糖组学在乳腺癌中的研究进展

刘夏薇, 安然, 于汉杰, 舒健, 秦鑫敏, 李铮*

西北大学生命科学学院功能糖组学实验室, 西安 710069

* 联系人, E-mail: zhengli@nwu.edu.cn

收稿日期: 2016-03-02; 接受日期: 2016-03-21; 网络版发表日期: 2016-05-31

国家自然科学基金(批准号: J1210063)资助

摘要 乳腺癌仍是备受关注的世界性健康问题, 在女性人群中具有较高的发病率和致死率. 蛋白质的糖基化修饰是一种重要的翻译后修饰, 糖基化的改变已被证明与生物学过程密切相关. 异常表达的糖链是肿瘤细胞的主要特征之一, 对肿瘤的发生、发展, 特别是癌细胞的浸润、转移起重要作用. 本文从参与调节肿瘤细胞代谢, 破坏细胞间黏着, 在循环系统中维持肿瘤细胞活性、增强癌细胞与血管内皮细胞黏着及促进血管生成等方面系统阐述了O-连接型N-乙酰葡萄糖胺、唾液酸化的Lewis抗原、黏蛋白型O-聚糖及包含多聚N-乙酰乳糖胺的 β 1-6GlcNAc分支型N-糖链等几种异常表达糖链在肿瘤细胞浸润、转移过程中的作用. 最后, 本文从糖组学角度讨论了与肿瘤相关的异常表达的糖链、糖蛋白、糖基转移酶及针对糖抗原的抗体在乳腺癌临床中的应用前景.

关键词 乳腺癌, 糖组学, 肿瘤生物标志物, 药物靶标

乳腺癌是一类常见的恶性肿瘤, 居女性恶性肿瘤发病率首位, 且有较高的致死率^[1,2]. 目前乳腺癌的早期检测主要依赖影像学手段, 但仍有一定比例(约11%)的患者^[3]无法被检出. 而组织活检仍然是乳腺癌诊断的金标准, 但无法对患者实时监测. 因此探索乳腺癌发生、发展的分子机制, 发现新的生物标志物是乳腺癌研究的重点.

糖生物学在癌症相关研究中备受关注. 细胞表面的寡糖结构作为与细胞黏着、病原体结合及大分子物质相互作用相关的配体, 影响细胞与外环境的相互作用^[4], 而在病理状态下, 糖复合物的糖链部分常会发生改变. 越来越多的证据表明, 糖复合物糖基化修饰的改变是肿瘤细胞的主要特征之一^[5,6], 因此异常变化的糖链结构可作为潜在的生物标志物及靶标应用于

乳腺癌的临床诊断、治疗及监管.

本文从糖组学角度综述了近年来与乳腺癌发生、发展相关的蛋白质糖基化研究进展, 并且讨论了异常糖基化及其相关分子在乳腺癌生物标志物及治疗靶点等方面的应用前景.

1 糖组学与蛋白质糖基化

在某些条件下, 生物体或细胞内的所有糖链被称为糖组, 而糖链表达、调控和生物学功能是糖组学的研究内容^[7]. 在细胞中, 甘露糖、半乳糖及N-乙酰葡萄糖胺等十几种单糖可在多种酶的作用下构成寡糖链. 由于糖苷键、分支结构以及单糖数目的不同, 糖组就如同一个数据库, 蕴含庞大的生物信息, 而糖组学则是

引用格式: 刘夏薇, 安然, 于汉杰, 等. 糖组学在乳腺癌中的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 827-838

Liu X W, An R, Yu H J, et al. Progress of glycomics in breast cancer. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 827-838, doi: 10.1007/N052015-00348

解读这些信息的科学。

细胞中的糖链多是糖复合物(糖蛋白、糖脂和蛋白聚糖)的组成部分。目前研究者对蛋白质上的糖链了解较为全面。在真核生物中,蛋白质上的糖链可按连接方式分为3种:*N*-糖基化、*O*-糖基化和糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)锚,其中关于*N*-糖基化、*O*-糖基化的研究更为深入。*N*-糖基化是指糖链与肽链上天冬氨酸残基共价连接,形成一种糖基化修饰类型,其与蛋白质的合成密切相关。血浆等体液中的蛋白质多发生*N*-糖基化修饰。*O*-糖基化是指糖链与肽段上的丝氨酸或苏氨酸残基共价结合所形成的一种糖基化类型。与*N*-糖链相比,其组成更为多变,主要存在于黏液蛋白、免疫球蛋白等分子上(图1)。尽管“糖基化”常被理解为是一种蛋白质翻译后修饰类型,但相较于磷酸化、泛素化,蛋白质上的糖链无论是连接方式、结构还是功能方面均更加复杂多样。通过糖链的分析将有助于揭示蛋白质如何发挥各种生物学功能。

2 与乳腺癌发生、发展相关的蛋白质糖基化

乳腺癌中蛋白质糖基化的改变通常表现为增多的截短的黏蛋白(mucin)型*O*-聚糖、多聚*N*-乙酰乳糖胺(poly-LacNAc)结构、分支型*N*-糖链以及岩藻糖基化、唾液酸化修饰增加。癌细胞极性及其拓扑结构的改变常导致组织细胞表面的糖链脱落进入血液[8],而后进入体液循环;另外分泌蛋白上的糖链会随蛋白运输被释放至胞外[9],因此不仅在组织细胞表面,血液、唾液等体液中变化的糖链一定程度上皆可反映肿瘤组织的变化。同时糖基化的功能性研究揭示了这些异常表达的糖链在“癌细胞从原发灶分离脱落-穿过血管、淋巴管内皮组织-形成转移灶”过程中发挥的重要作用(图2A)。

2.1 *O*-连接*N*-乙酰葡萄糖胺(*O*-GlcNAc): 调节蛋白活性影响肿瘤细胞生长和转移

蛋白质的*O*-GlcNAc修饰被认为是一类类似于磷酸化修饰的调控机制。在糖基转移酶(*O*-GlcNAc transferase, OGT)[10]和糖苷酶(*O*-GlcNAcase)[11]的动态调节下, GlcNAc残基可被转移至某些蛋白质的丝氨酸(Ser)和苏氨酸(Thr)上或在位点处被切除,实现该位

点的糖基化与去糖基化。许多细胞核蛋白和胞质蛋白均含有*O*-GlcNAc修饰位点,而其中一些*O*-GlcNAc修饰位点同时也是重要的磷酸化位点[12]。因此通过*O*-GlcNAc修饰和磷酸化修饰的相互抑制作用,癌细胞可调控某些蛋白质的生物学功能,促进自身生长、增殖及转移。

癌细胞对葡萄糖的摄入量是正常上皮细胞的10倍,其中大部分的葡萄糖依赖糖酵解途径被用于合成大量ATP[13];同时癌细胞也依赖其他代谢途径中产生的还原性物质维持氧化还原平衡。*O*-GlcNAc是关键的糖代谢调控因子。磷酸果糖激酶1(phosphofructokinase 1, PFK1)是糖酵解代谢途径中的限速酶,其肽链529位Ser上的*O*-GlcNAc修饰可抑制该酶活性,阻碍糖酵解途径,使葡萄糖-6-磷酸在胞内富集并进入戊糖磷酸代谢途径,为核酸的合成提供戊糖,并产生大量的还原性物质,从而延长癌细胞的寿命[14]。

糖蛋白上*O*-GlcNAc修饰也影响肿瘤细胞的增殖与转移。Caldwell等人[15]指出,乳腺癌细胞中*O*-GlcNAc表达上调,而*O*-GlcNAc表达降低可抑制致癌蛋白FoxM1的表达,进而导致其下游靶分子Skp2浓度降低, P27^{kip1}

图1 两种类型的蛋白质糖基化修饰

图2 与乳腺癌发展进程相关的蛋白质糖基化

A: 由于细胞表面黏着分子(E-钙黏蛋白)稳定性被破坏, 乳腺肿瘤细胞从原发灶脱离, 穿过血管内皮组织进入血液循环, 随后通过细胞间作用黏附于血管内皮细胞, 再次穿过血管壁形成转移灶; B: E-钙黏蛋白调控维持正常的细胞-细胞间黏着。而肿瘤细胞表面E-钙黏蛋白上平分型糖链表达减少和 β 1-6分支糖链表达增加, 且固定E-钙黏蛋白的 β -环蛋白、P120蛋白被O-GalNAc修饰, 破坏了E-钙黏蛋白在细胞膜上的稳定性, 促进肿瘤细胞的转移; C: 肿瘤细胞表面高表达的sLe^x糖链结构可与血管内皮细胞表面表达的E-选择素相互作用; D: 血液中的半乳糖凝集素可与肿瘤细胞及血管内皮细胞表面LacNAc糖链结构和MUC-TF抗原结合, 两者以不同的方式促进肿瘤细胞黏附于血管内皮; E: 肿瘤细胞在循环系统中团聚以加强对自身的保护, 该过程依赖半乳糖凝集素1, 3同半乳糖凝集素3结合蛋白及肿瘤细胞表面糖蛋白上特定糖链的识别与结合

分子表达上调, 最终抑制乳腺癌细胞增殖; 此外, O-GlcNAc修饰的减少也可通过抑制FoxM1的表达进而降低基质金属蛋白酶2(matrix metallo proteinase 2, MMP2)的表达水平, 最终减弱肿瘤细胞的浸润能力。

另一方面, 肿瘤细胞表面E-钙黏蛋白(E-cadherin)的缺失与较高的O-GlcNAc表达水平存在联系。E-钙黏蛋白在维持细胞间黏着方面发挥重要作用^[16], 其 在各亚型的乳腺癌中有不同程度的减少甚至缺失, 且与乳腺癌患者不良预后相关^[17]。O-GlcNAc修饰发生在与E-钙黏蛋白胞内区域形成复合物的p120和 β -环蛋白上, 因此推测癌细胞通过O-GlcNAc修饰改变p120和 β -环蛋白的功能活性, 破坏E-钙黏蛋白复合体的稳定, 导致细胞表面E-钙黏蛋白复合体减少, 促进癌细胞浸润

和转移(图2B)^[18]。

2.2 唾液酸化的Lewis抗原: 与选择素(selectin)相互作用促进肿瘤细胞转移

组织血型Lewis(sialyl-Lewis antigen, sLewis)抗原是一类岩藻糖修饰的N-乙酰乳糖胺结构, 位于糖脂、糖蛋白的糖链末端, 在大多数的上皮组织表面均有表达。这类抗原的N-乙酰乳糖胺骨架分为两种类型: Le^a, Le^b具1型糖链骨架(Gal β 1-3GlcNAc), 而Le^x, Le^y则是2型糖链骨架(Gal β 1-4GlcNAc)的衍生物。岩藻糖基转移酶(fucose transferase, FucT) II, III, IV, V, VI, VII及IX参与Le^y, Le^x和唾液酸化的Le^x(sLe^x)的N-乙酰乳糖胺骨架的岩藻糖基化修饰, 而FucTIII也可催化岩藻糖以 α 1-4

连接方式结合于1型骨架的GlcNAc上,参与sLe^a的生物合成。sLe^a, sLe^x与sLe^y的唾液酸化则分别由ST3GalIII, IV或VI催化完成^[19,20]。

正常乳腺上皮细胞表面一般表达1型糖抗原及Le^x,而在良性病变与乳腺癌组织中,除可检测到过表达的Le^y^[21]外,常出现sLe^x, Le^a抗原^[19],且高表达量的sLe^x和sLe^y与某些临床指标相关。Jeschke等人^[22]发现,在原位癌、浸润性乳腺癌、转移癌组织中E-钙黏蛋白逐渐减少,而sLe^x和sLe^a的表达水平逐渐升高。Pierce等人^[23]采用正相高效液相色谱(normal-phase high performance liquid chromatography, NP-HPLC)分析淋巴结转移阴性与淋巴结转移阳性浸润性乳腺癌患者血清N-糖链谱,结果表明,包含sLe^x表位的双天线及三天线结构糖链(A2F1G1, A3F1G1)在淋巴结转移阳性的乳腺癌患者血清中上调表达。此外,Saldiva等人^[24]对晚期乳腺癌患者血清N-糖链谱的研究结果显示,A2F1G1, A3F1G1以及多天线糖链在外周血循环肿瘤细胞数目≥5/7.5 mL的患者血清中表达量更高。

sLewis抗原的表达升高促进肿瘤细胞的浸润和转移。选择素是一类钙-依赖型凝集素,可被分为E(endothelial), L(leukocyte), P(platelet)3种类型^[25]。sLe^x是选择素共同识别的一类配体。在乳腺癌研究中, Renkonen等人^[26]发现,与正常组织相比,肿瘤组织的E-选择素、P-选择素表达量更高。Julien等人^[27]通过分析雌激素受体阳性ER⁺(ZR-75-1)与雌激素受体阴性ER⁻(BT20, MDA-MB-231)乳腺癌细胞系N-糖链谱,发现ZR-75-1, BT20均表达sLe^x,但只有ER⁺癌细胞依赖sLe^x与E-选择素的相互作用黏附于上皮细胞上,而ER⁻细胞与上皮细胞的黏附过程则需要硫酸乙酰肝素、L/P-选择素共同作用。由此研究者推测癌细胞通过增多的sLe^x糖链与选择素作用,增强其与内皮细胞的黏附能力,促进癌细胞侵入血管、淋巴管内皮细胞组织(图2C)。另一方面,Alpaughd等人^[28]的研究表明,sLe^x可与E-钙黏蛋白以两种方式协同作用以增强癌细胞的浸润和转移。此外,有文献指出过表达的sLe^x或许与ER⁺乳腺癌骨转移相关^[27],且在乳腺癌引发的血栓形成机制中起促进作用^[29]。

2.3 mucin型O-聚糖:与半乳凝集素(galectin)作用参与肿瘤发展进程

黏蛋白(mucin)在乳腺肿瘤研究中备受关注。肿瘤

细胞的膜结合黏蛋白(如mucin 1, mucin 4)过量表达且蛋白膜定位常发生改变^[30,31]。mucin 1多存在于乳腺腺体及导管上皮细胞表面,其具有一段典型的串联重复序列(20个氨基酸),存在5个潜在O-糖基化位点^[32]。正常乳腺组织更多表达核心2型O-聚糖(Galβ1-4GlcNAcβ1-6(Galβ1-3)GalNAc)^[33],而在乳腺癌患者肿瘤组织、血清中均可检测到mucin 1上截短的O-糖基化修饰,其中具代表性的结构有Tn(Thomsen-nouvelle)抗原(GalNAcα-R)、TF(Thomsen-Friedenreich)抗原(即核心1糖链结构)及其唾液酸化衍生物^[19,20]。

异常的mucin-型O-聚糖在肿瘤发生、发展过程中的作用举足轻重。Julien等人^[34]利用sTn⁻乳腺癌细胞系T47-D探究了肿瘤细胞表面sTn的生物学功能,发现当T47-D成功表达sTn后细胞间黏附能力减弱,具有更强的迁移能力。且在另一研究中,Julien等人^[35]人利用MDA-MB-231细胞系与重症联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency, SCID)鼠模型也得到了相似的结果。而Beatson等人^[36]发现,Tn抗原可与巨噬细胞半乳糖型凝集素(macrophage galactose-type lectin, MGL)结合。MGL由未成熟的树突状细胞和巨噬细胞表达,可通过对MUC-Tn表位的识别并结合使抗原进入I, II型组织相容性抗原(histo compatibility antigens, MHC)免疫通路。但笔者并未发现更多的研究可表明MGL与Tn抗原的相互作用与乳腺癌的免疫逃逸或其他致癌事件相关。

不同于MGL-Tn作用,TF(Galβ1-3GalNAc)与半乳凝集素(galectin)的相互作用参与癌细胞与血管内皮细胞的黏附过程(图2D)。半乳凝集素是一个哺乳动物半乳糖苷结合蛋白家族,mucin-TF抗原是其天然配体之一。已有研究表明,galectin-3^[37], -2, -4和-8^[38]在乳腺癌患者血清中的含量异常升高,而mucin-TF抗原在乳腺癌组织中同样表达升高^[39]。在体外实验中,当galectin-3的浓度与转移乳腺癌患者血清中该物质浓度相同时,乳腺癌细胞系ZR-75-1、表达TF抗原的正常乳腺细胞同人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)的黏附作用增加^[40]。同时Barrow等人^[38]的研究发现,galectin-2, -4和-8与galectin-3相似,共同参与癌细胞的转移过程。研究者对galectin-TF-mucin促转移作用进行了更深入的探索:Yu及Barrow等人推测galectin-TF-mucin作用使肿瘤细胞表面极化,原先隐蔽的上皮细胞黏着因子暴露,进而增强癌细胞在上皮

组织的附着能力. 而Chen等人^[41]则分析了半乳凝集素诱导的表皮黏着分子表达情况, 发现乳腺癌病理状态下, 高浓度的galectin-2, -3, -4和-8可诱导血管上皮细胞分泌多种细胞因子, 其中部分细胞因子与上皮细胞表面黏着分子(如整合素 $\alpha_v\beta_1$, CD44等)的表达相关, 从而影响癌细胞的转移能力; 而另一些细胞因子则具促进血管生成的作用^[42,43]. 由此可见, galectin-TF-mucin间相互作用对癌细胞经循环系统穿过内皮组织到达转移部位, 及促进微血管生成过程有重要影响.

2.4 包含LacNAc的 β 1-6GlcNAc分支结构与平分型N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)结构的N-糖链: 增强/抑制肿瘤细胞与半乳凝集素的结合

mucin-TF并非半乳凝集素的唯一配体. LacNAc为Gal β 1-4GlcNAc二糖结构, 常出现在N-糖链分支结构上. N-乙酰葡萄糖胺转移酶5(N-acetylglucosaminyl-transferase V, GnT V或Magt 5)催化GlcNAc残基连接至N-糖链核心甘露糖上, 形成的 β 1-6GlcNAc分支易在 β 1-4GalT, β 1-3GlcNAcT催化作用下形成poly-LacNAc结构^[44]. Lin等人^[45]从MCF-7, MDA-MB-231细胞中提取galectin-3结合蛋白并分析其N-糖基化修饰, 发现poly-LacNAc结构可被galectin-3识别.

包含LacNAc的 β 1-6GlcNAc分支型N-糖链与乳腺癌增殖、转移密切相关. 有研究发现, 表达Magt 5的乳腺癌细胞对生长因子敏感度高, 其原因是该酶催化生长因子受体上表达包含poly-LacNAc结构的分支型N-糖链, 使生长因子受体与galectin的结合能力增强, 阻止受体被胞吞且稳定胞内信号通路^[46,47]. 在转移过程中, 癌细胞必需保持活性并保护自身免受在循环系统中的各种损伤, LacNAc与galectin的结合在该过程中发挥重要作用. 癌细胞表面含有LacNAc结构的N-糖链可与血液中高含量的galectin-1, -3结合, 在其他细胞外基质分子的共同作用下, 使癌细胞彼此靠近团聚, 从而为转移癌细胞提供保护(图2E)^[45].

与Magt 5不同, Magt 3催化GlcNAc残基以 β 1-4连接方式结合于N-糖链核心 β 1-4甘露糖上, 形成平分型GlcNAc结构^[48], 而该类型N-糖链在乳腺癌样本中表达下调^[49]. 研究表明, 平分复杂型N-糖链可使肿瘤细胞与galectin-1, 3及8的结合减弱, 推测其原因为: 当平分型GlcNAc结构形成后, 其他GnT(Magt 2, 4和5)不再作用于该糖链, 导致LacNAc结构的减少; 或平分型

GlcNAc构象可形成空间位阻, 阻碍galectin与该糖链结合^[50]. 总之, 平分型GlcNAc糖链的表达降低以及包含LacNAc的 β 1-6GlcNAc分支糖链的表达升高促进了癌细胞与galectin的结合, 调控癌细胞生长因子通路并增强癌细胞的转移能力.

3 异常糖链表达的临床应用前景

3.1 异常变化的糖链: 潜在的标志物与鉴定分型的辅助分子

目前, 对各类临床样本的研究结果(表1)显示, 蛋白质糖基化的改变一定程度上可以反映乳腺癌发展过程. 乳腺癌患者血清中去半乳糖基的双天线糖链(FA2)^[23]与淋巴结转移相关^[23,53]; 岩藻糖基化修饰的多天线糖链的表达量与患者血循环肿瘤细胞数目相关^[24]; 高甘露糖型N-糖链^[52]在病理I, II期患者血清中的浓度较高, III, IV期患者血清中的浓度更高^[51]. 另外, 在不同乳腺癌细胞系分泌蛋白组的糖基化研究中, 发现一些复杂型N-糖链表达降低: 如 β 1-4GlcNAc等分型糖链和拥有LacdiNAc末端结构的糖链^[55]. 值得关注的是, 在前列腺癌、卵巢癌和胰腺癌中, 含有LacdiNAc末端结构(GalNAc β 1-4GlcNAc)的糖链表达反而升高^[56], 表明该糖链具有肿瘤特异性, 推测其在不同肿瘤的发生、发展中发挥不同作用.

虽然在乳腺癌中已发现大量异常表达的糖链, 但这些糖链很多在其他癌症研究中也有报道, 因此发现具较高特异性的糖链标志物仍为乳腺癌早期诊断所需. 另一方面, 现有乳腺癌糖链研究多集中于寻找差异性表达的糖链及其功能探究, 对已发现的潜在糖链标志物结果仍需以大量样本进行验证, 并对其灵敏度及特异性进一步分析, 因此糖链作为乳腺癌早期诊断的标志物还需要进一步的探索与发现.

临床方面, 免疫组化是目前鉴定乳腺癌分型的主要方法, 但在许多特殊的病例中, 传统的活检结果因无法提供充分的亚型差异导致治疗低效或无效. Zhou等人^[57]利用凝集素芯片检测6种三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)细胞系表面的糖链, 发现凝集素RCA-I可特异性识别TNBC细胞, 且结合程度与TNBC细胞的转移能力相关, 由此提出了异常的糖基化有望作为新的指标用于TNBC的诊断及评估转移能力的假设. 肿瘤组织和细胞表面的糖链标志物具有更

表 1 乳腺癌糖生物标志物研究总览^{a)}

样本数	分析方法	样本类型	结果	参考文献
乳腺癌女性: 82 健康女性: 27	MALDI/MS of quantitatively permethylated oligosaccharides	血清	岩藻糖基化与唾液酸化糖链表达升高	[51]
早期乳腺癌女性: 52 乳腺疾病女性: 134	NP-HPLC	血清	去半乳糖基化的双天线糖(FA2)及含有sLe ^x 结构的糖链(A3F1G1, A2F1G1)在淋巴结转移阳性乳腺癌患者血清中表达升高	[23]
晚期乳腺癌女性: 27 健康女性: 13	NP-HPLC	血清	含有sLe ^x 的糖链(A2F1G1, A3F1G1, A4F1G1和A4F2G2)在外周血循环肿瘤细胞浓度≥5/7.5 mL患者血清中表达增加	[24]
转移性乳腺癌女性: 7 健康女性: 5	MALDI FT-ICP MS及CID-MS/IRMPD-MS	血清	高甘露糖型糖链(Man9)表达量升高	[52]
乳腺癌女性: 62 正常女性: 107	UPLC	血清	高表达的去半乳糖基化双天线糖与血清雌激素相关, 且其同降低的三唾液酸化糖链、外臂岩藻糖基化糖链与高乳腺X-射线密度相关, 平分型无岩藻糖修饰的糖链在PR ⁺ 患者血清中特异性降低, 核心岩藻糖基化双天线单半乳糖链在TP53突变患者血清中特异性降低	[53]
原位癌: 10 浸润性乳腺癌: 10 转移性乳腺癌: 10	组织芯片 免疫组织化学染色	组织	sLe ^x , sLe ^a 糖链在浸润性乳腺癌中表达特异性增加与E-钙黏蛋白表达量降低相关	[22]
乳腺癌: 660	组织芯片 免疫组织化学染色	组织	Lewis ^{y/b} 在乳腺癌组织中阳性表达率为8%, 其表达水平与组织分级正相关, 阳性表达比例与淋巴结阴性患者生存率特异性相关	[21]
乳腺癌: 31 癌旁: 31	组织芯片 免疫组织化学染色	组织	N-乙酰葡萄糖胺糖基化在转移性淋巴结中特异性高表达	[18]
浸润性导管乳腺癌: 55	免疫组织化学染色	组织	高表达的Tn抗原与高的pTNM分期、淋巴结阳性等不良预后参数相关, TF抗原高表达但与预后无明显相关性	[54]
正常乳腺上皮细胞: 1 乳腺癌细胞系: 5	carbon-LC-ESI-CID-MS/MS	细胞系	高表达的唾液酸化和岩藻糖基化复杂型N-糖链, 低表达的高甘露糖型及含有平分型β1-4GlcNAc和LacdiNAc结构的复杂型N-糖链	[52]

a) MALDI MS: 基质辅助激光解吸电离质谱; NP-HPLC: 正相-高效液相色谱; MALDI FT-ICP MS: 基质辅助激光解吸电离-Fourier变换式电感耦合等离子体质谱; CID-MS/IRMPD-MS: 碰撞诱导解离质谱/红外多光子解离质谱联用技术; UPLC: 超高效液相色谱; carbon-LC-ESI-CID-MS/MS: 碳的液相色谱-电喷雾离子化碰撞诱导解离串联质谱

高的肿瘤特异性^[20], 且糖链在不同分子亚型乳腺癌中存在差异, 因此笔者相信通过更多的研究其可作为鉴定乳腺癌分子分型及病理分期的辅助指标.

3.2 糖蛋白标志物: 利用糖基化提升特异性

蛋白质是目前研究最多也最有成效的肿瘤标志物, CA15-3/BR27-29与癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)已被美国食品药品监督管理局建议用于晚期乳腺癌病

人的临床监测. 此外, 人源表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)、组织多肽抗原(tissue polypeptide antigen, TPA)、金属蛋白酶1组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP-1)等被认为是潜在的乳腺癌标志物^[58]. CA15-3, BR27-29是由MUC-1基因编码的两类糖抗原^[59], 针对CA15-3的血清检测可预测癌转移的发生^[60]. 但与其他血清标志物一样, 其无法鉴别原位癌与早期乳腺癌, 且早期癌症患

者血清中该蛋白的检测结果显示易产生假阳性,难以用于早期诊断.血清中检测到的HER2是人类表皮生长因子受体脱落的胞外区域,具有糖基化位点^[61,62],乳腺癌患者血清中高浓度的HER2与患者不良预后相关^[63],但其在早期乳腺癌患者中的检出率仅为11.4%^[64].

如何提升这些蛋白类标志物的特异性和灵敏度是急需解决的问题.除构建多标志物组合模型外,有研究者利用不同研究样本(如唾液^[65-68]或乳头溢液^[69])降低高峰蛋白的干扰,以希望寻找到更有价值的标志物.蛋白质翻译后修饰研究无疑提供了另一个方向.如CA15-3蛋白,其在转移癌患者血清中检出率为61.5%,其上的sLe^x糖链结构检出率可达78.5%,较蛋白本身具有更高的灵敏度^[20].而在已报道的蛋白组学(包括组织蛋白组^[70-72]、细胞系膜蛋白组和分泌蛋白组^[73,74]及血清蛋白组^[75,76])研究中,大量糖蛋白已被证明与乳腺癌特异相关,对这些糖蛋白上的糖基化修饰进行研究将有助于新标志物的发现.

3.3 糖基因与其编码产物: 异常糖基化合成机制中的药物靶点

糖链的合成通过一系列定位有序的糖基转移酶,糖苷酶以及磺基转移酶催化完成.基因工程技术及糖酶特异性抑制剂的应用,不仅使糖基因和与糖合成相关酶成为研究糖链功能的有利工具,而且将其作为药物靶点具有巨大的临床应用潜力.

糖基转移酶及糖苷酶共同参与调控乳腺癌细胞内关键糖链的合成.例如,FucTIV催化岩藻糖连接至N-乙酰葡萄糖胺上,形成末端Le^x,sLe^x结构.有研究表明,FucTIV通过激活PI3K/Akt通路和NF- κ B信号通路在上皮细胞-间质细胞转化(epi-thelial-mesenchymal transition, EMT)中发挥作用,从而促进癌细胞恶性表型的形成^[77].上调表达的C1GALT与TF抗原的合成增加相关,已有研究表明该酶通过影响MUC1-C通路^[78]促进乳腺癌细胞生长^[79].此外,GalT家族成员GalT6^[80,81],GalT1,8^[39]及GalT14^[82],与LacdiNAc末端结构合成相关的 β 4GalNAcT3^[83],分支I型 β 6GluNAcT2(GCNT2)^[84],合成b,c系列神经节苷脂的关键酶ST8SiaV^[85,86],以及与乳腺癌转移相关的ST6GalNAcV^[87]等糖基转移酶均对乳腺癌的发生、发展产生影响.笔者认为糖基因及参与糖链合成的酶既可成为抗肿瘤药物又可作为药物靶点,可实现对多种乳腺癌诱发机制产生抑制作

用,将进一步提升治疗策略的针对性.

3.4 识别糖抗原的抗体: 寄予希望的抗癌药物

如前文所述,晚期乳腺癌患者血清中CA15-3浓度较高,且该蛋白糖基化修饰发生改变(包括TF, Tn, sTn等),患者血清中常可检测到相应抗体.而在乳腺癌早期阶段,异常糖基化修饰的CA15-3在血清中的含量较低,但免疫系统可起到信号放大的作用,因此研究者将视线转向自身免疫抗体.Wandall等人^[88]通过一款O-连接型糖肽芯片对乳腺癌、卵巢癌及前列腺癌患者血清中可识别异常糖基化修饰的MUC1抗体进行检测,发现癌症患者血清中Tn-MUC1, sTn-MUC1和核心结构3-MUC1抗体浓度明显改变.Blixt等人^[32]同样利用糖肽芯片比较了健康人、乳腺疾病患者和乳腺癌患者血清自身免疫抗体的差异,结果表明,抗体在血清中的浓度与患者年龄相关,且较高浓度的sTn-MUC1和核心3-MUC1抗体可降低癌症患者复发率、阻碍转移发生.

笔者认为乳腺癌患者血清中特异的抗体不仅可作为潜在的诊断标志物,对于乳腺癌的靶向治疗具有重要意义.现有文献报道PankoMab-GEXTM是一个MUC1抗体^[89],目前处于临床实验IIb阶段,用于治疗卵巢癌,而在乳腺癌的研究中也报道了该抗体的应用价值^[90].

4 总结与讨论

乳腺癌的诊治正向着“以无创且易行的方式实现早期诊断-依照标志物检测结果采用个性化的靶向药物治疗-通过分子指标对患者实时监管”的方向发展.由于乳腺癌的高异质性,其在分子水平和临床表现方面均有较大差异,且肿瘤的发生、发展是一个动态的过程,因此乳腺癌临床管理急需更具灵活性、针对性的治疗策略.而乳腺癌分子机理研究可为乳腺癌临床治疗技术的发展提供有价值的理论依据.

基因组学、蛋白组学的研究成果已成功应用于乳腺癌的临床诊断及监控(包括分子分型标准的制定和CA15-3蛋白质作为预后分子),这鼓舞了研究者对生物标志物的探索.越来越多的证据表明,乳腺癌患者体内糖蛋白糖基化修饰发生改变,且与乳腺癌病理学参数(如病理学分期、是否发生淋巴结转移、存活率及无病复发率等)具有较高的相关性,因此糖链作为

癌症诊断和预后的工具的潜力已被广泛认可^[91]。基于糖蛋白标志物更高的灵敏度以及糖链合成相关分子作为药物靶标的巨大潜力,糖组学技术^[7]在乳腺癌临床治疗及管理中的应用前景值得期待。

致谢 感谢国内外研究者在乳腺癌及糖组学研究领域中做出的杰出贡献。限于篇幅限制及阅读能力,许多研究者的优秀工作在引文中未被提及,在此一并表示衷心感谢。同时,感谢西北大学生命科学学院功能糖组学实验室全体成员的帮助。

参考文献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64: 9–29
- 2 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡. *中国肿瘤*, 2014, 23: 1–10
- 3 Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, et al. Breast cancer. *Lancet*, 2005, 365: 1727–1741
- 4 Moremen K W, Tiemeyer M, Nairn A V. Vertebrate protein glycosylation: diversity, synthesis and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13: 448–462
- 5 Ohtsubo K, Marth J D. Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease. *Cell*, 2006, 126: 855–867
- 6 Christiansen M N, Chik J, Lee L, et al. Cell surface protein glycosylation in cancer. *Proteomics*, 2014, 14: 525–546
- 7 李铮. 糖组学研究技术. 北京: 高等教育出版社. 2015
- 8 Pinho S S, Carvalho S, Marcos-Pinto R, et al. Gastric cancer: adding glycosylation to the equation. *Trends Mol Med*, 2013, 19: 664–676
- 9 Boersema P J, Geiger T, Wisniewski J R, et al. Quantification of the *N*-glycosylated secretome by super-SILAC during breast cancer progression and in human blood samples. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12: 158–171
- 10 Haltiwanger R S, Holt G D, Hart G W. Enzymatic addition of *O*-GlcNAc to nuclear and cytoplasmic proteins. Identification of a uridine diphosphate-*N*-acetylglucosamine:peptide beta-*N*-acetylglucosaminyltransferase. *J Biol Chem*, 1990, 265: 2563–2568
- 11 Dong D L, Hart G W. Purification and characterization of an *O*-GlcNAc selective *N*-acetyl-beta-D-glucosaminidase from rat spleen cytosol. *J Biol Chem*, 1994, 269: 19321–19330
- 12 Chou T Y, Hart G W, Dang C V. c-Myc is glycosylated at threonine 58, a known phosphorylation site and a mutational hot spot in lymphomas. *J Biol Chem*, 1995, 270: 18961–18965
- 13 Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956, 123: 309–314
- 14 Yi W, Clark P M, Mason D E, et al. Phosphofructokinase 1 glycosylation regulates cell growth and metabolism. *Science*, 2012, 337: 975–980
- 15 Caldwell S A, Jackson S R, Shahriari K S, et al. Nutrient sensor *O*-GlcNAc transferase regulates breast cancer tumorigenesis through targeting of the oncogenic transcription factor FoxM1. *Oncogene*, 2010, 29: 2831–2842
- 16 Brogan J T, Stoops S L, Brady S, et al. Optimization of a small molecule probe that restores e-cadherin expression. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 4260–4264
- 17 Fernandez A, Reigosa A, Caleiras E, et al. Cadherins E and P expression in the molecular types of breast cancer. *Invest Clin*, 2015, 56: 155–168
- 18 Gu Y, Mi W, Ge Y, et al. GlcNAcylation plays an essential role in breast cancer metastasis. *Cancer Res*, 2010, 70: 6344–6351
- 19 Cazet A, Julien S, Bobowski M, et al. Tumour-associated carbohydrate antigens in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2010, 12: 204
- 20 Cazet A, Julien S, Bobowski M, et al. Consequences of the expression of sialylated antigens in breast cancer. *Carbohydr Res*, 2010, 345: 1377–1383
- 21 Madjd Z, Parsons T, Watson N F, et al. High expression of Lewis y/b antigens is associated with decreased survival in lymph node negative breast carcinomas. *Breast Cancer Res*, 2005, 7: R780–787
- 22 Jeschke U, Mylonas I, Shabani N, et al. Expression of sialyl Lewis X, sialyl Lewis A, E-cadherin and cathepsin-D in human breast cancer: immunohistochemical analysis in mammary carcinoma *in situ*, invasive carcinomas and their lymph node metastasis. *Anticancer Res*, 2005, 25: 1615–1622
- 23 Pierce A, Saldoval R, Abd Hamid U M, et al. Levels of specific glycans significantly distinguish lymph node-positive from lymph node-negative breast cancer patients. *Glycobiology*, 2010, 20: 1199–1207
- 24 Saldoval R, Reuben J M, Abd Hamid U M, et al. Levels of specific serum *N*-glycans identify breast cancer patients with higher circulating tumor cell counts. *Ann Oncol*, 2011, 22: 1113–1119
- 25 Sperandio M, Gleissner C A, Ley K. Glycosylation in immune cell trafficking. *Immunol Rev*, 2009, 230: 97–113
- 26 Renkonen J, Paavonen T, Renkonen R. Endothelial and epithelial expression of sialyl Lewis x and Lewis a in lesions of breast carcinoma. *Int J Cancer*, 1997, 74: 296–300

- 27 Julien S, Ivetic A, Grigoriadis A, et al. Selectin ligand sialyl-Lewis x antigen drives metastasis of hormone-dependent breast cancers. *Cancer Res*, 2011, 71: 7683–7693
- 28 Alpaugh M L, Tomlinson J S, Kasraian S, et al. Cooperative role of E-cadherin and sialyl-Lewis X/A-deficient MUC1 in the passive dissemination of tumor emboli in inflammatory breast carcinoma. *Oncogene*, 2002, 21: 3631–3643
- 29 Mego M, Zuo Z, Gao H, et al. Circulating tumour cells are linked to plasma D-dimer levels in patients with metastatic breast cancer. *Thromb Haemost*, 2015, 113: 593–598
- 30 Carraway K L, Price-Schiavi S A, Komatsu M, et al. Muc4/sialomucin complex in the mammary gland and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2001, 6: 323–337
- 31 Mukhopadhyay P, Chakraborty S, Ponnusamy M P, et al. Mucins in the pathogenesis of breast cancer: implications in diagnosis, prognosis and therapy. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1815: 224–240
- 32 Blixt O, Buetti D, Burford B, et al. Autoantibodies to aberrantly glycosylated MUC1 in early stage breast cancer are associated with a better prognosis. *Breast Cancer Res*, 2011, 13: R25
- 33 Hanisch F-G, Uhlenbruck G, Peter-Katalinic J, et al. Structures of neutral O-linked polylactosaminoglycans on human skim milk mucins. *J Biol Chem*, 1989, 264: 872–883
- 34 Julien S, Lagadee C, Krzewinski-Recchi M A, et al. Stable expression of sialyl-Tn antigen in T47-D cells induces a decrease of cell adhesion and an increase of cell migration. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 90: 77–84
- 35 Julien S, Adriaenssens E, Ottenberg K, et al. ST6GalNAc I expression in MDA-MB-231 breast cancer cells greatly modifies their O-glycosylation pattern and enhances their tumorigenicity. *Glycobiology*, 2006, 16: 54–64
- 36 Beatson R, Maurstad G, Picco G, et al. The breast cancer-associated glycoforms of MUC1, MUC1-Tn and sialyl-Tn, are expressed in *COSMC* wild-type cells and bind the C-type lectin MGL. *PLoS One*, 2015, 10: e0125994
- 37 Iurisci I, Tinari N, Natoli C, et al. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 1389–1393
- 38 Barrow H, Guo X, Wandall H H, et al. Serum galectin-2, -4, and -8 are greatly increased in colon and breast cancer patients and promote cancer cell adhesion to blood vascular endothelium. *Clin Cancer Res*, 2011, 17: 7035–7046
- 39 Milde-Langosch K, Schutze D, Oliveira-Ferrer L, et al. Relevance of betaGal-betaGalNAc-containing glycans and the enzymes involved in their synthesis for invasion and survival in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151: 515–528
- 40 Yu L G, Andrews N, Zhao Q, et al. Galectin-3 interaction with Thomsen-Friedenreich disaccharide on cancer-associated MUC1 causes increased cancer cell endothelial adhesion. *J Biol Chem*, 2007, 282: 773–781
- 41 Chen C, Duckworth C A, Zhao Q, et al. Increased circulation of galectin-3 in cancer induces secretion of metastasis-promoting cytokines from blood vascular endothelium. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 1693–1704
- 42 Chen C, Duckworth C A, Fu B, et al. Circulating galectins -2, -4 and -8 in cancer patients make important contributions to the increased circulation of several cytokines and chemokines that promote angiogenesis and metastasis. *Br J Cancer*, 2014, 110: 741–752
- 43 Thijssen V L, Rabinovich G A, Griffioen A W. Vascular galectins: regulators of tumor progression and targets for cancer therapy. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24: 547–558
- 44 Gu J, Sato Y, Kariya Y, et al. A mutual regulation between cell-cell adhesion and *N*-glycosylation: implication of the bisecting GlcNAc for biological functions. *J Proteome Res*, 2009, 8: 431–435
- 45 Lin T W, Chang H T, Chen C H, et al. Galectin-3 binding protein and galectin-1 interaction in breast cancer cell aggregation and metastasis. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 9685–9693
- 46 Partridge E A, Le Roy C, Di Guglielmo G M, et al. Regulation of cytokine receptors by Golgi *N*-glycan processing and endocytosis. *Science*, 2004, 306: 120–124
- 47 Lau K S, Partridge E A, Grigorian A, et al. Complex *N*-glycan number and degree of branching cooperate to regulate cell proliferation and differentiation. *Cell*, 2007, 129: 123–134
- 48 Taniguchi N, Miyoshi E, Ko J H, et al. Implication of *N*-acetylglucosaminyltransferases III and V in cancer: gene regulation and signaling mechanism. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1455: 287–300
- 49 Moh E S, Thaysen-Andersen M, Packer N H. Relative versus absolute quantitation in disease glycomics. *Proteomics Clin Appl*, 2015, 9: 368–382
- 50 Miwa H E, Koba W R, Fine E J, et al. Bisected, complex *N*-glycans and galectins in mouse mammary tumor progression and human breast cancer. *Glycobiology*, 2013, 23: 1477–1490
- 51 Kyselova Z, Mechref Y, Kang P, et al. Breast cancer diagnosis and prognosis through quantitative measurements of serum glycan profiles. *Clin Chem*, 2008, 54: 1166–1175

- 52 De Leoz M L, Young L J, An H J, et al. High-mannose glycans are elevated during breast cancer progression. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10: M110 002717
- 53 Saldova R, Asadi Shehni A, Haakensen V D, et al. Association of *N*-glycosylation with breast carcinoma and systemic features using high-resolution quantitative UPLC. *J Proteome Res*, 2014, 13: 2314–2327
- 54 Wang B L, Springer G F, Carlstedt S C. Quantitative computerized image analysis of Tn and T (Thomsen-Friedenreich) epitopes in prognostication of human breast carcinoma. *J Histochem Cytochem*, 1997, 45: 1393–1400
- 55 Lee L Y, Thaysen-Andersen M, Baker M S, et al. Comprehensive *N*-glycome profiling of cultured human epithelial breast cells identifies unique secretome *N*-glycosylation signatures enabling tumorigenic subtype classification. *J Proteome Res*, 2014, 13: 4783–4795
- 56 Hirano K, Matsuda A, Shirai T, et al. Expression of LacdiNAc groups on *N*-glycans among human tumors is complex. *Bio Med Res Int*, 2014, 2014: 981627
- 57 Zhou S M, Cheng L, Guo S J, et al. Lectin RCA-I specifically binds to metastasis-associated cell surface glycans in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2015, 17: 36
- 58 Sturgeon C M, Duffy M J, Stenman U H, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem*, 2008, 54: e11–79
- 59 Chan D W, Beveridge R A, Muss H, et al. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 2322–2328
- 60 Duffy M J, Evoy D, McDermott E W. CA 15-3: uses and limitation as a biomarker for breast cancer. *Clin Chim Acta*, 2010, 411: 1869–1874
- 61 Bostrom J, Yu S F, Kan D, et al. Variants of the antibody herceptin that interact with HER2 and VEGF at the antigen binding site. *Science*, 2009, 323: 1610–1614
- 62 Eigenbrot C, Ultsch M, Dubnovitsky A, et al. Structural basis for high-affinity HER2 receptor binding by an engineered protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 15039–15044
- 63 Di Gioia D, Dresse M, Mayr D, et al. Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer. *Clin Chim Acta*, 2015, 440: 16–22
- 64 Leary A F, Hanna W M, Van De Vijver M J, et al. Value and limitations of measuring HER-2 extracellular domain in the serum of breast cancer patients. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1694–1705
- 65 Brooks M N, Wang J, Li Y, et al. Salivary protein factors are elevated in breast cancer patients. *Mol Med Rep*, 2008, 1: 375–378
- 66 Aidar M, Marques R, Valjakka J, et al. Effect of genetic polymorphisms in *CA6* gene on the expression and catalytic activity of human salivary carbonic anhydrase VI. *Caries Res*, 2013, 47: 414–420
- 67 Streckfus C, Bigler L, Dellinger T, et al. The presence of soluble c-erbB-2 in saliva and serum among women with breast carcinoma: a preliminary study. *Clin Cancer Res*, 2000, 6: 2363–2370
- 68 Zhang L, Xiao H, Karlan S, et al. Discovery and preclinical validation of salivary transcriptomic and proteomic biomarkers for the non-invasive detection of breast cancer. *PLoS One*, 2010, 5: e15573
- 69 Wang G, Qin Y, Zhang J, et al. Nipple discharge of CA15-3, CA125, CEA and TSGF as a new biomarker panel for breast cancer. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 9546–9565
- 70 Jacquemier J, Ginestier C, Rougemont J, et al. Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Res*, 2005, 65: 767–779
- 71 Abbott K L, Aoki K, Lim J M, et al. Targeted glycoproteomic identification of biomarkers for human breast carcinoma. *J Proteome Res*, 2008, 7: 1470–1480
- 72 Rambaruth N D, Greenwell P, Dwek M V. The lectin *Helix pomatia* agglutinin recognizes *O*-GlcNAc containing glycoproteins in human breast cancer. *Glycobiology*, 2012, 22: 839–848
- 73 Yen T Y, Macher B A, McDonald C A, et al. Glycoprotein profiles of human breast cells demonstrate a clear clustering of normal/benign versus malignant cell lines and basal versus luminal cell lines. *J Proteome Res*, 2012, 11: 656–667
- 74 Timpe L C, Yen R, Haste N V, et al. Systemic alteration of cell-surface and secreted glycoprotein expression in malignant breast cancer cell lines. *Glycobiology*, 2013, 23: 1240–1249
- 75 Chung L, Moore K, Phillips L, et al. Novel serum protein biomarker panel revealed by mass spectrometry and its prognostic value in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2014, 16: R63
- 76 Zeng Z, Hincapie M, Pitteri S J, et al. A proteomics platform combining depletion, multi-lectin affinity chromatography (M-LAC), and isoelectric focusing to study the breast cancer proteome. *Anal Chem*, 2011, 83: 4845–4854
- 77 Yang X, Liu S, Yan Q. Role of fucosyltransferase IV in epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e735

- 78 Kufe D W. MUC1-C oncoprotein as a target in breast cancer: activation of signaling pathways and therapeutic approaches. [Oncogene](#), 2013, 32: 1073–1081
- 79 Chou C H, Huang M J, Chen C H, et al. Up-regulation of C1GALT1 promotes breast cancer cell growth through MUC1-C signaling pathway. [Oncotarget](#), 2015, 6: 6123–6135
- 80 Park J H, Nishidate T, Kijima K, et al. Critical roles of mucin 1 glycosylation by transactivated polypeptide *N*-acetylgalactosaminyltransferase 6 in mammary carcinogenesis. [Cancer Res](#), 2010, 70: 2759–2769
- 81 Park J H, Katagiri T, Chung S, et al. Polypeptide *N*-acetylgalactosaminyltransferase 6 disrupts mammary acinar morphogenesis through *O*-glycosylation of fibronectin. [Neoplasia](#), 2011, 13: 320–326
- 82 Wu C, Guo X, Wang W, et al. *N*-Acetylgalactosaminyltransferase-14 as a potential biomarker for breast cancer by immunohistochemistry. [BMC Cancer](#), 2010, 10: 123
- 83 Hirano K, Matsuda A, Kuji R, et al. Enhanced expression of the beta4-*N*-acetylgalactosaminyltransferase 4 gene impairs tumor growth of human breast cancer cells. [Biochem Biophys Res Commun](#), 2015, 461: 80–85
- 84 Zhang H, Meng F, Wu S, et al. Engagement of I-branching *b*-1, 6-*N*-acetylglucosaminyltransferase 2 in breast cancer metastasis and TGF-*b* signaling. [Cancer Res](#), 2011, 71: 4846–4856
- 85 Steenackers A, Vanbeselaere J, Cazet A, et al. Accumulation of unusual gangliosides G_{Q3} and G_{P3} in breast cancer cells expressing the G_{D3} synthase. [Molecules](#), 2012, 17: 9559–9572
- 86 Cazet A, Bobowski M, Rombouts Y, et al. The ganglioside GD2 induces the constitutive activation of c-Met in MDA-MB-231 breast cancer cells expressing the GD3 synthase. [Glycobiology](#), 2012, 22: 806–816
- 87 Vandermeersch S, Vanbeselaere J, Delannoy C P, et al. Accumulation of GD1 alpha-ganglioside in MDA-MB-231 breast cancer cells expressing ST6GalNAc V. [Molecules](#), 2015, 20: 6913–6924
- 88 Wandall H H, Blixt O, Tarp M A, et al. Cancer biomarkers defined by autoantibody signatures to aberrant O-glycopeptide epitopes. [Cancer Res](#), 2010, 70: 1306–1313
- 89 Danielczyk A, Stahn R, Faulstich D, et al. PankoMab: a potent new generation anti-tumour MUC1 antibody. [Cancer Immunol Immunother](#), 2006, 55: 1337–1347
- 90 Heublein S, Mayr D, Egger M, et al. Immunoreactivity of the fully humanized therapeutic antibody PankoMab-GEX is an independent prognostic marker for breast cancer patients. [J Exp Clin Cancer Res](#), 2015, 34: 50
- 91 Adamczyk B, Tharmalingam T, Rudd P M. Glycans as cancer biomarkers. [Biochim Biophys Acta](#), 2012, 1820: 1347–1353

Progress of Glycomics in Breast Cancer

LIU XiaWei, AN Ran, YU HanJie, SHU Jian, QIN XinMin & LI Zheng

Laboratory for Functional Glycomics, College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China

Breast cancer remains a public-health issue on a global scale. Although mammographic screening and molecular-based classification have been applied to the clinical treatment effectively, breast cancer still has high incidence and mortality in women. Therefore, the discovery of novel biomarkers and molecular targets for early diagnosis and treatment is still essential. Glycosylation is the enzymatic addition of sugars, or oligosaccharides, to proteins and lipids. This increases the diversity of the proteome and lipidome to a level unmatched by any other post-translational modification due to the various aspects of the molecule that can be modified, including the glycosidic bond and glycan composition, structure, and length. Altered glycosylation, a predominant feature of tumor cells, plays an important role in the pathogenesis and progression of various malignancies. This review describes the variety of glycosylation processes, such as *O*-GlcNAcylation, sialyl-Lewis antigen, mucin type *O*-linked glycosylation, and β 1-6 GlcNAc-branched *N*-glycans with poly-LacNAc structure, involved in breast carcinogenesis, their effects in the regulation of metabolism, cell-cell adhesion of tumor cells, and preservation of tumor cell activity in the circulatory system, as well as promotion of angiogenesis of tumor tissue. Finally, the application referred to glycosylation, glycoproteins, glycan genes, enzymes, and anti-carbohydrate antibodies in the clinical management of patients with breast cancer is also discussed.

breast cancer, glycomics, tumor biomarker, drug target

doi: [10.1007/N052015-00348](https://doi.org/10.1007/N052015-00348)