanos de tipo complejos e híbrido (Varki y col., 2009).

Los N-glicanos de tipo complejo incluyen residuos de GlcNAc ramificados que generalmente se extienden en reacciones de glicosilación que pueden ser específicas en cada tejido, reguladas en el desarrollo o específicas de cada proteína. La GlcNAc ligada al núcleo de manosa se denomina GlcNAc bisecante y no suele modificarse. La biosíntesis de un N-glicano de tipo complejo es altamente ordenada. La mayor parte de los oligosacáridos complejos contienen dos, tres, cuatro, e incluso cinco ramificaciones, por lo tanto, pueden encontrarse estructuras bi, tri, tetra y penta ramificadas (Hall y cols., 2016) (Figura 4).



**Figura 4. N-glicano de tipo Complejo.** Composición de un N-glicano de tipo complejo, con residuos de GlcNAc ramificados que pueden ser específicas para cada tejido, el núcleo  $\text{Man}_3\text{GlcNAc}_2\text{Asn}$  posee una ramificación de fucosa (Fuc), la mayoría de estos N-glicanos complejos poseen de dos a cinco ramificaciones.

Los N-glicanos de tipo híbrido se ramifican en dos ramas desde su núcleo, una que termina en Manosa (Man) y otra que termina en un glicano de tipo complejo. La elongación de cada ramificación depende de la presencia de numerosos transportadores y enzimas de elongación, así como de la disponibilidad de sustrato y, por tanto, se suma a la heterogeneidad de las estructuras de N-glicano. GlcNAcT-I, codificado por el gen *Mgat1*, es responsable de convertir el N-glicano de tipo oligomanosa a tipo híbrido (Sun y cols., 2012) (Figura 5).



**Figura 5. N-glicanos de tipo Híbridos.** Estructura de un N-glicano de tipo híbrido, se ramifican en dos ramas desde su núcleo, una de las ramas termina en residuos de Manosa (Man) y otra termina en un glicano de tipo complejo GlcNAc T-1, codificado por *MgaT1*, el cual es responsable de convertir un N-glicano de tipo Oligomanosa a uno de tipo Híbrido (Fuente: Elaboración propia)

Se ha demostrado que la N- y la O-glicosilación de proteínas desempeñan un papel importante en diferentes procesos biológicos como: el crecimiento celular, migración celular, diferenciación celular, interacciones huésped-patógeno, tráfico celular, reconocimiento inmunológico y procesos de inflamación. Estos se pueden ver afectados por enfermedades, en determinados casos, teniendo valor diagnóstico. Por ejemplo, alteraciones en la glicosilación se han relacionado con la progresión del cáncer. (Hevér y cols., 2019).

## **2. GLICOSILACIÓN DE PROTEÍNAS EN EL DESARROLLO ONCOGÉNICO**

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, más de 11 millones de personas son diagnosticadas con este padecimiento y se estima que esto aumentará en los años siguientes (Wang y cols., 2018). Lo anterior a medida que las poblaciones crezcan, envejecan y adopten estilos de vida que aumentan el riesgo de contraer cáncer (Torre y cols., 2016).

Pero ¿Qué es el cáncer? En pocas palabras; el cáncer es el crecimiento anormal de células, este puede surgir en cualquier órgano o estructura corporal, y está compuesto por células que han perdido la capacidad de dejar de dividirse, es decir de responder a los mecanismos naturales de control (Roy y Saikia, 2016). Este crecimiento anormal de células genera a su vez tumoraciones, que no tienen propósito funcional y tienen el potencial de diseminarse a otras partes del cuerpo, este proceso es denominado metástasis (Wang y cols., 2018). Hay diversos tipos de cánceres que afectan a los humanos, además, esta enfermedad no muestra signos ni síntomas en etapas tempranas. Por esta razón se necesitan mejores formas de detección, para así poder recibir un tratamiento temprano y un mejor manejo de la enfermedad. (Wang y cols., 2018)

En los primeros estudios para entender esta enfermedad, se observó que las células pueden acumular abundantes cambios morfológicos después de la transformación cancerígena, no fue hasta que se empezó a abordar esta enfermedad en base a la genética, que se comenzaron a conocer los mecanismos moleculares de la progresión del cáncer, por dar un ejemplo los receptor de estrógeno, progesterona y el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2, se ha observado que en cáncer de mama, estas proteínas tienen una glicosilación aberrante lo que provoca que no se expresen de manera adecuado, esto por lo general da un mal pronóstico

para el paciente, ya que la ausencia de estos receptores promueve la metástasis y la migración celular. (Stowell y Ju, 2015).

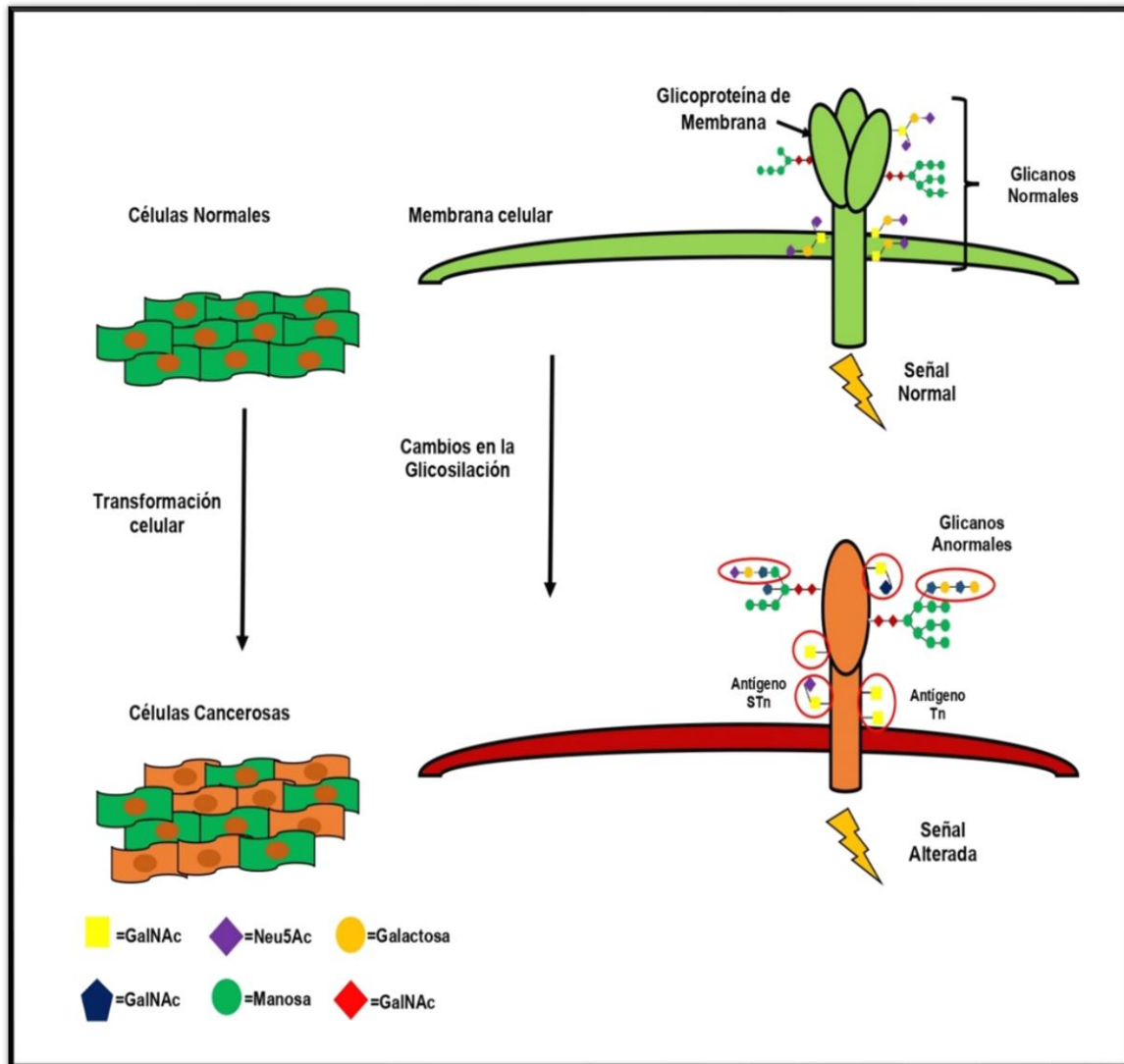
Aunque estos estudios continúan brindando información significativa sobre los parámetros genéticos que pueden regir la progresión del cáncer, las alteraciones epigenéticas pueden ejercer un efecto igualmente poderoso sobre la progresión de la enfermedad. Uno de los ejemplos clásicos de cambios epigenéticos que ocurren durante la transformación a consecuencia del cáncer, es la glicosilación postraduccional, convirtiéndola así en una glicosilación aberrante (Stowell y Ju, 2015). De tal manera, que las células tumorales a menudo muestran una amplia gama de alteraciones de la glicosilación en comparación con sus contrapartes no transformadas, siendo estas alteraciones desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y la progresión del cáncer (Huang y cols., 2021).

Por otra parte, un diagnóstico temprano de cáncer resulta ser complicado debido a la falta de síntomas específicos en las primeras etapas de la enfermedad. La detección temprana del cáncer cervicouterino se estableció en la década de los 50's gracias a la prueba de Papanicolaou. Desde entonces, se han introducido algunos nuevos marcadores tumorales, pero generalmente no se han obtenido los resultados deseados. La glicosilación aberrante ha sido señalada como sello distintivo del cáncer, esto debido al papel que juega en la carcinogénesis, la progresión del cáncer y la metástasis, lo que confiere una nueva perspectiva para la investigación del cáncer que involucra la investigación de los mecanismos postraduccionales (Wang y cols., 2019). Esto abre un debate sobre si la glicosilación aberrante puede ser el resultado o la causa del cáncer. Al respecto, estudios recientes indican que no todas las glicosilaciones aberrantes son el resultado de la transformación oncogénica inicial, pero son un factor clave en la inducción de invasión y metástasis (Hakomori, 2002).

## **2.1 GLICOPROTEÍNAS INVOLUCRADAS EN EL DESARROLLO ONCOGÉNICO**

Diferentes tipos de glicoproteínas interfieren en los procesos clave presentes en las células cancerosas y el microambiente tumoral que conducen a la progresión de la oncogénesis. La especificidad de cada glicoproteína depende de varios factores intrínsecos, determinado por la célula o tipo de tejido en el que se lleve a cabo el proceso de glicosilación, debido a esto diferentes tipos de cáncer expresan diferentes tipos de glicoproteínas aberrantes (Pinho y Reis, 2015). Los principales tipos de cambios en la glicosilación de proteínas asociados con

cáncer incluyen cambios en la O-glicosilación (GalNAc-Ser/Thr) y en la N-glicosilación, estos cambios pueden ocurrir en etapas tempranas o tardías de la progresión y metástasis del cáncer (Stowell y Ju, 2015) (Figura6).



**Figura 6. Glicosilacion aberrante en Proteinas y su función.** Las células cancerosas suelen ir acompañadas de cambios en la glicosilación de proteínas en múltiples tipos de glicanos; los más comúnmente estudiados son los N-glicanos y los O-glicanos. Los cambios en la glicosilación de proteínas pueden producir alteraciones en la conformación, y estructura de las glicoproteínas, igualmente se pueden asociarse con vías de señalización alteradas. (Fuente: Modificación de Stowell y Ju, 2015).

Durante el desarrollo oncogénico se producen cambios en la vía normal de glicosilación de las células conllevando a una expresión alterada de glicanos debido a 3 factores como:

1. Una sobreexpresión o insuficiencia de glicosiltransferasas.
2. Cambios en la conformación terciaria de la proteína y de la cadena de glicanos recién sintetizada.
3. Alteración en la expresión y la localización de glicosiltransferasas (Pinho y Reis, 2015).

La glicosilación aberrante en cáncer también se puede caracterizar por cambios específicos en las estructuras núcleo de O- y N-glicanos. Además, las alteraciones en la expresión de glicosiltransferasas, no solo pueden afectar significativamente la generación de diferentes estructuras núcleo, sino que también pueden regir el grado de ramificación de glicanos centrales, que a su vez puede alterar la estructura y función general de los glicanos (Pinho y Reis, 2015) Además de las alteraciones en los núcleos de glicanos, cada uno de estos carbohidratos se puede modificar adicionalmente para generar nuevos tipos de glicanos terminales, que también pueden sufrir cambios específicos después de la transformación celular. Por ejemplo, glicanos altamente fucosilados, como los antígenos de Lewis [Lewis<sup>a/b</sup> (Le<sup>a/b</sup>) y Lewis<sup>x/y</sup>] pueden sobre expresarse en la superficie de células tumorales. (Stowell y Ju, 2015).

Como resultado, se han propuesto dos mecanismos principales a las alteraciones de las estructuras de glicanos asociados a cáncer: el primero denominado proceso de *síntesis incompleta*, y el segundo como proceso de *neo-síntesis* (Silsirivanit, 2019). . Con respecto al primero, se presenta más a menudo en las etapas iniciales del cáncer como una consecuencia del deterioro de la síntesis de glicanos complejos, los cuales dan como resultado una biosíntesis de estructuras truncadas, como se puede observar con la expresión del antígeno Sialil Tn (STn) el cual está presente en cáncer gastrointestinal y cáncer de mama. Por el contrario, el segundo proceso es observado en etapas avanzadas del cáncer refiriéndose a la inducción asociada al cáncer de ciertos genes involucrados en la expresión de determinantes de glicanos, como se observa en la expresión de *novos* de ciertos antígenos, como Sialil Lewis a (SLe<sup>a</sup>) y SLe<sup>x</sup> en diferentes tipos de cánceres (Pinho y Reis, 2015).

De forma más específica, ya sea por una *síntesis incompleta* o *neosíntesis*, las alteraciones frecuentemente observadas en los diferentes tipos de cáncer son:

1. Sobreexpresión de O-glicanos truncados. Durante la transformación celular la glicosilación aberrante ocurre en glicoproteínas que muestran una expresión anormal de glicanos acortados o truncados. Por ejemplo, el monosacárido GalNAc, también conocido como Tn, y sus formas sialiladas ST y STn, lo que resulta en la síntesis de O-glicanos incompletos. Esta expresión de glicoproteínas aberrantes está asociada a tumores en cánceres de mama y gastrointestinal (Pinho y Reis, 2015). Los principales antígenos sialilados asociados con el cáncer son los antígenos SLea y SLex y el antígeno sialil-lactosamina. Se ha demostrado que SLea y SLex se expresan en gran medida en muchos cánceres, y los niveles de expresión de SLe<sup>x</sup> se han correlacionado con una baja supervivencia en pacientes con cáncer (Pinho y Reis, 2015). También la fucosilación se ha asociado con la progresión del cáncer, los glicanos fucosilados se sintetizan mediante una variedad de fucosiltransferasas, y generalmente este proceso se divide en dos: la fucosilación terminal y fucosilación del núcleo. Un ejemplo de alteraciones de la fucosilación de glicoproteínas en cáncer se encuentra en tumores de mama, la expresión de SLex parece estar regulada principalmente por Fuc-TVI, codificado por *FUT6*. También se ha observado que Fuc-TVI modula la biosíntesis de SLe<sup>x</sup> en el cáncer colorrectal (CCR), del cual se ha observado un aumento en su expresión (Pinho y Reis, 2015).
2. Aumento en la expresión de glicanos complejos ramificados. El aumento de la expresión de N-glicanos complejos ramificados como GlcNAc se debe al aumento en la actividad de GnT-V la cual es una enzima. Se encontró que en etapas tempranas en tumor mamario en ratón transgénico de la cepa Her2 estaban regulados por GnT-V (Pinho y Reis, 2015).

En todas estas alteraciones la expresión alterada de glicosiltransferasas y glicosidasas juega un papel importante, estas enzimas clave impactan directamente en la composición de los glicanos, lo que puede dar como resultado la progresión del cáncer y la metástasis (Silsirivanit, 2019).

### 3. ANTECEDENTES

Durante más de 35 años, la glicosilación aberrante de proteínas se ha observado en diversas enfermedades como diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y también en especial en diversos tipos de cáncer (Sobiepanek y cols., 2021).

En México, en el año 2020 se registraron aproximadamente 60 mil fallecimientos a causa de tumores malignos con una distribución porcentual por sexo de 51% de muertes para mujeres, y 49% para hombres. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) esto posiciona al cáncer como la cuarta casusa de muerte de nuestro país en ese periodo, y se prevé que, con el paso del tiempo esta cifra vaya en aumento a medida que la población mexicana crezca, envejezca y adopte estilos de vida que aumenten el riesgo de contraer algún tipo de cáncer (INEGI, 2021).

La tasa de supervivencia de los pacientes con los cánceres más comunes como el de pulmón, próstata, mama y colorrectal, sigue siendo baja, sin embargo, esto varía mucho según el sitio y la etapa del cáncer al momento del diagnóstico, pero siempre las posibilidades de supervivencia disminuyen cuando la enfermedad se encuentra en etapas muy avanzadas. Las probabilidades de supervivencia en pacientes con cánceres colorrectales y pulmonares metastásicos avanzados van de entre el 5% al 10%, en comparación con el 50% al 90% cuando el cáncer es prontamente localizado, lo cual ilustra la escasa supervivencia de los pacientes con etapas de cáncer avanzado y la relevancia del diagnóstico temprano (Peracaula y cols., 2018).

La búsqueda de biomarcadores para detectar diversos tipos de cáncer en etapas tempranas ha demostrado que la glicosilación aberrante de proteínas participa en el desarrollo oncogénico, ya que se ha observado que las glicoproteínas alteradas juegan un papel importante en la adhesión, migración e invasión celular en cáncer. Muchos tipos de canceres tienden a sobre expresar glicoproteínas aberrantes, por ejemplo, el antígeno prostático específico (PSA, prostate-specific antigen por sus siglas en ingles), es una glicoproteína cuyos los niveles en suero se han utilizado ampliamente como biomarcador en cáncer de próstata (Munkley y cols., 2016). Se han hecho diversos estudios para comprobar si los patrones alterados de glicosilación del PSA pueden servir como herramienta para diferenciar entre pacientes con cáncer de próstata y los que presentan una hiperplasia prostática benigna (BPH), con el

objetivo de desarrollar pruebas diagnósticas más confiables que la prueba actual que mide los niveles de PSA total en suero. En uno de estos estudios, la  $\alpha$ 1, 2-fucosiltransferasa mostró una mayor actividad en la línea celular LNCaP de cáncer de próstata humano y la malignidad tumoral se asoció con una mayor fucosilación. Haciendo que la medición de los glicanos de PSA asociados al cáncer se muestra como una herramienta de diagnóstico prometedora ya que mejora considerablemente la especificidad de esta prueba. El microambiente tumoral altera elementos clave en la biosíntesis de glicanos, como las glicosiltransferasas, las glicosidasas, y ahora se acepta ampliamente que la glicosilación aberrante es una característica del cáncer y metástasis. De esta manera, diferentes glicoproteínas alteradas en diferentes tipos de cáncer han sido utilizadas como potentes biomarcadores para poder detectar esta enfermedad (Gilgunn y cols., 2013).

Los marcadores tumorales se han definido como moléculas producidas por las células cancerosas o inducidas por el cáncer en células normales, que están presentes en muestras biológicas que pueden obtenerse del paciente, las cuales reflejan actividad maligna. Recientemente, el concepto de marcador tumoral se ha ampliado a lo que se ha denominado como "*Biomarcador*"

Los biomarcadores deben tener el potencial de usarse clínicamente para detectar, diagnosticar o monitorear la actividad de enfermedades y para guiar la terapia molecular dirigida o evaluar la respuesta terapéutica. (Peracaula y cols., 2018).

La primera demostración clara de una expresión alterada de carbohidratos en el cáncer fue en el año de 1949 por los japoneses Oh-Uti y Tohoku., con el hallazgo de disminución de sitios específicos en grupos sanguíneos A y B en extractos de mucina de tejido gástrico cancerígeno estos comparados con tejido gástrico sano (Sell, 1990).

Singhal y Hakomori, en su artículo "*Molecular Changes In Carbohydrate Antigens Associated With Cancer*", publicado en mayo de 1990, encontraron que el antígeno Tn ha sido detectado en varios cánceres humanos, mencionando que una gran acumulación del antígeno Tn sialilado estaba presente en varios adenocarcinomas, la expresión del antígeno Tn se encuentra principalmente a cáncer.

Vandamme y cols, en el año de 1991, observaron que una alta sialilación y aumento de ramificación de los N-oligosacáridos no parecen estar directamente asociados con la transformación celular, sino que en general, es solo una característica de las poblaciones celulares metastásicas. Ellos siguieron, tras varias observaciones, que una mayor expresión de  $\beta$ 1-6 oligosacáridos ramificados y una alta sialilación pueden ser necesario para la metástasis celular, dando un precedente de que la glicosilación aberrante de proteínas juega un papel importante en el proceso de metástasis.

La época de los noventa se caracteriza mayormente por el estudio de la glicosilación aberrante de las mucinas, en especial de MUC 1. Brockhausen y cols en 1995, estudiaron la glicosilación aberrante del producto de MUC 1, la Mucina Polimórfica Epitelial (PEM por sus siglas en inglés) en cáncer de mama. Brockhausen y colaboradores en los resultados de su artículo “*Mechanisms underlying aberrant glycosylation of MUC1 mucin in breast cancer cells*” usando líneas celulares epiteliales de mama, demostraron que las diferencias en la glicosilación de PEM observadas entre células normales y malignas se correlaciona con cambios en los niveles de actividad de las glicosiltransferasas clave que rigen la elongación y terminación de los núcleos O-glicanos.

Un año después de la publicación del artículo de Brockhausen, Petrarca y cols., estudiaron también la glicosilación aberrante del producto de MUC1, PEM, solo que esta vez en cáncer de ovario, encontrando que durante la transformación celular PEM sufre varias modificaciones a nivel de expresión, grado de glicosilación y de patrón de distribución celular.

En el nuevo milenio el estudio de la glicosilación aberrante de proteínas toma una mayor diversidad, no solo enfocándose en cáncer sino que también en otros tipos de enfermedades como síndrome de Wiskott-Aldrich, enfermedades musculares, procesos inflamatorios y diabetes. Nuevas técnicas moleculares son utilizadas en el estudio de este proceso, dando como resultado el descubrimiento de nuevas glicoproteínas que actúan en favor del progreso oncológico.

### **3.1 PROTEÍNAS CON GLICOSILACIÓN ALTERADA EN CÁNCER**

#### **AFP (Alfa-Fetoproteína)**

La Alfa-Fetoproteína (AFP) es una N-glicoproteína presente en suero fetal que se relaciona con la albúmina, pero se reduce drásticamente después del nacimiento. En los adultos, la concentración de AFP suele ser de 0.5 a 15  $\mu\text{g} / \text{L}$  (Silsirivanit, 2019). Tradicionalmente, AFP ha sido utilizado como biomarcador en la identificación de cáncer de Hígado y tumores de células germinativas, las estructuras de N-glicanos de AFP se ven afectadas por glicosiltransferasas específicas en Carcinoma Hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) (Wang y cols., 2019).

AFP-L3, una glicofoma específica de AFP con fucosilación del núcleo en Asn-251, es específica de HCC. El aumento de AFP-L3 en HCC también es causado por FUT8, una enzima responsable de la fucosilación del núcleo (enlace  $\alpha 1-6$ ) de N-glicoproteínas (Silsirivanit, 2019). Se ha utilizado durante mucho tiempo a AFP-L3 para la detección y tratamiento de cánceres de Hígado en varias guías clínicas de “*The Asian Pacific Association for the Study of the Liver*” (APASL) (Wang y cols., 2019).

#### **CEA (ANTÍGENO CARCINOEMBRIONARIO)**

El Antígeno Carcinoembrionario (CEA) es una glicoproteína que se expresa normalmente durante el desarrollo fetal. El CEA se reduce drásticamente antes del nacimiento, pero tiene una concentración sérica normal menor a 2,5 ng/ml en adultos. Se encuentra presente en las células de las mucosas y sobre expresado en adenocarcinomas, en especial en cáncer de colon.

Aunque el CEA es un marcador bien conocido para el reconocimiento y el seguimiento de la recurrencia del cáncer colorrectal, presenta una baja especificidad, ya que también aumenta en otras neoplasias malignas gastrointestinales, como el cáncer de páncreas y gástrico (Silsirivanit, 2019). Combinado los biomarcadores CEA y CA15.3, aumenta la especificidad para la detección del cáncer de mama hasta en un 95%. (Peracaula y cols., 2018).

## **ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO (PSA)**

El Antígeno Prostático Específico (PSA) es una N-glicoproteína de tipo Serina-proteasa de la familia Kallykrein, secretada por el epitelio prostático y las glándulas periuretrales. El PSA se puede detectar en pacientes sanos en una cantidad menor a 2,5 ng / ml hasta los 40 años, pero aumenta gradualmente (6,5 ng/ml) con el envejecimiento, hasta los 70 años. La concentración de PSA en suero aumenta en la próstata en condiciones patológicas como hiperplasia benigna de próstata (HBP), prostatitis, y se utiliza como biomarcador para la detección del cáncer de próstata (Silsirivanit, 2019).

El PSA se ha utilizado ampliamente para la detección del cáncer de próstata. Es el marcador tumoral más utilizado en la práctica clínica, pero su utilidad para identificar pacientes con mayor riesgo de cáncer de próstata sigue siendo controversial (Peracaula y cols., 2018).

Los avances recientes en la tecnología glicoproteómica han proporcionado una herramienta poderosa para evaluar los patrones de glicosilación en proteínas. Los glicanos aberrantes en una población de glicoproteínas seleccionada pueden analizarse fácil y específicamente, mejorando así la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico. Por ejemplo, se descubrió que el PSA que contiene LacdiNAc es un marcador potencial en el cáncer de próstata. (Silsirivanit, 2019).

La forma molecular de PSA predominante en sangre es la del complejo PSA con inhibidores de proteasa, principalmente alfa-1-anticimotripsina (ACT). El resto del PSA está inactivo y circula en el torrente sanguíneo como PSA libre. Esto incluye la forma proPSA, PSA cortados como el BPSA y los PSA no cortados pero inactivos como el iPSA. Ha habido varios intentos de mejorar la especificidad del PSA, principalmente basados en los PSA complejo, PSA libre y formas específicas de PSA libre tales como: proPSA y BPSA, pero también en su glicosilación alterada. (Peracaula y cols., 2018).

## **ANTÍGENOS CD**

### **-CD24**

La proteína CD24 también conocida por los nombres HSA (antígeno termoestable) o nectarina (Eyvazi y cols., 2018), es una proteína pequeña anclada en glucofosfatidilinositol (GPI) y altamente glicosilada, la cual se expresa en células diferenciadas como los

granulocitos, queratinocitos y epitelio tubular renal, así como en células cancerígenas (Eyvazi y cols., 2018).

CD24 se considera un biomarcador de células cancerígenas y es de crítica importancia en el desarrollo del cáncer, implicado en la proliferación y metástasis de células cancerosas, así como en de la inmunosupresión. Esta glicoproteína se encuentra principalmente en la membrana plasmática y se sobreexpresa en gran medida en varios tipos de cáncer, como glioma, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma urotelial, cáncer de ovario, cancer de mama (Chantziou y cols., 2021), carcinomas hepatocelulares, de vejiga, próstata, así como en el linfoma de células B y el cáncer de glándulas salivales. (Eyvazi y cols., 2018).

Además, CD24 expresado en cáncer de mama juega un papel como ligando para el receptor P-selectina en plaquetas y células endoteliales, del cual ayuda en la extravasación de células tumorales al torrente sanguíneo (Chantziou y cols., 2021). En cáncer de vejiga, se ha observado que CD24 es un efector del crecimiento tumoral inducido por hipoxia y en metástasis es mediada por un elemento de respuesta a la hipoxia (Altevogt y cols., 2021).

También, en cáncer colorrectal y carcinomas de pulmón, la expresión citoplásmica de CD24 se describe como un biomarcador de pronóstico independiente para la supervivencia del paciente (Eyvazi y cols., 2018).

### **-CD63**

CD63 (ME491) es una proteína altamente glicosilada que pertenece a la superfamilia de transmembrana 4 (Chen y cols., 2004). Esta proteína contribuye en el transporte membranar, la adhesión celular y señalización de proteínas quinasas. Además, la sobreexpresión de CD63 se ha correlacionado con quimioresistencia en el melanoma avanzado. Se encontró que CD63 podría influir en el desarrollo del cáncer de mama, debido a la regulación de su glicosilación (Song y cols., 2020). Como resultado, CD63 es un objetivo prometedor no solo para la evaluación del cáncer, sino también para la administración de medicamentos específicos a células tumorales positivas para CD63 (Song y cols., 2020)

### **-CD68**

CD68 es una proteína transmembranar altamente glicosilada, la cual se asocia principalmente con los endosomas y lisosomas. CD68 ha resultado ser una herramienta de diagnóstico eficaz,

ya sea sola o en combinación con otros biomarcadores de macrófagos asociados a tumores, proporcionando un buen pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer. La función de CD68 está poco investigada, pero su ubicación preferencial dentro de los endosomas sugiere un papel en el transporte de péptidos y procesamiento de antígenos. La sobreexpresión de antígenos de macrófagos en el tejido tumoral indica un estado pro-metastásico, esto principalmente está asociada con un mal pronóstico. (Chistiakov y cols., 2017)

### **-CD73**

CD73 es la principal enzima que desfosforila al AMP para producir adenosina. La actividad de CD73 es ubicua en los sistemas de mamíferos y regula el rescate de purina y la señalización purinérgica en la homeostasis tisular, la inflamación, la fibrosis y el cáncer. La adenosina generada por CD73 puede suprimir las respuestas de las células T antitumorales, promoviendo así la progresión del cáncer de mama, piel, ovario y próstata en modelos animales. CD73 se expresa ampliamente en neoplasias hepatobiliares y la tinción citoplasmática intensa aberrante de CD73 es un marcador de lesiones invasivas de HCC. CD73 tiene cuatro motivos de N-glicosilación de consenso: 53NAS, 311NSS, 333NYS y 403NGT. Los cambios en la glicosilación en uno o más de estos sitios pueden alterar la actividad de CD73 porque tres (N311 / N333 / N403) están ubicados en el dominio catalítico C-terminal de la molécula. Con la hipótesis de que CD73 sufre una glicosilación alterada. Se analizó la glicosilación en CD73 de los tumores de HCC observando que un aumento significativo de glicanos con alto contenido de manosa y una disminución de glicanos híbridos. (Alcedo y cols., 2019)

### **-CD147 (HG-CD147/LG-CD147)**

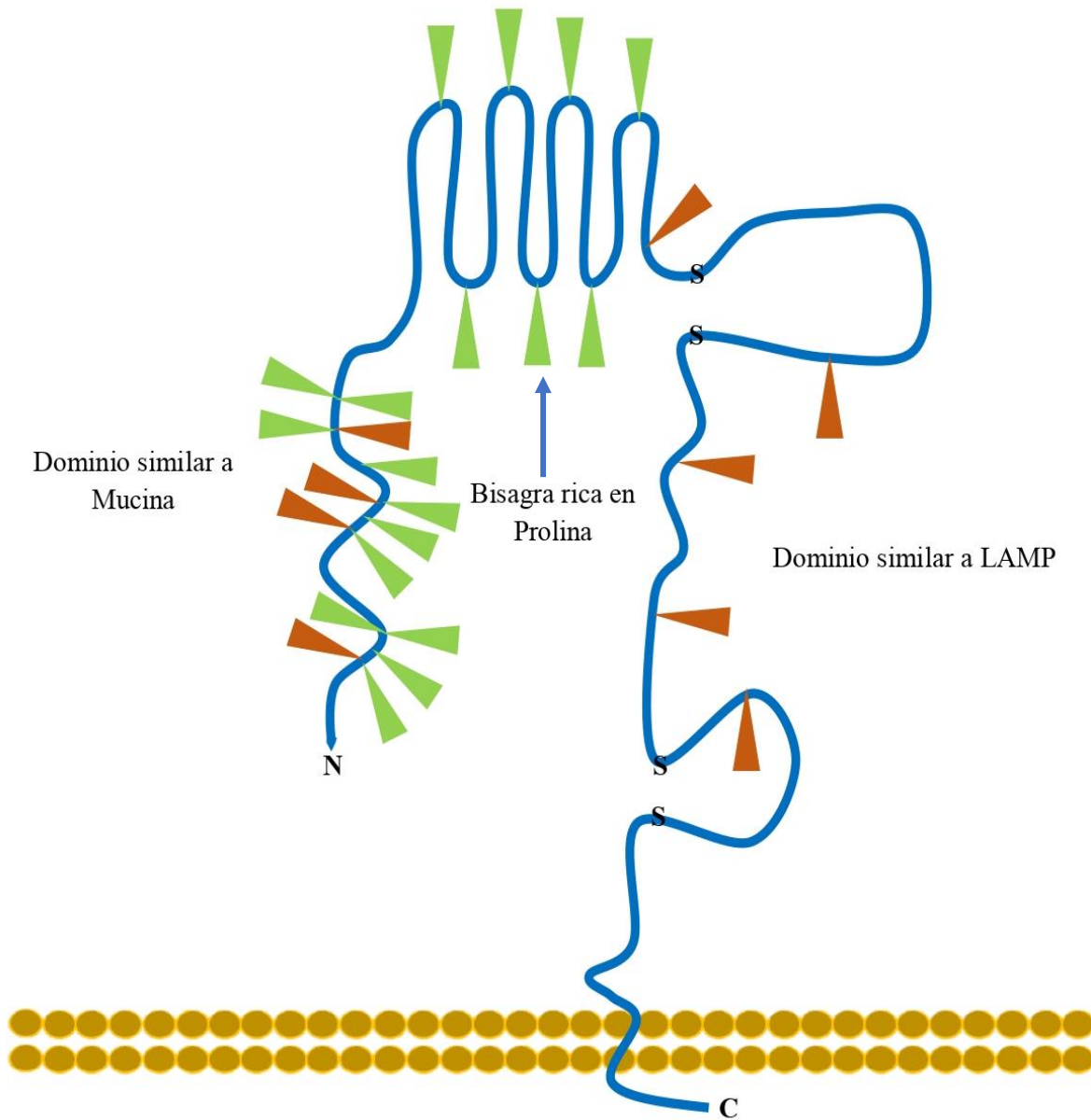
La proteína de membrana CD147 pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF) la cual se ve modificada postraduccionalmente mediante N-glicosilación, esta glicoproteína participa activamente en la invasión y migración de células cancerosas. Se expresa en muchos tipos de cáncer, ejemplo de esto son las leucemias ya que esta glicoproteína se ha detectado niveles muy bajos en las células normales como: plaquetas, fibroblastos, y linfocitos T pero no así en este tipo de cancer en el cual se llega a sobreexpresar (Li y cols., 2020)

CD147 consta de un péptido señal de 21 aminoácidos (aa), un dominio extracelular (ECD) de 185 aa, un dominio transmembrana de 24 aa y un dominio citoplásmico de 39 aa. El dominio N-terminal es responsable de la actividad del contra receptor y la oligomerización de proteínas. Una característica distintiva de CD147 es que dependiendo de la célula y/o tejido, CD147 puede mostrarse en dos diferentes formas de glicosilación: HG-CD147 (altamente glicosilada) y LG-CD147 (Baja glicosilada) (Bai y cols., 2015).

CD147 juega un papel clave en la progresión del cáncer al estimular la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) y citocinas. También CD147 está involucrado en la adhesión de células tumorales, en la angiogénesis tumoral y el desarrollo de resistencia a múltiples fármacos (Li y cols., 2020).

Es de destacar que CD147 en tejido de cáncer de pulmón presenta un alto porcentaje de estructuras centrales fucosiladas. Además, se identificaron sialil-glicoproteínas en la superficie de la membrana celular en líneas celulares ML-2 (correspondientes a cáncer de próstata) mediante análisis de espectrometría de masas. También CD147 se observó que era una de las proteínas sialiladas relacionadas con la metástasis. Los resultados del análisis de ionización por nanospray mostró que los N-glicanos de CD147 tienen un alto porcentaje de estructura centrales fucosiladas en tejido de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), lo que sugiere que CD147 fucosilada tiene un papel esencial en la invasión tumoral, que podría tener un potencial para el pronóstico del NSCLC (Bai y cols., 2015).

Así mismo, cuando se inhibe la glicosilación de CD147 se promueve un pliegamiento incorrectamente causando su acumulación en el retículo endoplásmico (ER) y favoreciendo una disfunción del retículo endoplásmico (ERAD). En resumen, el CD147 glicosilado es un objetivo farmacológico atractivo para prevenir la metástasis del cáncer (Li y cols., 2020).



**Figura 7. Esquema Glicoproteína CD68.** Los N-glicanos y O-glicanos de CD68 se indican mediante los triángulos rojos y los triángulos verdes, respectivamente. CD68, contiene el dominio similar a LAMP y el dominio similar a mucina unido por una bisagra rica en prolina (Chistiakov y cols., 2017)

## **GONADOTROPINA- $\beta$ CORIÓNICA HUMANA (hCG- $\beta$ )**

La  $\beta$ -Gonadotropina Coriónica Humana (hCG- $\beta$ ), es una glicoproteína heterodimérica producida normalmente por la placenta. Niveles altos en suero de hCG- $\beta$  se utiliza para el diagnóstico, la estadificación y el seguimiento de enfermedades como la enfermedad trofoblástica gestacional, tumores germinales y el coriocarcinoma. Además, se emplea también en la determinación de un tumor maligno de crecimiento rápido que se origina en las células trofoblásticas, que se en su mayoría se forma en el útero y en menor medida en testículo y ovario, en cáncer de testículo y ovario. Recientemente se informó la presencia de N-glicanos hCG- $\beta$  hiperglicosilada y fucosilada, y un aumento en el core-2 en cáncer de ovario y testicular (Silsirivanit, 2019).

## **MUCINAS (MUC)**

### **-MUC1, MUC2 y MUC4**

Posiblemente, el cambio de glicosilación en cáncer más estudiado es el de la mucina MUC1 (Dwek y Brooks, 2004), conocida como CA15-3 y CA27-29. La mucina es una proteína transmembranal sobreexpresada en muchos tipos de cánceres y ha sido aprobada como biomarcador para monitorear el tratamiento en cáncer de mama (Silsirivanit, 2019).

En condiciones normales se encuentra solo en la superficie apical de las células epiteliales, mientras que en el cáncer esta polaridad se pierde y aparece en toda la superficie celular. Esto puede tener ciertos efectos en las interacciones célula-célula. MUC-1 es una glicoproteína larga, que se extiende a unos 100 a 200 nm más allá de la membrana plasmática. MUC1 se sobre expresa en cáncer y su glicosilación se ve alterada significativamente, ya que la proteína está menos glicosilada, haciendo que las regiones del polipéptido que normalmente están ocultas quedan expuestas y ciertos anticuerpos reconocen dichas regiones expuestas del polipéptido, por lo que es considerada un biomarcador potencial (Dwek y Brooks, 2004).

MUC1 también está presente en otras neoplasias malignas como en cáncer de ovario, próstata, pulmón, páncreas y colangiocarcinoma. MUC1 parece tener un papel importante en la invasión tumoral, angiogénesis, en la quimioresistencia y la metástasis. (Silsirivanit, 2019).

Además, MUC1 contribuye en el proceso de la metástasis al facilitar las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular, esto debido a su capacidad para unirse a varias moléculas

asociadas con la migración y extravasación. MUC1 puede estimular la progresión metastásica no solo promoviendo la adhesión célula-célula, sino también activando vías de señalización intracelular. Otras mucinas, como la glicoproteína MUC2, esta descrita como una mucina gelificante, la cual cumple la función de proteger contra la colitis y el cáncer colorectal (CRC) suministrando nutrientes a la microbiota intestinal, el mantenimiento de la capacidad de adhesión bacteriana a la mucosa intestinal y la protección contra las proteasas digestivas. Se ha observado que en CRC la O-glicosilación de MUC2 se encuentra alterada, lo cual correlaciona con la progresión del cáncer (Fernández y cols., 2021). De igual manera MUC4 se sobre expresa en muchos tipos de cánceres y parece ser un marcador potencial para el diagnóstico temprano y el seguimiento de cáncer de páncreas. (Silsirivanit, 2019).

#### **-MUC16 (CA125)**

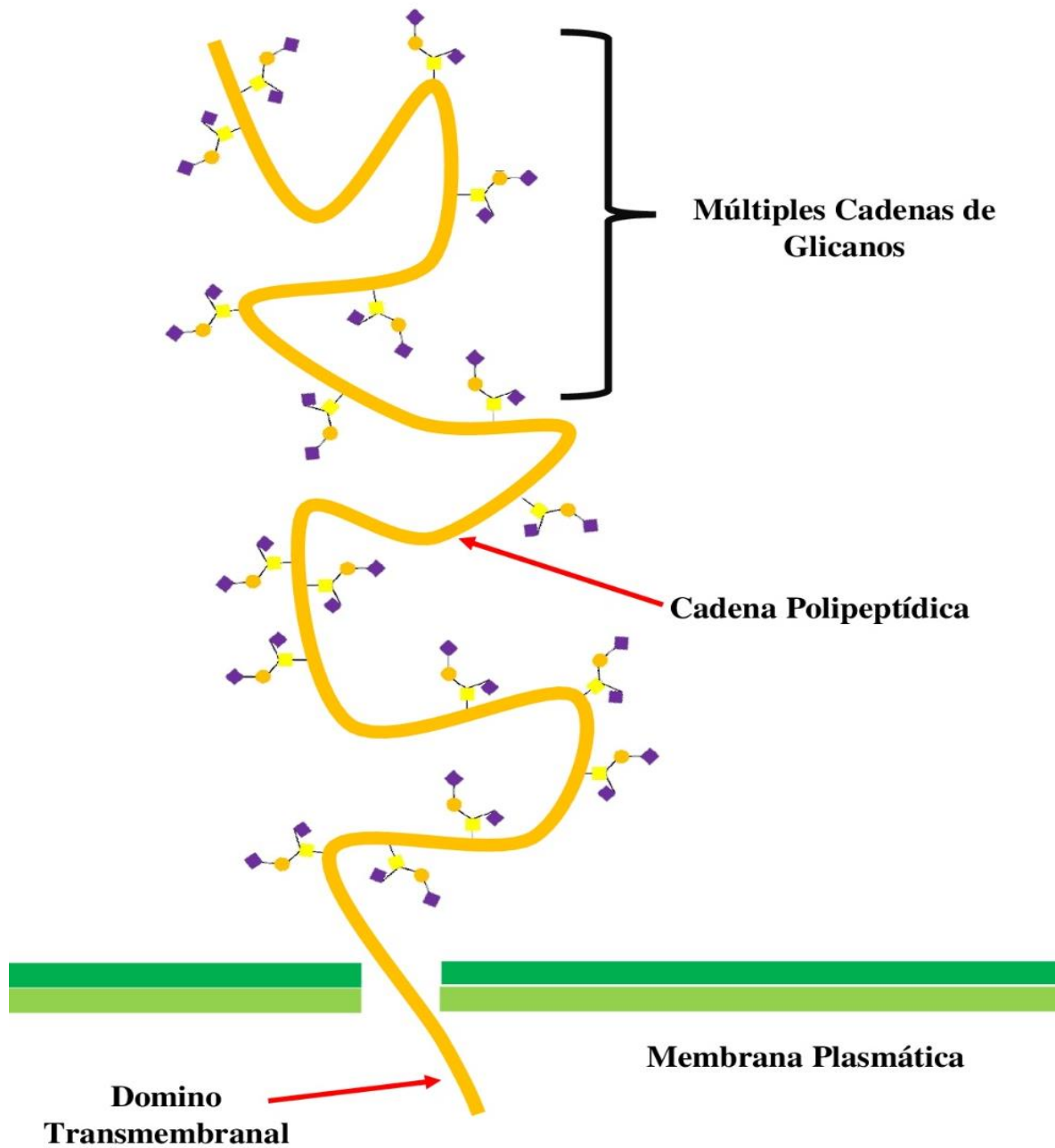
La mucina MUC16, también conocida como CA125, es una mucina glicosilada presente en el desarrollo fetal, la cual es un biomarcador estándar bien documentado para la identificación de cáncer de ovario (Kailemia y cols., 2017) utilizando el anticuerpo monoclonal OC125 (Dwek y Brooks, 2004). La combinación de las moléculas, globulina transportadora de corticosteroides (CBG), el componente p-amiloide sérico (SAP) y CA125 mostró una mejora en la detección del cáncer de ovario en estadio III, esto en comparación solo usando CA125 (Kailemia y cols., 2017).

MUC16 está enriquecida en residuos de Serina y Treonina (a los que se les unen O-glicanos) y se ha estimado que contiene hasta un 30% de carbohidratos. Se desconoce el papel fisiológico del CA125 en el desarrollo del cáncer de ovario y la diseminación metastásica (Dwek y Brooks, 2004). También se ha encontrado MUC16 aumenta su expresión en cáncer de páncreas (Silsirivanit, 2019).

#### **-MUC5AC**

MUC5AC es una mucina secretada sobre expresada en el colangiocarcinoma, el cual es cáncer en el conducto biliar. El suero MUC5AC se puede utilizar como biomarcador para diagnosis, pero parece ser un pobre indicador. En colangiocarcinoma, se detectó MUC5AC en suero usando un anticuerpo “*sándwich*” de lectina ELLA que contenía 22C5 el cual es un

anticuerpo monoclonal específico de MUC5AC, combinado con Aglutinina de Soja (SBA) (Silsirivanit, 2019).



**Figura 8. Representación esquemática de la mucina transmembranal MUC-1.** La glicoproteína en gran parte esta O-glicosilada, conteniendo múltiples cadenas de glicanos. Se extiende de 100 a 200 nm. Más allá de la superficie celular, haciendo que esta glicoproteína cumpla un papel en la interacción célula-célula (Dwek y Brooks, 2004).

## **INTEGRINAS Y RECEPTORES DE ADHESIÓN**

Las integrinas son receptores de adhesión transmembranales que se unen a componentes de la matriz extracelular (EMC) los cuales desencadenan cascadas de señalización que regulan múltiples eventos celulares (Marsico y cols., 2018). Las integrinas comprenden una familia de receptores de integrina  $\alpha / \beta$  heterodiméricos, lo que facilita el contacto con receptores de adhesión en otras células. (Läubli y Borsig, 2019). Las integrinas cumplen un papel importante en la progresión del cáncer ya que controlan la migración celular, la metástasis y los mecanismos de quimioresistencia. Las funciones de las integrinas están reguladas por una amplia variedad de eventos moleculares, entre ellos la glicosilación (Marsico y cols., 2018).

Durante la oncogénesis, la expresión alterada de integrinas junto con la pérdida de polaridad celular provoca un cambio importante en la señalización celular, lo cual altera la actividad oncogénica, la plasticidad epitelial y la angiogénesis (Läubli y Borsig, 2019).

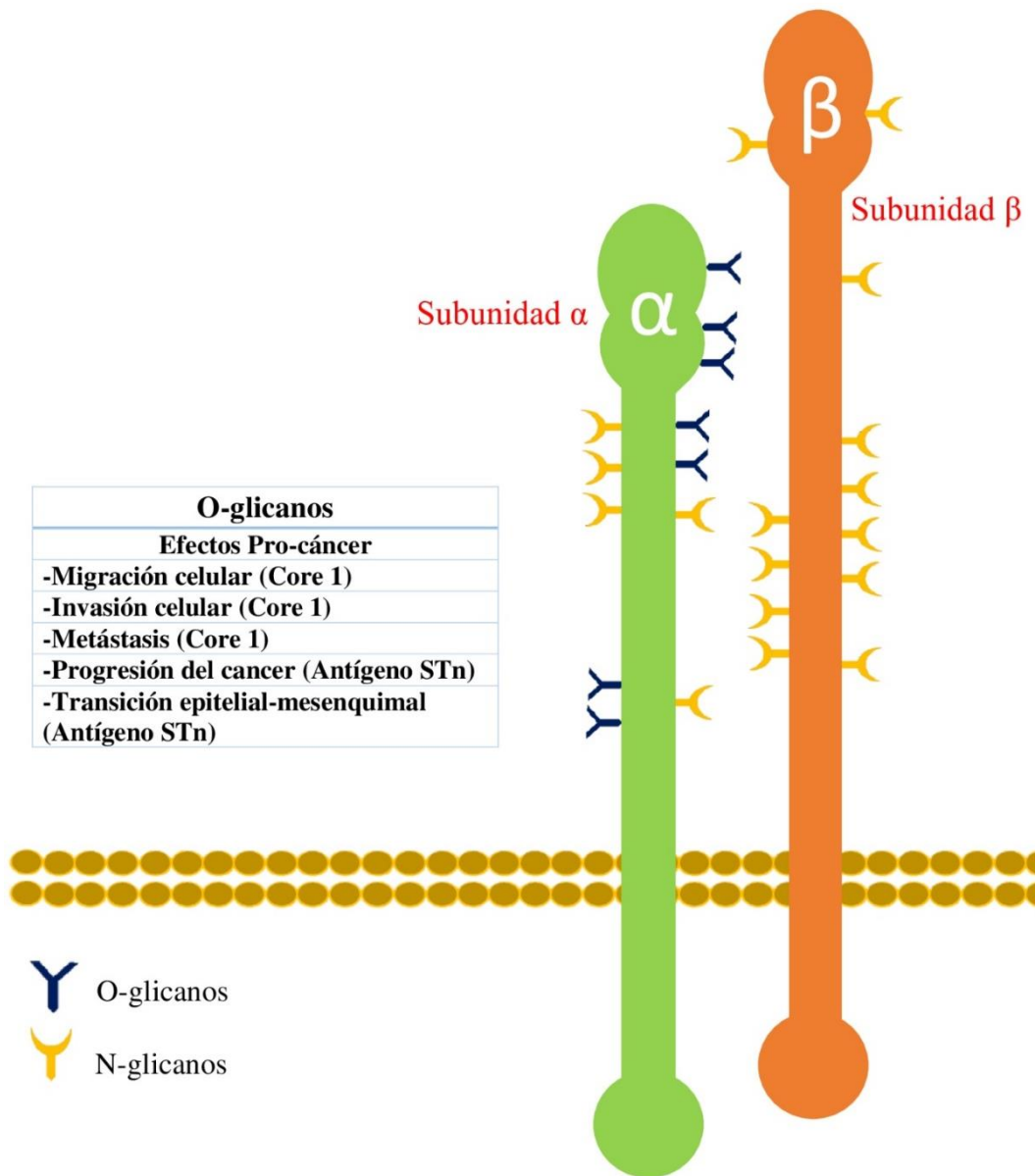
Una amplia variedad de integrinas expresadas en tumores se origina a partir de células epiteliales, facilitando la adhesión a la membrana basal. La expresión de integrinas en la superficie de las células tumorales puede variar ampliamente, pero generalmente la sobreexpresión de  $\alpha v \beta 3$ ,  $\alpha v \beta 6$ ,  $\alpha 5 \beta 1$ ,  $\alpha 6 \beta 4$  se correlaciona con la progresión metastásica en los cánceres de piel, próstata, páncreas, colon, pulmón y mama (Läubli y Borsig, 2019).

La glicosilación alterada de las integrinas en las células tumorales modula la señalización intracelular y la adhesión celular (Läubli y Borsig, 2019). Estas modificaciones influyen en la disociación e invasión de las células tumorales, ya que los glicanos son mediadores en la adhesión célula-célula. Una de las alteraciones más importantes está representada por un aumento de N-glicanos ramificados  $\beta 1-6$  asociado al aumento de la migración celular. Además, se ha observado que el aumento de la sialilación de estas ramas aumenta el potencial de la invasión celular. Se han observado estructuras ramificadas bisecadas de  $\beta 1-6$ -GlcNAc y GlcNAc en integrinas  $\alpha 3 \beta 1$  y  $\alpha 5 \beta 1$ , donde exhiben los mismos efectos contrastantes sobre la adhesión, migración y metástasis celular. Además, la sobreexpresión de GnT-V promueve la migración de células leucémicas en ratón, esto mediado por la integrina  $\alpha 5 \beta 1$ , mientras que knock-out del gen GnT-V en ratones, reduce la metástasis y el crecimiento de tumores mamarios (Marsico y cols., 2018).

El aumento de N-glicanos ramificados en integrinas  $\alpha 3$ - $\beta 1$  en melanoma de ratón B16, se correlaciona con la progresión de la metástasis pulmonar (Läubli y Borsig, 2019). También, en células de melanoma, la transformación al estado metastásico se caracteriza por un aumento de  $\beta 1$ -6-GlcNAc en  $\alpha 3\beta 1$  y un mayor nivel de expresión de GnT-V. Es probable que uno de los mecanismos implicados en la progresión del cáncer sea la  $\alpha 2$ -6 sialilación de la integrina, varios estudios han demostrado que la adhesión y señalización celular mediada por integrinas se puede ver influenciada por el ácido siálico unido en  $\alpha 2$ -6 a residuos de Gal. En células de cáncer de mama y en hepatocarcinoma, la  $\alpha 2,6$  sialilación aumenta la unión de la integrina  $\beta 1$  con el colágeno I, la laminina y la fibronectina, influyendo en su potencial metastásico y la migración de células tumorales (Marsico y cols., 2018). Por otra parte, en células de cáncer de mama, la hipersialilación de  $\alpha 2$ -6 de la integrina  $\beta 1$  disminuyó la adhesión celular, pero no afectó la capacidad de invasión de estas. Estos datos indican que la glicosilación de integrinas modula la adhesión, migración y señalización de células metastásicas. (Läubli y Borsig, 2019).

Cuando se restaura la expresión del core 3 en células pancreáticas cancerosas, se observó la reducción de la expresión de la integrina  $\alpha 2\beta 1$ , formando adherencias focales, resultando en la supresión de la migración celular y frenando la metástasis. El core 3 regula la heterodimerización de la integrina  $\alpha 2\beta 1$  y su expresión en la superficie celular. De esta manera, la glicosilación del núcleo 3 previene la asociación de subunidades de la integrina  $\alpha 2\beta 1$ , evitando así la formación de la oncogénesis y la diferenciación celular. Además, en la metástasis del carcinoma hepatocelular, la O-glicosilación de la integrina  $\beta 1$  influye en la migración del tumor (Läubli y Borsig, 2019).

Por otro lado, la N-glicosilación de moléculas de colágeno y lamininas influye en la unión con los receptores de las integrinas, lo cual promueve la adhesión de células cancerosas. Los efectos de la N-glicosilación del colágeno IV sobre la unión con integrinas se han documentado en melanoma donde la adhesión celular se determinó mediante la interacción entre el colágeno IV glicosilado y las integrinas  $\alpha 3\beta 1$  y  $\alpha 2\beta 1$  (Marsico y cols., 2018)



**Figura 9. La O-glicosilación del núcleo 1 y el antígeno sialil-Tn (STn) en integrinas está asociado con la progresión del cáncer.** Los núcleos de N-glicano participan en la heterodimerización, la unión de ligandos, el tráfico de células y la tasa de degradación de las integrinas. Los N-glicanos alterados regulan la adhesión y migración celular, dando como resultado la progresión del cáncer. La sobre expresión de GnT-V da como resultado un aumento en la migración celular mediada por integrinas (Marsico y cols., 2018).

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

El cáncer implica la transformación de células normales por acumulaciones progresivas de mutaciones en genes relacionados con diferentes fases de la división y diferenciación celular. Esta enfermedad se puede desarrollar a cualquier edad; mientras algunos tipos de cáncer tienen mayor presencia conforme se incrementa la edad de las personas, o bien asociados al estilo de vida. Existen tumores malignos que son más frecuentes entre la población con menos de 20 años, como el neuroblastoma, el cáncer de hueso y algunos tipos de leucemia (National Cancer Institute, 2015).

En México, entre enero y agosto de 2020 se registraron 683,823 defunciones, de las cuales 9% se deben a tumores malignos (60 421), la distribución porcentual por sexo indica que en este periodo (enero-agosto de 2020) hay más fallecimientos en mujeres (51%) que en hombres (49%) por esta causa, lo que ubica a los tumores malignos en la cuarta causa de muerte para este periodo (INEGI, 2021).

No hay una causa única que provoque esta transformación, sino que se trata de una interacción de varios factores, entre ellos, la predisposición genética y factores externos y de conducta incluyendo agentes externos clasificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como carcinógenos físicos (radiaciones ionizantes y ultravioletas), carcinógenos químicos (amianto, humo del tabaco, aflatoxinas, arsénico, etc.) y carcinógenos biológicos -algunos virus como el del papiloma humano, bacterias y parásitos (OMS, 2018).

Uno de los factores que afecta el desarrollo oncogénico, es la glicosilación aberrante, la cual afecta la adhesión, la migración y la invasión celular. Muchos tipos de cánceres tienden a sobreexpresar glicoproteínas aberrantes (Munkley y cols., 2016). Por esta razón se necesitan biomarcadores para alertar a los médicos en las primeras etapas de la tumorigénesis, para evitar así que el cáncer haga metástasis. La detección de cambios en glicanos pueden ser específicas en cada etapa de un tumor, esto podría ser la base para desarrollar biomarcadores más específicos (Peracaula y cols., 2018). El presente trabajo es un análisis bibliográfico que busca analizar la participación de diferentes glicoproteínas aberrantes, el impacto que tienen en el desarrollo de la enfermedad y la identificación de las principales glicoproteínas involucradas en diferentes tipos de cáncer, en diversos artículos.

## **5. HIPÓTESIS**

La glicosilación de proteínas es el proceso por el cual se añade un glicano una proteína diana mediante un enlace covalente. Así dos de las formas mejor conocidas de glicosilación son: la N- glicosilación y la O-glicosilación. Se ha demostrado que la N-y O-glicosilación está involucrada en diversos procesos biológicos, como lo son, la interacción del receptor, la respuesta inmune, la secreción y el transporte de proteínas. Se sabe que una glicosilación aberrante puede afectar la función de proteínas clave en la regulación de la expresión génica, como factores de transcripción y proteínas de unión al ADN, lo que podría alterar la expresión de genes involucrados en la regulación del crecimiento y la supervivencia celular. Además, la glicosilación aberrante de proteínas puede influir en la señalización celular, tanto en la vía intracelular como en la interacción célula-célula, lo que podría contribuir a la transformación celular y la proliferación anormal asociadas con el desarrollo oncogénico. Se ha demostrado que ciertas proteínas glicosiladas, como las proteínas de adhesión celular y los receptores de membrana, pueden afectar la adhesión y la migración de estas, lo que puede contribuir a la invasión y metástasis del cáncer. Por lo tanto, se espera que la glicosilación aberrante de proteínas influya en el desarrollo oncogénico.

## **6. OBJETIVO GENERAL**

- Realizar un análisis documental sobre la participación de glicoproteínas en cáncer y el impacto de la glicosilación en el desarrollo oncogénico

## **7. OBJETIVOS PARTICULARES**

- Identificar mediante un estudio teórico las principales glicoproteínas involucradas en diferentes tipos de cáncer
- Establecer el impacto de su glicosilación en el desarrollo oncogénico

## 8. METODOLOGÍA

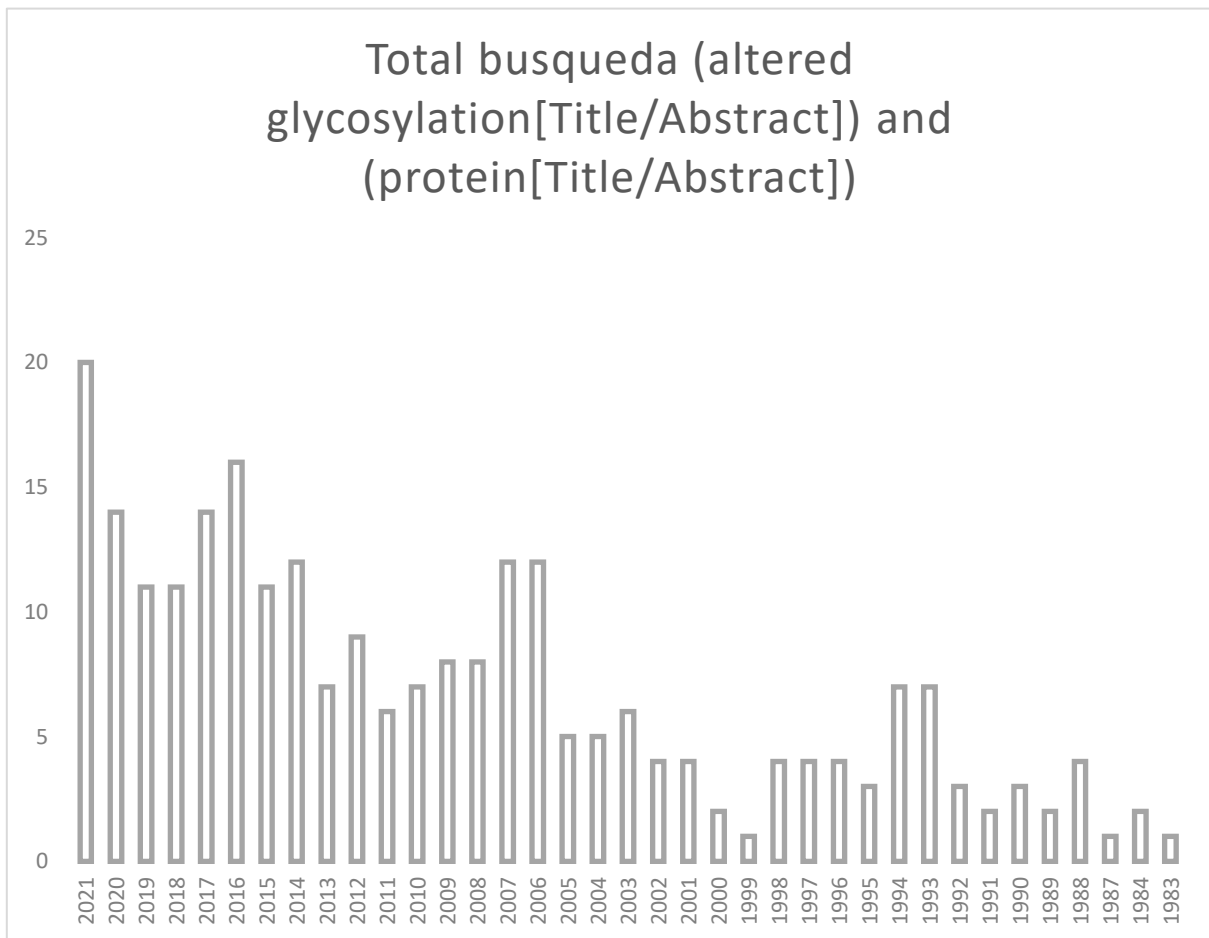
Para la realización de este trabajo de investigación, se efectuó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Nature, Science, JSTOR y Scopus.

Tomando en cuenta la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué papel desempeña la glicosilación de proteínas en la progresión del cáncer y que proteínas están involucradas? Se definió una ruta de búsqueda general en los diferentes buscadores científicos antes mencionados. *[Glycosylation] [Protein Glycosylation]* and *[Cancer]* fueron las palabras clave al momento de investigar obteniendo como resultado:

<b>BASE DE DATOS</b>	<b>Número de artículos relacionados con [Glycosylation] [Protein Glycosylation] y [Cancer]</b>
<i>PubMed</i>	8,712
<i>Scopus</i>	6,926
<i>Nature</i>	5,481
<i>JSTOR</i>	4,002
<i>Science</i>	584

Debido a esto, se optó por limitar la búsqueda en la base de datos PubMed ya que es la que tiene un mayor número de artículos relacionados sobre el tema de interés. Una vez seleccionada la base a utilizar se realizó una búsqueda avanzada, limitando la búsqueda con los parámetros *[Title/Abstract]* con las siguientes palabras *[Altered Glycosylation]* and *[Protein]*, obteniendo como resultado un total de 252 artículos.

De los 256 artículos encontrados, se hizo otro filtrado para recuperar los documentos que se refirieran a la glicosilación alterada en cáncer, dando, así como resultado un total de 60 artículos.



**Figura 10. Búsquedas Realizadas.** Número de artículos encontrados en la base de datos PubMed con las restricciones *[Title/Abstract]* y las palabras clave *Altered Glycosylation and Protein*, en la cual se observa que el número de artículos por año va en aumento, lo que puede indicar un mayor interés por este comportamiento (Fuente: PubMed, 2022).

Se puede observar que el interés por el proceso alterado de glicosilación en cáncer va aumentando conforme avanza el tiempo, esto se nota aún más en este siglo, ya que los aumentos de artículos sobre este tema se ven disparados, mostrando su mayor número de artículos en el 2021.

## 9. RESULTADOS

Anteriormente en esta investigación se habían recopilado diferentes documentos en donde se reportan los diferentes tipos de glicoproteínas que se han visto involucradas en el desarrollo oncológico de diferentes tipos de cánceres, la información de la siguiente tabla se obtuvo de artículos de revisión, esto solo para complementar y corroborar la información de los artículos de investigación que se usaron para obtener los resultados (Tabla 3).

Glicoproteína	Tipo de cáncer	Papel	Referencia
<b>AFP</b>	Cáncer de Hígado	Progresión del Cáncer	Wang M, Zhu J, Lubman DM, Gao C. Aberrant glycosylation and cancer biomarker discovery: a promising and thorny journey. Clin Chem Lab Med. 2019 Mar 26; 57(4):407-416. Doi: 10.1515/cclm-2018-0379. PMID: 30138110
<b>CA125</b>	Cáncer de Ovario		
<b>CEA</b>	Cáncer de Colon		
<b>PSA</b>	Cáncer de Próstata		
<b>Haptoglobina</b>	Cáncer de Hígado		
<b>CD147 (Dos Glicofomas)</b>	Melanoma Maligno	Promueve la adhesión célula-matriz	Tang L, Chen X, Zhang X, Guo Y, Su J, Zhang J, Peng C, and Chen X. (2019) N-Glycosylation in progression of skin cancer. Med Oncol. 36(6):50. Doi: 10.1007/s12032-019-1270-4. PMID: 31037368.
<b>MC1R</b>	Melanoma Maligno	Promueve la proliferación y la diferenciación de melanocitos	
<b>PD1</b>	Aberración presente en múltiples cánceres	Induce inmunosupresión en el microambiente tumoral	
<b>EGFR</b>			
<b>MUC1</b>	Cáncer de mama/Ovario/Pulmón/ Páncreas/Ducto biliar	Progresión del tumor, quimioresistencia y metástasis	10.1016/bs.acc.2018.12.00
<b>MUC4</b>	Cáncer de Páncreas (entre otros)	Progresión del tumor	
<b>MUC13</b>	Cáncer de Ovario	Progresión del tumor, quimioresistencia y metástasis	
<b>MUC16</b>	Cáncer de Ovario	Progresión del tumor, quimioresistencia y metástasis	
<b>AFP</b>	Cáncer de Hígado	Progresión de la Metástasis	
<b>CEA (Antígeno Carcinoembrionario)</b>	Cáncer de Colon		
<b>HER 2(Receptor 2 del factor de crecimiento)</b>	Cáncer de Mama		

<b>epidérmico humano)</b>			
<b>PSA (Antígeno prostático específico)</b>	Cáncer de Próstata		
<b>FUT3</b>	Cáncer de Pulmón	Promueve la migración e invasión	
<b>FUT8</b>	Cáncer del Ducto biliar		
<b>HE4</b>	Cáncer de Ovario		
<b>β HCG</b>	Cáncer de Testículo	Progresión del tumor, quimioresistencia y metástasis	
<b>Tiroglobulina (Tg)</b>	Cáncer de Tiroides		
<b>Antígeno Lewis<sup>a</sup></b>	Cáncer de Páncreas		
<b>Antígeno Tn sialilado</b>	Cáncer Gastrointestinal		
<b>Glipicano-3</b>	Cáncer de Hígado		
<b>Proteína Golgi 73</b>	Cáncer de Hígado	Progresión de la Metástasis	
<b>Mucina 4</b>	Cáncer de Páncreas		
<b>Mucina 5AC</b>	Cáncer del Ducto biliar		
<b>Glucoproteína 1 similar a quitinasa-3</b>	Melanoma/Ducto biliar/Mama/Colon/Páncreas/Próstata/Ovario		
<b>GP73</b>	Cáncer de Hígado		
<b>Integrina α3β1</b>	Múltiples Cánceres	Promueve la invasión y proliferación	Peracaula R, Barrabés S, Sarrats A, Rudd PM, de Llorens R. Altered glycosylation in tumours focused to cancer diagnosis. Dis Markers. 2008; 25(4-5):207-18. Doi: 10.1155/2008/797629. PMID: 19126965.
<b>Integrina α5β1</b>	Cáncer de próstata	Promueve la invasión y proliferación	
<b>Integrina α6β4</b>	Cáncer de Colon	Proliferación tumoral	
<b>FUT1</b>	Cáncer de vejiga	Ayuda a la adición de células cancerígenas	
<b>Integrina αvβ3</b>	Cáncer de Mama/Melanoma /Próstata	Participa en la angiogénesis tumoral y metástasis	
<b>CD147 (DOS FORMAS) HG-CD147/LG-CD147</b>	Diferentes tipos de Cáncer	Proliferación Tumoral/Angiogénesis/ Metástasis	
<b>L1CAM (DOS FORMAS) HG-L1CAM/LG-L1CAM</b>	Cáncer del Ducto biliar	Crea un microambiente inmunosuprimido para tumores	
<b>CD73</b>	Cáncer de Hígado	Adhesión y Proliferación Celular	
<b>CD63</b>	Cáncer de Ovario/Colon/Piel		
<b>CD9</b>	Cáncer de Ovario/Colon/Piel		

<b>CD81</b>	Cáncer de Ovario/Colon/Piel		Biomolecules. 2015 Aug 4; 5(3):1741-61. Doi: 10.3390/biom5031741. PMID: 26248080.
<b>CD82</b>	Cáncer de Ovario/Colon/Piel		
<b>CD24</b>	Cáncer de Ovario		
<b>TSG101</b>	Cáncer de Ovario/Colon/Piel		
<b>LGALS3BP</b>	Cáncer de Ovario/Colon/Piel		
<b>MUC1</b>	Cáncer de mama	Invasión celular, Progresión de la metástasis	Dwek MV, Brooks SA. Harnessing changes in cellular glycosylation in new cancer treatment strategies. Curr Cancer Drug Targets. 2004 Aug; 4(5):425-42. Doi: 10.2174/1568009043332899. PMID: 15320718.
<b>Antígeno Tn</b>	Cáncer de mama/Colon	Progresión de la Metástasis	
<b>Antígeno STn</b>	Cáncer Colon	Progresión de la Metástasis	
<b>Le<sup>a</sup></b>	Cáncer de Colon/Páncreas	Progresión de la Metástasis	
<b>Sialil Le<sup>a</sup></b>	Cáncer de Colon/Páncreas	Progresión de la Metástasis	
<b>Le<sup>b</sup></b>	Cáncer de mama	Correlación con el grado de la lesión oncogénica	
<b>Le<sup>x</sup></b>	Cáncer de Mama/Colon/Renal/Vejiga/Gástrico	Invasión celular, Progresión de la metástasis	
<b>Le<sup>y</sup></b>	Cáncer de Colon/Hígado/Cervicouterino	Progresión de la Metástasis	
<b>MUC2</b>	Cáncer Colorectal	Invasión celular, Progresión de la metástasis	Chik JH, Zhou J, Moh ES, Christopherson R, Clarke SJ, Molloy MP, Packer NH. Comprehensive glycomics comparison between colon cancer cell cultures and tumours: implications for biomarker studies. J Proteomics. 2014 Aug 28; 108:146-62. Doi: 10.1016/j.jprot.2014.05.002. PMID: 24840470.
<b>MUC6</b>	Cáncer Colorectal	Progresión de la Metástasis	
<b>MUC5B</b>	Cáncer Colorectal		
<b>MUC13</b>	Cáncer Colorectal		
<b>GnT-V ↑</b>	Múltiples Cánceres	Progresión del cáncer	Sobiepanek A, Paone A, Cutruzzolà F, Kobiela T. Biophysical characterization of melanoma cell phenotype markers during metastatic progression (2021). Eur Biophys J. 50(3-4):523-542. Doi: 10.1007/s00249-021-01514-8. PMID: 33730175; PMCID: PMC8190004.
<b>GnT-III ↑</b>	Múltiples Cánceres		
<b>L1-CAM ↑</b>	Melanoma	Adhesión Célula-Célula/Célula-ECM	
<b>MCAM ↑</b>	Melanoma		

<b>ALCAM</b> ↑	Melanoma			
<b>VCAM-1</b> ↑	Melanoma			
<b>ICAM-1</b> ↑	Melanoma			
<b>Integrina α1β1</b> ↑	Melanoma	Progresión de la Metástasis		
<b>Integrina α2β1</b> ↑	Melanoma			
<b>Integrina α3β1</b> ↑	Melanoma			
<b>Integrina α4β1</b> ↑	Melanoma			
<b>Integrina α5β1</b> ↑	Melanoma			
<b>Integrina α6β1</b> ↓	Melanoma			
<b>Integrina α6β4</b> ↑	Melanoma		Progresión de la Metástasis	
<b>Integrina αvβ3</b> ↑	Melanoma			
<b>Integrina αvβ6</b> ↑	Melanoma			
<b>GalNAc-T3</b> ↑	Cancer de Pulmón Células Escamosas Oral/Colorectal/Pulmón/Próstata/Páncreas		Adhesión celular, Invasión y Metástasis	Wu C, Guo X, Wang W, Wang Y, Shan Y, Zhang B, Song W, Ma S, Ge J, Deng H, Zhu M. N-Acetylgalactosaminyltransferase-14 as a potential biomarker for breast cancer by immunohistochemistry (2010). BMC Cancer. 10:123. Doi: 10.1186/1471-2407-10-123. PMID: 20356418; PMCID: PMC2873381.
<b>GalNAc-T1</b>	Células Escamosas Oral↓/Colorectal↑	Adhesión celular, Invasión y Metástasis		
<b>GalNAc-T2</b> ↑	Células Escamosas Oral/Colorectal	Adhesión celular, Invasión y Metástasis		
<b>GalNAc-T6</b>	Cancer Mama	Adhesión celular, Invasión y Metástasis		
<b>GalNAc-T14</b> ↑	Cancer de Riñón/Páncreas/Melanoma/Pulmón/Mama/Ovario	Adhesión celular, Invasión y Metástasis		
<b>hCG-β</b> ↑	Cáncer de Ovario/Testículo	Invasión celular, Progresión de la metástasis	Peracaula R, Barrabés S, Sarrats A, Rudd PM, de Llorens R. Altered glycosylation in tumours focused to	
<b>AFP</b> ↑	Cáncer de Hígado			

<b>CEA ↑</b>	Cáncer Colorectal		cancer diagnosis (2008). Dis Markers. 25(4-5):207-18. Doi: 10.1155/2008/797629. PMID: 19126965; PMCID: PMC3827805.
<b>PSA ↑</b>	Cáncer de Próstata	Conduce a la hiperplasia y la prostatitis	
<b>ErbB-2 ↑</b>	Cáncer de mama	Invasión celular, Progresión de la metástasis	
<b>CA-125 ↑</b>	Cáncer de Ovario		
<b>CA 19-9</b>	Cáncer Pancreático		
<b>CA 27-29 ↑</b>	Cáncer de Mama		
<b>CA15.3</b>	Cáncer de Mama		

**Tabla 3. Resumen de las discusiones de 10 artículos a cerca de glicosilacion aberrante de proteínas.** Se muestra la glicoproteína y el tipo de cáncer en el que participan. Asimismo, de especifica el papel que desempeñan las glicoproteínas en el desarrollo oncológico. Las glicoproteínas que más se estudian son las proteínas CD, mucinas, proteínas de adhesión como las integrinas e inmunoglobulinas.

## BÚSQUEDAS PRINCIPALES A NIVEL MUNDIAL

Una vez que se optó por la base de datos, se buscó cuáles eran los cánceres más recurrentes en donde se reporta el estudio de la glicosilación aberrante de proteínas.

Se encontró que el total de la búsqueda con las siguientes restricciones (Altered glycosylation [Title/Abstract]) AND (Protein [Title/Abstract]) dio como resultado un total de 256 artículos, estos 256 artículos no trataban solamente de glicosilación aberrante en cáncer, sino también de la glicosilación aberrante de proteínas en otras enfermedades, por ende, de estos 256 artículos se seleccionaron los que exclusivamente hablaban de algún tipo de cáncer, dejándonos así con un total de 56 artículos (Tabla4).

<i><b>Tipos de Cáncer</b></i>	<i><b>Total de Artículos</b></i>
<i><b>Cáncer Gástrico</b></i>	11
<i><b>Cáncer de Mama</b></i>	9
<i><b>Cáncer Hepatocelular</b></i>	9
<i><b>Cáncer Pancreático</b></i>	5
<i><b>Cáncer de Próstata</b></i>	4
<i><b>Cáncer de Ovario</b></i>	3
<i><b>Cáncer de Piel</b></i>	3
<i><b>Cáncer de Cabeza y Cuello</b></i>	3
<i><b>Cáncer de Vejiga</b></i>	2
<i><b>Cáncer de Pulmón</b></i>	2
<i><b>Cáncer Cervicouterino (HeLa)</b></i>	2
<i><b>Neuroblastoma</b></i>	1
<i><b>Mieloma</b></i>	1
<i><b>Cáncer de Boca</b></i>	1
<i><b>Total</b></i>	<b>56</b>

De esta lista se tomaron en cuenta los cuatro tipos de cáncer más mencionados, los cuales son:

- Cáncer gástrico
- Cáncer de mama
- Cáncer pancreático
- Cáncer de ovario

Para ampliar la indagación para cada uno de estos cuatro tipos de cáncer se emplearon las siguientes restricciones de búsqueda para artículos con una antigüedad inferior a 10 años a partir del año 2022, quedando las restricciones de la siguiente manera:

- **Gastric cancer [Title] AND glycosylation [Title]**
- **Breast cancer [Title] AND glycosylation [Title]**
- **Pancreatic cancer [Title] AND glycosylation [Title]**
- **Ovarian cancer [Title] AND glycosylation [Title]**

Obteniendo los siguientes resultados:

<i><b>Tipos de Cáncer</b></i>	<i><b>Total de Artículos</b></i>
<i><b>Gastric cancer [Title] AND glycosylation [Title]</b></i>	<b>17</b>
<i><b>Breast cancer [Title] AND glycosylation [Title]</b></i>	<b>33</b>
<i><b>Pancreatic cancer [Title] AND glycosylation [Title]</b></i>	<b>17</b>
<i><b>Ovarian cancer [Title] AND glycosylation [Title]</b></i>	<b>13</b>
<i><b>Total</b></i>	<b>80</b>

**Tabla 4. Total de artículos encontrados relacionados con la glicosilación alterada de proteínas en cáncer.** Se encontraron en total 80 artículos que trataban sobre este tema.

Una vez obtenida la información, de cada uno de estos artículos se identificaron las glicoproteínas aberrantes, para así saber cuál es el impacto de la alteración de glicosilación de proteínas en el desarrollo de enfermedades oncogénicas.

## 9.1 Cáncer Gástrico

La glicosilación en cáncer gástrico (GC) tiene un papel esencial en el desarrollo de esta enfermedad, participando desde la invasión y metástasis celular, hasta en el favorecimiento de una quimiorresistencia.

En nuestra base de datos seleccionada se encontraron 17 artículos que describen la interacción postraducciona.

Wu y cols., (2018) en su artículo “Tunicamycin specifically aggravates ER stress and overcomes chemoresistance in multidrug-resistant gastric cancer cells by inhibiting N-glycosylation” encontraron que las proteínas **P-gp, L1CAM y TIMP1**, al tener una glicosilación alterada, favorecen a la quimiorresistencia y la resistencia a fármacos contra el tratamiento de esta enfermedad. Wu y cols., En 2016 mencionan que P-gp es una proteína fundamental para la resistencia a múltiples fármacos (MDR por sus siglas en inglés), estas proteínas se glicosilan de manera aberrante en líneas celulares de CG MDR y su glicosilación en el sitio Asn99 afecta en gran medida su función contra la MDR.

La inhibición de glicosilación de estas proteínas con Tunicamicin (Tu) favoreció la apoptosis de células cancerosas de GC, ayudando a superar parcialmente la quimiorresistencia.

La **haptoglobina** (Hp) es una de las principales proteínas sanguíneas, la cual representa del 0,4 al 2,6% de las proteínas sanguíneas totales, esta glicoproteína que contiene cuatro sitios de N-glicosilación: Asn 184, 207, 211 y 241 en la cadena  $\beta$  (Jeong y cols., 2021)

Kim y cols., Mostraron que la glicosilación alterada de la haptoglobina desempeña un papel fundamental para las células cancerosas de CG, como la señalización proliferativa, la inmortalidad, la angiogénesis, la invasión y la metástasis. Hp en suero con glicosilación aberrante proporciona una detección temprana del CG en lo cual concuerdan Jeong y cols., ya que ellos encontraron que esta proteína se encuentra en niveles elevados en procesos inflamatorios relacionados con el CG.

Se sabe que las mucinas son una parte importante de la mucosa gástrica, alteraciones en la glicosilación de estas proteínas son utilizados como dianas terapéuticas y para el diagnóstico en CG. En el artículo *“Rosmarinic acid influences collagen, MMPs, TIMPs, glycosylation and MUC1 in CRL-1739 gastric cancer cell line”* de Radziejewska y cols., de 2018, encontraron que las alteraciones de la O-glicosilación, especialmente en **MUC1**, en CG se correlacionan fuertemente con la progresión metastásica. La pérdida o adquisición de glicanos afecta las interacciones de MUC1 con otras proteínas celulares con importantes consecuencias biológicas para la diferenciación celular, el desarrollo y la progresión de la neoplasia en CG, en lo cual He y cols., también proponen que la glicosilación aberrante en MUC1 puede ser un fuerte candidato para inmunoterapias y diagnósticos específicos de CG.

Otras mucinas que participan en el progreso de CG son **MUC6 y MUC5AC**. Yamanoi y cols., 2018, observaron como MUC6 deja de expresarse con frecuencia en el adenocarcinoma diferenciado de CG y se esto se asocia significativamente con un mal pronóstico para el paciente. Además, una expresión reducida de  $\alpha$ GlcNAc en MUC6 sirve como indicador de etapas tempranas de la progresión tumoral gástrica.

**MUC5AC** es una de las principales mucinas en la superficie gástrica, está fuertemente O-glicosilada, participa en la homeostasis gástrica y la protección contra el cáncer asociado a gastritis crónica. Los O-glicanos truncados se han asociado con gastritis y cáncer gástrico cosa que encontraron Liu y cols., en 2020.

Estos biomarcadores aún están en desarrollo, uno de los más convencionales como el CA19-9 han sido ampliamente utilizados para el diagnóstico de CG (Jeong y cols., 2020; Duarte y cols., 2017). Duarte y cols., proponen al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB2) como un nuevo biomarcador y, que curiosamente, su rendimiento es comparable al de CA 19.9 y cuya glicosilacion alterada le confiere una mayor especificidad para el diagnóstico de CG.

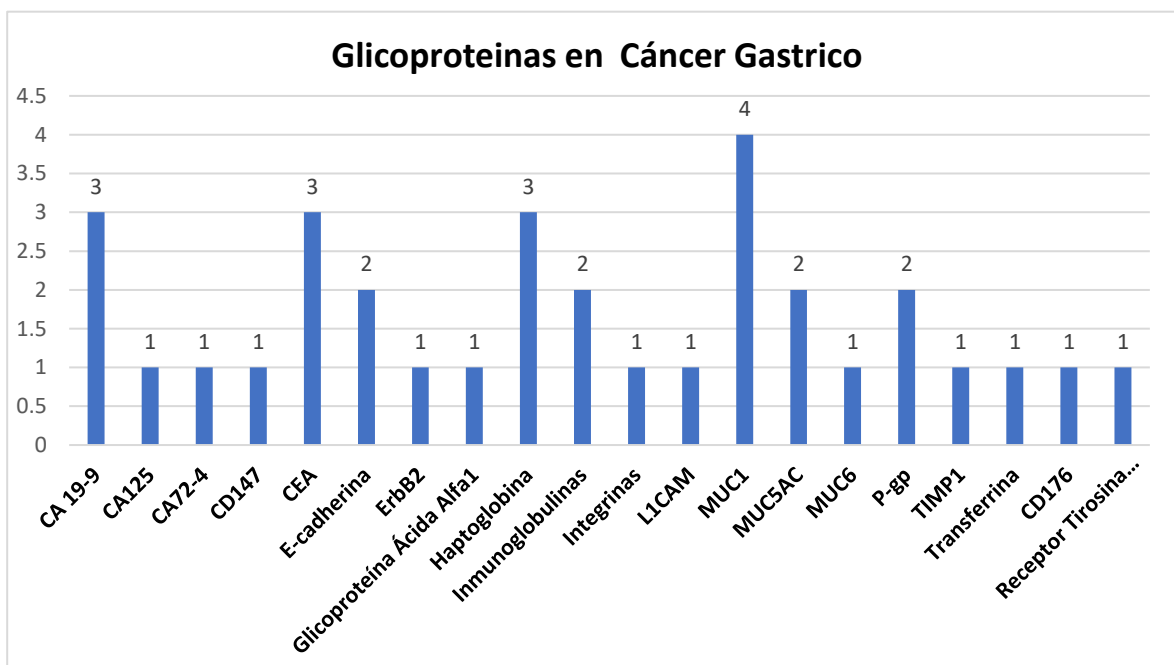
Otros biomarcadores encontrados en esta investigación fueron el antígeno carcinoembrionario (CEA ) ya que niveles en suero de este glicoproteína son más alto en pacientes con cáncer que en individuos sanos y durante más de 50 años ha servido como biomarcador tumoral en CG (Jeong y cols., 2016 y 2021; He y cols., 2016), Sin embargo, CEA no posee una alta especificidad y sensibilidad requeridas para el diagnóstico de cáncer,

ya que no solo niveles altos de esta proteína se presenta en CG sino en otros tipos de cánceres y enfermedades, como consecuencia, los niveles séricos de CEA en pacientes se utilizan principalmente para monitorear los efectos del tratamiento durante la terapia contra el cáncer (Hao y cols., 2018); CD147 una proteína de superficie celular la cual tiene alteraciones en la glicosilación en CG, y esta juega un papel crucial en la progresión tumoral y metástasis. Shen y cols., en 2017 descubrieron que la glicosiltransferasa  $\beta$ 3GnT8 promovió la invasión celular en CG al regular la N-glicosilación de CD147, esto provocó la sobreexpresión de CD147 la cual promovió invasión celular y la angiogénesis en CG.

CD176 se expresa en muchos carcinomas como resultado de la síntesis incompleta de la O-glicosilación de esta proteína. Kodar y cols., en su trabajo “*Aberrant glycosylation of the anti-Thomsen-Friedenreich glycotope immunoglobulin G in gastric cancer patients*” del 2013 descubrieron que estas alteraciones en estadios tempranos de CG se asocian con la supervivencia del paciente, y sugieren que juega un papel significativo en el desarrollo y progresión del cáncer gástrico.

Las integrinas y cadherinas son proteínas que median la adhesión célula-célula en los primeros pasos del desarrollo del cáncer, en especial la **E-cadherina** la cual es una molécula de adhesión célula-célula dependiente de calcio con un papel fundamental en la morfogénesis del tejido epitelial. La inactivación o su desregulación se considera un sello distintivo del proceso carcinogénico epitelial y está estrechamente asociado con la invasión de células tumorales y la metástasis (Bassagañas y cols., 2014). Pinho y cols., mencionan algo parecido en su artículo “*Gastric cancer: adding glycosylation to the equation*” del 2013 sobre que la N-glicosilación de la E-cadherina parece ser fundamental para su correcto plegamiento y transporte a la superficie celular, lo cual afecta su correcto funcionamiento, el cual se ve alterado en enfermedades como el cáncer. Carvalho y cols., en su artículo “*Preventing E-cadherin aberrant N-glycosylation at Asn-554 improves its critical function in gastric cancer*” del 2016 demostraron que las modificaciones en el dominio extracelular en el residuo Asn-554 de la E-cadherina es clave para la regulación funcional de la proteína modulando directamente la adhesión célula-célula lo cual es un evento fisiopatológico clave en la progresión del cáncer.

En total se encontraron que en cáncer de páncreas **21** diferentes proteínas con glicosilacion alterada favorecen el desarrollo del cáncer gástrico.



**Tabla 5. Glicoproteinas aberrantes que participan en el desarrollo de Cáncer Gastrico.** Se puede observar, que en cáncer gástrico, las mucinas tienen el foco de atención ya que la superficie de la mucosa gástrica está compuesta por estas glicoproteínas, las que le siguen son CA19-9, CEA y la Haptoglobina.

## 9.2 Cáncer Pancreático

Durante la progresión del adenocarcinoma ductal pancreático o PDAC (por sus siglas en inglés), la glicosilación de proteínas se ve afectada ya sea por pérdida de glicanos o por sobreexpresión de ramificaciones de estos. CA19-9, una glicoproteína la cual es utilizada como biomarcador que se usa de forma rutinaria en el manejo de PDAC y es utilizado para monitoreo de la respuesta al tratamiento.

Distintos tipos de glicoproteínas se ven alteradas en PDAC, estas son utilizadas como marcadores de diagnóstico y pronóstico, los cuales son una buena propuesta ya que son muy eficaces y sobre todo no invasivos, estos biomarcadores incluyen a: **CA125, CEA, CEACAM1, MUC1, OPN/SPP1, MIC1/GDF15, REG3A/PAP1 y PKM2** (Krishnan y cols., 2017)

Ejemplo de esto es el trabajo de Chung y cols., en 2016 con su artículo “*Loss of N-acetylgalactosaminyltransferase 3 in poorly differentiated pancreatic cancer: augmented*

*aggressiveness and aberrant ErbB family glycosylation*” que demostraron que las células poco diferenciadas de PDAC producen menor cantidad de **CA 19-9** en comparación con las células PDAC bien o moderadamente diferenciadas, ayudando así a identificar el estadio de PDAC en pacientes. Holst y cols., en 2017 reportaron que CA19-9 en PDAC se expresó menos en la línea celular de control, y la línea celular metastásica mostró una expresión baja de este antígeno.

La alteración de glicanos se observa en cáncer PDAC, contribuyendo a cambios en la adhesión celular, la inflamación, la respuesta inmune y la metástasis.

Las mucinas desempeñan un rol importante en la progresión de PDAC, distintas mucinas dejan de expresarse o se sobreexpresan en PDAC, algunas de estas son **MUC1**, **KL-6/MUC1**, y **MUC6**. La glicosilación aberrante de **MUC1** juega un papel importante en la metástasis del cáncer haciendo de esta un blanco atractivo para el tratamiento contra PDAC. Xu y cols., trabajaron con la mucina KL-6/MUC1 que es un tipo de MUC1 la cual es reconocida por el anticuerpo KL-6. En 2014 detectaron en varios tejidos cancerosos esta glicoproteína. Demostraron que la expresión aberrante de MUC1, detectada usando anticuerpos CD227, DF3 y CA15-3, cumple una función importante en la metástasis e invasión en cáncer de páncreas. La sobreexpresión de **KL-6/MUC1** puede estar asociada con un comportamiento tumoral agresivo en PDAC. La importante participación de la glicosilación de KL-6/MUC1 en la metástasis e invasión del cáncer de páncreas, puede estar relacionada con el proceso de transición epitelial a mesenquimatoso (EMT).

Yamanoi y Nakayama en 2018 descubrieron que la disminución de la expresión de **MUC6** se asocia con la progresión de la neoplasia en cáncer pancreático y que la disminución de la expresión de la glicosiltransferasa  $\alpha$ GlcNAc en MUC6 está estrechamente relacionado con la progresión del adenoma carcinoma gástrico y la gastritis atrófica crónica.

Resultados parecidos se obtuvieron en el artículo del 2022 “*Glycosylation of MUC6 by  $\alpha$ 1, 4-linked N-acetylglucosamine enhances suppression of pancreatic cancer malignancy*” de Yuki y cols., en el cual descubrieron que la expresión de MUC6 atenúa significativamente el potencial celular invasivo. Además, se descubrió que la pérdida de MUC6 y/o la pérdida de la glicosilación de esta proteína mediada por  $\alpha$ GlcNAc, podría llegar a ser un potencial

biomarcador para la evaluación de la progresión de PDAC resultados que concuerdan con lo que dijeron Yamanoi y Nakayama en el 2018.

Diversos antígenos CD suelen sobre expresarse o truncarse cuando se presenta algún tipo de enfermedad incluyendo el cáncer. En el caso del PDAC se han observado diferentes antígenos que se expresan de manera aberrante, en la presente revisión se encontró que se mencionaron en distintos artículos los antígenos CD24, CD44 y CD133.

Terao y cols., en su artículo *“Fucosylation is a common glycosylation type in pancreatic cancer stem cell-like phenotypes”* del 2015 descubrieron que en células madre cancerosas (CSC) hubo cambios en los glicanos y en la sobreexpresión de **CD24** y **CD44**, así estos glicoantígenos se pueden considerar como biomarcadores de CSC de páncreas. Estos marcadores de CSC de páncreas también se han visto involucrados en la regulación de la actividad de estas células.

Sakaue y cols., en 2019 decidieron trabajar con CSC de páncreas estudiando el antígeno CD133 el cual participa en tumorigénesis, crecimiento tumoral, metástasis, angiogénesis, inmunosupresión, resistencia a fármacos y EMT. También demostraron que en cáncer de páncreas, CD133 se expresa predominantemente sobre otros marcadores tumorales, como CD44 y CD24. Este antígeno se localizó en la membrana y el citoplasma de células de cáncer de páncreas. Además, descubrieron que el aumento en la glicosilación de esta proteína mejora las posibilidades de supervivencia de los pacientes de PDAC y que CD133 participa en la EMT en células similares a CSC.

Anteriormente ya se había mencionado que la haptoglobina juega un papel importante en la progresión y desarrollo de enfermedades incluido el cáncer. Drabik y cols., en su artículo *“Glycosylation Changes in Serum Proteins Identify Patients with Pancreatic Cancer”* del 2017 mencionan que es una de las proteínas más comúnmente reportadas afectadas por modificaciones de oligosacáridos en tumores malignos humanos, incluidos los cánceres de ovario, hígado, colon y páncreas. Además, Holst y cols., reportaron que esta glicoproteína se ha explorado para la detección temprana de PDAC en etapa 1.

Las cadherinas y las integrinas desempeñan un papel esencial en la promoción de la adhesión y la invasión del adenocarcinoma de páncreas. Se reportan distintos tipos de estas proteínas

que cumple una función importante en PDAC, tales como **Integrina  $\beta 1$** , **Integrina  $\alpha 2\beta 1$**  y **E-cadherina**. Según Bassagañas y cols., la integrina  $\beta 1$  también conocida como (CD29) desempeña un papel esencial en la promoción de la adhesión y la invasión del adenocarcinoma de páncreas. Hofmann y cols., en su artículo “*COSMC knockdown mediated aberrant O-glycosylation promotes oncogenic properties in pancreatic cancer*” se estudia sobre cómo la O-glicosilación aberrante de las Integrinas  $\beta 1$  altera el fenotipo celular e influye en la proliferación en cáncer de páncreas.

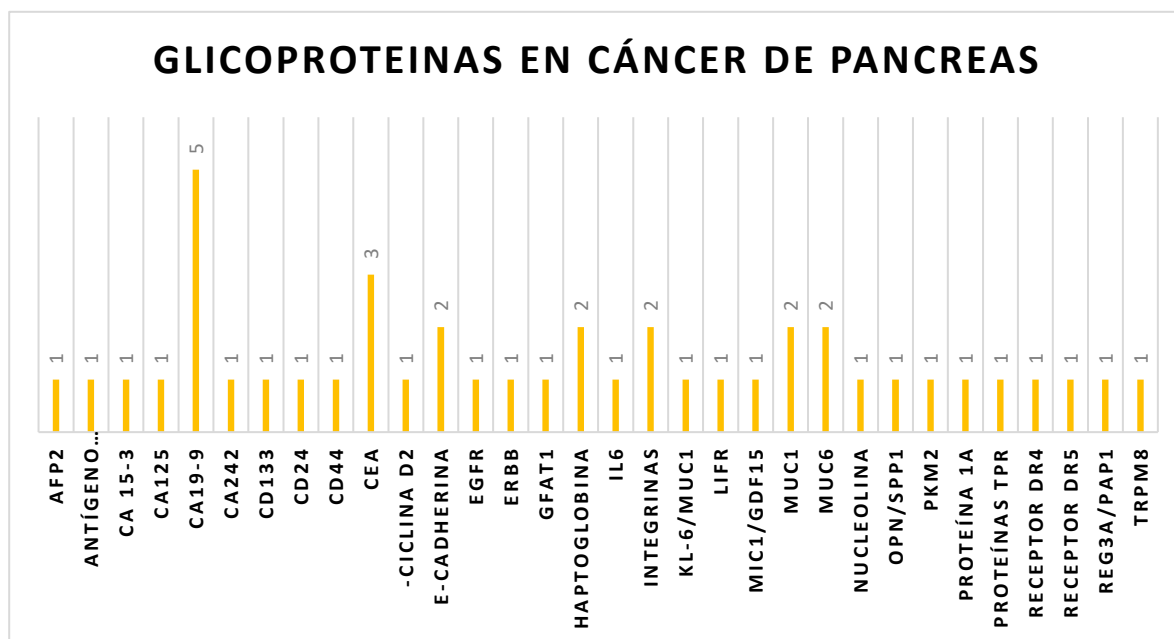
Además, Bassagañas y cols., descubrió que la integrina  $\alpha 2\beta 1$  en la membrana celular de PDAC tiene un efecto modulador que influye en el proceso de adhesión e invasión celular. También descubrieron que la desregulación e inactivación de la expresión de la E-cadherina está asociado con una pobre supervivencia, así como con la diferenciación celular de PDAC, por lo tanto, cambios en los glicanos de estas proteínas contribuyen en el aumento de la migración celular. Así Xu y cols., concordaron que la E-cadherina y MUC1 se ven implicados en el desarrollo del cáncer de páncreas.

Los receptores celulares son proteínas o glicoproteínas presentes en la membrana plasmática, en la membrana de los organelos o en el citosol celular, a las que se unen específicamente moléculas señalizadoras como hormonas y neurotransmisores. Estos receptores se ven afectados en PDAC ejemplo de estos son: EGFR, ErbB, DR4, DR5, TPR, TPRM8. Wolfe y cols., en 2021 en su artículo “*UDP-glucose pyrophosphorylase 2, a regulator of glycogen synthesis and glycosylation, is critical for pancreatic cancer Growth*” exponen que el receptor de crecimiento epidérmico EGFR que se localiza en la membrana celular y cuya activación conduce a la señalización del eje de crecimiento RAS-RAF-MEK-ERK, del que dependen PDAC; reportan que se requiere una correcta N-glicosilación de EGFR para su tráfico, unión eficiente a ligandos y una buena estabilidad proteica. Wolfe y cols., trabajaron con la disminución de la expresión de UGP2, que es un intermediario importante en las conversiones de carbohidratos en mamíferos, esta enzima transfiere una parte de glucosa-1-fosfato a MgUTP y forma UDP-glucosa y MgPPi que se lleva a cabo en tejido hepático y muscular, la cual condujo a la disminución de la glicosilación de varias proteínas con funciones bien establecidas en PDAC en las cuales se incluye EGFR.

Hofmann y cols., (año) no también descubrieron que el receptor **ErbB** al haber perdido la función de GALNT3 presentaba alteración en la glicosilación esto acompañado con un aumento de la fosforilación de estos receptores de factores de crecimiento, lo cual conduce a una mayor agresividad del PDAC. Además de esto se descubrió que modificaciones en la O-glicosilación de este receptor tienen un papel en la regulación de la señalización oncogénica, en consecuencia, hubo un aumento en la agresividad del PDAC.

Por último, en 2015, Hofmann y cols., se reportaron en “*COSMC knockdown mediated aberrant O-glycosylation promotes oncogenic properties in pancreatic cancer*” que la O-glicosilación aberrante de los receptores DR4 y DR5 alteran la resistencia a fármacos y el ciclo de apoptosis celular.

En ese mismo año Terao y cols., investigaron el comportamiento de la glicoproteína IL6 en el cáncer de páncreas, llegaron a la conclusión de que esta citosina está asociada con la agresividad y con el mal pronóstico para pacientes con este tipo de cáncer y también pudieron observar que esta glicoproteína estaba involucrada en la resistencia a los medicamentos.



**Tabla 6. Glicoproteínas aberrantes que participan en el desarrollo de cáncer de páncreas** El interés por la investigación de un marcador tumoral más específico y sensible se ha centrado en la glicosilación aberrante de las proteínas CA 19-9, un marcador tumoral ya bien conocido para detectar células de PDAC.

Durante esta investigación se encontraron un total de 17 artículos que hablan a profundidad sobre diferentes cambios en la glicosilación de diversas proteínas, en donde los investigadores de estos artículos concuerdan que tiene una participación fundamental en el progreso de PDAC. En total se encontraron que en cáncer de páncreas **33** diferentes proteínas con glicosilación alterada favorecen el desarrollo de esta enfermedad.

### **9.3 Cáncer de Ovario**

CA125 es el marcador tumoral clínico más utilizado para el diagnóstico y tratamiento de Cáncer de Ovario (OC por sus siglas en inglés), este marcador es una glicoproteína asociada a la membrana, sin embargo, su sensibilidad y especificidades limitadas impiden la detección de cánceres de ovario en etapa temprana. A menudo se sobreexpresa en varios tipos de cáncer y se ha correlacionado con un mayor potencial invasivo, metástasis, remodelación vascular y crecimiento tumoral (Anugraham y cols., 2014).

Debido a las limitaciones de CA125, Wieczorek y cols., en 2020 probaron en implementación de la inmunoglobulina IgG1 como posible marcador de diagnóstico conjunto con CA125 positiva. Este mismo acercamiento tiene el artículo de Miyamoto y cols., “*Multiple Reaction Monitoring for the Quantitation of Serum Protein Glycosylation Profiles: Application to Ovarian Cancer*” del 2018 el cual se estudia sobre la glicosilación alterada de las inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM descubriendo que estas son un mejor método para discriminar entre OC y personas saludables.

Ruhaak y cols en 2016 también trabajaron con las inmunoglobulinas IgG, IgA, IgM y las concentraciones de estas en suero, mostrando un gran potencial como herramienta para el diagnóstico de OC y de entre todas estas inmunoglobulinas, según lo que reporta Ruhaak y cols, la que tiene una respuesta inmunológica más sensible para OC parece ser IgG, mientras que IgA e IgM proporcionarían una respuesta más leve.

Rao y cols., en 2017 encontraron que MUC1, MUC3, MUC4 y MUC16 se sobreexpresan de diferentes maneras en cánceres epiteliales. Además, pudieron observar que la expresión de MUC16 aceleró la invasión celular en más del doble, de esta forma ellos abordaron este problema inhibiendo la sobreexpresión de sitios N-glicosilados de MUC16 teniendo como resultado la anulación del crecimiento tumoral de OC en ratones.

Wang y cols., en su artículo “Role of the polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 in ovarian cancer progression: possible implications in abnormal mucin O-glycosylation” del 2014 se investigó sobre cómo la glicoproteína MUC1 se sobreexpresa en más del 90 % de los tumores de cáncer epitelial de ovario (EOC por sus siglas en inglés) y en lesiones metastásicas. También encontraron que la expresión de MUC1 se correlaciona con la progresión de EOC, promoviendo la invasión tumoral y la metástasis. Así que decidieron inhibir la expresión de MUC1 en células cancerosas, como resultado detuvieron la migración celular al promover la expresión de las moléculas de adhesión celular E-cadherina y  $\beta$ -catenina.

Otro trabajo sobre la glicoproteína MUC1 es “The polypeptide GALNT6 Displays Redundant Functions upon Suppression of its Closest Homolog GALNT3 in Mediating Aberrant O-Glycosylation, Associated with Ovarian Cancer Progression” del 2019 en el cual Sheta y cols., descubrieron que GALNT3 podría contribuir a la diseminación de EOC a través de la glicosilación aberrante de diferentes O-glicoproteínas, incluida MUC1. También observaron que la alteración de los niveles en la expresión de MUC1 se debe a modificaciones en la N-glicosilación de estas proteínas la cual desempeña un papel clave en la inducción de tumorigénesis de muchos cánceres humanos incluido OC.

Diversos antígenos CD suelen tener una glicosilación aberrante en diferentes tipos de cánceres incluido OC, antígenos como CD82, CD105 y CD317 se ven afectados en su funcionamiento debido a una glicosilación incompleta o una sobre glicosilación perdiendo así su capacidad funcional promoviendo el avance de OC (Ji y cols., 2017).

Li y cols., en 2020 identificaron a CD82 como un potente inhibidor de la metástasis en cáncer y descubrieron que la glicosilación de esta proteína en su sitio Asn157 es fundamental para la inhibición de la migración y la metástasis celular de OC. Ellos proponen que su glicosilación pudiera inhibir la adhesión de las células de OC al interrumpir la interacción integrina-fibronectina.

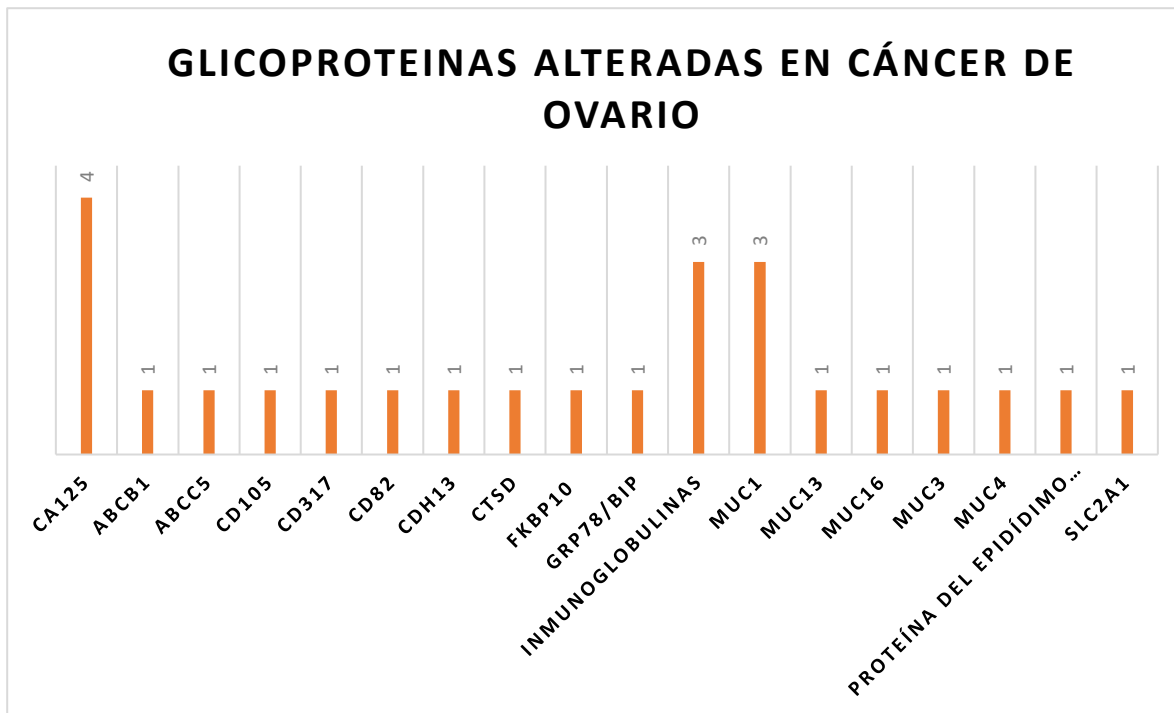
Otras glicoproteínas que se expresan de manera alterada en OC son CD105 la cual es exclusiva de los tejidos tumorales de carcinoma de ovario seroso y CD317 glicoproteína unida a la membrana celular la cual está asociada con la progresión de la metástasis celular en OC las cuales fueron investigadas por Allam y cols., en su artículo “Glycomic analysis of membrane

glycoproteins with bisecting glycosylation from ovarian cancer tissues reveals novel structures and Functions” del 2015.

Uno de los factores que influyen en la supervivencia del paciente es la capacidad con que la que responde al tratamiento. Ji y cols., encontraron en 2017, que en OC un conjunto de glicoproteínas ABCC1, ABCB1, CTSD, FKBP10, SLC2A1, ABCC5 estaban asociadas con la quimiorresistencia y la resistencia a fármacos en células de leucemia y OC. Además, descubrieron que en estas proteínas se presentó un incremento en la N-glicosilación de diferentes sitios y que no hubo cambio en sus niveles de expresión en células NCI/ADR-RES la cual es una línea celular resistente a múltiples fármacos (originalmente llamadas células MCF-7/AdrR y luego redesignadas como NCI/ADR-RES) esto en comparación en células OVCAR8 la cual es una línea celular de OC que no presenta resistencia a fármacos.

Finalmente, en el artículo “Glycomic analysis of membrane glycoproteins with bisecting glycosylation from ovarian cancer tissues reveals novel structures and Functions” de Allam y cols., del 2015 se habla de la glicoproteína CDH13 la cual es un supresor tumoral que está desregulado en OC. Ellos demostraron que este factor estromal se expresa en la microvascularización tumoral y puede favorecer el crecimiento tumoral. Sin embargo, se necesitarán estudios a futuro para estudiar el impacto de esta glicoproteína en la supervivencia celular de OC.

Son **22** glicoproteínas distintas con glicosilación alterada las que se encontraron que influyen en el desarrollo del cáncer de ovario.



**Tabla 7. Glicoproteínas aberrantes que participan en el desarrollo de cáncer de ovario.** CA125 es un biomarcador clásico del cáncer de ovario, pero la investigación actual que utiliza metodologías proteómicas o metabólicas tiene dificultades para encontrar biomarcadores alternativos (Bonifacio, 2020). La glicosilación aberrante de esta proteína proporciona una nueva alternativa para mejorar la especificidad y la sensibilidad de este biomarcador.

## 9.4 Cáncer de Mama

El cáncer de mama (BC por sus siglas en inglés) es el segundo cáncer más común en todo el mundo después del cáncer de pulmón. Representa el 25% de todas las incidencias de cáncer femenino. En 2012, se estimó que 1,7 millones de mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de mama. La tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer de mama fue cercana al 90% sin embargo, debido a la frecuencia de aparición de esta enfermedad sigue siendo el cáncer que mata a la mayor cantidad de mujeres en todo el mundo (Greville y cols., 2016).

En cáncer de mama, la investigación de la glicosilación aberrante ha sido un tema de interés, debido a la relevancia de esta enfermedad es el que tiene un mayor número de artículos relacionados con la investigación de glicoproteínas y número de pruebas diagnósticas, no solo para una temprana detección de la enfermedad, sino también para tener pruebas

diagnósticas con una mayor especificidad, dando como resultado una mayor probabilidad de supervivencia para el paciente.

Terävä y cols., en 2021, proponen a las glicoproteínas CA125, CA19-9, CEA como potenciales biomarcadores para la detección de BC ya que también pueden estar elevados en algunos pacientes con esta enfermedad. Se sabe que estas proteínas están altamente glicosiladas y que su glicosilación es aberrante en BC. MUC1, CA15-3, CA27-29 son los únicos marcadores séricos para BC aprobados por la FDA se basan en epítomos (parte de una molécula que será reconocida por un anticuerpo y a la cual se unirá) de MUC1 (CA15-3, CA27.29) y estos se utilizan para monitorear el desarrollo de la enfermedad.

Liu y cols., concuerdan con que la glicoproteína CA125 se encuentra elevada tanto en OC y en BC además de que ellos utilizaron los niveles de CA19-9 también como un biomarcador para fenotipos malignos de BC. Los mismos hicieron Milde-Langosch y cols., en 2014 con CA19-9, demostraron que sirve como marcador tumoral para el control del desarrollo del BC ya que alteraciones en la glicosilación de esta proteína en células de carcinoma mamario influyen en el potencial metastásico y en el desarrollo de esta enfermedad.

CA15-3 es una proteína transmembranal altamente glicosilada la cual es el biomarcador sérico más utilizado para el diagnóstico de BC. Sin embargo, Choi y cols., afirman que el nivel sérico de CA15-3 no refleja la detección temprana de BC, ya que los niveles de esta proteína rara vez aumentan en pacientes con cáncer de mama temprano o localizado. Ellos proponen que los cambios en la glicosilación de esta proteína tienen un gran potencial para reflejar la carcinogénesis ya que en las pruebas que ellos realizaron, los niveles de N-glicosilación de CA15-3 aumentan dependiendo de la etapa en la que se encuentre el paciente de BC, teniendo así, un posible marcador tumoral más específico.

Anteriormente hemos hablado de antígenos CD que suelen presentar una glicosilación aberrante en cáncer incluido BC Antígenos CD24, CD44, CD63, CD166 y CD276, ven afectada su composición y por consecuencia su función debido a una glicosilación incompleta o a aumento de su glicosilación participando así en la progresión del BC.

Empecemos con el artículo de Legler y cols., “Reduced mannosidase MAN1A1 expression leads to aberrant N-glycosylation and impaired survival in breast cancer” del 2018, en el que

expone a la proteína CD24 la cual se sabe que juega un papel en la progresión BC. Legler y cols., descubrieron que niveles bajos de MAN1A1 producen una glicosilación aberrante que afecta la función de ALCAM y CD24. Observaron que células positivas a CD24 muestran propiedades tumorigénicas y con potencial metastásico, esto debido a la capacidad de CD24 para unirse a P-selectina. Concluyeron que la glicosilación mediada por MAN1A1 influye en la adhesión de células tumorales en BC a células endoteliales de pulmón además de que la glicosilación mediada por MAN1A1 afecta fuertemente las proteínas de adhesión bien caracterizadas como ALCAM y CD24.

Al igual que Legler y cols. Chantziou y cols., en 2021 trabajaron con CD24, adicionalmente ellos mencionan que CD24 no solo se expresa en BC sino también en el glioma, el carcinoma de pulmón de células pequeñas y en el cáncer de ovario. También concordaron con Legler y cols., que esta proteína al expresarse en cáncer de mama actúa como un ligando para la adhesión de la P-selectina en plaquetas y células endoteliales, ayudando en la extravasación de células tumorales en circulación. Adicionalmente su expresión diferencial y la localización en células cancerosas están implicadas en la proliferación, metástasis y supresión inmunitaria. Chantziou y cols., demostraron que la pérdida de glicosilación en el sitio Asn52 de CD24 resultó en la falta de esta glicoproteína en la membrana plasmática demostrando así la participación de la N-glicosilación para CD24 en células de cáncer de mama y agregan que, la diferenciación de la N-glicosilación en los dos sitios de CD24 puede servir para la clasificación de diferentes líneas celulares de BC.

En el artículo del 2020 “Cosmc Disruption-Mediated Aberrant O-glycosylation Suppresses Breast Cancer Cell Growth via Impairment of CD44” Du y cols., exponen sus resultados acerca de CD44, la cual es una proteína fuertemente O-glicosilada, cuyos niveles de expresión se ven drásticamente afectado en ausencia de Cosmc, el cual chaperón molecular que se cree necesaria para la expresión de la T-sintasa activa, la única enzima que galactosila el antígeno Tn (GalNAc $\alpha$ 1-Ser/Thr-R) el cual forma el antígeno T durante la biosíntesis de O-glicanos. Ellos descubrieron que CD44 tiene un papel funcional en el mantenimiento de células madre canceroso en BC y se correlaciona con la progresión de la enfermedad y un mal pronóstico. La pérdida de Cosmc alteró significativamente la expresión de CD44, lo que implica que la O-glicosilación afecta la estabilidad y degradación postraduccional de esta

proteína. Concluyeron que la pérdida de Cosmc puede causar una O-glicosilación aberrante en las células de BC, lo que retrasa la proliferación de células tumorales *in vitro* e *in vivo*, posiblemente a través del deterioro de la glicoproteína CD44.

Kavanagh y cols., en su artículo del 2021 “N-Linked glycosylation profiles of therapeutic induced senescent (TIS) triple negative breast cancer cells (TNBC) and their extracellular vesicle (EV) progeny” tratan acerca de la proteína CD63 la cual está bien documentada como biomarcador exosomal y como la glicosilación de esta proteína conduce a la localización de la proteína MDR1 (Proteína generadora de resistencia a múltiples fármacos 1, por sus siglas en inglés) que se localiza en la membrana celular, y como esta glicoproteína juega un papel en el metabolismo de células de BC, reduce la absorción de glucosa, la producción de ATP y lactato dando como resultado una necrosis tumoral. Por otro lado, Terävä y cols., y Tominaga y cols., tratan el tema de la glicosilación aberrante de CD63 y como se ve asociada con la malignidad de células de BC. En su artículo del 2021 “Primary breast cancer biomarkers based on glycosylation and extracellular vesicles detected from human serum” Terävä y cols., hablan de cómo esta glicoproteína se expresa abundantemente en la sangre humana, ellos encontraron que esta glicoproteína es un mejor marcador para la diferenciación de pacientes con BC de individuos sanos que los estudios que utilizan CA125 y CA15-3, agregando otra opción más para el diagnóstico contra esta enfermedad. A los mismos resultados llegaron Tominaga y cols, reportan que CD63 está estrechamente regulada por la glicosilación, y está asociada con el comportamiento de tumores sólidos, especialmente aquellos con potencial metastásico, trabajando con el anticuerpo RPN2 descubrieron que este promueve la malignidad de células de BC a través de la regulación de la glicosilación de CD63.

La glicoproteína CD166 es miembro de la familia de las inmunoglobulinas, que funciona como una molécula de adhesión célula-célula en diferentes tejidos. Fernández y cols., en su artículo “Glycosylation-dependent binding of galectin-8 to activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166) promotes its surface segregation on breast cancer cells.” del 2016, Proponen a esta proteína como un biomarcador en la progresión de diferentes tipos de cáncer como el cáncer de próstata, de mama, colorrectal, oral, páncreas, neuroblastoma, cáncer de ovario y melanoma.

En la investigación de Huang y cols., en su artículo “Expression of GALNT8 and O-glycosylation of BMP receptor 1A suppress breast cancer cell proliferation by upregulating ER $\alpha$  levels”, del 2021 reportan que la proteína transmembranal CD276 perteneciente a la familia de las inmunoglobulinas B7, se ve implicada en la migración, proliferación, invasión y angiogénesis de células tumorales. CD276 es una proteína altamente glicosilada, sin embargo, se desconocen los mecanismos que regulan la glicosilación en células cancerosas y por lo cual aún es poco entendido como CD276 glicosilado afecta la respuesta inmunitaria. Como conclusión a este artículo Huang y cols., afirman que la combinación de una alta expresión de la enzima FUT8 que media la glicosilación aberrante de CD276 da como resultado un peor pronóstico en pacientes de BC, pudiendo servir como un potencial biomarcador y diana terapéutica para los pacientes con esta enfermedad.

Las integrinas son moléculas heterodiméricas de adhesión celular transmembranal formadas a partir dieciocho subunidades  $\alpha$  y ocho  $\beta$ , que se combinan para formar 24 diferentes tipos de integrinas. Estos complejos tienen diversas finalidades como la regulación del crecimiento celular, la proliferación, migración, señalización, liberación de citosinas y la apoptosis, participando así en la reparación de tejidos, y en los procesos críticos para la inflamación, la infección y la angiogénesis (Mezu y cols., 2021).

En BC estas funciones se ven alteradas debido a modificaciones en el patrón de glicosilación, ayudando así a la invasión, migración y metástasis al cambiar la adhesión de las células a los componentes de la matriz extracelular (EMC). Singh y cols., en su artículo Del 2018 “*Integrin expression and glycosylation patterns regulate cell-matrix adhesion and alter with breast cancer progression.*” Hablan de 3 diferentes integrinas,  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_6$ ,  $\beta_6$ . Reportan que la integrina  $\alpha_v\beta_3$  se expresa en células de BC en comparación con las células epiteliales de sujetos sanos, integrina  $\alpha_v\beta_6$  se expresa exclusivamente en epitelio maligno, la cicatrización de heridas y tejido en desarrollo, su expresión se ve poco o rara vez en el epitelio normal. En los resultados de su artículo “*Integrin expression and glycosylation patterns regulate cell-matrix adhesion and alter with breast cancer progression*” mostraron que la N-glicosilación en estas integrinas sirve para diferenciar CB de dos etapas de la enfermedad y de células de mama normales, debido a los diferentes tipos de patrón de expresión de estas Integrinas. En este artículo también trabajaron con la integrina  $\beta_6$ , observaron que la sobreexpresión de esta

proteína está correlacionada con la transición, invasión y metástasis. Concluyen que las alteraciones en las integrinas y sus patrones de glicosilación se consideran un evento temprano en células de CB y tienen un potencial como blanco terapéutico y como un nuevo biomarcador.

Los receptores de estrógeno, ER $\alpha$ , ER $\beta$  y GPER, median los efectos del estrógeno en diferentes tejidos, estos receptores se encuentran en el aparato reproductor femenino, glándulas mamarias, huesos, cerebro, hígado, colon, piel y las glándulas salivales (Eyster, 2016) se ha documentado que ER $\alpha$  se ve afectado en diferentes enfermedades, incluido el cáncer de mama.

En el artículo *“Expression of GALNT8 and O-glycosylation of BMP receptor 1A suppress breast cancer cell proliferation by upregulating ER $\alpha$  levels”* de Huang y cols., del 2021 trabajan con los receptor de estrógeno (ER $\alpha$ ), receptor de progesterona (PR) y receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2), en el cual obtuvieron como resultado que en cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés), la expresión de está de estas glicoproteínas se encuentra ausente, por lo general correlaciona un mal pronóstico para el paciente, ya que la ausencia de estos receptores promueve la metástasis. También pudieron observar que en células tumorales a menudo muestran una amplia gama de alteraciones en la glicosilación de estos receptores en comparación con sus contrapartes no transformadas, y estas alteraciones juegan un papel fundamental en el desarrollo y la progresión del TNBC

Fang y cols., en 2019, en estudios histopatológicos de tumores de TNBC evaluaron la presencia o ausencia de receptores hormonales ER $\alpha$ , PR y el receptor HER2, su investigación concluye que estos receptores se encuentran ausentes. Terävä y cols., en 2021 también trabajaron con estos receptores llegando a la misma conclusión que los receptores ER $\alpha$ , PR, HER2 se encuentran ausentes en TNBC y agregan que el cáncer de mama triple negativo tiene una mayor incidencia en mujeres premenopáusicas en comparación con mujeres mayores.

Li y cols., en 2020 experimentaron con la actividad enzimática de UGT1A1, la cual es responsable de la N-glicosilación del receptor ER $\alpha$ , en células TNBC lo que provocó una expresión y función anormal de este receptor. Además, observaron que la glicosilación aberrante del receptor ER $\alpha$  condujo a una resistencia al estrógeno en las células TNBC, lo

cual afectó su comportamiento. En su experimento, utilizaron el fármaco miR-452 que inhibe la expresión de UGT1A1 revirtiendo así la glicosilación aberrante de ER $\alpha$  en células TNBC dando como resultado un mejoramiento al metabolismo del estrógeno en estas células, logrando así un efecto terapéutico. Ellos concluyen que la correcta N-glicosilación de estos receptores podría ser crucial para su funcionamiento, ya que la glicosilación aberrante de estas proteínas promueve la metástasis en pacientes de TNBC.

Se han realizado investigaciones similares con el receptor ER $\alpha$ , como la de Huang y cols., los cuales trabajaron con la expresión de GALNT8 la cual promueve la O-glicosilación de BMPR1A aumentando la expresión de ER $\alpha$  dando como resultado la supresión de la proliferación de células de TNBC. Deng y cols., en su artículo del 2018 “*Critical Role of Estrogen Receptor Alpha O-Glycosylation by N-Acetylgalactosaminyltransferase 6 (GALNT6) in Its Nuclear Localization in Breast Cancer Cells. Neoplasia*”. Proponen que la O-glicosilación de ER $\alpha$  por la glicotransferasa GALNT6 puede ser una ruta eficaz para el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo, al igual que Deng y cols., Niag y cols., experimentaron con la expresión de glicotransferasas, en específico con la eliminación de GALNT4 en células de BC, lo cual atenuó la expresión de proteína FOXA1, Ciclina D1 y el receptor ER $\alpha$ , mostrando así que la glicosilación de este receptor es crucial para su buen funcionamiento y representando un gran potencial para el desarrollo de fármacos.

Para concluir con las glicoproteínas que participan en la progresión de BC, encontramos a AGP, inmunoglobulinas como la IgG y la proteína EpCAM. AGP es una proteína fuertemente glicosilada que se encuentra en plasma humano. Cambios en la concentración de AGP en sangre están asociados con lesiones tisulares sistémicas, infecciones, respuestas inflamatorias. AGP aumentan en varios tipos de cáncer. Los cambios en el nivel de AGP en suero, así como los cambios en su glicosilación, son indicadores importantes de la progresión del cáncer (Choi y cols., 2020)

Choi y cols., en su artículo “*Serum Levels and Glycosylation Changes of Alpha-1-Acid Glycoprotein According to Severity of Breast Cancer in Korean Women*” del 2020 sugirieron en resultados que es posible distinguir en qué etapa de BC se encuentra el paciente, esto utilizando el aumento en el nivel de AGP en la sangre, ya que observaron que el estadio 1 en

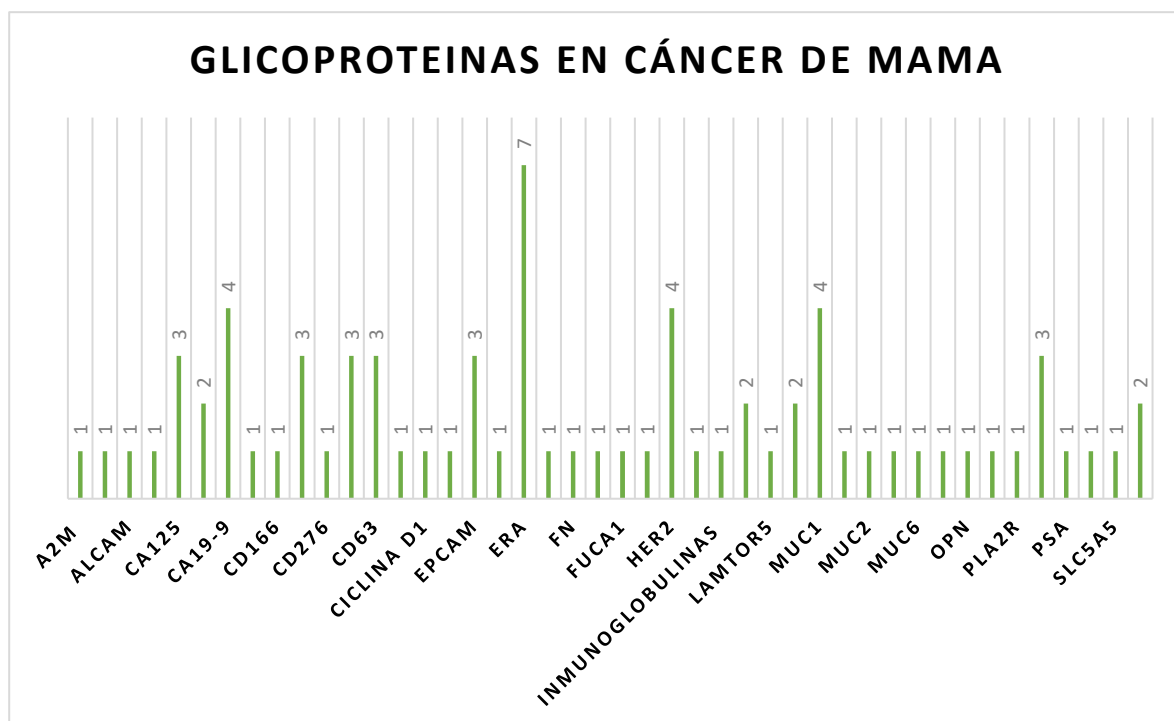
BC está asociado con un importante cambio tanto en los niveles de AGP como en una glicosilación truncada de esta proteína, teniendo así un efecto significativo en sus funciones fisiológicas. El estadio BC-1 se caracteriza como la etapa en la que las células cancerosas comienzan a invadir el tejido normal circundante. Estos cambios podrían convertir a AGP en un biomarcador eficaz para BC-1. Además del estadio 1 Choi y cols., trabajaron con células de BC en etapa 2A, 2B y 3 y observaron que AGP en suero aumentó en la etapa 2A y luego disminuyó en la etapa 2B y 3. Concluyendo que la combinación del nivel de AGP en suero y los cambios en la glicosilación de esta proteína promete facilitar la detección de BC en etapas tempranas de esta enfermedad.

Las inmunoglobulinas son glicoproteínas que se producen inicialmente como receptores unidos a la membrana de células B y que pueden secretarse y circular en el suero. En BC estas inmunoglobulinas se ven afectadas, tanto en su expresión como en su funcionamiento, ejemplo de esto es la inmunoglobulina IgG que exponen los investigadores Kawaguchi y cols, en su artículo *“Serum immunoglobulin G Fc region N-glycosylation profiling by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry can distinguish breast cancer patients from cancer-free controls.”* Esta proteína contiene un sitio N-glicosilado en su región Fc, este sitio tiene el potencial de usarse como biomarcador en BC, ya que en pacientes con BC exhiben un patrón característico de N-glicosilación que afecta el funcionamiento de esta inmunoglobulina. Kawaguchi y cols., proponen que la alteración en el patrón de glicosilación de esta proteína se pueda usar para distinguir a los pacientes con BC de sujetos sanos ya que ellos pudieron observar que en pacientes de BC, incluidos los que se encuentran en etapa 0, se pueden distinguir de los sujetos de control con el aumento de N-glicanos en la región Fc de la inmunoglobulina IgG en suero.

EpCAM es una glicoproteína de membrana que se expresa en gran medida en la mayoría de los carcinomas, esto incluye BC. Está involucrada en la progresión del cáncer y se asocia con un mal pronóstico. Esta glicoproteína desempeña un factor crítico en el desarrollo, la progresión y la metástasis del tumor. Zhang y cols., en 2017, experimentaron con esta proteína, generando un modelo knockout para EpCAM, esto promovió la apoptosis e inhibió la proliferación celular, indujo la detención del ciclo celular, deteniendo así la progresión de BC. La pérdida de la glicosilación de EpCAM inhibió significativamente la supervivencia de

líneas celulares de BC, MCF-7 y MDA-MB-23, además de que aumentó significativamente la quimiosensibilidad de estas células, demostrando así que la N-glicosilación de EpCAM desempeña un papel importante en la regulación de la apoptosis en células de BC. Zhang y cols., concluyen que la N-glicosilación de EpCAM podría ser un factor protector contra la apoptosis de células de cáncer de mama.

En esta investigación se pudieron encontrar que, en la progresión del cáncer de mama, participan en total 49 proteínas distintas cuya glicosilacion se encuentra alterada.



**Tabla 8. Glicoproteínas aberrantes que participan en el desarrollo de cáncer de mama.** El receptor de estrógeno alfa (ER $\alpha$ ) es glicoproteína que regula la transcripción nuclear el cual está involucrado en la regulación de muchos procesos fisiológicos complejos en el ser humano. El subtipo alfa tiene un papel más destacado en las glándulas mamarias y el útero, y la regulación del metabolismo (Paterni y col., 2014). De ahí el interés sobre la glicosilacion aberrante de esta proteína.

## 10. DISCUSIÓN

Existe un interés creciente por la investigación proteómica debido a la relevancia de las proteínas en el desarrollo de diferentes enfermedades. En el presente trabajo utilizamos diversas bases de datos como *PubMed*, *Scopus*, *Nature*, *JSTOR* y *Science*, utilizando las palabras clave [*Glycosylation*] [*Protein Glycosylation*] y [*Cancer*] como filtro para encontrar la información publicada referente al tema de interés. Con el mayor número de artículos se decidió la plataforma PubMed con 8712 resultados (*Tabla 2*)

De estos 8712 se limitó la búsqueda usando los parámetros [Title/Abstract] con las siguientes palabras [*Altered Glycosylation*] and [*Protein*], obteniendo como resultado un total de 252 artículos que van desde 1983 hasta el año 2022, conforme avanza el tiempo se puede observar que hay un fuerte incremento en el interés por este tema, teniendo como cenit el año 2021 con 21 artículos publicados (*Figura 10*).

Sin embargo, estos 256 artículos no tratan exclusivamente sobre glicosilación aberrante en cáncer, se revisaron uno por uno los resúmenes de cada uno de estos 256 artículos, y se escogieron únicamente los que se trataban sobre estas alteraciones en la progresión en el cáncer dejando como resultado un total de 56 artículos. Estos artículos sirvieron para escoger los 4 tipos de cáncer más mencionados los cuales fueron cáncer gástrico, cáncer de mama, pancreático y de ovario (*Tabla 5*) este tema fue el más investigado en el cáncer de mama, seguido por el cáncer gástrico, pancreático y ovario, dando un total de 80 artículos analizados.

Para cáncer gástrico se analizaron 17 artículos de PubMed con las restricciones *Gastric cancer [Title] AND glycosylation [Title]* obteniendo así 21 diferentes proteínas con algún tipo de alteración en su glicosilación, las proteínas con mayor interés en este rubro fueron MUC1 con 4 artículos relacionados, haptoglobina con 3 artículos, CEA con 3 artículos y CA19-9 también con 3 artículos, todos estos artículos no tienen más de 10 años de antigüedad. También se incluyen a MUC5AC, MUC6, es de esperarse que las mucinas tienen el foco de atención ya que la superficie de la mucosa gástrica está compuesta por estas glicoproteínas.

De acuerdo con Cascio y Finn en su revisión del 2016 “*Intra- and Extra-Cellular Events Related to Altered Glycosylation of MUC1 Promote Chronic Inflammation, Tumor*

*Progression, Invasion, and Metastasis*” MUC1 es una glicoproteína transmembrana que se expresa en la superficie de diferentes epitelios de glándulas mamarias, pulmones, páncreas, riñones, útero y estómago. Ramificaciones extendidas de O-glicanos en MUC1 forman geles que mantienen las superficies celulares lubricadas e hidratadas, sirviendo de protección en contra de los cambios de pH, microorganismos y diferentes enzimas degradantes (Cascio y Finn, 2016). Varias condiciones inflamatorias pre-malignas y malignas están asociadas con alteraciones en la expresión y glicosilación de MUC1 que afectan su localización y función celular. Las alteraciones en la glicosilación de esta proteína afectan una variedad de actividades celulares, incluido el crecimiento, la diferenciación y la transformación. Además, las mucinas alteradas afectan la adhesión, la migración celular y la metástasis. Las afirmaciones de Cascio y Finn concuerdan en parte con los resultados de este trabajo, de acuerdo con los resultados obtenidos, MUC 1 (CA15-3) es uno de los biomarcadores más utilizados en el diagnóstico del cancer gástrico. Sin embargo como ya lo mencionaron anteriormente, no solo esta proteína se expresa en epitelio gástrico sino muchas más, por lo tanto, este biomarcador como prueba tiene una buena exactitud pero muy baja precisión. Por otra parte, la glicosilacion aberrante presente en MUC-1 puede ayudar a subir la precisión de esta prueba, ya que como se ha mencionado el truncamiento de la glicosilacion de esta proteína se han asociado con CG debido a gastritis crónica (Liu y cols., en 2020).

Se tomaron 17 artículos sobre el desarrollo de cáncer pancreático por glicoproteínas de la base PubMed con las restricciones *Pancreatic cancer [Title] AND glycosylation [Title]* obteniendo así 43 diferentes glicoproteinas con algún tipo de alteración en su glicosilación. De las proteínas más estudiadas de acuerdo con el número de veces en las que son mencionadas están CA19-9 con 5 artículos mencionados, CEA con 3, Haptoglobina, integrinas, MUC1 y MUC6 todas estas con 2 menciones cada una (*Tabla 6*), con el biomarcador tumoral CA19-9 que es muy utilizado en el pronóstico de neoplasias malignas pancreaticobiliares. Sin embargo, alteraciones en los niveles de este antígeno pueden verse significativamente influenciados y elevados en casos de afecciones biliares benignas, especialmente en la ictericia obstructiva, lo que plantea dificultades para distinguir entre colestasis benigna y maligna, al mejorar la sensibilidad y especificidad de este antígeno permitiendo saber con certeza qué clase de afección es la que tiene el paciente y mejorando así las posibilidades de supervivencia de este.

Engle y cols., en su artículo del 2019 *“The glycan CA19-9 promotes pancreatitis and pancreatic cancer in mice”* llegan a la misma conclusión a la cual se llegó en este trabajo de revisión, ya que expone que CA 19-9 se expresa en niveles bajos en ductos normales pancreáticos, sin embargo, se eleva en condiciones como, neoplasia benigna y maligna de ductos pancreáticos. Además, la alteración de la glicosilación por parte de las enzimas Fucosiltransferasas 3 y  $\beta$ 1, 3-Galactosiltransferase 5 es causa una sobre expresión de esta glicoproteína, dando lugar a una pancreatitis rápida y grave además de alterar la señalización del EGFR dando lugar a una neoplasia. A diferencia de otros casos en donde la proteína sobre expresada o truncada por una glicosilación aberrante sirve como marcador tumoral, CA 19-9, al silenciar las enzimas que participan en su glicosilación ayudan a un tratamiento con un enfoque nuevo y mejorado.

Para cáncer de ovario se encontraron en total 13 publicaciones que hablaban de alteraciones de la glicosilación de un total de 22 proteínas (*Tabla 7*), como se esperaba la glicoproteína con mayor interés en estos artículos fue CA125 que en total se mencionó en estos 13 artículos un total de 4 veces, seguidos de diferentes inmunoglobulinas y sus subclases. Ejemplo de las inmunoglobulinas están la IgG y las subclases IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>3</sub>, las inmunoglobulinas en total se mencionan 3 veces al igual que MUC1. Sin embargo, aún existe controversia sobre su papel en la práctica clínica. CA125 no es lo suficientemente confiable en el diagnóstico para detectar cáncer de ovario en etapa temprana, sin embargo, es utilizado también para evaluar la eficacia y el pronóstico de la quimioterapia. Se mostró en diferentes artículos que mencionan a CA125 que la desregularización de la glicosilación de esta proteína podría servir para darle a este biomarcador una mayor especificidad, sirviendo así no solo para monitorear el progreso ya de un cancer de ovario, sino también para detectarlo en etapas tempranas, ya que la glicosilación aberrante de esta proteína se presenta en etapas tempranas de esta enfermedad. En el artículo de Fleuren y Harłozinska, *“Explanation of the limited correlation between tumor CA 125 content and serum CA 125 antigen levels in patients with ovarian tumors”*, exploraron las diferencias entre los tumores de ovario benignos y malignos, CA125 como biomarcador, se expresó en casi todos los tejidos; la proteína en suero estaba elevada en la gran mayoría de los carcinomas (con concentraciones más altas a medida que progresaba la enfermedad), pero esta no aumentaba en casi ninguno de los pacientes con tumores benignos. En la mayoría de estos casos, la concentración tisular de CA125 fue de

decenas a miles de veces más altas en comparación con las séricas, sin embargo, como ya se expuso anteriormente, las concentraciones de esta proteína en suero no solo pueden estar elevadas en OC sino también en otros carcinomas como en cancer de páncreas, así que, la glicosilacion aberrante de esta proteína se altera en diferentes estadios de OC dándole una especificidad mayor.

Para finalizar esta investigación, se tomaron 33 artículos de PubMed que hablaban sobre glicosilacion alterada de proteínas en cáncer de mama, siendo este el cáncer con mayor interés en la investigación de estas alteraciones glicoproteicas de acuerdo con esta investigación, obteniendo así 49 distintas proteínas (*Tabla 8*). Según datos del INEGI en México durante 2019 se registraron 15 286 nuevos casos de cáncer de mama en la población de 20 años y más. De estos, 167 corresponden a hombres y 15 119 a mujeres. La tasa de incidencia de tumor maligno de mama a nivel nacional es de 18.55 casos nuevos por cada 100 mil habitantes de 20 años y más, y según cifras de la OMS el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común, con más de 2,2 millones de casos en 2020 y cerca de una de cada 12 mujeres enfermarán de cáncer de mama a lo largo de su vida. El cáncer de mama es la principal causa de mortalidad en las mujeres tan solo en 2020, alrededor de 685,000 mujeres fallecieron como consecuencia de esa enfermedad. Debido a las altas tasas de incidencia es primordial buscar una buena alternativa para la detección temprana del cáncer de mama. De acuerdo con presente revisión los biomarcadores que más se están investigando son el receptor de estrógeno alfa ( $ER\alpha$ ) con 7 menciones, seguido por HER2, la MUC1 y CA19-9 todos estos con 4 menciones, de ahí le siguen CA125, CD276, CD63 CD166 y PSA con 3 menciones cada uno. El Receptor de Estrógeno en especial el subtipo alfa tiene un papel más destacado en las glándulas mamarias y el útero, y la regulación del metabolismo, la N-glicosilacion aberrante de este receptor en células TNBC provoco una expresión y función anormal provocando una resistencia al estrógeno en las células TNBC, lo cual afectó su comportamiento. Inhibiendo la expresión de UGT1A1 se pudo revertir la glicosilacion aberrante de  $ER\alpha$  provocando un mejoramiento en el metabolismo del estrógeno en células de cáncer de mama triple negativo logrando así un efecto Terapéutico. En el estudio de Deng y cols del 2021, demostraron la importancia que la O-glicosilación de  $ER-\alpha$  por GALNT6 en líneas celulares cancerígenas demostrando que la inhibición de GALNT6 podría disminuir significativamente la expresión de  $ER\alpha$  en el núcleo y reducir la viabilidad celular en células

de cáncer de mama HER2 positivo. Tanto para cancer de mama HER2 positivo y triple negativo, el estado aberrante de la glicosilacion de ER $\alpha$  determinara en que estadio de la enfermedad se encuentra el paciente, pudiendo así obtener un tratamiento oportuno y sobre todo eficaz, pero como se ha expuesto no solo para obtener un diagnóstico, el inhibir la glicosilacion de ER $\alpha$  ayuda a reducir la viabilidad de células de cancer de mama pudiendo ser una estrategia eficaz para el desarrollo de nuevos fármacos para tratar cáncer de mama con receptor positivo pero resistente a la terapia hormonal.

## **11. CONCLUSIONES**

Los estudios de la glicosilación alterada han avanzado a tal medida que marcadores tumorales que se han venido utilizando por décadas han quedado obsoletos. La especificidad de los nuevos marcadores tumorales enfocados a la glicosilación truncada de diferentes proteínas ha tenido un enorme impacto al momento de diagnosticar algún tipo de enfermedad oncológica, un rápido y correcto diagnostico aumenta la tasa de supervivencia del paciente.

Un sello distintivo en células cancerígenas es la alteración en la maquinaria proteica, procesos como la glicosilacion de proteínas se ven alterados en distintos tipos de cáncer, como el cáncer de ovario, gástrico, páncreas y mama. Estas alteraciones tienen como consecuencia la progresión de dichas enfermedades, ya que modifican diferentes vías de señalización, además la glicosilacion aberrante cambia la expresión de las proteínas provocando que se sobre expresen o se atrofién su expresión, ayudando a la proliferación de células cancerígenas y por ende al desarrollo de los cánceres antes mencionados.

Una nueva estrategia en contra de las enfermedades oncológicas es la regulación de estas glicoproteínas aberrantes, ya sea silenciándolas parcialmente o totalmente, obteniendo así posibles tratamientos con mayor sensibilidad y especificidad pero menos invasivos.

## 12. REFERENCIAS

1. Alcedo KP, Guerrero A, Basrur V, Fu D, Richardson ML, McLane JS, Tsou CC, Nesvizhskii AI, Welling TH, Lebrilla CB, Otey CA, Kim HJ, Omary MB, Snider NT. (2019) Tumor-Selective Altered Glycosylation and Functional Attenuation of CD73 in Human Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Commun.* 3(10):1400-1414. Doi: 10.1002/hep4.1410. PMID: 31592495; PMCID: PMC6771166.
2. Allam H, Aoki K, Benigno BB, McDonald JF, Mackintosh SG, Tiemeyer M, Abbott KL. (2015) Glycomic analysis of membrane glycoproteins with bisecting glycosylation from ovarian cancer tissues reveals novel structures and functions. *J Proteome Res.* 14(1):434-46. Doi: 10.1021/pr501174p. PMID: 25437919; PMCID: PMC4286206.
3. Altevoigt P, Sammar M, Hüser L, Kristiansen G. (2021) Novel insights into the function of CD24: A driving force in cancer. *Int J Cancer.* 148(3):546-559. Doi: 10.1002/ijc.33249. PMID: 32790899.
4. Anugraham M, Jacob F, Nixdorf S, Everest-Dass AV, Heinzemann-Schwarz V, Packer NH. (2014) Specific glycosylation of membrane proteins in epithelial ovarian cancer cell lines: glycan structures reflect gene expression and DNA methylation status. *Mol Cell Proteomics.* (9):2213-32. Doi: 10.1074/mcp.M113.037085. PMID: 24855066; PMCID: PMC4159645.
5. Bai Y, Huang W, Ma LT, Jiang JL, Chen ZN. (2015) Importance of N-glycosylation on CD147 for its biological functions. *Int J Mol Sci.* 15(4):6356-77. Doi: 10.3390/ijms15046356. PMID: 24739808; PMCID: PMC4013633.
6. Bassagañas S, Carvalho S, Dias AM, Pérez-Garay M, Ortiz MR, Figueras J, Reis CA, Pinho SS, Peracaula R. (2014) Pancreatic cancer cell glycosylation regulates cell adhesion and invasion through the modulation of  $\alpha 2\beta 1$  integrin and E-cadherin function. *PLoS One.* 9(5):e98595. Doi: 10.1371/journal.pone.0098595. PMID: 24878505; PMCID: PMC4039506.
7. Bonifácio VDB. (2020) Ovarian Cancer Biomarkers: Moving Forward in Early Detection. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1219:355-363. Doi: 10.1007/978-3-030-34025-4\_18. PMID: 32130708.
8. Brockhausen I, Yang JM, Burchell J, Whitehouse C, Taylor-Papadimitriou J. (1995) Mechanisms underlying aberrant glycosylation of MUC1 mucin in breast cancer cells. *Eur J Biochem.* 233(2):607-17. Doi: 10.1111/j.1432-1033.1995.607\_2.x. PMID: 7588808.
9. Carvalho S, Catarino TA, Dias AM, Kato M, Almeida A, Hessling B, Figueiredo J, Gärtner F, Sanches JM, Ruppert T, Miyoshi E, Pierce M, Carneiro F, Kolarich D, Seruca R, Yamaguchi Y, Taniguchi N, Reis CA, Pinho SS. (2016) Preventing E-cadherin aberrant N-glycosylation at Asn-554 improves its critical function in gastric cancer. *Oncogene.* 35(13):1619-31. Doi: 10.1038/onc.2015.225. PMID: 26189796; PMCID: PMC4856288.
10. Cascio S, Finn OJ. (2016) Intra- and Extra-Cellular Events Related to Altered Glycosylation of MUC1 Promote Chronic Inflammation, Tumor Progression, Invasion, and Metastasis. *Biomolecules.* 6 (4):39. Doi: 10.3390/biom6040039. PMID: 27754373; PMCID: PMC5197949.
11. Chantziou A, Theodorakis K, Polioudaki H, de Bree E, Kampa M, Mavroudis D, Castanas E, Theodoropoulos PA. (2021) Glycosylation Modulates Plasma Membrane Trafficking of CD24 in Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 22(15):8165. Doi: 10.3390/ijms22158165. PMID: 34360932; PMCID: PMC8347636.
12. Chantziou A, Theodorakis K, Polioudaki H, de Bree E, Kampa M, Mavroudis D, Castanas E, Theodoropoulos PA. (2021) Glycosylation Modulates Plasma Membrane Trafficking of CD24 in Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 22(15):8165. Doi: 10.3390/ijms22158165. PMID: 34360932; PMCID: PMC8347636.
13. Chen Z, Mustafa T, Trojanowicz B, Brauckhoff M, Gimm O, Schmutzler C, Köhrle J, Holzhausen HJ, Kehlen A, Klonisch T, Finke R, Dralle H, Hoang-Vu C. (2004) CD82, and CD63 in thyroid cancer. *Int J Mol Med.* 14(4):517-27. Doi: 10.3892/ijmm.14.4.517 PMID: 15375577.
14. Chik JH, Zhou J, Moh ES, Christopherson R, Clarke SJ, Molloy MP, Packer NH. Comprehensive glycomics comparison between colon cancer cell cultures and tumours: implications for biomarker studies (2014). *J Proteomics.* 108:146-62. Doi: 10.1016/j.jprot.2014.05.002. PMID: 24840470.
15. Chistiakov DA, Killingsworth MC, Myasoedova VA, Orekhov AN, Bobryshev YV. (2017) CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab Invest.* 97(1):4-13. Doi: 10.1038/labinvest.2016.116. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27869795.

16. Choi JW, Jeong KH, You JW, Lee JW, Moon BI, Kim HJ, Kim HJ. (2020) Serum Levels and Glycosylation Changes of Alpha-1-Acid Glycoprotein According to Severity of Breast Cancer in Korean Women. *J Microbiol Biotechnol.* 30(9):1297-1304. Doi: 10.4014/jmb.2006.06007. PMID: 32627751.
17. Choi JW, Moon BI, Lee JW, Kim HJ, Jin Y, Kim HJ. (2018) Use of CA15-3 for screening breast cancer: An antibody-lectin sandwich assay for detecting glycosylation of CA15-3 in sera. *Oncol Rep.* 40(1):145-154. Doi: 10.3892/or.2018.6433. PMID: 29749490; PMCID: PMC6059737.
18. Chugh S, Meza J, Sheinin YM, Ponnusamy MP, Batra SK. (2016) Loss of N-acetylgalactosaminyltransferase 3 in poorly differentiated pancreatic cancer: augmented aggressiveness and aberrant ErbB family glycosylation. *Br J Cancer.* 114(12):1376-86. Doi: 10.1038/bjc.2016.116. PMID: 27187683; PMCID: PMC4984453.
19. Clerc F, Reiding KR, Jansen BC, Kammeijer GS, Bondt A, Wuhrer M. (2016) Human plasma protein N-glycosylation. *Glycoconj J.* 33(3):309-43. Doi: 10.1007/s10719-015-9626-2. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26555091; PMCID: PMC4891372.
20. Deng B, Tarhan YE, Ueda K, Ren L, Katagiri T, Park JH, Nakamura Y. (2018) Critical Role of Estrogen Receptor Alpha O-Glycosylation by N-Acetylgalactosaminyltransferase 6 (GALNT6) in Its Nuclear Localization in Breast Cancer Cells. *Neoplasia.* 20(10):1038-1044. Doi: 10.1016/j.neo.2018.08.006. PMID: 30208353; PMCID: PMC6138801.
21. Dobrica MO, Lazar C, Branza-Nichita N. (2020) N-Glycosylation and N-Glycan Processing in HBV Biology and Pathogenesis. *Cells.* 9(6):1404. Doi: 10.3390/cells9061404. PMID: 32512942; PMCID: PMC7349502.
22. Drabik A, Bodzon-Kulakowska A, Suder P, Silberring J, Kulig J, Sierzega M. (2017) Glycosylation Changes in Serum Proteins Identify Patients with Pancreatic Cancer. *J Proteome Res.* 16(4):1436-1444. Doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00775. PMID: 28244758.
23. Du T, Jia X, Dong X, Ru X, Li L, Wang Y, Liu J, Feng G, Wen T. (2020) Cosmc Disruption-Mediated Aberrant O-glycosylation Suppresses Breast Cancer Cell Growth via Impairment of CD44. *Cancer Manag Res.* 12:511-522. Doi: 10.2147/CMAR.S234735. PMID: 32158257; PMCID: PMC6986418.
24. Duarte HO, Balmaña M, Mereiter S, Osório H, Gomes J, Reis CA. (2017) Gastric Cancer Cell Glycosylation as a Modulator of the ErbB2 Oncogenic Receptor. *Int J Mol Sci.* 18(11):2262. Doi: 10.3390/ijms18112262. PMID: 29143776; PMCID: PMC5713232.
25. Dwek MV, Brooks SA. (2004) Harnessing changes in cellular glycosylation in new cancer treatment strategies. *Curr Cancer Drug Targets.* (5):425-42. Doi: 10.2174/1568009043332899. PMID: 15320718.
26. Dwek MV, Brooks SA. Harnessing changes in cellular glycosylation in new cancer treatment strategies (2004). *Curr Cancer Drug Targets.* 4(5):425-42. Doi: 10.2174/1568009043332899. PMID: 15320718.
27. Eichler J, Koomey M. (2017) Sweet New Roles for Protein Glycosylation in Prokaryotes. *Trends Microbiol.* ; 25(8):662-672. Doi: 10.1016/j.tim.2017.03.001. PMID: 28341406.
28. Eichler J. (2019) Protein glycosylation. *Curr Biol.* 29(7):R229-R231. Doi: 10.1016/j.cub.2019.01.003.
29. Engle DD, Tiriach H, Rivera KD, Pommier A, Whalen S, Oni TE, Alagesan B, Lee EJ, Yao MA, Lucito MS, Spielman B, Da Silva B, Schoepfer C, Wright K, Creighton B, Afinowicz L, Yu KH, Grützmann R, Aust D, Gimotty PA, Pollard KS, Hruban RH, Goggins MG, Pilarsky C, Park Y, Pappin DJ, Hollingsworth MA, Tuveson DA. (2019). the glycan CA19-9 promotes pancreatitis and pancreatic cancer in mice. *Science.* 364(6446):1156-1162. Doi: 10.1126/science.aaw3145. PMID: 31221853.
30. Eyster KM. (2016). The Estrogen Receptors: An Overview from Different Perspectives. *Methods Mol Biol.* 2016; 1366:1-10. Doi: 10.1007/978-1-4939-3127-9\_1. PMID: 26585122.
31. Eyvazi S, Kazemi B, Dastmalchi S, Bandehpour M. (2018) Involvement of CD24 in Multiple Cancer Related Pathways Makes It an Interesting New Target for Cancer Therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 18(4):328-336. Doi: 10.2174/1570163814666170818125036. PMID: 28820056.
32. Fang J, Tao T, Zhang Y, Lu H. (2019). A barcode mode based on glycosylation sites of membrane type mannose receptor as a new potential diagnostic marker for breast cancer. *Talanta.* 191:21-26. Doi: 10.1016/j.talanta.2018.08.022. PMID: 30262052.
33. Fernández C, Geribaldi N, Sánchez I, Quiroz RN, Ibarra LA, Escorcía LG, Fernández R, Martínez GA, García-Cózar F, Quiroz EN. (2021) The Role of Glycosyltransferases in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* (11):5822. Doi: 10.3390/ijms22115822. PMID: 34070747; PMCID: PMC8198577.

34. Fernández MM, Ferragut F, Cárdenas Delgado VM, Bracalente C, Bravo AI, Cagnoni AJ, Nuñez M, Morosi LG, Quinta HR, Espelt MV, Troncoso MF, Wolfenstein-Todel C, Mariño KV, Malchiodi EL, Rabinovich GA, Elola MT. (2016) Glycosylation-dependent binding of galectin-8 to activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM/CD166) promotes its surface segregation on breast cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* (10):2255-68. Doi: 10.1016/j.bbagen.2016.04.019. PMID: 27130882.
35. Fleuren SD, Harłozinska Y. (2021) Explanation of the limited correlation between tumor CA 125 content and serum CA 125 antigen levels in patients with ovarian tumors. *Cancer*, 60, 2437–2442.
36. Gilgunn, S., Conroy, P., Saldova, R. et al. (2013) Aberrant PSA glycosylation—a sweet predictor of prostate cancer. *Nat Rev Urol* 10, 99–107. Doi: 10.1038/nrurol.2012.258
37. Gomes J, Gomes-Alves P, Carvalho SB, Peixoto C, Alves PM, Altevogt P, Costa J. Extracellular Vesicles from Ovarian Carcinoma Cells Display Specific Glycosignatures (2015). *Biomolecules.* 5(3):1741-61. Doi: 10.3390/biom5031741. PMID: 26248080.
38. Greville G, Llop E, Huang C, Creagh-Flynn J, Pfister S, O'Flaherty R, Madden SF, Peracaula R, Rudd PM, McCann A, Saldova R. (2020) Hypoxia Alters Epigenetic and N-Glycosylation Profiles of Ovarian and Breast Cancer Cell Lines in-vitro. *Front Oncol.* 10:1218. Doi: 10.3389/fonc.2020.01218. PMID: 32850359; PMCID: PMC7405916.
39. Gupta V, Bhinge KN, Hosain SB, Xiong K, Gu X, Shi R, Ho MY, Khoo KH, Li SC, Li YT, Ambudkar SV, Jazwinski SM, Liu YY. (2012) Ceramide glycosylation by glucosylceramide synthase selectively maintains the properties of breast cancer stem cells. *J Biol Chem.* 287(44):37195-205. Doi: 10.1074/jbc.M112.396390. PMID: 22936806; PMCID: PMC3481319.
40. Hagen KGT. (2014) O-Glycosylation and Development. In: Endo T., Seeberger P., Hart G., Wong CH., Taniguchi N. (eds) *Glycoscience: Biology and Medicine.* Springer, Tokyo. Doi: 10.1007/978-4-431-54836-2\_64-1
41. Hakomori, S. (2002). Glycosylation Defining Cancer Malignancy: New Wine in an Old Bottle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(16), 10231-10233. <http://www.jstor.org/stable/3059369>
42. Hall MK, Weidner DA, Zhu Y, Dayal S, Whitman AA, & Schwalbe RA. (2016). Predominant Expression of Hybrid N-Glycans Has Distinct Cellular Roles Relative to Complex and Oligomannose N-Glycans. *International journal of molecular sciences*, 17(6), 925. Doi: 10.3390/ijms17060925.
43. Hallak LK, Collins PL, Knudson W, Peeples ME. (2000) Iduronic acid-containing glycosaminoglycans on target cells are required for efficient respiratory syncytial virus infection. *Virology.* 5; 271(2):264-75. Doi: 10.1006/viro.2000.0293. PMID: 10860881.
44. Hamester F, Legler K, Wichert B, Kelle N, Eylmann K, Rossberg M, Ding Y, Kürti 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 (11):944-953. Doi: 10.1038/s41416-019-0607-2. PMID: 31659304; PMCID: PMC6889143.
45. He Y, Xie Q, Wang Y, Liang Y, Xu X, Li Y, Miao J, Chen Z, Li Y. (2016) Liquid chromatography mass spectrometry-based O-glycomics to evaluate glycosylation alterations in gastric cancer. *Proteomics Clin Appl.* 10(2):206-15. Doi: 10.1002/prca.201500041. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26255982.
46. Hevér H, Darula Z, Medzihradsky KF. (2019) Characterization of Site-Specific N-Glycosylation. *Methods Mol Biol.*1934:93-125. Doi: 10.1007/978-1-4939-9055-9\_8. PMID: 31256376.
47. Hofmann BT, Schlüter L, Lange P, Mercanoglu B, Ewald F, Fölster A, Picksak AS, Harder S, El Gammal AT, Grupp K, Güngör C, Drenckhan A, Schlüter H, Wagener C, Izbicki JR, Jücker M, Bockhorn M, Wolters-Eisfeld G. (2015) COSMC knockdown mediated aberrant O-glycosylation promotes oncogenic properties in pancreatic cancer. *Mol Cancer.* 14:109. Doi: 10.1186/s12943-015-0386-1. PMID: 26021314; PMCID: PMC4447007.
48. Holst S, Belo AI, Giovannetti E, van Die I, Wuhler M. (2017) Profiling of different pancreatic cancer cells used as models for metastatic behaviour shows large variation in their N-glycosylation. *Sci Rep.* 7(1):16623. Doi: 10.1038/s41598-017-16811-6. PMID: 29192278; PMCID: PMC5709460.
49. Huang T, Wu Q, Huang H, Zhang C, Wang L, Wang L, Liu Y, Li W, Zhang J, Liu Y. (2022) Expression of GALNT8 and O-glycosylation of BMP receptor 1A suppress breast cancer cell proliferation by upregulating ER $\alpha$  levels. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 1866(1):130046. Doi: 10.1016/j.bbagen.2021.130046. PMID: 34743989.

50. Huang Y, Zhang HL, Li ZL, Du T, Chen YH, Wang Y, Ni HH, Zhang KM, Mai J, Hu BX, Huang JH, Zhou LH, Yang D, Peng XD, Feng GK, Tang J, Zhu XF, Deng R. (2021) FUT8-mediated aberrant N-glycosylation of B7H3 suppresses the immune response in triple-negative breast cancer. *Nat Commun.* 12(1):2672. Doi: 10.1038/s41467-021-22618-x. PMID: 33976130; PMCID: PMC8113546.
51. Huang Y, Zhang HL, Li ZL, Du T, Chen YH, Wang Y, Ni HH, Zhang KM, Mai J, Hu BX, Huang JH, Zhou LH, Yang D, Peng XD, Feng GK, Tang J, Zhu XF, Deng R. (2021) FUT8-mediated aberrant N-glycosylation of B7H3 suppresses the immune response in triple-negative breast cancer. *Nat Commun.* 12(1):2672. Doi: 10.1038/s41467-021-22618-x. PMID: 33976130; PMCID: PMC8113546.
52. Huang Y, Zhang HL, Li ZL. (2021) FUT8-mediated aberrant N-glycosylation of B7H3 suppresses the immune response in triple-negative breast cancer. *Nat Common* 12, 2672. Doi: 10.1038/s41467-021-22618-x
53. Ishino K, Kudo M, Peng WX, Kure S, Kawahara K, Teduka K, Kawamoto Y, Kitamura T, Fujii T, Yamamoto T, Wada R, Naito Z. 2-Deoxy-d-glucose increases GFAT1 phosphorylation resulting in endoplasmic reticulum-related apoptosis via disruption of protein N-glycosylation in pancreatic cancer cells (2018) . *Biochem Biophys Res Commun.* 501(3):668-673. Doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.041. PMID: 29753740.
54. Jeong S, Kim U, Oh M, Nam J, Park S, Choi Y, Lee D, Kim J, An H. (2021) Detection of Aberrant Glycosylation of Serum Haptoglobin for Gastric Cancer Diagnosis Using a Middle-Up-Down Glycoproteome Platform. *J Pers.* 11(6):575. Doi: 10.3390/jpm11060575. PMID: 34207451; PMCID: PMC8235735.
55. Jeong S, Oh MJ, Kim U, Lee J, Kim JH, An HJ. (2020) Glycosylation of serum haptoglobin as a marker of gastric cancer: an overview for clinicians. *Expert Rev Proteomics.* (2):109-117. Doi: 10.1080/14789450.2020.1740091. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32149536.
56. Ji Y, Wei S, Hou J, Zhang C, Xue P, Wang J, Chen X, Guo X, Yang F. (2017) Integrated proteomic and N-glycoproteomic analyses of doxorubicin sensitive and resistant ovarian cancer cells reveal glycoprotein alteration in protein abundance and glycosylation. *Oncotarget.* 8(8):13413-13427. Doi: 10.18632/oncotarget.14542. PMID: 28077793; PMCID: PMC5355108.
57. Joshi HJ, Narimatsu Y, Schjoldager KT, Tytgat HLP, Aebi M, Clausen H, Halim A. (2018) SnapShot: O-Glycosylation Pathways across Kingdoms. *Cell.* 172(3):632-632.e2. Doi: 10.1016/j.cell.2018.01.016. PMID: 29373833.
58. Ju T, Aryal R, Stowell C, Cummings R. (2008). Regulation of Protein O-Glycosylation by the Endoplasmic Reticulum-Localized Molecular Chaperone Cosmc. *The Journal of Cell Biology,* 182(3), 531-542. <http://www.jstor.org/stable/20476075>.
59. Ju T, Aryal RP, Kudelka MR, Wang Y, Cummings RD. (2014). The Cosmc connection to the Tn antigen in cancer. *Cancer biomarkers: section A of Disease markers,* 14(1), 63–81. Doi: 10.3233/CBM-130375
60. Kailemia MJ, Park D, Lebrilla CB. (2017) Glycans and glycoproteins as specific biomarkers for cancer. *Anal Bioanal Chem.* 409(2):395-410. Doi: 10.1007/s00216-016-9880-6. PMID: 27590322; PMCID: PMC5203967.
61. Kavanagh EL, Halasz M, Dowling P, Withers J, Lindsay S, Higgins MJ, Irwin JA, Rudd PM, Saldova R, McCann A. (2021) N-Linked glycosylation profiles of therapeutic induced senescent (TIS) triple negative breast cancer cells (TNBC) and their extracellular vesicle (EV) progeny. *Mol Omics.* 17(1):72-85. Doi: 10.1039/d0mo00017e. PMID: 33325943.
62. Kawaguchi-Sakita N, Kaneshiro-Nakagawa K, Kawashima M, Sugimoto M, Tokiwa M, Suzuki E, Kajihara S, Fujita Y, Iwamoto S, Tanaka K, Toi M. (2016) Serum immunoglobulin G Fc region N-glycosylation profiling by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry can distinguish breast cancer patients from cancer-free controls. *Biochem Biophys Res Commun.* 469(4):1140-5. Doi: 10.1016/j.bbrc.2015.12.114. PMID: 26740182.
63. Kim JH, Lee SH, Choi S, Kim U, Yeo IS, Kim SH, Oh MJ, Moon H, Lee J, Jeong S, Choi MG, Lee JH, Sohn TS, Bae JM, Kim S, Min YW, Lee H, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ, Lee SJ, Kim ST, Lee J, Park SH, Park JO, Park YS, Lim HY, Kang WK, An HJ, Kim JH. (2017) Direct analysis of aberrant glycosylation on haptoglobin in patients with gastric cancer. *Oncotarget.* 8 (7):11094-11104. Doi: 10.18632/oncotarget.14362. PMID: 28052004; PMCID: PMC5355249.
64. Kodar K, Izotova J, Klaamas K, Sergeev B, Järvekiül L, Kurtenkov O. (2013) Aberrant glycosylation of the anti-Thomsen-Friedenreich glycotope immunoglobulin G in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol.* 19(23):3573-82. Doi: 10.3748/wjg.v19.i23.3573. PMID: 23801858; PMCID: PMC3691035.

65. Krishnan S, Whitwell HJ, Cuenco J, Gentry-Maharaj A, Menon U, Pereira SP, Gaspari M, Timms JF. (2017) Evidence of Altered Glycosylation of Serum Proteins Prior to Pancreatic Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 18(12):2670. Doi: 10.3390/ijms18122670. PMID: 29232830; PMCID: PMC5751272.
66. Läubli H, Borsig L. (2019) Altered Cell Adhesion and Glycosylation Promote Cancer Immune Suppression and Metastasis. *Front Immunol.* 6;10:2120. Doi: 10.3389/fimmu.2019.02120. PMID: 31552050; PMCID: PMC6743365.
67. Legler K, Rosprim R, Karius T, Eylmann K, Rossberg M, Wirtz RM, Müller V, Witzel I, Schmalfeldt B, Milde-Langosch K, Oliveira-Ferrer L. (2018) Reduced mannosidase MAN1A1 expression leads to aberrant N-glycosylation and impaired survival in breast cancer. *Br J Cancer.* 118(6):847-856. Doi: 10.1038/bjc.2017.472. PMID: 29381688; PMCID: PMC5877434.
68. Li J, Xu J, Li L, Ianni A, Kumari P, Liu S, Sun P, Braun T, Tan X, Xiang R, Yue S. (2020) MGAT3-mediated glycosylation of tetraspanin CD82 at asparagine 157 suppresses ovarian cancer metastasis by inhibiting the integrin signaling pathway. *Theranostics.* 10(14):6467-6482. Doi: 10.7150/thno.43865. PMID: 32483464; PMCID: PMC7255015.
69. Li W, Wang D, Ge Y, Zhang L, Wu J, Liu D. (2020) Discovery and Biological Evaluation of CD147 N-Glycan Inhibitors: A New Direction in the Treatment of Tumor Metastasis. *Molecules.* 26(1):33. Doi: 10.3390/molecules26010033. PMID: 33374805; PMCID: PMC7794696.
70. Li W, Wang D, Ge Y, Zhang L, Wu J, Liu D. (2020) Discovery and Biological Evaluation of CD147 N-Glycan Inhibitors: A New Direction in the Treatment of Tumor Metastasis. *Molecules.* 26(1):33. Doi: 10.3390/molecules26010033. PMID: 33374805; PMCID: PMC7794696.
71. Li Y, Zhou Y, Mao F, Shen S, Zhao B, Xu Y, Lin Y, Zhang X, Cao X, Xu Y, Chen C, Zhang J, Sun Q. miR-452 Reverses Abnormal Glycosylation Modification of ER $\alpha$  and Estrogen Resistance in TNBC (Triple-Negative Breast Cancer) Through Targeting UGT1A1. *Front Oncol.* 10:1509. Doi: 10.3389/fonc.2020.01509. PMID: 32983995; PMCID: PMC7479224.
72. Liu C, Li Z, Xu L, Shi Y, Zhang X, Shi S, Hou K, Fan Y, Li C, Wang X, Zhou L, Liu Y, Qu X, Che X. (2020) GALNT6 promotes breast cancer metastasis by increasing mucin-type O-glycosylation of  $\alpha$ 2M. *Aging (Albany NY).* 12(12):11794-11811. Doi: 10.18632/aging.103349. PMID: 32559179; PMCID: PMC7343513.
73. Liu F, Fu J, Bergstrom K, Shan X, McDaniel JM, McGee S, Bai X, Chen W, Xia L. Core 1-derived mucin-type O-glycosylation protects against spontaneous gastritis and gastric cancer (2020) . *J Exp Med.* 217(1):e20182325. Doi: 10.1084/jem.20182325. PMID: 31645367; PMCID: PMC7037257.
74. Liu M, Li BH, Li T, Wu X, Liu M, Xiong DC, Ye XS. (2020) C-Glycosylation enabled by N-(glycosyloxy) acetamides. *Org Biomol Chem.* 18(16):3043-3046. Doi: 10.1039/d0ob00561d. PMID: 32270159.
75. Mandapathil M, Szczepanski MJ, Szajnik M, Ren J, Lenzner DE, Jackson EK, Gorelik E, Lang S, Johnson JT, Whiteside TL. (2019) Increased ectonucleotidase expression and activity in regulatory T cells of patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res.* 15(20):6348-57. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1143. PMID: 19825957; PMCID: PMC2763335.
76. Marsico G, Russo L, Quondamatteo F, Pandit A. (2018) Glycosylation and Integrin Regulation in Cancer. *Trends Cancer.* 4(8):537-552. Doi: 10.1016/j.trecan.2018.05.009. PMID: 30064662.
77. Mezu-Ndubuisi OJ, Maheshwari A. (2021). The role of integrins in inflammation and angiogenesis. *Pediatr Res.* 89(7):1619-1626. Doi: 10.1038/s41390-020-01177-9. PMID: 33027803; PMCID: PMC8249239.
78. Milde-Langosch K, Karn T, Schmidt M, zu Eulenburg C, Oliveira-Ferrer L, Wirtz RM, Schumacher U, Witzel I, Schütze D, Müller V. (2014) Prognostic relevance of glycosylation-associated genes in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 145 (2):295-305. Doi: 10.1007/s10549-014-2949-z. PMID: 24737166.
79. Miyamoto S, Stroble CD, Taylor S, Hong Q, Lebrilla CB, Leiserowitz GS, Kim K, Ruhaak LR. (2018) Multiple Reaction Monitoring for the Quantitation of Serum Protein Glycosylation Profiles: Application to Ovarian Cancer. *J Proteome Res.* 17(1):222-233. Doi: 10.1021/acs.jproteome.7b00541. PMID: 29207246; PMCID: PMC6203861.
80. Mohanty S, Chaudhary B, Zoetewey D. (2020) Structural Insight into the Mechanism of N-Linked Glycosylation by Oligosaccharyltransferase. *Biomolecules.* 10(4):624. Doi: 10.3390/biom10040624
81. Munkley J, Mills IG, Elliott DJ. (2016). The Role Of Glycans In The Development And Progression Of Prostate Cancer. *Nat Rev Urol.* (6):324-33. Doi: 10.1038/nrurol.2016.65. PMID: 27091662.

82. Nagashima Y, von Schaeuwen A, Koiwa H. (2018) Function of N-glycosylation in plants. *Plant Sci.*274:70-79. Doi: 10.1016/j.plantsci.2018.05.007.PMID: 30080642.
83. National Cancer Institute. (2015). Age and cancer risk. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causesprevention/risk/age>
84. Niang B, Jin L, Chen X, Guo X, Zhang H, Wu Q, Padhiar AA, Xiao M, Fang D, Zhang J. (2015) GalNAc-T4 putatively modulates the estrogen regulatory network through FOXA1 glycosylation in human breast cancer cells. *Mol Cell Biochem.* 411(1-2):393-402. Doi: 10.1007/s11010-015-2601-1. PMID: 26541755.
85. Oliveira Ferrer L, Legler K, Milde-Langosch K. (2017) Role of protein glycosylation in cancer metastasis. *Semin Cancer Biol.*141-152. Doi: 10.1016/j.semcancer.2017.03.002. PMID: 28315783.
86. Organización Mundial de la Salud. (2018). Cáncer. <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/cancer>
87. Pabst M, Altmann F. (2011). Glycan analysis by modern instrumental methods. *Proteomics.*11 (4):631-43. Doi: 10.1002/pmic.201000517. PMID: 21241022.
88. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. (2014) Estrogen receptors alpha (ER $\alpha$ ) and beta (ER $\beta$ ): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids.* Doi: 10.1016/j.steroids.2014.06.012. PMID: 24971815; PMCID: PMC4192010.
89. Peracaula R, Barrabés S, Sarrats A, Rudd PM, de Llorens R. (2018) Altered glycosylation in tumours focused to cancer diagnosis. *Dis Markers.* (4-5):207-18. Doi: 10.1155/2008/797629. PMID: 19126965; PMCID: PMC3827805.
90. Peracaula R, Barrabés S, Sarrats A, Rudd PM, de Llorens R. Altered glycosylation in tumours focused to cancer diagnosis (2008). *Dis Markers.* 25(4-5):207-18. Doi: 10.1155/2008/797629. PMID: 19126965.
91. Peracaula R, Barrabés S, Sarrats A, Rudd PM, de Llorens R. Altered glycosylation in tumours focused to cancer diagnosis (2008). *Dis Markers.* 25(4-5):207-18. Doi: 10.1155/2008/797629. PMID: 19126965; PMCID: PMC3827805.
92. Pérez C, Girós ML, Serrano M, Pérez B, Ecay MJ, Medrano C, Gort L, Pérez B. (2015). Trastornos de la glicosilación. Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares [https://www.rarecommons.org/files/images/imce/CDG/protocolo\\_cdg.pdf](https://www.rarecommons.org/files/images/imce/CDG/protocolo_cdg.pdf).
93. Pérez MC, Goncalves N, Bonfante R. (2013). O-glicosilación incompleta en células cancerígenas y parásitos: Importancia biomédica. *Salus*, 17(2), 58-67. [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1316-71382013000200009&lng=es&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382013000200009&lng=es&tlng=es).
94. Petrarca C, Rughetti A, Rahimi H, D'Agostini F, Turchi V, Apollonj Ghetti C, Scambia G, Frati L, Nuti M. (1996) Human antibodies against the polymorphic epithelial mucin in ovarian cancer patients recognise a novel sequence in the tandem repeat region. *Eur J Cancer.* (12):2155-63. Doi: 10.1016/s0959-8049(96)00254-7. PMID: 9014760.
95. Pinho S, Reis C. (2015) Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cancer* 15, 540–555, Doi: 10.1038/nrc3982.
96. Pinho SS, Carvalho S, Marcos-Pinto R, Magalhães A, Oliveira C, Gu J, Dinis-Ribeiro M, Carneiro F, Seruca R, Reis CA. (2013) Gastric cancer: adding glycosylation to the equation. *Trends Mol Med.* (11):664-76. Doi: 10.1016/j.molmed.2013.07.003. PMID: 23932995.
97. Radziejewska I, Supruniuk K, Nazaruk J, Karna E, Popławska B, Bielawska A, Galicka A. (2018) Rosmarinic acid influences collagen, MMPs, TIMPs, glycosylation and MUC1 in CRL-1739 gastric cancer cell line. *Biomed Pharmacother.*107:397-407. Doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.123. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30099344.
98. Ragusa A, Romano P, Lenucci MS, Civino E, Vergara D, Pitotti E, Neglia C, Distante A, Romano GD, Di Renzo N, Surico G, Piscitelli P, Maffia M. (2021) Differential Glycosylation Levels in Saliva from Patients with Lung or Breast Cancer: A Preliminary Assessment for Early Diagnostic Purposes. *Metabolites.* 11(9):566. Doi: 10.3390/metabo11090566. PMID: 34564382; PMCID: PMC8471868.
99. Rao TD, Fernández-Tejada A, Axelrod A, Rosales N, Yan X, Thapi S, Wang A, Park KJ, Nemięboka B, Xiang J, Lewis JS, Olvera N, Levine DA, Danishefsky SJ, Spriggs DR. (2017) Antibodies Against Specific MUC16 Glycosylation Sites Inhibit Ovarian Cancer Growth. *ACS Chem Biol.* 12(8):2085-2096. Doi: 10.1021/acscchembio.7b00305. PMID: 28617578; PMCID: PMC5603915.

100. Roy PS, Saikia BJ. (2016) Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer*. 53(3):441-442. Doi: 10.4103/0019-509X.200658. PMID: 28244479.
101. Ruhaak LR, Kim K, Stroble C, Taylor SL, Hong Q, Miyamoto S, Lebrilla CB, Leiserowitz G. (2016) Protein-Specific Differential Glycosylation of Immunoglobulins in Serum of Ovarian Cancer Patients. *J Proteome Res*. 15(3):1002-10. Doi: 10.1021/acs.jproteome.5b01071. PMID: 26813784; PMCID: PMC5637400.
102. Sakaue T, Koga H, Iwamoto H, Nakamura T, Ikezono Y, Abe M, Wada F, Masuda A, Tanaka T, Fukahori M, Ushijima T, Mihara Y, Naitou Y, Okabe Y, Kakuma T, Ohta K, Nakamura KI, Torimura T. (2019) Glycosylation of ascites-derived exosomal CD133: a potential prognostic biomarker in patients with advanced pancreatic cancer. *Med Mol Morphol*. 52(4):198-208. Doi: 10.1007/s00795-019-00218-5. PMID: 30805710.
103. Schjoldager KT, Narimatsu Y, Joshi HJ, Clausen H. (2020) Global view of human protein glycosylation pathways and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 21(7):729-749. Doi: 10.1038/s41580-020-00294-x. PMID: 33087899.
104. Sell S. (1990) Cancer-associated carbohydrates identified by monoclonal antibodies. *Hum Pathol*. 10(10):1003-19. Doi: 10.1016/0046-8177(90)90250-9. PMID: 2210723.
105. Shen L, Dong X, Yu M, Luo Z, Wu S. (2017)  $\beta$ 3GnT8 Promotes Gastric Cancer Invasion by Regulating the Glycosylation of CD147. *J Cancer*. 8(2):314-322. Doi: 10.7150/jca.16526. PMID: 28243336; PMCID: PMC5327381.
106. Sheta R, Bachvarova M, Macdonald E, Gobeil S, Vanderhyden B, Bachvarov D. (2019) The polypeptide GALNT6 Displays Redundant Functions upon Suppression of its Closest Homolog GALNT3 in Mediating Aberrant O-Glycosylation, Associated with Ovarian Cancer Progression. *Int J Mol Sci*. 20(9):2264. Doi: 10.3390/ijms20092264. PMID: 31071912; PMCID: PMC6539655.
107. Singh C, Shyanti RK, Singh V, Kale RK, Mishra JPN, Singh RP. (2018) Integrin expression and glycosylation patterns regulate cell-matrix adhesion and alter with breast cancer progression. *Biochem Biophys Res Commun*. 499(2):374-380. Doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.169. PMID: 29577899.
108. Singhal A, Hakomori S. (1990) Molecular changes in carbohydrate antigens associated with cancer. *Bioessays*. 12(1):223-30. Doi: 10.1002/bies.950120506. PMID: 1695095.
109. Sobiepanek A, Paone A, Cutruzzolà F, Kobiela T. (2021) Biophysical characterization of melanoma cell phenotype markers during metastatic progression. *Eur Biophys J*. 50(3-4):523-542. Doi: 10.1007/s00249-021-01514-8. PMID: 33730175; PMCID: PMC8190004.
110. Sobiepanek A, Paone A, Cutruzzolà F, Kobiela T. Biophysical characterization of melanoma cell phenotype markers during metastatic progression (2021). *Eur Biophys J*. 50(3-4):523-542. Doi: 10.1007/s00249-021-01514-8. PMID: 33730175; PMCID: PMC8190004.
111. Song Z, Mao J, Barrero RA, Wang P, Zhang F, Wang T. (2020) Development of a CD63 Aptamer for Efficient Cancer Immunochemistry and Immunoaffinity-Based Exosome Isolation. *Molecules*. 25(23):5585. Doi: 10.3390/molecules25235585. PMID: 33261145; PMCID: PMC7730289.
112. Sun X, He Z, Guo L, Wang C, Lin C, Ye L, Wang X, Li Y, Yang M, Liu S, Hua X, Wen W, Lin C, Long Z, Zhang W, Li H, Jian Y, Zhu Z, Wu X, Lin H. (2021) ALG3 contributes to stemness and radioresistance through regulating glycosylation of TGF- $\beta$  receptor II in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 40(1):149. Doi: 10.1186/s13046-021-01932-8. Erratum in: *J Exp Clin Cancer Res*. 41(1):117. PMID: 33931075; PMCID: PMC8086123.
113. Tang L, Chen X, Zhang X, Guo Y, Su J, Zhang J, Peng C, and Chen X. (2019) N-Glycosylation in progression of skin cancer. *Med Oncol*. 36(6):50. Doi: 10.1007/s12032-019-1270-4. PMID: 31037368.
114. Terao N, Takamatsu S, Minehira T, Sobajima T, Nakayama K, Kamada Y, Miyoshi E. (2015) Fucosylation is a common glycosylation type in pancreatic cancer stem cell-like phenotypes. *World J Gastroenterol*. 21(13):3876-87. Doi: 10.3748/wjg.v21.i13.3876. PMID: 25852272; PMCID: PMC4385534.
115. Terävä J, Verhassel A, Botti O, Islam MK, Leivo J, Wittfooth S, Härkönen P, Pettersson K, Gidwani K. (2021) Primary breast cancer biomarkers based on glycosylation and extracellular vesicles detected from human serum. *Cancer Rep (Hoboken)*. Doi: 10.1002/cnr2.1540. PMID: 34423573.
116. Tominaga N, Hagiwara K, Kosaka N, Honma K, Nakagama H, Ochiya T. (2014) RPN2-mediated glycosylation of tetraspanin CD63 regulates breast cancer cell malignancy. *Mol Cancer*. 13:134. Doi: 10.1186/1476-4598-13-134. PMID: 24884960; PMCID: PMC4070641.

117. Vandamme V, Cazlaris H, Le Marer N, Laudet V, Lagrou C, Verbert A, Delannoy P. (1992) Comparison of sialyl- and alpha-1,3-galactosyltransferase activity in NIH3T3 cells transformed with ras oncogene: increased beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase. *Biochimie*. 74(1):89-99. Doi: 10.1016/0300-9084(92)90188-k. PMID: 1576213.
118. Wang JJ, Lei KF, Han F. (2018) Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. (12):3855-3864. Doi: 10.26355/eurrev\_201806\_15270. PMID: 29949179.
119. Wang M, Zhu J, Lubman DM, Gao C. Aberrant glycosylation and cancer biomarker discovery: a promising and thorny journey(2019) . *Clin Chem Lab Med*. 57(4):407-416. Doi: 10.1515/cclm-2018-0379. PMID: 30138110
120. Wang ZQ, Bachvarova M, Morin C, Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Bachvarov D. (2014) Role of the polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 in ovarian cancer progression: possible implications in abnormal mucin O-glycosylation. *Oncotarget*. 5(2):544-60. Doi: 10.18632/oncotarget.1652. PMID: 24504219; PMCID: PMC3964228.
121. Wieczorek M, Braicu EI, Oliveira-Ferrer L, Sehouli J, Blanchard V. (2020) Immunoglobulin G Subclass-Specific Glycosylation Changes in Primary Epithelial Ovarian Cancer. *Front Immunol*. 15(11):654. Doi: 10.3389/fimmu.2020.00654. PMID: 32477323; PMCID: PMC7242562.
122. Wolfe AL, Zhou Q, Toska E, Galeas J, Ku AA, Koche RP, Bandyopadhyay S, Scaltriti M, Lebrilla CB, McCormick F, Kim SE. (2021) UDP-glucose pyrophosphorylase 2, a regulator of glycogen synthesis and glycosylation, is critical for pancreatic cancer growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 118(31):e2103592118. Doi: 10.1073/pnas.2103592118. PMID: 34330832; PMCID: PMC8346792.
123. Wu C, Guo X, Wang W, Wang Y, Shan Y, Zhang B, Song W, Ma S, Ge J, Deng H, Zhu M. N-Acetylgalactosaminyltransferase-14 as a potential biomarker for breast cancer by immunohistochemistry (2010). *BMC Cancer*. 10:123. Doi: 10.1186/1471-2407-10-123. PMID: 20356418; PMCID: PMC2873381.
124. Wu J, Chen S, Liu H, Zhang Z, Ni Z, Chen J, Yang Z, Nie Y, Fan D (2018). Tunicamycin specifically aggravates ER stress and overcomes chemoresistance in multidrug-resistant gastric cancer cells by inhibiting N-glycosylation. *J Exp Clin Cancer Res*. 37(1):272. Doi: 10.1186/s13046-018-0935-8.
125. Wu J, Qin H, Li T, Cheng K, Dong J, Tian M, Chai N, Guo H, Li J, You X, Dong M, Ye M, Nie Y, Zou H, Fan D. (2016) Characterization of site-specific glycosylation of secreted proteins associated with multi-drug resistance of gastric cancer. *Oncotarget*. 7(18):25315-27. Doi: 10.18632/oncotarget.8287. PMID: 27015365; PMCID: PMC5041906.
126. Xu HL, Zhao X, Zhang KM, Tang W, and Kokudo N. (2014) Inhibition of KL-6/MUC1 glycosylation limits aggressive progression of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 20(34):12171-81. Doi: 10.3748/wjg.v20.i34.12171. PMID: 25232251; PMCID: PMC4161802.
127. Yamanoi K, Nakayama J. (2018) Reduced  $\alpha$ GlcNAc glycosylation on gastric gland mucin is a biomarker of malignant potential for gastric cancer, Barrett's adenocarcinoma, and pancreatic cancer. *Histochem Cell Biol*. 6):569-575. Doi: 10.1007/s00418-018-1667-8. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29658052.
128. Yamanoi K, Nakayama J. (2018) Reduced  $\alpha$ GlcNAc glycosylation on gastric gland mucin is a biomarker of malignant potential for gastric cancer, Barrett's adenocarcinoma, and pancreatic cancer. *Histochem Cell Biol*. 149(6):569-575. Doi: 10.1007/s00418-018-1667-8. PMID: 29658052.
129. Yuki A, Fujii C, Yamanoi K, Matoba H, Harumiya S, Kawakubo M, Nakayama J.(2022) Glycosylation of MUC6 by  $\alpha$ 1,4-linked N-acetylglucosamine enhances suppression of pancreatic cancer malignancy. *Cancer Sci*. 113(2):576-586. Doi: 10.1111/cas.15209. PMID: 34808019; PMCID: PMC8819301.
130. Zhang D, Liu X, Gao J, Sun Y, Liu T, Yan Q, Yang X. (2017) The role of epithelial cell adhesion molecule N-glycosylation on apoptosis in breast cancer cells. *Tumour Biol*. 39(3):1010428317695973. Doi: 10.1177/1010428317695973. PMID: 28349835.