

VLOGA FUKOZIL- IN SIALILTRANSFERAZ PRI RAKAVIH BOLENIH IN PROCESU METASTAZIRANJA

THE ROLE OF FUCOSYL- AND SIALYLTRANSFERASES IN CANCER AND METASTASIS

AVTORJI / AUTHORS:

asist. Tilen Čuš, mag. farm.

izr. prof. dr. Nina Kočevr Glavač, mag. farm.

izr. prof. dr. Janez Mravljak, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tilen.cus@ffa.uni-lj.si



POVZETEK

Rakave bolezni so eden izmed vodilnih vzrokov umrljivosti v razvitem svetu, pri čemer je 90 % smrti bolnikov z rakom povezanih z metastaziranjem. Gre za zapleten proces, ki vključuje številne biokemične spremembe, med katerimi so pogoste tudi spremembe v celični glikozilaciji, zlasti sializaciji ter fukozilaciji. Ključno vlogo pri tem igrata encimi sialil- in fukoziltransferaze, ki katalizirajo vezavo sialične kisline in fukoze na ustrezne substrate. Spremembe v njihovem izražanju opazimo pri številnih rakih, kjer lahko pripeljejo do sprememb v adheziji celic, proliferaciji, gibljivosti, ožiljenosti tumorja in izogibanju rakavih celic pred imunskim sistemom, kar lahko pomembno ojača metastatski potencial rakavih celic. Hkrati je povišana aktivnost sialil- in fukoziltransferaz povezana s številnimi rakavimi boleznimi, kot so rak dojk, debelega črevesja in pankreasa. Razumevanje njihove vloge v fizioloških in patofizioloških stanjih tako ponuja nove možnosti v zdravljenju in diagnostiki.

KLJUČNE BESEDE:

fukoziltransferaze, glikozilacija, metastaziranje, rak, sialiltransferaze

ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of mortality in the developed world, with 90% of cancer-related deaths being associated with metastasis. This is a complex process involving numerous biochemical changes, including alterations in cellular glycosylation – particularly sialylation and fucosylation. In this process, sialyl- and fucosyltransferases are central enzymes that catalyze the attachment of sialic acid and fucose to their corresponding substrates. Changes in their expression can be observed in various cancers, where they may lead to alterations in cell adhesion, proliferation, motility, tumor angiogenesis, and immune system evasion, significantly enhancing the metastatic potential of cancer cells. Additionally, their increased activity is linked to various types of cancer, such as breast, colon, and pancreatic cancers. Understanding their role in both physiological and pathological conditions offers new possibilities for innovative approaches in cancer treatment and diagnosis.

KEY WORDS:

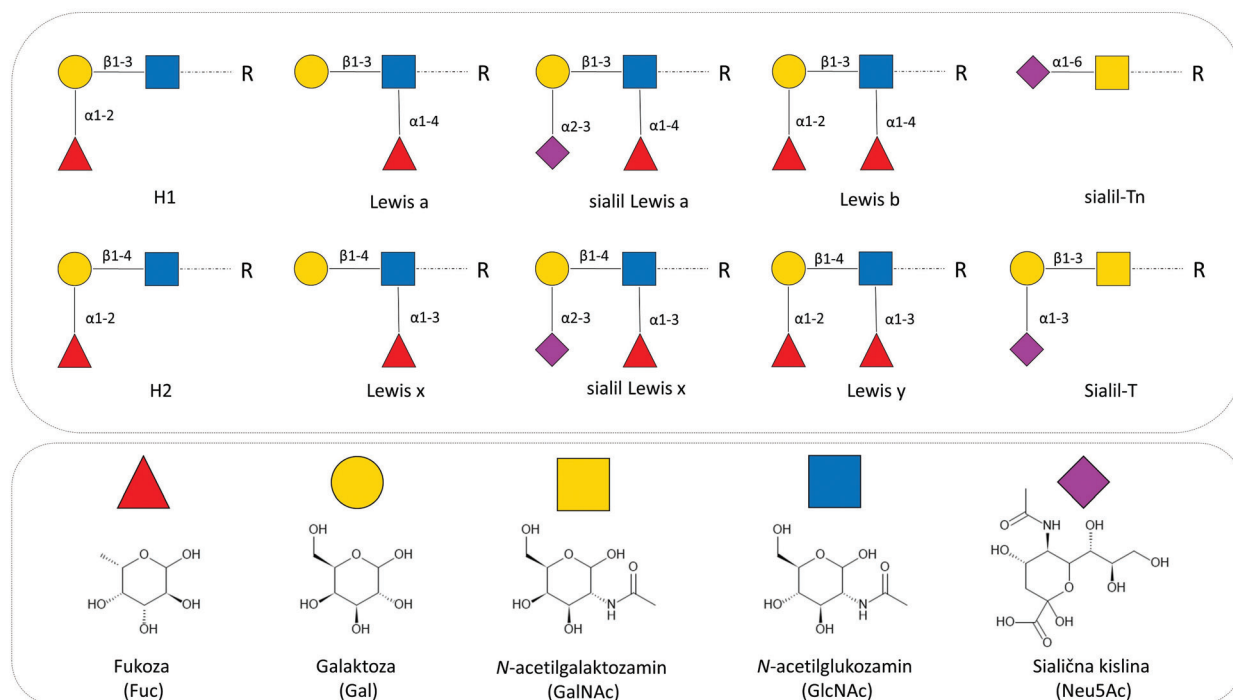
cancer, fucosyltransferases, glycosylation, metastasis, sialyltransferases

1 UVOD

Po ocenah Svetovne zdravstvene organizacije je leta 2020 zaradi rakavih obolenj umrlo 10 milijonov ljudi, kar uvršča rakava obolenja med vodilne vzroke smrtnosti po svetu, delež smrti zaradi njih pa bo v prihodnosti le še naraščal (1). Preživetje bolnikov z rakom je odvisno od številnih dejavnikov. Eden izmed ključnih je metastaziranje, ki je povezano z 90 % smrti pri bolnikih z rakavimi obolenji (2). Metastaziranje je zapleten večfazni proces, pri katerem se rakave celice odcepijo od primarnega tumorja, potujejo po telesu in tvorijo sekundarne zasevke (3). Zanj so potrebne številne biokemične spremembe, ki se odražajo kot spremembe v celični proliferaciji, adheziji, gibljivosti, ožiljenosti tumorja in interakcijah tumorskih celic z imunskim sistemom (3). Ena izmed sprememb, ki spremlja našete procese, je patološka glikozilacija, ki lahko vpliva na številne lastnosti rakavih celic hkrati, in je kot taka zanimiva tarča za razvoj novih terapevtskih pristopov za obvladovanje metastaziranja in rakavih obolenj (4).

2 GLIKOZILACIJA

Glikozilacija je kompleksen encimski posttranslacijski proces, pri katerem pride do dodajanja monosaharidov na druge saharide, proteine ali lipide. V procesu nastanejo glikokonjugati, ki jih delimo glede na aglikonski del (gliko-proteine, proteoglikane in glikosfingolipide), strukturo glikana (razvejani in nerazvejani) ter vrsto vezi (5). Glede na vrsto vezi med aglikonom in glikanom ločimo N-glikane, kjer sta molekuli povezani z dušikom, O-glikane, kjer sta povezani s kisikom, fosfoglikane, kjer povezavo tvori fosfatna skupina, in C-glikane, kjer sta molekuli povezani z ogljikom. Vezi med saharidnimi enotami so zelo raznolike in se ločijo glede na konfiguracijo v anomernem centru (α -in β -konfiguracija) in glede na mesto funkcionalne skupine, ki sodeluje v tvorbi vezi (6). V nasprotju s proteini in DNA struktura glikanov ni odvisna od zaporedja baz v genetskem zapisu, temveč na njo vplivata predvsem izražanje encimov iz skupine glikoziltransferaz in prisotnost ustreznih substratov (7).



Slika 1: Zgradba nekaterih fukoziliranih in sialiranih antigenov; R – molekula proteina ali lipida (povzeto po (13)).

Figure 1: Structure of some fucosylated and sialylated antigens; R – protein or lipid moiety (adapted by (13)).

Glikozilacija ima pomembno vlogo v številnih fizioloških procesih, kot so pravilno delovanje proteinov, medcelično signaliziranje, celična adhezija in proliferacija ter interakcije celic z imunskim sistemom (8). Tako ni presenetljivo, da lahko spremembe v glikozilaciji pripomorejo k nastanku številnih patoloških stanj, med drugim tudi k rakavim obolenjem (6). Pri tem so še posebej zanimive spremembe v celični sializaciji in fukozilaciji (9).

3 FUKOZILTRANSFERAZE

Fukoziltransferaze so encimi, ki katalizirajo pripenjanje fukoze na akceptorske substrate. Poznamo 13 fukoziltransferaz, ki jih glede na vrsto akceptorske molekule in nastale vezi razdelimo v štiri podskupine, kar prikazuje preglednica 1 (10). So pretežno transmembranski proteini, sestavljeni iz kratke N-končne domene, transmembranske domene in katalitične C-domene (11). Večinoma

se nahajajo v Golgijevem aparatu (GA), kjer njihova katalitična domena sega v lumen GA, N-končni del pa v citoplazmo. Izjema sta fukoziltransferazi POFUT1 in POFUT2, ki se prosto plavajoči nahajata v endoplazemskem retikulumu (12).

Fukoziltransferaze so pomembne za nastanek strukturno podobnih končno fukoziliranih Lewisovih antigenov, sestavljenih iz N-acetilgalaktozamina, galaktoze in fukoze (13). Skupaj tvorijo naslednje antigene: H1, H2, Lewis^a (Le^a), Lewis^b (Le^b), Lewis^x (Le^x) in Lewis^y (Le^y), kar prikazuje slika 1 (14).

Lewisovi antigeni sodelujejo pri številnih fizioloških procesih, kot so organogeneza med razvojem zarodka, interakcije z imunskim sistemom in pravilno zvitje ter delovanje proteinov (15). Primer fukoziltransferaz, ki pripenjajo fukoze neposredno na aglikonske substrate, sta POFUT1 in POFUT2, ki s fukozilacijo skrbita za pravilno delovanje številnih proteinov, kot so proteini NOTCH, ki igrajo pomembno vlogo v celični diferenciaciji, in proteini z motivom trombospondina tipa I, ki delujejo antiangiogeno (16, 17). Glede na širok spekter funkcij in tesno sodelovanje z imunskim sistemom ni presenetljivo, da so fuko-

Preglednica 1: Razdelitev fukoziltransferaz (FUT). CAZy – encimi aktivni na ogljikovih hidratih, GT – glikoziltransferaza, GDP – gvanozindifosfat (11).

Table 1: Fucosyltransferase subgroups (FUT). CAZy – Carbohydrate-Active Enzymes, GT – glycosyltransferase, GDP – guanosine diphosphate (11).

Skupina	Encim	CAZy družina	Donorski substrat	Vrsta vezi
α1,2 FUT	FUT1	GT11	GDP-Fukoza	α1,2
	FUT2			
α1,3 in α1,4 FUT	FUT3	GT10		α1,3 in α1,4
	FUT4			α1,3
	FUT5			
	FUT6			
	FUT7			
	FUT9			
	FUT10			
	FUT11			
α1,6 FUT	FUT8	GT23		α1,6
O-FUT	POFUT1	GT65		α1,0
	POFUT2	GT68		

ziltransferaze pridobile pozornost tudi zaradi svoje vloge pri rakavih obolenjih, kjer bi lahko predstavljale novo tarčo za razvoj zdravil (18).

4 SIALILTRANSFERAZE

Sialiltransferaze so encimi, ki katalizirajo prenos sialične kisline na končno akceptorsko skupino glikoproteina ali

glikolipida. Poznamo 20 sialiltransferaz, ki jih glede na regioselektivnost akceptorskega substrata in vrsto tvorjene vezi razdelimo v štiri skupine, kar prikazuje preglednica 2 (19). So transmembranski proteini v GA, sestavljeni iz N-končne domene, usmerjene v citoplazmo, transmembranske regije in katalitične C-končne domene, ki sega v lumen GA (19).

Sialiltransferaze sodelujejo v številnih bioloških procesih. Vezava sialične kisline je pomembna za pravilno delovanje proteinov, hkrati pa zagotavlja negativen naboj na površini celic in tako vpliva na njihove adhezijske lastnosti (20).

Preglednica 2: Razdelitev sialiltransferaz (ST3GAL); CAZy – encimi aktivni na ogljikovih hidratih, GT – glikoziltransferaza, CMP – citidinmonofosfat (11).

Table 2: Sialyltransferase subgroups (ST3GAL); CAZy – Carbohydrate-Active Enzymes, GT – glycosyltransferase, CMP – cytidine monophosphate (11).

Skupina	Encim	CAZy družina	Donorski substrat	Akceptorski substrat
ST3GAL	ST3GAL1	GT29	CMP-sialična kislina	hidroksilna skupina na 3. mestu galaktoze N-, O-povezanih glikanov in glikolipidov
	ST3GAL2			
	ST3GAL3			
	ST3GAL4			
	ST3GAL5			
	ST3GAL6			
ST6GAL	ST6GAL1			hidroksilna skupina na 6. mestu galaktoze N-glikanov
	ST6GAL2			
STG6ALNAC	STGALNAC1			hidroksilna skupina na 6. mestu N-acetilgalaktozamina O-glikanov in glikolipidov
	STGALNAC2			
	STGALNAC3			
	STGALNAC4			
	STGALNAC5			
	STGALNAC6			
ST8SIA	ST8SIA1			hidroksilna skupina na 8. mestu sialične kisline N- in O-glikanov ter glikolipidov
	ST8SIA2			
	ST8SIA3			
	ST8SIA4			
	ST8SIA5			
	ST8SIA6			



Prav tako je pomembna pri tvorbi sializiranih antigenov, kot so polimeri sialične kisline in sialirani Lewisovi antigeni, preko katerih celice komunicirajo z imunskim sistemom. Sialiltransferaze sodelujejo tudi pri normalnem delovanju živčevja. Njihova zmanjšana aktivnost ali pomanjkanje se lahko izrazi kot epilepsija, vedenjske, intelektualne ali motorične motnje (21). Zaradi vpliva na imunski sistem, pravilno delovanje proteinov in adhezijo celic imajo sialiltransferaze pomembno vlogo tudi pri patogenezi rakavih bolezni in so kot takšne zanimiva tarča za razvoj novih zdravil (22).

5 FUKOZIL- IN SIALILTRANSFERAZE TER RAK

Povečano izražanje sialil- in fukoziltransferaz ali z njimi povezanih antigenov je povezano s slabo prognozo številnih rakavih bolezni (6). Na primer, povečano izražanje fukoziltransferaze FUT8 je povezano s slabo prognozo bolezni pri raku črevesa in danke ter nedrobnoceličnem raku pljuč (13). Z rakom dojke in njegovim metastaziranjem je povezano izražanje številnih sialiranih antigenov in sialiltransferaz (23, 24). Sialil- in fukoziltransferaze so v patogenezo rakavih bolezni vključene na številne načine, ki se skupaj kažejo kot ojačana angiogeneza in proliferacija, odpornost na celično smrt, spremenjena celična adhezija in gibljivost, epiteljsko-mezenhimska transdiferenciacija in izogibanje rakavih celic imunskemu sistemu (13).

5.1 ANGIOGENEZA

Tumorji so zaradi spremenjenega celičnega metabolizma izjemno energijsko potratni, posledično je za njihovo oskrbo nujno potreben nastanek novih žil. Gonilo angiogeneze je znotrajtumorja hipoksija, ki stabilizira s hipoksijo induciran dejavnik 1 alfa, ki se nato veže na ustrezne promotorske regije in vzpodbudi nastanek žilnega ravnega dejavnika (25). Pomembno vlogo ima tudi sialiltransferaza ST3GAL1, ki sializira vazorin, kar zmanjša njegovo afiniteto do transformirajočega ravnega dejavnika β (TGF β). Posledično je na voljo več prostega TGF β , ki ojača vaskularizacijo tumorja. Izbitje gena za ST3GAL1 zmanjša rast in ožiljenost tumorja iz celic celične linije raka dojke MCF7 v mišjih ksenograftih. Prav tako lahko ST3GAL1 sializira angiogenin, ki se nato bolje prilega TGF β , kar ojača vaskularizacijo tumorja (26).

5.2 ODPORNOST NA CELIČNO SMRT IN PROLIFERACIJA

Za rast tumorja in njegovo preživetje so nujne spremembe, ki stimulirajo celično proliferacijo in zaščitijo celice pred smrtjo. Povišano izražanje fukoziltransferaz in z njimi povezanih antigenov močno korelira s povišano proliferativno kapaciteto rakavih celic (13). Yan in sod. so opazili, da transfekcija ovarijskih celic z genom *Fut1* povzroči visoko stopnjo izražanja fukoziliranih epitopov na površini celic in bolj invaziven fenotip rakavih celic. Uporaba anti-Le^y protiteles pa zmanjša celično proliferacijo in invazivnost (27, 28). Podobno so opazili tudi pri indukciji izražanja fukoziltransferaze FUT7 v celicah karcinoma pljuč A549, kjer je njeno povišano izražanje vodilo v ojačano celično proliferacijo (29). Hipersializacija receptorjev 1 za dejavnik tumorske nekroze (TNFR1) zniža njihovo afiniteto za dejavnik tumorske nekroze α (TNF α), s čimer prepreči tvorbo interakcij med TNF α in TNFR1 ter kasnejšo internalizacijo receptorja in aktivacijo apoptoze (30). Hkrati lahko ST6GAL1 sializira receptor za epidermalni rastni dejavnik, kar ojača njegovo delovanje in vzpodbudi celično rast, izbitje gena za ST6GAL1 pa zmanjša invazivost tumorja, kot je bilo pokazano na celicah raka jajčnikov (24).

5.3 ADHEZIJSKI PROCESI IN GIBLJIVOST

Spremenjene celične adhezijske lastnosti in gibljivost so pomemben dejavnik, ki omogoča rakavim celicam, da preidejo iz mikrokolaja tumorja in se razširijo po drugih tkivih (23). Hipersializacija poveča negativen naboj na površini celic, s čimer se povišajo odbojne sile med posameznimi celicami, kar olajša odcepitev rakavih celic iz tumorja (20). V celicah raka dojke hipersializacija integrinov $\beta 1$ zmanjša celično adhezijo na zunajcelično ogrodje, sializacija integrinov $\beta 1$ v celicah raka kolona pa ojača adhezijo celic do kolagena in s tem poveča celično migracijo (31). Odstranitev sialične kisline z nevraminidazami po drugi strani zmanjša metastatski potencial celic (32). Pomembno vlogo pri celični migraciji igrajo tudi sialirani Lewisovi antigeni, ki tvorijo močne interakcije z E-selektini na površini endoteljskih celic žil. Sialirani Lewisovi antigeni tako omogočijo kotaljenje tumorskih celic vzdolž endotelija in njihovo kasnejšo ekstravazacijo ter metastaziranje (33). Vloga fukoziltransferaz pri spremenjeni celični adheziji je manj jasna (34). *Liu in sod.* so pokazali, da FUT4 preko fukozilacije celične adhezijske molekule L1 zmanjša medcelično adhezijo, s čimer je povezana višja invazivnost melanoma (35).

5.4 EPITELIJSKO MEZENHIMSKA TRANSDIFERENCIACIJA

Gre za proces, kjer iz epitelijih celic nastanejo celice mezenhimskega tipa. Nastale celice imajo spremenjene adhezijske lastnosti in so bistveno bolj gibljive, zaradi česar se predvideva, da igrajo pomembno vlogo v metastaziranju (23). Za njihov nastanek so nujne spremembe v izražanju transkripcijskih dejavnikov in medceličnemu komuniciranju, v kar so vpletene tudi spremembe v glikozilaciji (36). Sakuma *in sod.* so pokazali, da povišano izražanje ST6GAL in ST3GAL lahko preko povišanja sializacije TGFβ pospeši epitelijsko-mezenhimsko transdiferenciacijo (37). Podobno je moč opaziti tudi pri nekaterih fukoziltransferazah, kjer je povišano izražanje FUT4 v celicah celičnih linij A549, H1299 in H358 povezano s povišano tkivno invazivnostjo ter indukcijo epitelijsko-mezenhimske transdiferenciacije, uporaba inhibitorjev FUT4 pa povrne mezenhimski fenotip celic nazaj v epitelnega (38).

5.5 IZOGIBANJE IMUNSKEMU SISTEMU

Da lahko rakave celice preživijo, se morajo izogniti imunskemu sistemu (6). Ogljikovi hidrati na celični površini so eni izmed prvih in ključnih antigenov, ki sodelujejo v imunskem odzivu (39). Pomembno vlogo pri prepoznavanju rakavih celic igrajo dendritične celice, ki so sposobne prepoznavanja tumorskih antigenov ter njihove predstavitve T-celicam, ki jih lahko nato uničijo. Ključno vlogo pri specifičnem prepoznavanju Lewisovih antigenov rakavih celic ima površinska molekula CD209 na dendritičnih celicah, aktivacija katere privede do izražanja interleukinov IL-10 in IL-27 ter posledične imunosupresije (39). Pomembno vlogo pri imunosupresiji igra tudi FUT8, ki je odgovorna za fukozilacijo receptorjev PD-1. Preprečevanje njihove fukozilacije pa izboljša imunski odziv (40).

Eden izmed prvih dokazov, da lahko sializacija pomembno vpliva na imunski sistem, prihaja iz študij na miših s fibrosarkomom, kjer so pokazali, da so visoko sialirane rakave celice manj imunogene kot nizko sialirane (41). Predvidevajo, da imajo pomembno vlogo pri tem sialično kislino vezoči imunoglobulini lektinskega tipa (Siglec), ki se nahajajo na celicah imunskega sistema in sodelujejo pri njegovem uravnavanju. Študije so pokazale, da so interakcije med tumorskimi sialoglikani in Siglec povezane z imunosupresijo, spremembo fenotipa makrofagov in negativno regulacijo T-limfocitov (42). Tako so Siglec-5, -7, -9, -10 in -15 povezani z imunosupresijo T-limfocitnega odgovora,

Siglec-7 in -9 pa z imunosupresijo makrofagov in celic naravnih ubijalk. Pri tem ima pomembno vlogo ST3GAL1, ki tvori ligande za Siglec-7, in ST3GAL4, ki tvori ligande za Siglec-9, povišano izražanje obeh encimov pa je močno povezano s slabšim preživetjem bolnikov z rakom trebušne slinavke (43, 44).

6 SKLEP

Večina smrti med bolniki z rakom je posledica procesa metastaziranja. Zanj je značilno, da rakave celice pridobijo lastnosti, ki jim omogočijo, da se odcepijo iz primarnega tumorja, potujejo po telesu in nato prodrejo v novo tkivo, kjer tvorijo sekundarne zasevke. Da metastaziranje lahko poteče, mora v rakavih celicah priti do številnih biokemičnih sprememb. Pogoste med njimi so spremembe v celični glikozilaciji, še posebej fukozilaciji in sializaciji. Sializacija in fukozilacija sta povezani s povišano celično proliferacijo, odpornostjo na celično smrt, spremenjenimi adhezivnimi lastnostmi celic in gibljivostjo, epitelijsko-mezenhimsko transdiferenciacijo ter zaščito pred imunskim sistemom. Sializacija je povezana tudi z ojačano angiogenezo, vendar vloga fukozilacije pri tem še ni popolnoma jasna. Glede na višanje števila smrti zaradi rakavih obolenj ter ključno vlogo metastaziranja pri tem procesu bi razvoj dodatnih zdravil, ki bi ciljala metastaziranje, lahko pomembno izboljšal preživetje onkoloških bolnikov. Sialil- in fukoziltransferaze so vpletene v številne patološke procese povezane z metastaziranjem in kot takšne predstavljajo zanimivo tarčo za razvoj novih zdravil.

7 LITERATURA

1. World health organization. Global cancer observatory. 2024.
2. Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*. 2011 Mar 25;331(6024):1559-64.
3. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: The 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nature Reviews Cancer*. 2003 Jun;3(6):453-8.
4. Vajaria BN, Patel PS. Glycosylation: a hallmark of cancer? *Glycoconjugate Journal*. 2017 Apr;34(2):147-156.
5. Fuster MM, Esko JD. The sweet and sour of cancer: Glycans as novel therapeutic targets. *Nature Reviews Cancer*. 2005 Jul;5(7):526-42.

6. Pinho SS, Reis CA. Glycosylation in cancer: Mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Cancer*. 2015 Sep;15(9):540-55.
7. Freeze HH. Genetic defects in the human glycome. *Nature Reviews Genetics*. 2006 Jul;7(7):537-51.
8. Möckl L. The Emerging Role of the Mammalian Glycocalyx in Functional Membrane Organization and Immune System Regulation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020 Apr 15;8:253.
9. Kannagi R, Yin J, Miyazaki K, Izawa M. Current relevance of incomplete synthesis and neo-synthesis for cancer-associated alteration of carbohydrate determinants-Hakomori's concepts revisited. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*. 2008 Mar;1780(3):525-31.
10. Grewal RK, Shaikh AR, Gorle S, Kaur M, Videira PA, Cavallo L, et al. Structural insights in mammalian sialyltransferases and fucosyltransferases: We have come a long way, but it is still a long way down. *Molecules*. 2021 Aug 27;26(17):5203.
11. Ihara H, Ikeda Y, Toma S, Wang X, Suzuki T, Gu J, et al. Crystal structure of mammalian α 1,6-fucosyltransferase, FUT8. *Glycobiology*. 2007 May;17(5):455-66.
12. Hart GW, Akimoto Y. Essentials of Glycobiology. 2nd edition. *Essentials of Glycobiology 2nd edition*. 2009 Jul-Sep;17(7-9):531-41.
13. Blanas A, Sahasrabudhe NM, Rodríguez E, van Kooyk Y, van Vliet SJ. Fucosylated antigens in cancer: An alliance toward tumor progression, metastasis, and resistance to chemotherapy. *Frontiers in Oncology*. 2018 Feb 23;8:39.
14. Lloyd KO. The chemistry and immunochemistry of blood group A, B, H, and Lewis antigens: Past, present and future. *Glycoconjugate Journal*. 2000 Jul-Sep;17(7-9):531-41.
15. Liu S, Liu H, Tang S, Pan Y, Ji K, Ning H, et al. Characterization of stage-specific embryonic antigen-1 expression during early stages of human embryogenesis. *Oncol Rep*. 2004 Dec;12(6):1251-6.
16. Chen CL, Keusch JJ, Klein D, Hess D, Hofsteenge J, Gut H. Structure of human POFUT2: Insights into thrombospondin type 1 repeat fold and O-fucosylation. *EMBO Journal*. 2012 Jul 18;31(14):3183-97.
17. McMillan BJ, Zimmerman B, Egan ED, Lofgren M, Xu X, Hesser A, et al. Structure of human POFUT1, its requirement in ligand-independent oncogenic Notch signaling, and functional effects of Dowling-Degos mutations. *Glycobiology*. 2017 Aug 1;27(8):777-786.
18. Lv Y, Zhang Z, Tian S, Wang W, Li H. Therapeutic potential of fucosyltransferases in cancer and recent development of targeted inhibitors. *Drug Discovery Today*. 2023 Jan;28(1):103394.
19. Harduin-Lepers A, Vallejo-Ruiz V, Krzewinski-Recchi MA, Samyn-Petit B, Julien S, Delannoy P. The human sialyltransferase family. *Biochimie*. 2001 Aug;83(8):727-37.
20. Daly J, Sarkar S, Natoni A, Henderson R, Swan D, Carlsten M, et al. Hypersialylation Protects Multiple Myeloma Cells from NK Cell-Mediated Immunosurveillance and This Can be Overcome By Targeted Desialylation Using a Sialyltransferase Inhibitor. *Blood*. 2019 October;19(10):159-160.
21. Khamirani HJ, Zoghi S, Faghihi F, Dastgheib SA, Hassanipour H, Bagher Tabai SM, et al. Phenotype of ST3GAL3 deficient patients: A case and review of the literature. *Eur J Med Genet*. 2021 Aug;64(8):104250.
22. Al Saoud R, Hamrouni A, Idris A, Mousa WK, Abu Izneid T. Recent advances in the development of sialyltransferase inhibitors to control cancer metastasis: A comprehensive review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2023 Sep;165:115091.
23. Munkley J. Aberrant Sialylation in Cancer: Therapeutic Opportunities. *Cancers*. 2022 Aug 31;14(17):4248.
24. Cheng J, Wang R, Zhong G, Chen X, Cheng Y, Li W, et al. ST6GAL2 downregulation inhibits cell adhesion and invasion and is associated with improved patient survival in breast cancer. *Onco Targets Ther*. 2020 Jan 29;13:903-914.
25. Kubota Y. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy. *Keio Journal of Medicine*. 2012;61(2):47-56.
26. Yeo HL, Fan TC, Lin RJ, Yu JC, Liao GS, Chen ESW, et al. Sialylation of vasorin by ST3Gal1 facilitates TGF- β 1-mediated tumor angiogenesis and progression. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1996-2007.
27. Yan LM, Lin B, Zhu LC, Hao YY, Qi Y, Wang CZ, et al. Enhancement of the adhesive and spreading potentials of ovarian carcinoma RMG-1 cells due to increased expression of integrin α 5 β 1 with the Lewis Y-structure on transfection of the α 1,2-fucosyltransferase gene. *Biochimie*. 2010 Jul;92(7):852-7.
28. Li F fei, Lin B, Hao Y ying, Liu J juan, Zhang F, Zhang S lan. Inhibitory effect of anti-Lewis y antibody on α 1,2-fucosyltransferase gene transfected human ovarian cancer cells in vitro. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2008 Mar;24(3):267-9.
29. Liang J xiao, Gao W, Cai L. Fucosyltransferase VII promotes proliferation via the EGFR/AKT/mTOR pathway in A549 cells. *Onco Targets Ther*. 2017 Aug 7;10:3971-3978.
30. Holdbrooks AT, Britain CM, Bellis SL. ST6Gal-I sialyltransferase promotes tumor necrosis factor (TNF)-mediated cancer cell survival via sialylation of the TNF receptor 1 (TNFR1) death receptor. *Journal of Biological Chemistry*. 2018 Feb 2;293(5):1610-1622.
31. Yuan Y, Wu L, Shen S, Wu S, Burdick MM. Effect of α 2,6 sialylation on integrin-mediated adhesion of breast cancer cells to fibronectin and collagen IV. *Life Sci*. 2016 Mar 15;149:138-45.
32. Uemura T, Shiozaki K, Yamaguchi K, Miyazaki S, Satomi S, Kato K, et al. Contribution of sialidase NEU1 to suppression of metastasis of human colon cancer cells through desialylation of integrin β 4. *Oncogene*. 2009 Mar 5;28(9):1218-29.
33. Läubli H, Borsig L. Selectins promote tumor metastasis. *Seminars in Cancer Biology*. 2010 Jun;20(3):169-77.
34. Li J, Hsu HC, Mountz JD, Allen JG. Unmasking Fucosylation: from Cell Adhesion to Immune System Regulation and Diseases. *Cell Chemical Biology*. 2018 May 17;25(5):499-512.
35. Liu Q, Adhikari E, Lester DK, Fang B, Johnson JO, Tian Y, et al. Androgen drives melanoma invasiveness and metastatic spread by inducing tumorigenic fucosylation. *Nat Commun*. 2024 Feb 7;15(1):1148.
36. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2014 Mar;15(3):178-96.
37. Sakuma K, Aoki M, Kannagi R. Transcription factors c-Myc and CDX2 mediate E-selectin ligand expression in colon cancer cells undergoing EGF/bFGF-induced epithelial-mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 15;109(20):7776-81.
38. Tian L, Shen D, Li X, Shan X, Wang X, Yan Q, et al. Ginsenoside Rg3 inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) and invasion of lung cancer by down-regulating FUT4. *Oncotarget*. 2016 Jan 12;7(2):1619-32.
39. Rodríguez E, Schettters STT, Van Kooyk Y. The tumour glyco-code as a novel immune checkpoint for immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2018 Mar;18(3):204-211.
40. Okada M, Chikuma S, Kondo T, Hibino S, Machiyama H, Yokosuka T, et al. Blockage of Core Fucosylation Reduces Cell-

- Surface Expression of PD-1 and Promotes Anti-tumor Immune Responses of T Cells. *Cell Rep.* 2017 Aug 1;20(5):1017-1028.
41. Cohen M, Elkabets M, Perlmutter M, Porgador A, Voronov E, Apte RN, et al. Sialylation of 3-Methylcholanthrene-Induced Fibrosarcoma Determines Antitumor Immune Responses during Immunoediting. *The Journal of Immunology.* 2010 Nov 15;185(10):5869-78.
 42. MacAuley MS, Crocker PR, Paulson JC. Siglec-mediated regulation of immune cell function in disease. *Nature Reviews Immunology.* 2014 Oct;14(10):653-66.
 43. Rodriguez E, Boelaars K, Brown K, Eveline Li RJ, Kruijssen L, Bruijns SCM, et al. Sialic acids in pancreatic cancer cells drive tumour-associated macrophage differentiation via the Siglec receptors Siglec-7 and Siglec-9. *Nat Commun.* 2021 Feb 24;12(1):1270.
 44. Ikehara Y, Ikehara SK, Paulson JC. Negative regulation of T cell receptor signaling by Siglec-7 (p70/ALRM) and Siglec-9. *Journal of Biological Chemistry.* 2004 Oct 8;279(41):43117-25.

