



电子、语音版

·综述·

## 胶质瘤中蛋白质异常糖基化的研究进展

杨开<sup>1</sup>, 王春红<sup>2</sup>, 李健芳<sup>1</sup>, 吉宏明<sup>1</sup>

1. 山西医科大学第五临床医学院, 山西 太原 030012

2. 山西省人民医院神经外科, 山西 太原 030012

**摘要:**蛋白质的糖基化修饰是一种十分常见的翻译后修饰,影响着超过一半已知真核生物蛋白质的功能。蛋白质异常糖基化是恶性肿瘤的普遍特征,蛋白质异常糖基化往往会通过糖蛋白的基因突变、核苷酸糖供体的变化、糖基转移酶的表达或定位的异常等多种方式导致糖脂和糖蛋白在结构和含量上异常,进而导致蛋白质的功能异常,有助于促进肿瘤的恶性进展。由于胶质瘤的恶性度高,预后差,因此临床急需寻找胶质瘤恶性进展中的关键分子事件。众多的研究发现蛋白质异常糖基化在胶质瘤的发生、发展及不良预后中起着至关重要的作用,同时与胶质瘤相关的糖基化在早期诊断和治疗中也被广泛研究。该综述主要介绍与胶质瘤相关的N-连接糖基化,O-连接糖基化,糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定这3种糖基化形式,阐述其发生机制以及具体作用机制,并探讨异常糖基化在检测和治疗胶质瘤中的临床潜力,以期为解决胶质瘤预后差的现状提供理论基础。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1): 69-74]

**关键词:**胶质瘤;异常糖基化;糖基转移酶;GPI-锚定;翻译后修饰

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.01.014

### Research advances in abnormal glycosylation of proteins in glioma

YANG Kai<sup>1</sup>, WANG Chunhong<sup>2</sup>, LI Jianfang<sup>1</sup>, JI Hongming<sup>1</sup>

1. The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030012, China

2. Department of Neurosurgery, Shanxi Province People's Hospital, Taiyuan, Shanxi 030012, China

Corresponding author: JI Hongming, Email: hongmingj@sina.com

**Abstract:** Glycosylation modification of proteins is a common type of post-translational modification that affects the function of more than half of known eukaryotic proteins. Abnormal glycosylation of proteins is a common feature of malignant tumors and often leads to abnormalities in the structure and content of glycolipids and glycoproteins in a variety of ways such as gene mutations in glycoproteins, changes in nucleotide sugar donors, and abnormal expression or localization of glycosyltransferases, which in turn lead to abnormal protein function and help promote the malignant progression of cancer. Due to the high malignancy and poor prognosis of glioma, it is urgent to search for key molecular events in the malignant progression of glioma. Numerous studies have shown that abnormal glycosylation of proteins plays a crucial role in the development, progression, and poor prognosis of glioma, while glycation associated with glioma has been extensively studied in early diagnosis and treatment. Therefore, this article mainly introduces three forms of glioma-associated glycosylation, i.e., N-linked glycosylation, O-linked glycosylation, and glycosylphosphatidyl inositol (GPI) anchor, elaborates on their mechanisms of occurrence and specific mechanisms of action, and explores the clinical potential of abnormal glycosylation in the identification and treatment of glioma, so as to provide a theoretical basis for addressing the current situation of the poor prognosis of glioma.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(1): 69-74]

**Keywords:** glioma; abnormal glycosylation; glycosyltransferase; glycosylphosphatidyl inositol anchor; post-translational modification

基金项目:山西省自然科学基金资助项目(20210302124386);山西省自然科学基金资助项目(20210302124380)。

收稿日期:2022-04-16;修回日期:2023-01-11

作者简介:杨开(1992—),男,硕士研究生,研究方向为中枢神经系统肿瘤的基础研究与治疗,Email: 57592907@qq.com。

通信作者:吉宏明(1963—),男,教授,主任医师,博士生导师,研究方向为中枢神经系统肿瘤的基础研究与治疗,Email: hongmingj@sina.com。

胶质瘤起源于神经胶质细胞的恶性增殖,是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,WHO IV级的胶质瘤被称为胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM),恶性度极高,预后极差,患者的中位总生存期仅为9~15个月,5年存活率低于5%<sup>[1-2]</sup>。由于肿瘤侵袭力强、发病位置特殊、与正常脑组织之间界限模糊,且术后易复发、易产生化疗耐药,治疗的效果并不理想。

在蛋白质生物合成过程中,氨基酸通过与各种糖链基团共价连接对其进行修饰的过程被称为糖基化修饰。蛋白质糖基化主要分为O-连接糖基化和N-连接糖基化以及糖基磷脂酰肌醇(Glycosylphosphatidyl inositol, GPI)锚定3种,根据连接的糖基种类不同又分为岩藻糖基化、唾液酸化、N-糖基化和O-糖基化等。糖基转移酶是糖基化过程中糖链添加的关键酶,可修饰特定糖蛋白。异常

糖基化的改变是通过糖蛋白的基因突变、调节聚糖生物合成、核苷酸糖供体的变化、糖基转移酶的表达或定位的异常等多种方式来实现的,这会导致N-聚糖分支增加、O-聚糖密度增加、GPI-锚定异常以及生成异常形式的唾液酸化和岩藻糖基化末端结构,最终导致了相关蛋白质的功能异常<sup>[3]</sup>。异常糖基化参与了肿瘤侵袭浸润、血管生成以及化疗耐药等多种病理生理过程,被认为是各种癌症的特征性改变标志,而研究表明其在各种体液中的高表达与患者的预后息息相关,在临床诊断标志物领域应用广泛<sup>[4]</sup>。

本综述阐述与胶质瘤有关的异常糖基化(见表1),探讨异常糖基化在检测和治疗胶质瘤中的临床潜力,以期在胶质瘤糖蛋白质组学研究、早期诊断标志物及治疗药物开发和个体化医疗的发展中贡献力量。

表1 与胶质瘤相关的异常糖基化类型

| 糖基化类型   | 分类           | 具体涉及基因  |
|---------|--------------|---|
| N-连接糖基化 | N-糖基转移酶      | <i>GnT-V</i> 、 <i>GnT-III</i> 、 <i>FUT8</i> 、 <i>GLT8D1</i> |
|         | 唾液酸糖基化改变     | <i>ST3GAL1</i>  |
|         | N-岩藻糖基化改变    | <i>SSEA-1</i> 、 <i>A2G2F</i>                                |
| O-连接糖基化 | O-糖基转移酶      | <i>POFUT1</i> 、 <i>POFUT2</i>                               |
|         | O-GlcNAc聚糖变化 | <i>OGT</i>  |
|         | O-GalNAc聚糖变化 | <i>MUC</i>  |
| GPI-锚定  |              | <i>MMP</i> 、 <i>uPAR</i>                                    |

## 1 异常N-连接糖基化与胶质瘤

N-连接糖基化主要是寡糖与多肽链天冬酰胺残基的共价连接,大部分情况下其修饰位点具有固定的氨基酸特征序列(天冬酰胺-X-丝氨酸/苏氨酸),N-连接糖基化蛋白大部分为分泌蛋白或血浆蛋白,主要在高尔基体和内质网中进行加工。N-连接糖基化修饰受到一系列糖基转移酶和糖苷酶控制,参与多个重要的生物学过程,影响蛋白质折叠、寡聚化以及细胞-细胞相互作用<sup>[5]</sup>。在胶质瘤中,常见N-糖基转移酶的修饰异常、高度分支的N-聚糖增加和末端唾液酸化增加<sup>[6]</sup>。

### 1.1 N-糖基转移酶参与的修饰

胶质瘤进展中常见的糖基转移酶主要包括 $\beta$ -1,6-N-乙酰葡萄糖胺基转移酶V(N-acetylglucosaminyltransferase V, *GnT-V*)、N-乙酰葡萄糖胺基转移酶III(N-acetylglucosaminyltransferase III, *GnT-III*)、 $\alpha$ -1,6-岩藻糖基转移酶(Fucosyltransferase 8, *FUT8*)以及糖基转移酶8结构域1(Glycosyltransferase 8 domain containing 1, *GLT8D1*)<sup>[7]</sup>。*GnT-V*由甘露糖苷乙酰氨基葡萄糖转移酶5(Mannoside acetyl-glucosaminyltransferase 5, *MGAT5*)基因编码,在胶质瘤、结肠癌和乳腺癌中表达增加,并被证明能减少细胞黏附,促进肿瘤细胞侵袭和转移<sup>[8]</sup>。在胶质瘤细胞中,过表达*MGAT5*基因导致细胞局灶性黏附改变和肿瘤细胞侵

袭增加<sup>[9]</sup>。胶质瘤干细胞(glioblastoma stem cells, GSCs)被认为是GBM中促进肿瘤发生、发展以及对放化疗具有耐药性的主要影响因素,GSCs中的*MGAT5*基因突变抑制N-聚糖( $\beta$ -1,6)的分支,抑制相关上皮-间质转化蛋白的表达,进而抑制胶质瘤的迁移和侵袭能力<sup>[10]</sup>。*GnT-III*通过 $\beta$ -1,4-连接催化GlcNAc-连接到N-聚糖的核心甘露糖上,被认为可以拮抗*GnT-V*,从而有助于抑制癌转移。*FUT8*催化核心岩藻糖基化,*FUT8*蛋白在胶质瘤中表达增加,这些事件与晚期肿瘤分级呈正相关,在胶质瘤细胞中沉默*FUT8*的表达能抑制胶质瘤细胞的生长、侵袭、迁移以及增加了化疗敏感性<sup>[11]</sup>。*GLT8D1*在胶质瘤组织中的表达相较于瘤周组织显著增高,同时其表达的增加增强了两种不同GBM细胞系的迁移<sup>[12]</sup>;另一项研究中发现,*GLT8D1*通过N-连接糖基化以及介导蛋白质间相互作用进而阻止CD133降解,*GLT8D1*/CD133/Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导在胶质瘤中发挥着重要的作用,*GLT8D1*基因敲除促进细胞周期阻滞在G2/M期,并促进细胞凋亡,其缺失在体外抑制GSCs的自我更新,并抑制胶质瘤小鼠模型中的肿瘤生长,可作为未来潜在的治疗靶点<sup>[13]</sup>。

### 1.2 胶质瘤相关唾液酸化改变

唾液酸是一种单糖,通常作为糖蛋白寡糖链的末端残基被观察到,可参与许多生物学过程,如免疫调节和细

胞黏附,可影响肿瘤发生以及激发肿瘤的转移潜能。肿瘤早期细胞中唾液酸水平就会升高,血清糖蛋白唾液酸化作为癌标志物已经得到应用<sup>[14]</sup>。末端N-聚糖唾液酸化可通过 $\alpha$ -2,3-或 $\alpha$ -2,6-连接在体内调节相反的病理生理过程, $\alpha$ -2,6-连接唾液酸可降低胶质瘤细胞侵袭,与胶质瘤细胞的生长抑制相关,同时胶质瘤中 $\alpha$ -2,6-唾液酸转移酶可以判断患者的预后<sup>[15]</sup>。 $\alpha$ -2,3-连接唾液酸可促进肿瘤细胞侵袭, $\alpha$ -2,3-唾液酸转移酶基因ST3 $\beta$ -半乳糖苷 $\alpha$ -2,3-氨基转移酶1(ST3 $\beta$ -galactoside  $\alpha$ -2,3-sialyltransferase 1, ST3GAL1)表达的增加使GBM细胞具有自我更新能力,抑制其表达被证明可以延长小鼠的生存时间,且ST3GAL1与胶质瘤患者的不良预后相关<sup>[16]</sup>。

### 1.3 胶质瘤相关的岩藻糖基化改变

岩藻糖基化是脱氧己糖岩藻糖从二磷酸鸟苷转移到糖脂、O-聚糖、N-聚糖或多肽链时发生的常见修饰,被发现参与多种肿瘤的发生发展。阶段特异性胚胎抗原1(stage-specific embryonic antigen 1, SSEA-1)是一种含有岩藻糖的聚糖,从新鲜GBM患者肿瘤组织中可检测到SSEA-1富集,被认为是GSCs的标志物<sup>[17]</sup>。在一项寻找N-连接寡糖的研究中发现,单核岩藻糖基化结构IIF型磷脂酶A2(phospholipase A2 group IIF, A2G2F)在GBM中的表达水平升高,由于A2G2F中核心岩藻糖的存在,扁豆凝集素能够与GBM细胞结合,使其发生凋亡,这表明A2G2F在靶向治疗中的潜在价值<sup>[18]</sup>。

### 2 异常O-连接糖基化与胶质瘤

将丝氨酸或苏氨酸的羟基基团共价连接到蛋白质多肽链上的方式称为O-连接糖基化。通常情况下,癌细胞能增强对葡萄糖的摄取,以满足细胞生长和增殖过程中对能量和代谢的需求,O-连接糖基化可通过对葡萄糖摄取、磷酸戊糖途径、三羧酸循环代谢物以及谷氨酰胺分解的调节等途径,影响肿瘤糖代谢的改变和肿瘤微环境的改变,进而导致肿瘤恶性进展<sup>[19]</sup>。O-连接糖基化修饰还通过影响细胞信号的转导,在细胞吞噬、炎症细胞的迁移以及癌细胞增殖中起着重要作用<sup>[20]</sup>。胶质瘤中,常见O-糖基转移酶的异常改变以及O-连接N-乙酰葡萄糖胺修饰(N-acetylglucosamine, GlcNAc)、O-连接N-乙酰半乳糖胺修饰(N-acetylgalactosamine, GalNAc)的改变。

#### 2.1 O-糖基转移酶与胶质瘤

岩藻糖基转移酶是岩藻糖基化中起关键作用的酶,O-岩藻糖基转移酶(Protein-O-fucosyltransferases, POFUTs)在胶质瘤的发生发展及指导预后中也起着重要的作用,可分为POFUT1和POFUT2<sup>[21]</sup>。KROES等<sup>[22]</sup>利用微阵列技术分析了GBM与正常脑组织后发现,POFUT1可通过改变岩藻糖基化下调NOTCH1表达,这对于GBM的高侵袭性表型十分重要,POFUT1在胶质瘤细胞系中被证实可

以促进胶质瘤的增殖、侵袭、迁移;而POFUT2基因在预测GBM患者的预后方面具有重要意义<sup>[23]</sup>。

#### 2.2 与胶质瘤相关的O-GlcNAc聚糖变化

当聚糖通过与乙酰葡萄糖胺共价 $\beta$ 连接时,被称为O-GlcNAc糖基化。O-GlcNAc糖基化是胞浆和细胞核中最丰富的糖基化修饰之一,由乙酰氨基转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)及 $\beta$ -N-乙酰氨基己糖苷酶调节,影响胶质瘤的增殖、侵袭、化疗耐药以及细胞代谢状态等诸多方面<sup>[24-25]</sup>。最新研究发现,GBM组织中表达有较高水平的OGT和O-GlcNAc糖基化,OGT通过影响细胞周期蛋白依赖性激酶5(cyclin-dependent kinase 5, CDK5)对乙酰辅酶A合成酶2(acetyl-CoA synthetase 2, ACS2)的磷酸化,进而调节醋酸盐依赖性乙酰辅酶A和脂质生成,由于胶质瘤的生长和存活高度依赖于脂质代谢和脂肪酸合成,这对于OGT介导的GBM在体内和体外的生长至关重要,以OGT或CDK5为靶点的药物可在体外抑制GBM,这也表明该途径是GBM生长所必需的,可能是治疗GBM的潜在治疗靶点<sup>[26]</sup>。同时,在来源于各种组织的癌细胞中观察到Hippo通路失调和细胞内O-GlcNAc糖基化的异常增加,可能通过Hippo通路直接作用或与多种细胞信号通路(如Wnt、TGF- $\beta$ 和NOTCH)相互作用介导了这一结果,这有助于癌进展,因此Hippo通路成分和OGT是癌诊断和治疗的潜在靶点<sup>[27]</sup>。

#### 2.3 与胶质瘤相关O-GalNAc聚糖变化

O-GalNAc糖基化修饰又被称作黏蛋白型糖基化修饰,其通过GalNAc共价 $\alpha$ 连接为黏蛋白-O-聚糖,人黏蛋白(Mucin, MUC)家族由多个分泌蛋白成员(MUC1、MUC4)或跨膜蛋白成员(MUC2、MUC5AC/B)组成。除了形成保护屏障外,跨膜黏蛋白还参与了胶质瘤细胞生长和存活信号的传递,同时也有助于破坏胶质瘤细胞极性和细胞-细胞相互作用,进而破坏上皮-间质转换<sup>[28]</sup>。MUC4是一种高度O-糖基化蛋白,在GBM细胞系中检测到MUC4过表达,而且MUC4的异位表达增加了GBM细胞的增殖和侵袭能力,而表皮生长因子受体的表达受MUC4调节,靶向MUC4和EGFR的小干扰敲低实验降低了GBM细胞的增殖和侵袭<sup>[29]</sup>。

### 3 GPI-锚定

GPI是一种糖脂,其核心结构由乙醇胺磷酸盐、三甘露糖苷、氨基葡萄糖和磷脂酰肌醇组成。蛋白质通过其羧基末端的GPI锚定于细胞膜表面,并可跨过膜脂双层结构,这对于细胞的信号转导、免疫应答和恶性生物学行为至关重要<sup>[30]</sup>。基质金属蛋白酶(Metalloproteinase, MMP)可以降解细胞外蛋白,导致胶质瘤浸润。GPI-锚定的膜型MMP17和MMP25,可高效介导星形胶质细胞的浸润,并且可以作为肿瘤细胞浸润到中枢神经系统组织中的有效介质<sup>[31]</sup>。尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(uroki-



nase-type plasminogen activator receptor, uPAR)是GPI-锚定蛋白家族成员,研究证明uPAR能提高胶质瘤细胞存活、迁移以及侵袭的能力,高水平的uPAR mRNA表达与胶质母细胞瘤预后恶化相关<sup>[32]</sup>,针对GPI-MMP,uPAR/uPA有望成为治疗干预的靶点。

#### 4 异常糖基化在胶质瘤检测和治疗中的临床潜力

##### 4.1 检测异常糖基化在胶质瘤中的表达

胶质瘤的早期诊断较难,而早期确诊胶质瘤与改善预后密切相关,异常糖基化在胶质瘤早期诊断中的应用对其预后具有重要的价值。Cheray等<sup>[33]</sup>在研究中培养2种GBM细胞系(U87和U251),通过Taqman低密度阵列分析559个糖基化相关基因的表达水平,发现参与肿瘤侵袭的糖基转移酶家族成员的相关基因,可应用于潜在生物标志物的研究;Song等<sup>[34]</sup>在研究中发现使用化学交换饱和转移磁共振成像(chemical exchange saturation transfer MRI, CEST MRI)可以通过MUC1糖基化的表达程度来区分不同的肿瘤细胞系,当将来自LS174T和U87细胞系的肿瘤细胞植入小鼠大脑中时,CEST MRI能够在体内区分两者,这表明CEST MRI可能提供了一种非侵入性的方法,用于无创性地评估黏蛋白糖基化和胶质瘤的不同类型;唾液酸化目前已经作为多种其他癌的生物标志物,研究发现高级别胶质瘤患者的血清唾液酸浓度与健康对照组相比升高,血清唾液酸在脑胶质瘤有较好的特异度及阴性预测值,可能是一个有价值的诊断指标<sup>[35]</sup>。胶质瘤目前术前诊断主要依靠影像学的方法,而由于存在血脑屏障、腰穿的有创侵入性、脑脊液中胶质瘤相关糖蛋白浓度较低以及除了凝集素结合的方式暂缺分离糖蛋白的方法等多种客观因素的制约,胶质瘤相关体液中异常糖基化生物标志物的检测与鉴定研究暂未取得实质性的进展。未来的相关研究仍需着力于如何高效分离肿瘤相关糖蛋白,以及与临床实际结合的早期常规筛查。

##### 4.2 异常糖基化与胶质瘤治疗的发展

靶向异常糖基化蛋白具有显著的研究价值,少数治疗干预措施已经在胶质瘤的细胞和动物模型中证明其效果,而各种基因技术如microRNA、病毒载体递送系统和纳米技术等为靶向糖基化提供了更加有效的方式。

Putthisen等<sup>[36]</sup>的研究发现,与山楂凝集素II(Maackia amurensis lectin-II, MAL-II)结合的 $\alpha$ -2,3-唾液酸化聚糖( $\alpha$ 2,3-sialylated glycan, MAL-SG)在GSCs中高表达,MAL-II通过诱导GSCs的细胞周期阻滞和凋亡,抑制GBM细胞活力和球体形成,当用唾液酸转移酶抑制剂或唾液酸酶处理细胞时,也观察到类似的效果。这表明MAL-SG可能是GSCs的潜在标志物和治疗靶点,而它的抑制剂如MAL-II,可能在未来用于胶质瘤的临床治疗。胶质瘤唾液酸和唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectins, SIGLECs)之间的

相互作用形成免疫抑制性微环境,削弱抗肿瘤免疫治疗的疗效,在癌症免疫靶向治疗和常规管理中,通过调控肿瘤微环境中唾液酸和SIGLECs的生物活性,可以增强免疫效应器对GBM细胞的功效;除了免疫调节的生物功能,唾液酸还能调节蛋白质、小分子药物和药物输送系统中的载体,从而改善药代动力学和降低毒性<sup>[37]</sup>,纳米技术的最新进展表明,唾液酸修饰的纳米颗粒呈现出与胶质瘤进展机制相关的治疗前景,其对纳米颗粒的装饰可以增强其向肿瘤细胞的递送和疗效,Xu等<sup>[38]</sup>最近的研究证实硒纳米载体对GBM细胞的强烈促凋亡作用,而唾液酸对它的修饰增加GBM细胞对其的摄取,增强了凋亡效应,鉴于这一观察,唾液酸相关的药物激活可能为高度耐药的胶质瘤开辟新的治疗策略。在胶质瘤经典化疗领域,替莫唑胺对MGMT启动子非甲基化GBM化疗的疗效有限,而替莫唑胺与多柔比星联合给药可通过调节P-糖蛋白(P-gp)转运活性影响胶质瘤大鼠的生存期<sup>[39]</sup>;平足蛋白(Podoplanin, PDPN),一种I型跨膜黏蛋白样糖蛋白,在GBM中过度表达,使用过表达第三代嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的慢病毒载体作为靶向PDPN的特异性抗体,将CAR转导的T细胞注射到免疫缺陷小鼠体内,能抑制胶质瘤的增殖,这表明靶向糖蛋白可以作为治疗胶质瘤的一种手段,具有很大的治疗应用潜力<sup>[40-41]</sup>。

总之,糖蛋白表达存在异质性、多样性以及复杂性,使得该领域的研究纷繁复杂。异常糖基化与患者的不良预后密切相关,糖蛋白在体液(如血清和脑脊液)以及肿瘤细胞表面的高表达为其成为胶质瘤早期诊断标志物提供了可能,也使其成为目前胶质瘤中值得研究的关键生物标志物;同时,异常糖基化可以影响胶质瘤的发生和发展,是胶质瘤恶性进展相关分子网络中的重要环节,靶向这些异常糖基化,或许可以发现关键治疗靶点;糖基化的相关治疗前景十分广阔,其在治疗方面的应用不仅限于靶向相关异常糖基化基因与通路,还涉及免疫治疗、针对糖基化膜蛋白的药物投送系统以及特异性糖原分支的个体化治疗等多个方面的应用。开发基于糖基化的早期诊断标志物、开发相关抗原用于疫苗和靶向治疗可能成为未来胶质瘤诊断治疗发展的新方向。

#### 参 考 文 献

- [1] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820.
- [2] OSTROM QT, PATIL N, CIOFFI G, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017[J]. Neuro Oncol, 2020, 22(12 Suppl 2): iv1-iv96.

- [3] VAJARIA BN, PATEL PS. Glycosylation: a hallmark of cancer[J]. *Glycoconj J*, 2017, 34(2): 147-156.
- [4] HO WL, HSU WM, HUANG MC, et al. Protein glycosylation in cancers and its potential therapeutic applications in neuroblastoma[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 100.
- [5] YAN AX, LENNARZ WJ. Unraveling the mechanism of protein N-glycosylation[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(5): 3121-3124.
- [6] ESMAIL S, MANOLSON MF. Advances in understanding N-glycosylation structure, function, and regulation in health and disease[J]. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100(7-8): 151186.
- [7] TANIGUCHI N, KIZUKA Y. Glycans and cancer: role of N-glycans in cancer biomarker, progression and metastasis, and therapeutics[J]. *Adv Cancer Res*, 2015, 126: 11-51.
- [8] TANIGUCHI N, OHKAWA Y, MAEDA K, et al. True significance of N-acetylglucosaminyltransferases GnT-III, V and  $\alpha$ 1,6 fucosyltransferase in epithelial-mesenchymal transition and cancer[J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 79: 100905.
- [9] GAO Y, YANG FM, SU ZP, et al.  $\beta$ 1,6 GlcNAc branches-modified protein tyrosine phosphatase Mu attenuates its tyrosine phosphatase activity and promotes glioma cell migration through PLC $\gamma$ -PKC pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(2): 569-577.
- [10] MARHUENDA E, FABRE C, ZHANG CJ, et al. Glioma stem cells invasive phenotype at optimal stiffness is driven by MGAT5 dependent mechanosensing[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 139.
- [11] WEI KC, LIN YC, CHEN CH, et al. Fucosyltransferase 8 modulates receptor tyrosine kinase activation and temozolomide resistance in glioblastoma cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(11): 5472-5484.
- [12] ILINA EI, CIALINI C, GERLOFF DL, et al. Enzymatic activity of glycosyltransferase GLT8D1 promotes human glioblastoma cell migration[J]. *iScience*, 2022, 25(2): 103842.
- [13] LIU K, JIANG LP, SHI YL, et al. Hypoxia-induced GLT8D1 promotes glioma stem cell maintenance by inhibiting CD133 degradation through N-linked glycosylation[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(9): 1834-1849.
- [14] VAJARIA BN, PATEL KR, BEGUM R, et al. Sialylation: an avenue to target cancer cells[J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(3): 443-447.
- [15] WANG T, SUN Y, XIONG ZC, et al. Association of ST6GAL1 and CYP19A1 polymorphisms in the 3'-UTR with astrocytoma risk and prognosis in a Chinese Han population[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 391.
- [16] CHONG YK, SANDANARAJ E, KOH LWH, et al. ST3GAL1-associated transcriptomic program in glioblastoma tumor growth, invasion, and prognosis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(2): djv326.
- [17] JASSAM SA, MAHERALLY Z, ASHKAN K, et al. Fucosyltransferase 4 and 7 mediates adhesion of non-small cell lung cancer cells to brain-derived endothelial cells and results in modification of the blood-brain-barrier: *in vitro* investigation of CD15 and CD15s in lung-to-brain metastasis[J]. *J Neurooncol*, 2019, 143(3): 405-415.
- [18] TSUCHIYA N, YAMANAKA R, YAJIMA N, et al. Isolation and characterization of an N-linked oligosaccharide that is increased in glioblastoma tissue and cell lines[J]. *Int J Oncol*, 2005, 27(5): 1231-1239.
- [19] WANG Y, LIU J, JIN X, et al. O- GlcNAcylation destabilizes the active tetrameric PKM2 to promote the Warburg effect[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(52): 13732-13737.
- [20] YI W, CLARK PM, MASON DE, et al. Phosphofructokinase 1 glycosylation regulates cell growth and metabolism[J]. *Science*, 2012, 337(6097): 975-980.
- [21] SHAN M, YANG DD, DOU HQ, et al. Fucosylation in cancer biology and its clinical applications[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 162: 93-119.
- [22] KROES RA, DAWSON G, MOSKAL JR. Focused microarray analysis of glyco-gene expression in human glioblastomas[J]. *J Neurochem*, 2007, 103 Suppl 1: 14-24.
- [23] DONG SM, TUTT CL, BETENSKY RA, et al. Histology-based expression profiling yields novel prognostic markers in human glioblastoma[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64(11): 948-955.
- [24] NIE H, YI W. O-GlcNAcylation, a sweet link to the pathology of diseases[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20(5): 437-448.
- [25] ELBATRAWY AA, KIM EJ, NAM G. O-GlcNAcase: emerging mechanism, substrate recognition and small-molecule inhibitors [J]. *ChemMedChem*, 2020, 15(14): 1244-1257.
- [26] CIRAKU L, BACIGALUPA ZA, JU J, et al. O-GlcNAc transferase regulates glioblastoma acetate metabolism via regulation of CDK5-dependent ACSS2 phosphorylation[J]. *Oncogene*, 2022, 41(14): 2122-2136.
- [27] KIM E, KANG JG, JHO EH, et al. O-GlcNAcylation: an emerging protein modification regulating the hippo pathway[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(12): 3013.
- [28] PONNUSAMY MP, SESHACHARYULU P, LAKSHMANAN I, et al. Emerging role of mucins in epithelial to mesenchymal transition[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(9): 945-956.
- [29] LI WH, WU CM, YAO YQ, et al. MUC4 modulates human glioblastoma cell proliferation and invasion by upregulating *EGFR* expression[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 566: 82-87.
- [30] KANG JY, HONG Y, ASHIDA H, et al. PIG-V involved in transferring the second mannose in glycosylphosphatidylinositol[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(10): 9489-9497.
- [31] THOME I, LACLE R, VOB A, et al. Neoplastic cells are the major source of MT-MMPs in *IDH1*-Mutant glioma, thus enhancing tumor-cell intrinsic brain infiltration[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2456.
- [32] GILDER AS, NATALI L, VAN DYK DM, et al. The urokinase receptor induces a mesenchymal gene expression signature in glioblastoma cells and promotes tumor cell survival in neuro-

- spheres[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2982.
- [33] CHERAY M, PETIT D, FORESTIER L, et al. Glycosylation-related gene expression is linked to differentiation status in glioblastomas undifferentiated cells[J]. *Cancer Lett*, 2011, 312(1): 24-32.
- [34] SONG XL, AIRAN RD, ARIFIN DR, et al. Label-free *in vivo* molecular imaging of underglycosylated mucin-1 expression in tumour cells[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6719.
- [35] 马瑞敏, 张国军, 陈燕, 等. 血清唾液酸对脑胶质瘤的诊断价值题录[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(3): 201-204.
- [36] PUTTHISEN S, SILSIRIVANIT A, PANAWAN O, et al. Targeting alpha2,3-sialylated glycan in glioma stem-like cells by *Maackia amurensis* lectin-II: a promising strategy for glioma treatment[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 410(1): 112949.
- [37] LEE SY, NAM S, KOO JS, et al. Possible contribution of sialic acid to the enhanced tumor targeting efficiency of nanoparticles engineered with doxorubicin[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19738.
- [38] XU BC, ZHANG QP, LUO XL, et al. Selenium nanoparticles reduce glucose metabolism and promote apoptosis of glioma cells through reactive oxygen species-dependent manner[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(3): 226-234.
- [39] ZHANG R, SAITO R, SHIBAHARA I, et al. Temozolomide reverses doxorubicin resistance by inhibiting P-glycoprotein in malignant glioma cells[J]. *J Neurooncol*, 2016, 126(2): 235-242.
- [40] SHIINA S, OHNO M, OHKA F, et al. CAR T cells targeting podoplanin reduce orthotopic glioblastomas in mouse brains[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(3): 259-268.
- [41] MOTOMURA K, NATSUME A, WATANABE R, et al. Immunohistochemical analysis-based proteomic subclassification of newly diagnosed glioblastomas[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(10): 1871-1879.

责任编辑:王荣兵