

蛋白质糖基化修饰在胰腺癌转移中的作用

韦倩^{1,2} 陈家思^{1,2} 吕浩^{1,2*} 唐景峰^{1,2*}

(¹湖北工业大学科技部/教育部细胞调控与分子药理学“111”引智基地, 武汉 430068;

²湖北工业大学发酵工程教育部重点实验室, 武汉 430068)

摘要 胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是消化道常见的恶性肿瘤, 因其早期没有明显的症状, 而确诊时多已处于后期, 并且很快转移, 导致其难以治愈, 死亡率极高。糖基化修饰是蛋白质翻译后的一种重要修饰, 最常见的类型为O-糖基化和N-糖基化。在胰腺癌的发展过程中, 蛋白质糖基化修饰发挥重要作用, 尤其是在胰腺癌转移过程中发挥重要作用。异常的糖基化修饰可改变上皮-间充质转化和肿瘤微环境从而促进胰腺癌的转移进程。因此, 研究糖基化修饰在胰腺癌细胞转移中的作用具有重要意义。该文就糖基化的基本结构及其在胰腺癌转移中的调节作用进行简要综述。

关键词 糖基化; 胰腺癌; 癌症转移; 治疗策略

The Role of Protein Glycosylation in Metastasis of Pancreatic Cancer

WEI Qian^{1,2}, CHEN Jiasi^{1,2}, LYU Hao^{1,2*}, TANG Jingfeng^{1,2*}

(¹“111” Introduction Base of Cell Regulation and Molecular Medicine, Ministry of Science and Technology/Ministry of Education, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China; ²Key Laboratory of Fermentation Engineering, Ministry of Education, Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China)

Abstract PDAC (pancreatic ductal adenocarcinoma) is a common malignant tumor of the digestive system. Because it lacks clear symptoms in the early stages and is typically detected in the late and metastatic stages, it is difficult to cure and has a high death rate. Glycosylation is an important post-translational modification of proteins. The most common types are O-glycosylation and N-glycosylation. The protein glycosylation is closely related to the tumorigenesis of pancreatic cancer, especially plays a key role in the process of pancreatic cancer metastasis. Abnormal glycosylation modification can promote the metastasis of pancreatic cancer by changing epithelial-mesenchymal transition and tumor microenvironment. Therefore, it is of great significance to elucidate the role of glycosylation modification in the metastasis of pancreatic cancer cells. This article reviews the basic structure of glycosylation and its regulatory role in pancreatic cancer metastasis.

Keywords glycosylation; pancreatic cancer; cancer metastasis; treatment strategy

胰腺癌是最常见的恶性肿瘤。据估计, 到2030年, 胰腺癌可能超过乳腺癌, 成为美国癌症死亡的第二大原因。胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)占胰腺常见恶性肿瘤的90%以上,

患者5年相对生存率约为12%^[1]。2020年, 中国累计胰腺癌男性患者死亡病例为63 104例, 女性患者死亡病例为37 323例。与2005年相比, 2020年胰腺癌患者死亡总人数增加了87.1%^[2]。目前, 胰腺癌的治疗

收稿日期: 2024-02-22

接受日期: 2024-05-14

国家自然科学基金(批准号: 82273970、82304561)资助的课题

*通信作者。Tel: 027-59750472, E-mail: haolyu@hbut.edu.cn; tangjingfeng@hbut.edu.cn

Received: February 22, 2024

Accepted: May 14, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82273970, 82304561)

*Corresponding authors. Tel: +86-27-59750472, E-mail: haolyu@hbut.edu.cn; tangjingfeng@hbut.edu.cn

疗仍然面临着极大的挑战。因其早期一般没有特异性症状,发现时多已处于中晚期,错过了最佳的手术时期。同时,其强侵袭性和耐药性等特征也给治疗带来了巨大的难度。而转移晚期即便进行手术治疗也难以扭转患者的命运^[3]。

糖基化是蛋白质常见的一种翻译后修饰,广泛存在于所有真核生物中。糖基化修饰是影响蛋白质折叠、稳定性和转运等的重要因素,参与调控肿瘤的发生、发展和转移等多个过程,在肿瘤生物学中具有重要作用^[4-5]。蛋白质的糖基化修饰由复杂的生物合成途径产生,需要众多的酶、细胞器和其他因子互相协调作用。这个过程涉及数百种糖基转移酶、糖苷酶、转录因子、转运蛋白和蛋白质骨架等^[6]。糖基转移酶的底物多样(包括单糖和低聚糖种类及结构的多样)导致载体蛋白结构呈现复杂的特征^[7]。大多数糖基转移酶是II型跨膜糖蛋白,具有内质网和高尔基体腔定向催化结构域,可将活性糖核苷酸尿苷二磷酸-葡萄糖(UDP-Glc)、尿苷二磷酸-*N*-乙酰葡萄糖胺(UDP-GlcNAc)、尿苷二磷酸-半乳糖(UDP-Gal)、尿苷二磷酸-*N*-乙酰半乳糖胺(UDP-GalNAc)、尿苷二磷酸-木糖(UDP-Xyl)、尿苷二磷酸-葡萄糖醛酸(UDP-GlcA)、鸟苷二磷酸-甘露糖(GDP-Man)、鸟苷二磷酸-岩藻糖(GDP-Fuc)、5'-单磷酸胞苷-*N*-乙酰神经氨酸(CMP-NeuAc)和胞苷二磷酸-核糖醇(CDP-ribitol)作为供体转移到底物蛋白^[8]。由蛋白质和单糖或多糖连接成的糖蛋白大多在内质网进行折叠、基础加工和糖基化修饰后,进一步由高尔基体加以修剪、延伸和末端糖基化。糖蛋白在通过囊泡进行分选后,一部分会经由衣被蛋白I(coat protein I, COPI)转运回到内质网,而另一部分则会被转运至质膜表面,执行多种功能,例如介导黏附、配体-受体结合、保护病原体以及提供毒素受体等功能^[8-9]。

胰腺癌转移仍然是胰腺癌治疗过程中难以攻克的难题之一。胰腺癌具有高度转移性,并且缺乏有效的诊断标志物。糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9),又称唾液酸Lewis a(sialyl Lewis a, sLe^a),是糖链的一种类型,已被确定为胰腺癌的生物标志物^[10]。尽管CA19-9被用作胰腺癌的有效预测指标,但仍然存在特异性不强的缺陷,导致大多数患者在发现时已处于晚期^[10]。有研究证明,糖基化参与了胰腺癌转移的过程,包括调控细胞的

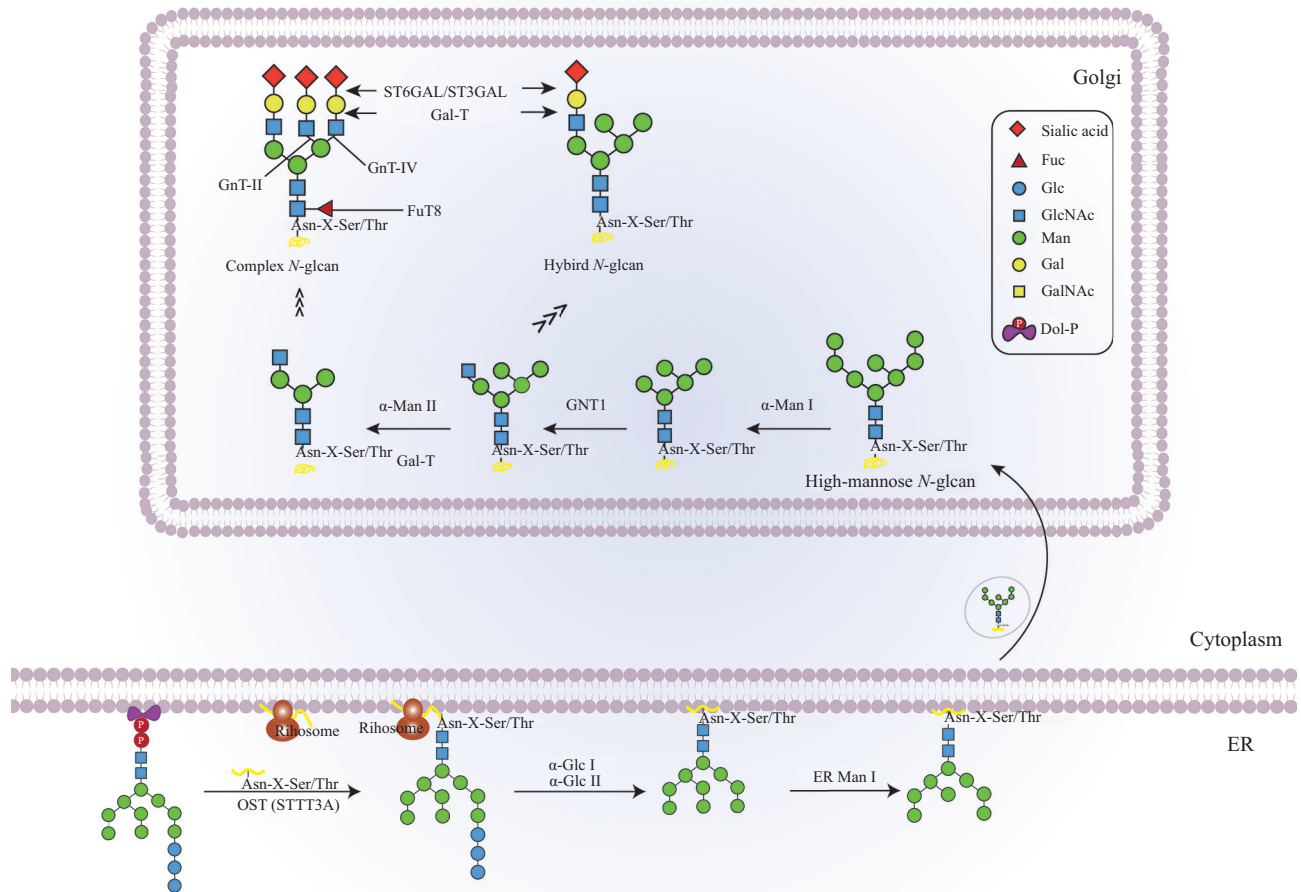
黏附、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)相互作用以及细胞信号转导等^[11]。这些生物学功能会影响胰腺癌的侵袭、迁移或增强抗肿瘤T细胞的免疫能力。本综述重点阐述蛋白质的糖基化修饰介导胰腺癌转移的过程。此外,我们对靶向性治疗胰腺癌的糖基化蛋白质进行了展望。

1 糖基化的种类

蛋白质的糖基化修饰可依据糖和蛋白质的连接方式进行分类,在真核细胞中最为普遍的是*N*-糖基化和*O*-糖基化。由于供体糖在种类及构型上具备多样性,而与蛋白质连接的方法也多种多样,因此糖基化修饰在生物体内属于最为丰富的蛋白翻译后修饰之一。

1.1 *N*-glycosylation

N-糖基化过程始于内质网中的新生肽链^[12],并在内质网中进行初步加工,初步加工的*N*-糖基化修饰产物被转移到高尔基体进一步加工成为成熟的*N*-聚糖^[13-14]。*N*-聚糖的形成需要糖供体,其前体的合成是在内质网腔内由ALG(asparagine-linked glycosyltransferase)家族的糖基转移酶负责将脂质连接的寡糖连到嵌在膜上的磷酸多萜醇(Dol-P),经过ALG一系列催化形成Glc₃Man₉GlcNAc₂-PP-Dol结构,这一结构作为供体用以形成*N*-糖链^[15]。随后由内质网膜上的寡糖转移酶(oligosaccharyltransferase, OST)催化将Glc₃Man₉GlcNAc₂以共价键β1键连接到多肽链中天冬酰胺(Asn)的-NH₂自由基上,这种连接建立在特定的Asn-X-Ser/Thr序列上(其中X是除脯氨酸之外的任何氨基酸)。OST能够识别新生肽链序列上的-Asn-X-Ser/Thr-,从而将核心糖链转移到目的蛋白的Asn上。为了更好地识别受体序列,核心糖链转移到Asn的过程发生在蛋白质二硫键形成之前^[16]。随后,含有*N*-糖链的蛋白质经内质网α-Glc介导的进一步修饰过程,去除糖链上的葡萄糖分子和1分子的甘露糖,从而形成含有糖链GlcNAc₂Man₈的蛋白质。紧接着,它们被转运到高尔基体被各种糖基转移酶和糖苷酶进一步延伸和修饰,形成高甘露糖型、复合型或杂合型这三种类型,使*N*-聚糖具有更高的复杂性(图1)^[14,17]。这些复杂的*N*-聚糖末端包括*N*-乙酰氨基葡萄糖、*N*-乙酰半乳糖胺、唾液酸和岩藻糖,这些末端结构决定*N*-聚糖的类型,并且影响蛋白质的构象、抗原性、活性和识别,在生物体内发挥重要作用^[18]。



Golgi: 高尔基体; ER: 内质网; Asn-X-Ser/Thr: 多肽链; α -Glc: α -葡萄糖苷酶; ER Man I: 内质网甘露糖苷酶; α -Man: α -甘露糖苷酶; GNT1: UDP葡萄糖醛基转移酶家族; Gal-T: *N*-乙酰半乳糖胺基转移酶。

Golgi: golgi apparatus; ER: endoplasmic reticulum; Asn-X-Ser/Thr: peptide chain; α -Glc: α -glucosidase; ER Man I: endoplasmic reticulum mannosidase; α -Man: α -mannosidase; GNT1: UDP glucuronosyltransferase family; Gal-T: *N*-acetylgalactosaminyltransferase.

图1 *N*-聚糖的生物合成

Fig.1 The biosynthesis of *N*-glycans

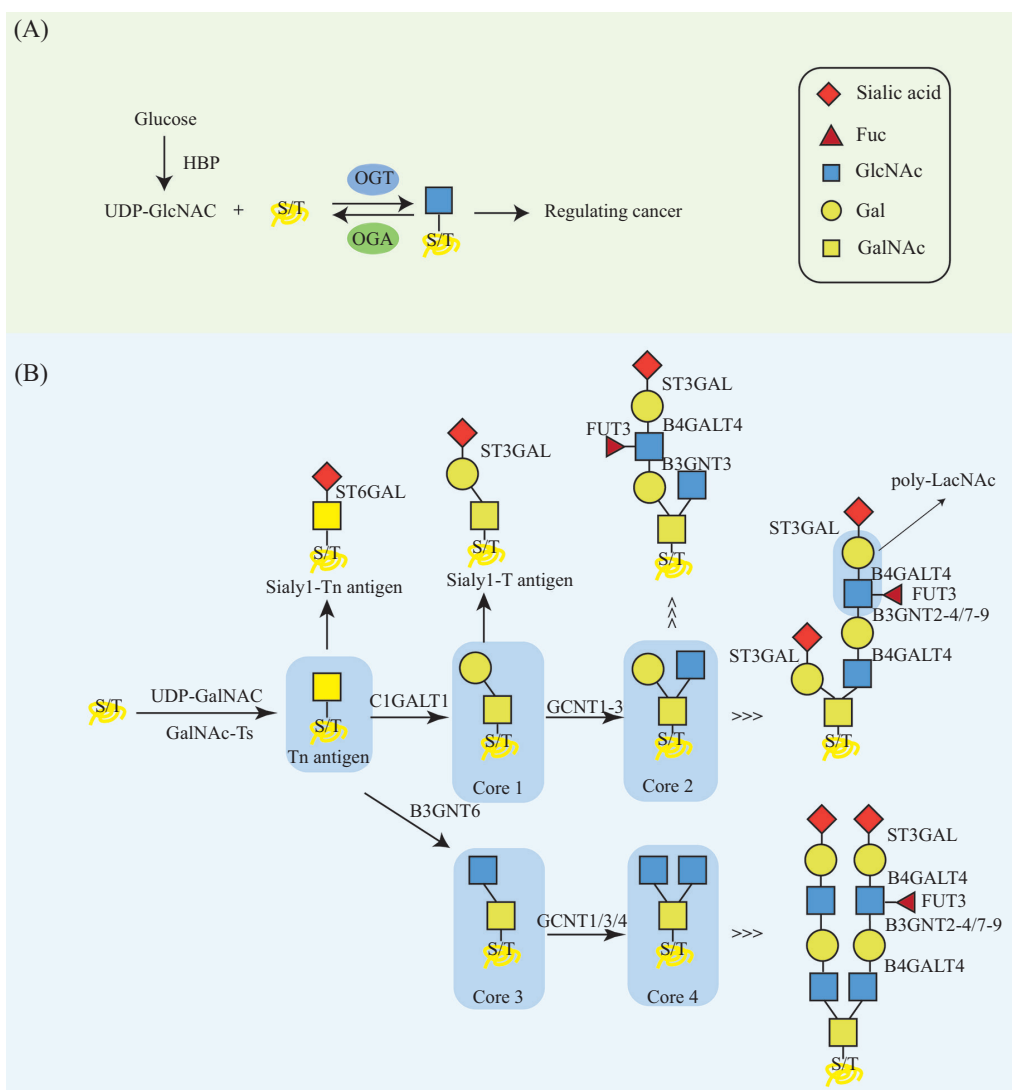
1.2 *O*-glycosylation

真核细胞中常见的两种*O*-糖基化形式为 *O*-GlcNAc(*O*-linked- β -D-*N*-acetylglucosamine)和 *O*-GalNAc(Mucin-type *O*-glycosylation), 它们的连接方式都是在丝氨酸或苏氨酸的羟基上添加糖链^[19]。

O-GlcNAc是*O*-连接的 β -*N*-乙酰葡萄糖胺修饰, 在真核细胞中广泛分布, 多发生于细胞核、细胞质和线粒体中, 为单糖连接^[19]。*O*-GlcNAc是一种高度动态的可逆修饰, 由*O*-连接的*N*-乙酰氨基葡萄糖转移酶[*O*-linked *N*-acetylglucosamine (GlcNAc) transferase, OGT]和 β -*N*-乙酰氨基葡萄糖苷酶(beta-*N*-acetylglucosaminidase, OGA)共同协调完成, OGT在底物中添加GlcNAc, OGA在底物中去除GlcNAc(图2A)^[20]。其中, 尿苷二磷酸-*N*-乙酰基葡萄糖胺(UDP-*N*-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc)作为

O-GlcNAc的供体糖, 由葡萄糖经过己糖胺生物合成途径(hexosamine biosynthesis pathway, HBP)合成^[21]。*O*-GlcNAc作为营养传感器和调节信号、转录和细胞代谢的主开关, 在体内既能参与代谢和应激调节机制, 也能够调节蛋白质酶活性和亚细胞定位等^[22]。

O-GalNAc修饰通常以簇的形式出现^[23]。由于黏蛋白含有大量丰富的*O*-GalNAc修饰识别的Ser/Thr序列, 因此这种修饰也被称为黏蛋白类型修饰。这种修饰也发生在大多数膜蛋白以及分泌途径中的蛋白质上。细胞表面分泌的黏蛋白可作为细胞与外界环境交流的桥梁。同时, 黏蛋白具有形成黏液屏障的功能, 这种功能在抵抗病原体的入侵和免疫环境中具有重要作用^[24-25]。黏蛋白型糖基化修饰过程在高尔基体中进行, 由定位于高尔基体的20多种*N*-乙酰半乳糖胺基转移酶



A: *O*-GlcNAcylation biosynthesis. B: *O*-GalNAcylation biosynthesis. S/T: 肽链; Fuc: 岩藻糖; GalNAc-Ts: *N*-乙酰半乳糖胺基转移酶家族; B3GNT2/3/4/6/7/8/9: β -1,3-*N*-乙酰葡萄糖基转移酶; C1GALT1: 核心1合酶; GCNT1/2/3/4: 氨基葡萄糖基(*N*-乙酰基)转移酶1; ST6GAL: ST6 β -半乳糖苷 α -2,6-唾液酸转移酶; ST3GAL: ST3 β -半乳糖苷 α -2,3-唾液酸转移酶; FUT3: 岩藻糖基转移酶 3; B4GALT4: β -1,4-半乳糖基转移酶4; poly-LacNAc: 聚-*N*-乙酰乳糖胺链。

A: the biosynthesis of *O*-GlcNAcylation. B: the biosynthesis of *O*-GalNAcylation. S/T: peptide chain; Fuc: fucose; GalNAc-Ts: *N*-acetylgalactose aminotransferase family; B3GNT2/3/4/6/7/8/9: beta-1,3-*N*-acetylglucosaminyltransferase; C1GALT1: core 1 synthase; GCNT1/2/3/4: glucosaminyl (*N*-acetyl) transferase 1/2/3/4; ST6GAL: beta-galactoside- α -2,6-sialyltransferase; ST3GAL: beta-galactoside- α -2,3-sialyltransferase; FUT3: fucosyltransferase 3; B4GALT4: beta-1,4-galactosyltransferase 4; poly-LacNAc: poly-*N*-acetylactosamine.

图2 *O*-聚糖的生物合成

Fig.2 The biosynthesis of *O*-glycans

(GALNT)家族成员参与 *O*-GalNAc型糖基化修饰。首先以UDP-GalNAc为供体底物将GalNAc连接到蛋白质的Ser或Thr残基上,形成简单的GalNAc-O-Ser/Thr(Tn抗原)^[26]。其次,由GalNAc-Ts添加GalNAc形成Tn抗原,再经过C1GalT1修饰,在Tn抗原上添加Gal,合成核心1(T抗原)^[27]。在不同的成核酶催化作用下,Tn抗原和T抗原形成多种不同的*O*-糖结构。核心*O*-糖在其他酶修饰下可以进一

步延长半乳糖、岩藻糖和唾液酸,它们通过 α -或 β -糖苷键连接形成线性或支链结构(图2B)^[28]。最后,*O*-GalNAc修饰的蛋白加帽封顶主要是通过ST3GAL和ST6GAL唾液酸转移酶添加唾液酸来实现的,这些步骤在顺式高尔基体和反式高尔基体中逐步进行,而部分*O*-GalNAcylation修饰的分泌蛋白,如MUC5AC,会继续通过囊泡完成最后的分泌过程^[29]。

2 糖基化在胰腺癌转移中的作用

胰腺癌转移是上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)等共同作用的结果,涉及结缔组织增生、免疫抑制、ECM和血管生成等过程的相互影响^[30]。转移的途径主要是局部浸润和淋巴转移,最终导致肝和肺等器官的远端转移^[31]。异常糖基化主要通过控制致癌过程中的主要蛋白成分,导致载体蛋白功能丧失,从而促进肿瘤的发展;进而导致胰腺癌出现信号通路异常激活和转移等表型。

2.1 *N*-glycosylation在胰腺癌转移中作用

2.1.1 *N*-glycosylation总体水平变化 *N*-聚糖通过影响细胞内信号来介导胰腺癌细胞转移。有研究发现,4F2hc的*N*-糖基化减少会损害谷氨酸-胱氨酸转运系统的活性来增强PDAC细胞铁死亡致敏性进而抑制PDAC细胞的迁移^[32]。p65活性的升高促进了B4GALT1对CDK^{p110}的*N*-糖基化修饰从而稳定了其表达,并提高了胰腺癌细胞对吉西他滨的耐药性,同时促进了其增殖、迁移和侵袭等生理过程^[33]。另外,UGP2的下调导致EGFR及其他蛋白质的*N*-糖基化修饰减少,损害了EGFR信号转导,从而抑制了PDAC生长和转移^[34]。*N*-糖基化的CGA-T1过表达上调了磷酸化Akt(p-Akt)和磷酸化mTOR(p-mTOR)的表达水平,并通过PI3K/Akt/mTOR通路部分抑制了自噬的启动,从而发挥了抑制胰腺癌的作用^[35]。细胞外gal4通过结合CD3ε/δ上的*N*-糖基化残基诱导T细胞凋亡和抑制细胞增殖^[36]。这些都表明,*N*-糖基化修饰在胰腺癌的转移中有着重要作用。

2.1.2 糖链的分支数量变化 胰腺癌早期转移的关键因素包括EMT和TME的改变。其中,EMT是极性上皮细胞转化为间充质细胞的过程,赋予胰腺癌细胞显著的迁移和侵袭周围组织的能力^[37]。在转移的PDAC中,*N*-糖基化丰度升高。肝转移中高甘露糖型的*N*-聚糖增加最为明显,转移能力较强的间充质样PaTu-T细胞中高甘露糖型的*N*-聚糖水平高于上皮样PaTu-S细胞^[38]。*N*-聚糖复杂多样,其支链类型包括β1,6-GlcNAc分支化、平分型GlcNAc、唾液酸的盖帽修饰和核心糖链的岩藻糖基化等,这些支链也不同程度地促进了EMT进程^[39]。例如,ST6GAL1在转移性亚克隆胰腺癌细胞系中高表达,这些细胞还表现出间充质标志物(N-cadherin、slug、snail和fibronectin)的蛋白水平升高和很强的细胞侵袭性^[40]。

另外,ST6GAL1介导的唾液酸化也能激活EGFR信号从而促进腺泡向导管化生^[41]。

2.1.3 岩藻糖修饰水平变化 岩藻糖基化修饰的改变也是胰腺癌转移中常检测到的指标之一,在*N*-糖链合成过程中,FUT8(fucosyltransferase 8)是唯一催化核心岩藻糖基化的酶。有研究表明,在异种移植模型中,FUT8敲低显著降低了PDAC细胞系的侵袭能力,并抑制了其腹膜转移^[42]。还有研究利用*Aleuria aurantia*凝集素(*Aleuria aurantia* lectin, AAL)和米曲霉L-岩藻糖特异性凝集素(*Aspergillus oryzae* lectin, AOL)检测FUT8修饰的α-1,6-岩藻糖基化,发现其在导管内胰腺黏液性肿瘤中上调,并且可能与恶性转化有关^[43]。此外,肿瘤细胞中岩藻糖基化修饰水平增加会导致PDAC转移增加。而这种修饰水平的变化可作为区分转移性和非转移性PDAC细胞的依据^[44]。

2.1.4 唾液酸修饰水平变化 早期的研究发现细胞表面唾液酸化是癌细胞转移的一个重要特征,并且在PDAC患者血清中唾液酸化部分上调^[45],暗示Lewis x抗原过表达后与选择素大量结合可能是PDAC术后出现大量肝转移的原因^[46]。PDAC含有丰富的基质和多种炎症因子,炎症因子的刺激可以增加肿瘤相关唾液酸化抗原SLe(x)和Le(y)的表达水平^[47]。相应地,唾液酸调节单核细胞产生IL-10和IL-6,随后通过激活Siglec-9受体驱动单核细胞极化和分化为免疫抑制性TAM(tumour-associated macrophage),从而促进PDAC的免疫抑制^[48]。这表明PDAC的糖基化与微环境内的各种成分相互调节,共同促进肿瘤进程。

2.2 *O*-glycosylation在胰腺癌转移中的作用

2.2.1 *O*-GlcNAc修饰在胰腺癌转移中的作用 *O*-GlcNAc修饰除了参与癌细胞的代谢重编程外,还与胰腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和转移相关^[49]。在胰腺癌中,存在异常高表达的OGT和高水平的*O*-GlcNAc修饰,而*O*-GlcNAc修饰主要通过介导细胞内信号转导来促进肿瘤的进程。例如,抑制OGT特异性减弱*O*-GlcNAc修饰进而影响肿瘤转移等表型,利用雷公藤内酯处理下调OGT从而减弱β-catenin的*O*-GlcNAc修饰,抑制β-catenin核转运,导致TCF/LEF1介导的下游基因的表达下调,从而抑制胰腺癌的进展^[50]。OGT通过在SIRT7的S136位点引发*O*-GlcNAc修饰,抑制SIRT7和REGγ之间的相互作用,从而达

到稳定 SIRT7 表达以及促进胰腺癌进展的作用^[51]。EOGT-SHCBP1 复合物调节 NOTCH1 的 *O*-GlcNAc 修饰, 并促进 NICD 核定位, 进一步调节 E-钙黏蛋白和 *p21* 基因的转录来促进 PDAC 细胞的侵袭和转移^[52]。GFPT2 促进了 PDAC 中 YBX1 的 *O*-GlcNAc 修饰和核易位。核易位的 YBX1 促进了 IL-18 的转录, 从而促进巨噬细胞的 M2 极化和 PDAC 的恶性转移^[53]。

2.2.2 *O*-GalNAc 修饰在胰腺癌转移中的作用 胰腺癌中 Mucin 蛋白糖基化最显著的变化和特征是 *O*-聚糖的截短包括 T、Tn、STn(sialy-Tn) 和 sialy-T 抗原的变化^[54]。糖基转移酶表达的改变是黏蛋白聚糖异常变化的主要原因, 其中胰腺癌肿瘤样本中糖基转移酶 GCNT3、GALNT5、FUT3、B3GNT6 和 B3GNT3 过表达超过 19 倍, 并且它们在转移性的胰腺癌细胞系中有不同的作用^[55]。另外, C1GALT1 作为 *O*-GalNAc 合成过程中的主要 T-合酶, 与它的特异性伴侣 COSMC 共同作用, 确保了黏附蛋白的 *O*-GalNAc 修饰, 并且 C1GALT1 与胰腺癌患者的总生存期呈负相关^[56]。C1GALT1 可能通过影响整合素(包括 $\beta 1$ 、 αv 和 $\alpha 5$ 亚基)的 *O*-GalNAc 来增强胰腺癌细胞迁移和侵袭^[56]。在敲除 COSMC 的细胞系中, *O*-GalNAc 糖蛋白诱导了 Tn 抗原的表达。这种表达的异常重塑了胰腺癌特性, 表现为细胞增殖能力下降, 迁移行为增加和凋亡减少^[57]。

在胰腺癌的转移中, *O*-GalNAc 糖基化通过跨膜黏附蛋白(例如 CD44、MUC4 和 MUC16)发挥促转移作用, 它们在介导细胞 ECM 黏附中具有重要作用^[58-60]。CD44 的截短 Tn 抗原通过激活 NF- κ B 信号通路, 增加胰腺癌干细胞 CSC(cancer stem cell)的干性特征和 NANOG 的表达水平, 从而促进胰腺癌的转移^[58]。还有研究表明, GALNT1 增强 CD44 的 Tn 抗原修饰能激活 Wnt/ β -catenin 信号通路以增加恶性肿瘤转移和侵袭的能力^[61]。另外, β -catenin 与 TCF4 协同调控 PDAC 中 MUC4 的转录活性, 从而影响 PDAC 细胞的迁移和间充质特性^[62]。STn 抗原的异常表达也是胰腺癌中 Mucin 蛋白糖基化的显著变化之一。有研究表明, STn 抗原在胰腺上皮内瘤变(PanIN-3)和浸润性导管腺癌中的表达水平显著增加^[63], 且在胰腺癌肝转移和肺转移组织中的表达水平也升高^[64], 与患者低生存率相关。在机制上, STn 抗原通过调控 Siglec-7 和 Siglec-9 的信号转导途径影响单核细胞向巨噬细胞的分化进程, 从而介导

免疫抑制反应的发生^[48]。这些都表明了 *O*-GalNAc 糖基化在胰腺癌转移中有重要作用。

3 靶向胰腺癌转移治疗中的蛋白质糖基化

免疫疗法是治疗胰腺癌的重要手段之一。过继细胞转移(adoptive cell therapy, ACT)和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在临床上已经展现出不同的治疗效果, 但只有少数患者能够受益^[65]。嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法作为 ACT 的一种形式, 近年来不断进行技术更新并在临床上取得显著进展。据报道, 异常 N-糖基化会增加细胞对 CAR-T 疗法的抗性, SPPL19 的缺失使 CD19 N125 位点出现高糖基化, 使得 CAR-T 细胞衰竭并导致 CART19 疗效下降^[66]。2DG 抑制己糖激酶以阻断 N-聚糖合成途径, 可显著增强 44v6.28 ζ CARs 的细胞杀伤作用, 进而有效抑制肿瘤生长和转移^[67-69]。另外, 在 CAR 中掺入聚糖使其成为能识别高甘露糖型的 H84T-CAR, 并靶向凝集素将其治疗活性扩展到恶性细胞及其支持基质细胞, 从而破坏 TME^[70]。综上所述, 肿瘤细胞的蛋白糖基化修饰可以作为 CAR-T 细胞治疗的靶点并具有良好的疗效。

免疫检查点与蛋白质的糖基化修饰存在紧密关联, 阻断免疫检查点可以显著改善患者预后。单克隆抗体 AR9.6 靶向胰腺癌中 MUC16, 将 muAR9.6 与新兴免疫检查点抑制剂相结合, 可有望针对性治疗胰腺癌^[71]。CD24 特异性单克隆 SWA11 疗法有效地阻止了异种移植小鼠的肺和胰腺肿瘤侵袭^[72]。胰腺癌中大部分 Siglec 受体是抑制性受体, 唾液酸作为免疫细胞上抑制性 Siglec 受体的配体, 抑制其相互作用是新的潜在免疫治疗方法^[73]。PS-1 CAF 衍生的唾液酸部分通过与 Siglec-9 结合来促进 TAM 分化和极化, 形成免疫抑制表型^[74]。总体而言, 糖基化修饰的改变在治疗胰腺癌转移中具有巨大的潜力, 但需要进一步探索以了解如何利用这些靶点治疗 PDAC。

4 总结和展望

糖基化是最常见的蛋白质翻译后修饰之一, 参与细胞黏附、增殖和信号转导等生物学过程, 而这些过程与胰腺癌的转移密不可分。炎症反应、免疫微环境的改变和 EMT 参与导致胰腺癌中糖基化的总体水平以及糖型和构型的改变, 从而促进胰腺癌的发展。有证据表明, 胰腺癌的早期诊断能大大提高

病人的生存率,例如碳水化合物CA19-9是目前胰腺癌诊断最佳的生物标志物,可以用于评估分期、预后、肿瘤可切除性以及肿瘤复发和治疗效果,是胰腺癌治疗中良好的监测工具^[10]。现在大多数的研究聚集在血清里糖蛋白或者糖基化修饰的变化,并且在胰腺癌早期患者血清中确实检测观察到蛋白质糖基化修饰的异常变化,包括岩藻糖基化、聚LacNAc分支变化和特殊唾液酸糖基化的变化^[75-76]。利用附着在Janus纳米颗粒(Janus nanoparticles, JNPs)上的凝集素在无抗体的情况下靶向分泌体聚糖,其中凝集素对岩藻糖和唾液酸具有高特异性和高亲和力,为评估胰腺癌的转移提供了参考^[77]。然而,聚糖在胰腺癌转移中具体功能和机制还要进一步的研究。深入研究聚糖的应用潜力,发掘其靶向胰腺导管腺癌的治疗方法,在临床实践中有重要意义。

免疫检查点分子异常的糖基化修饰使肿瘤细胞规避免疫系统的监视进而实现免疫逃避,从而促进肿瘤转移,揭示了糖基化在此过程中的重要作用。尽管靶向糖基化蛋白的治疗取得了卓越的成绩,但障碍和挑战依然存在:糖基化修饰的多样化和构象的复杂性使得我们对它的了解还很少,如何合理利用特异性糖基化来治疗疾病是我们面临的极大挑战之一。另外随着检测能力的提高,检测糖基化方式的改变使得研发靶向糖基化修饰的蛋白治疗方法增多。随着其他高度特异性抗体的研发,该方法可能成为临床中治疗诊断常用的手段,并且能最快时间得到诊断结果。蛋白质糖基化修饰具有多样的合成途径和广泛的分布特点,赋予了蛋白质特定的功能。其功能性决定了其有望在癌症治疗中成为新靶标。但这些治疗方法在患者诊断、预后和治疗中存在许多局限性,这些问题仍需进一步研究加以解决。

本文综述了蛋白质的异常糖基化修饰参与胰腺癌转移的机制,包括EMT和TME等过程。但是,我们对这一领域的认识依然有限。了解胰腺癌转移中的异常糖基化改变,结合新的预测标志物 and 治疗方法,将为创新治疗策略提供重要参考。

参考文献 (References)

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] XU Y, LIU W, LONG Z, et al. Mortality and years of life lost due to pancreatic cancer in China, its provinces, urban and rural areas from 2005 to 2020: results from the national mortality surveillance system [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 893.
- [3] MONTEMAGNO C, CASSIM S, DE LEIRIS N, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: the dawn of the Era of nuclear medicine [J]? *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6413.
- [4] GUAY K P, KE H, CANNIFF N P, et al. ER chaperones use a protein folding and quality control glyco-code [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(24): 4524-37.e5.
- [5] WANG Y, CHEN H. Protein glycosylation alterations in hepatocellular carcinoma: function and clinical implications [J]. *Oncogene*, 2023, 42(24): 1970-9.
- [6] WANG M, ZHU J, LUBMAN D M, et al. Aberrant glycosylation and cancer biomarker discovery: a promising and thorny journey [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(4): 407-16.
- [7] THOMAS D, RATHINAVEL A K, RADHAKRISHNAN P. Altered glycosylation in cancer: a promising target for biomarkers and therapeutics [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(1): 188464.
- [8] SCHJOLDAGER K T, NARIMATSU Y, JOSHI H J, et al. Global view of human protein glycosylation pathways and functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(12): 729-49.
- [9] BUSTOS N A, RIBBECK K, WAGNER C E. The role of mucosal barriers in disease progression and transmission [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2023, 200: 115008.
- [10] LUO G, JIN K, DENG S, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: biomarker, predictor and promoter [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1875(2): 188409.
- [11] WANG Y, CHEN W, ZHANG W, et al. Desialylation of O-glycans on glycoprotein Ib α drives receptor signaling and platelet clearance [J]. *Haematologica*, 2021, 106(1): 220-9.
- [12] TOUSTOU C, WALET-BALIEU M L, KIEFER-MEYER M C, et al. Towards understanding the extensive diversity of protein N-glycan structures in eukaryotes [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2022, 97(2): 732-48.
- [13] DANIELS R, KUROWSKI B, JOHNSON A E, et al. N-linked glycans direct the cotranslational folding pathway of influenza hemagglutinin [J]. *Mol Cell*, 2003, 11(1): 79-90.
- [14] HIRATA T, KIZUKA Y. N-glycosylation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1325: 3-24.
- [15] CHUNG C Y, MAJEWSKA N I, WANG Q, et al. SnapShot: N-glycosylation processing pathways across kingdoms [J]. *Cell*, 2017, 171(1): 258.
- [16] MOHANTY S, CHAUDHARY B P, ZOETEWY D. Structural insight into the mechanism of N-linked glycosylation by oligosaccharyltransferase [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4): 624.
- [17] RADOVANI B, GUDELJ I. N-glycosylation and inflammation; the Not-So-Sweet relation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 893365.
- [18] ESMAIL S, MANOLSON M F. Advances in understanding N-glycosylation structure, function, and regulation in health and disease [J]. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100(7/8): 151186.
- [19] SAHA A, BELLO D, FERNANDEZ-TEJADA A. Advances in chemical probing of protein O-GlcNAc glycosylation: structural role and molecular mechanisms [J]. *Chem Soc Rev*, 2021, 50(18): 10451-85.
- [20] DOS PASSOS JUNIOR R R, BOMFIM G F, GIACHINI F R, et al. O-linked β -N-acetylglucosamine modification: linking hypertension and the immune system [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 852115.

- [21] LAM C, LOW J Y, TRAN P T, et al. The hexosamine biosynthetic pathway and cancer: current knowledge and future therapeutic strategies [J]. *Cancer Lett*, 2021, 503: 11-8.
- [22] HINSHAW D C, BENAVIDES G A, METGE B J, et al. Hedgehog signaling regulates Treg to Th17 conversion through metabolic rewiring in breast cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(5): 687-702.
- [23] GILL D J, CLAUSEN H, BARD F. Location, location, location: new insights into *O*-GalNAc protein glycosylation [J]. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(3): 149-58.
- [24] LIU L, ZHU H, LIU L, et al. *O*-glycopeptide truncation strategy for heterogeneous *O*-GalNAc glycoproteomics characterization [J]. *Anal Chem*, 2023, 95(26): 10017-24.
- [25] SHUOKER B, PICHLER M J, JIN C, et al. Sialidases and fucosidases of *Akkermansia muciniphila* are crucial for growth on mucin and nutrient sharing with mucus-associated gut bacteria [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1833.
- [26] MAGALHAES A, DUARTE H O, REIS C A. The role of *O*-glycosylation in human disease [J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 79: 100964.
- [27] GONZÁLEZ-RAMÍREZ A M, GROSSO A S, YANG Z, et al. Structural basis for the synthesis of the core 1 structure by C1GalT1 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2398.
- [28] SANZ-MARTINEZ I, PEREIRA S, MERINO P, et al. Molecular recognition of GalNAc in mucin-type *O*-glycosylation [J]. *Accounts Chem Res*, 2023, 56(5): 548-60.
- [29] YANG K S, CIPRANI D, O'SHEA A, et al. Extracellular vesicle analysis allows for identification of invasive IPMN [J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(4): 1345-58, e11.
- [30] AN Y F, PU N, JIA J B, et al. Therapeutic advances targeting tumor angiogenesis in pancreatic cancer: current dilemmas and future directions [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(5): 188958.
- [31] MANESHI P, MASON J, DONGRE M, et al. Targeting tumor-stromal interactions in pancreatic cancer: impact of collagens and mechanical traits [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 787485.
- [32] MA H, CHEN X, MO S, et al. Targeting *N*-glycosylation of 4F2hc mediated by glycosyltransferase B3GNT3 sensitizes ferroptosis of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(8): 1988-2004.
- [33] CHEN Y, SU L, HUANG C, et al. Galactosyltransferase B4GALT1 confers chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinomas by upregulating *N*-linked glycosylation of CDK11^{p110} [J]. *Cancer Lett*, 2021, 500: 228-43.
- [34] WOLFE A L, ZHOU Q, TOSKA E, et al. UDP-glucose pyrophosphorylase 2, a regulator of glycogen synthesis and glycosylation, is critical for pancreatic cancer growth [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(31): e2103592118.
- [35] HUANG H, PAN R, ZHAO Y, et al. L3MBTL2-mediated CGA transcriptional suppression promotes pancreatic cancer progression through modulating autophagy [J]. *iScience*, 2022, 25(5): 104249.
- [36] LIDSTRÖM T, CUMMING J, GAUR R, et al. Extracellular galectin 4 drives immune evasion and promotes T-cell apoptosis in pancreatic cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(1): 72-92.
- [37] YANG J, LIU Y, LIU S. The role of epithelial-mesenchymal transition and autophagy in pancreatic ductal adenocarcinoma invasion [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 506.
- [38] HOLST S, BELO A I, GIOVANNETTI E, et al. Profiling of different pancreatic cancer cells used as models for metastatic behaviour shows large variation in their *N*-glycosylation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16623.
- [39] ZHANG X. Alterations of Golgi structural proteins and glycosylation defects in cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 665289.
- [40] BRITAIN C M, BHALERAO N, SILVA A D, et al. Glycosyltransferase ST6Gal-I promotes the epithelial to mesenchymal transition in pancreatic cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100034.
- [41] BHALERAO N, CHAKRABORTY A, MARCIEL M P, et al. ST6GAL1 sialyltransferase promotes acinar to ductal metaplasia and pancreatic cancer progression [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(19): e161563.
- [42] TADA K, OHTA M, HIDANO S, et al. Fucosyltransferase 8 plays a crucial role in the invasion and metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Surg Today*, 2020, 50(7): 767-77.
- [43] WATANABE K, OHTA M, YADA K, et al. Fucosylation is associated with the malignant transformation of intraductal papillary mucinous neoplasms: a lectin microarray-based study [J]. *Surg Today*, 2016, 46(10): 1217-23.
- [44] WU C C, LU Y T, YEH T S, et al. Identification of fucosylated SERPINA1 as a novel plasma marker for pancreatic cancer using lectin affinity capture coupled with iTRAQ-based quantitative glycoproteomics [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6079.
- [45] CRAMER D A T, FRANC V, CAVAL T, et al. Charting the proteoform landscape of serum proteins in individual donors by high-resolution native mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(37): 12732-41.
- [46] TANG H, SINGH S, PARTYKA K, et al. Glycan motif profiling reveals plasma sialyl-lewis x elevations in pancreatic cancers that are negative for sialyl-lewis A [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2015, 14(5): 1323-33.
- [47] BASSAGAÑAS S, ALLENDE H, COBLER L, et al. Inflammatory cytokines regulate the expression of glycosyltransferases involved in the biosynthesis of tumor-associated sialylated glycans in pancreatic cancer cell lines [J]. *Cytokine*, 2015, 75(1): 197-206.
- [48] RODRIGUEZ E, BOELAARS K, BROWN K, et al. Sialic acids in pancreatic cancer cells drive tumour-associated macrophage differentiation via the Siglec receptors Siglec-7 and Siglec-9 [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1270.
- [49] HE X F, HU X, WEN G J, et al. *O*-GlcNAcylation in cancer development and immunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2023, 566: 216258.
- [50] GARG B, GIRI B, MAJUMDER K, et al. Modulation of post-translational modifications in β -catenin and LRP6 inhibits Wnt signaling pathway in pancreatic cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017, 388: 64-72.
- [51] HE X, LI Y, CHEN Q, et al. *O*-GlcNAcylation and stabilization of SIRT7 promote pancreatic cancer progression by blocking the SIRT7-REGγ interaction [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(10): 1970-81.
- [52] YANG C, HU J F, ZHAN Q, et al. SHCBP1 interacting with EOGT enhances *O*-GlcNAcylation of NOTCH1 and promotes the development of pancreatic cancer [J]. *Genomics*, 2021,

- 113(2): 827-42.
- [53] ZHANG H R, LI T J, YU X J, et al. The GFPT2-*O*-GlcNAcylation-YBX1 axis promotes IL-18 secretion to regulate the tumor immune microenvironment in pancreatic cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(4): 244.
- [54] KAUR S, KUMAR S, MOMI N, et al. Mucins in pancreatic cancer and its microenvironment [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(10): 607-20.
- [55] GUPTA R, LEON F, THOMPSON C M, et al. Global analysis of human glycosyltransferases reveals novel targets for pancreatic cancer pathogenesis [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(11): 1661-72.
- [56] KUO T C, WU M H, YANG S H, et al. C1GALT1 high expression is associated with poor survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and promotes cell invasiveness through integrin α_v [J]. *Oncogene*, 2021, 40(7): 1242-54.
- [57] HOFMANN B T, SCHLÜTER L, LANGE P, et al. COSMC knockdown mediated aberrant *O*-glycosylation promotes oncogenic properties in pancreatic cancer [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14: 109.
- [58] LEON F, SESHACHARYULU P, NIMMAKAYALA R K, et al. Reduction in *O*-glycome induces differentially glycosylated CD44 to promote stemness and metastasis in pancreatic cancer [J]. *Oncogene*, 2022, 41(1): 57-71.
- [59] SAGAR S, LEIPHRAKPAM P D, THOMAS D, et al. MUC4 enhances gemcitabine resistance and malignant behaviour in pancreatic cancer cells expressing cancer-associated short *O*-glycans [J]. *Cancer Lett*, 2021, 503: 91-102.
- [60] MARIMUTHU S, LAKSHMANAN I, MUNIYAN S, et al. MUC16 promotes liver metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma by upregulating NRP2-associated cell adhesion [J]. *Mol Cancer Res*, 2022, 20(8): 1208-21.
- [61] ZHANG J, WANG H, WU J, et al. GALNT1 enhances malignant phenotype of gastric cancer via modulating CD44 glycosylation to activate the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(16): 6068-83.
- [62] PAI P, RACHAGANI S, LAKSHMANAN I, et al. The canonical Wnt pathway regulates the metastasis-promoting mucin MUC4 in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(2): 224-39.
- [63] KIM G E, BAE H I, PARK H U, et al. Aberrant expression of MUC5AC and MUC6 gastric mucins and sialyl Tn antigen in intraepithelial neoplasms of the pancreas [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(4): 1052-60.
- [64] THOMAS D, SAGAR S, CAFFREY T, et al. Truncated *O*-glycans promote epithelial-to-mesenchymal transition and stemness properties of pancreatic cancer cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 6885-96.
- [65] ZHANG S, ZHANG X, YANG H, et al. Hurdle or thruster: glucose metabolism of T cells in anti-tumour immunity [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(1): 189022.
- [66] HEARD A, LANDMANN J H, HANSEN A R, et al. Antigen glycosylation regulates efficacy of CAR T cells targeting CD19 [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3367.
- [67] GRECO B, MALACARNE V, DE GIRARDI F, et al. Disrupting *N*-glycan expression on tumor cells boosts chimeric antigen receptor T cell efficacy against solid malignancies [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(628): eabg3072.
- [68] SUN L, ZHANG Y, LI W, et al. Mucin glycans: a target for cancer therapy [J]. *Molecules*, 2023, 28(20): 7003.
- [69] HONG Y, WALLING B L, KIM H R, et al. ST3GAL1 and β II-spectrin pathways control CAR T cell migration to target tumors [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(6): 1007-19.
- [70] MCKENNA M K, OZCAN A, BRENNER D, et al. Novel banana lectin CAR-T cells to target pancreatic tumors and tumor-associated stroma [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(1): e005891.
- [71] SHARMA S K, MACK K N, PIERSIGILLI A, et al. ImmunoPET of ovarian and pancreatic cancer with AR9.6, a novel MUC16-targeted therapeutic antibody [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 948-59.
- [72] BRETZ N, NOSKE A, KELLER S, et al. CD24 promotes tumor cell invasion by suppressing tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI-2) in a c-Src-dependent fashion [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 29(1): 27-38.
- [73] STANCZAK M A, RODRIGUES MANTUANO N, KIRCHHAMMER N, et al. Targeting cancer glycosylation repolarizes tumor-associated macrophages allowing effective immune checkpoint blockade [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(669): eabj1270.
- [74] BOELAARS K, RODRIGUEZ E, HUINEN Z R, et al. Pancreatic cancer-associated fibroblasts modulate macrophage differentiation via sialic acid-Siglec interactions [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 430.
- [75] LEVINK I J M, KLATTE D C F, HANNA-SAWIRES R G, et al. Longitudinal changes of serum protein *N*-glycan levels for earlier detection of pancreatic cancer in high-risk individuals [J]. *Pancreatol*, 2022, 22(4): 497-506.
- [76] MCDOWELL C T, KLAMER Z, HALL J, et al. Imaging mass spectrometry and lectin analysis of *N*-linked glycans in carbohydrate antigen-defined pancreatic cancer tissues [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2021, 20: 100012.
- [77] CHOI Y, PARK U, KOO H J, et al. Exosome-mediated diagnosis of pancreatic cancer using lectin-conjugated nanoparticles bound to selective glycans [J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 177: 112980.