

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-27

УДК: 577.124. 616-006

АБЕРАНТНЕ ГЛІКОЗИЛЮВАННЯ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Нетроніна О. В., Маслак Г. С., Бондаренко О. С., Черноусова Н. М., Абраїмова О. Є.

Дніпровський державний медичний університет (вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044)

Відповідальний за листування:
e-mail: netronina.olga@gmail.com

Статтю отримано 10 січня 2022 р.; прийнято до друку 04 лютого 2022 р.

Анотація. На території України спостерігається зростання кількості онкологічних захворювань центральної нервової системи. Онкологічні процеси супроводжують порушення процесів глікозилування зміною конфігурації вуглеводної частини глікокон'югатів. Глікозилування білків є посттрансляційною модифікацією, яка впливає на більше половини всіх відомих білків. Глікани, ковалентно зв'язані з біомолекулами, модулюють свої функції як прямими взаємодіями, такими як розпізнавання гліканових структур партнерами по зв'язуванню, так і непрямыми механізмами, які сприяють контролю конформації, стабільності й обміну білків. Метою цього огляду було обговорення аберантного глікозилування, пов'язаного з раком мозку. Для цього було використано 42 джерела з основних баз даних (Elsevier, Pubmed, Web of Science, Google Scholar) за 2016-2022 рр. Змінене сіалілювання та фукозилування N- та O- гліканів відіграють певну роль у розвитку та прогресуванні раку мозку. Глікани впливають на різноманітні аспекти розвитку тканин, зберігаючи в собі велику кількість біохімічної інформації, яка може бути використана для відкриття нових біомаркерів. Розробка універсальних і точних глікоаналітичних платформ має вирішальне значення для надання науковому співтовариству надійних інструментів для розкриття біохімічної інформації, кодованої гліканами.

Ключові слова: глікозилування, глікани, пухлини головного мозку.

Вступ

Порушення клітинного метаболізму є однією з ознак раку та відіграє ключову роль у сприянні розвитку онкологічного процесу, підтримці росту пухлини та покращенні їх резистентності до хімотерапії. Метаболічні зміни обміну глюкози, жирних кислот і анаплеротичних амінокислот пов'язують із злоякісною трансформацією та резистентністю до ліків при раку мозку. Нещодавній дослідження показали, що "метаболічні фенотипи" мають великий потенціал для розробки нових терапевтичних засобів і моніторингу відповіді на лікування пухлин головного мозку [23].

Термін "пухлини головного мозку" відноситься до змішаної групи новоутворень, що походять із внутрішньочерепних тканин і мозкових оболонок зі ступенями злоякісності від доброякісних до агресивних. Кожен тип пухлини має свою власну біологію, лікування та прогноз, і кожен, ймовірно, спричинений різними факторами ризику. Навіть "доброякісні" пухлини можуть бути смертельними через їх розташування в головному мозку, їхню здатність до локальної інфільтрації та їхню схильність до злоякісності [3].

Глікани є основними структурними блоками життя, опосередковуючи різні взаємодії між клітинами, клітинами та позаклітинним матриксом, між клітинами та патогенами [1, 30]. У всіх еукаріотів апарат Гольджі є основним місцем глікозилування різних білків і ліпідів клітинної поверхні, які разом утворюють глікокалікс, цукрове "екранування" на плазматичній мембрані всіх еукаріотичних клітин [8, 9]. В апараті Гольджі та інших органелах, де також утворюються деякі глікани, їх біосинтез контролюється спеціальними ферментами, глікозилтрансферазами, які додають певні залишки цукру до зро-

стаючих гліканових ланцюгів у точному порядку та типу зв'язку. Через це глікани клітинної поверхні являють собою не випадкові полімери цукрів, а швидше різноманітний набір, який може бути специфічним як для клітин, так і для глікопротеїнів та гліколіпідів. Частково це пов'язано з програмами транскрипції, які регулюють рівні ферментів глікозилування в комплексі Гольджі та може визначатися факторами навколишнього середовища, такими як рН та окиснювально-відновний стан клітини, що необхідні для підтримки гомеостазу Гольджі та спільного функціонування [11, 23].

Метою огляду було систематизувати та проаналізувати літературні дані щодо структури та функцій гліканів та їх ролі в розвитку онкологічних процесів головного мозку для розробки подальших досліджень.

Матеріали та методи

Для аналізу інформації були використані бази даних PubMed, Web of Science, Google Scholar, посилаючись у переважній більшості на публікації, опубліковані з 2016 по січень 2022 року включно.

Результати. Обговорення

Глікозилування є формою котрансляційної та посттрансляційної модифікації. Продукти глікозилування беруть участь у ряді процесів, а саме у канцерогенезі, включаючи регуляцію факторів росту та рецепторів фактора росту, адгезію клітин, а також модуляцію імунної системи і захворювання нервової системи. Глікозилування відноситься до ферментно-спрямованої сайт-специфічної реакції, в якій вуглевод, який діє як донор глікозилу, приєднується до гідроксильної або іншої функціональ-

ної групи іншої молекули (акцептора глікозилу, такого як білки, ліпіди або інші органічні молекули). Хоча цей процес найчастіше зустрічається в ендоплазматичному ретикулумі або в апараті Гольджі, він також може протікати в цитоплазмі та ядрі. Глікозилювання в цитоплазмі може призвести до швидких змін клітинної сигналізації. Відомо, що більшість секретованих білків і білків клітинної поверхні посттрансляційно модифікуються саме шляхом глікозилювання, включаючи рецептори тирозинкінази та інтегрини, а структура їх олігосахаридів визначає біологічну функцію цих молекул [13].

Визначаючись характером зв'язку з агліконом, основні класи гліканів в еукариотичних клітинах включають *N*-глікани, *O*-глікани, глікоspfнголіпіди або гліколіпіди та протеоглікани. При онкологічному процесі часто зустрічаються аномалії глікозилювання білків, які можуть бути ознакою канцерогенезу та метастазування раку. Зміни вмикають в експресії генів ферменти, які регулюють біосинтез гліканів та їх постсинтетичну модифікацію [31]. При пухлинах головного мозку також виникають модифікації *N*- та *O*-гліканів, інтегринів та рецепторних тирозинкіназ і змінених глікопротеїнів, що містять сіалову кислоту. *N*-глікани, що включають ковалентне з'єднання олігосахариду із залишком аспарагіну поліпептидного ланцюга, беруть участь у кількох важливих біологічних процесах, включаючи згортання та олігомеризацію білків, сортування білків у суб- або позаклітинний простір та взаємодію між клітинами [24].

Глікозилювання відіграє ключову роль у розвитку мозку, його фізіології та функцій, включаючи регуляцію синаптичних процесів і нервової збудливості [20, 36]. У мозку нейрони, олігодендроцити та астроцити розвиваються з нервових стовбурових клітин, це процес прямо залежить від молекул їх клітинної поверхні та міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій за участю гліканів [38]. Тому порушення регуляції глікозилювання може призвести до розвитку неврологічних розладів. Наприклад, *N*-глікозилювання бере участь у розвитку нервової системи людини та впливає майже на всі функції нейронів, включаючи підтримку мембранного потенціалу спокою, активацію аксонів і вивільнення синаптичних везикул. *O*-глікозилювання також регулює функції білків у мозку і значно впливає на нейропротекцію, функцію пам'яті та нейронну передачу сигналів. Порушення біосинтезу глікокон'югатів через змінене *N*- або *O*-глікозилювання може спричинити кілька неврологічних захворювань, включаючи атрофію мозочка, інсульт, епілепсію, нейропатію, затримку розвитку, параліч і тремор [40]. Аналіз посмертних зразків мозку показує, що люди з шизофренією мають аберантне глікозилювання [29]. Порушене регулювання фукозилювання та сіалювання як *N*-, так і *O*-гліканів також відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні раку мозку [31]. Злоякісна трансформація супроводжується диференційованою експресією багатьох компонентів механізму глікозилювання [4, 25].

Типові пухлинно-асоційовані глікани виникають внаслідок неповного глікозилювання, що призводить до утворення усічених гліканів, або глікозилювання *de novo*, таких як сіалільовані антигени Льюїса. Аберантне глікозилювання при злоякісній трансформації сприяє агресивній поведінці пухлини через змінені функції білка та взаємодії між клітинами. Добре відомі патологічні процеси, які сприяють прогресуванню пухлини через зміни структури їх глікопротеїнів. Це призводить до збільшення активності фактора росту, порушення адгезії клітин-клітини завдяки наявності аберантних глікоформ Е-кадгерину. Ці форми сприяють інвазії пухлинних клітин, і утворенню метастазів через асоційовані з пухлиною *N*-зв'язані глікани (антигени Льюїса), які утворюють ліганди для селектинів [41]. Є дослідження, які показують що пухлиноасоційовані зміни гліканів підвищують агресивність цього захворювання, запускаючи протизапальні сигнальні ланцюги в імунних клітинах, що інфільтрують пухлину [16]. Пухлиноасоційовані глікани, які впливають на імунну систему, включають сіалові кислоти, (сіалільовані) антигени Льюїса, ліганди галектину та усічені *O*-пов'язані глікани, такі як антиген *Tn* або його сіалільована версія (*sTn*), отримали назву як раковий "глікокод" [27].

Сіалові кислоти є моносахаридами, які зазвичай спостерігаються як кінцеві залишки глікопротеїнових олігосахаридних ланцюгів. Нервова тканина є органом з найбільш високим рівнем експресії сіалових кислот [15]. Сіалові кислоти беруть участь у ряді біологічних процесів, таких як імунна модуляція та адгезія клітин, і зв'язують білки, такі як селектини та лектини. Негативно заряджені залишки сіалових кислот на поверхні клітин здатні впливати на пухлинний генез, зменшуючи адгезію клітин, що може призвести до збільшення рухливості ракових клітин і збільшення метастатичного потенціалу. Численні дослідження показують підвищення рівню сіалюваності глікопротеїнів в злоякісних клітинах [35]. Епітопи сіалової кислоти на клітинній поверхні мають здатність маскувати антигенні ділянки, запобігаючи розпізнаванню чужорідних або ракових клітин імунною системою. Прикладом такого маскування є зв'язування сіалових кислот пухлинних клітин із *Siglec7* на *NK*-клітинах, що запобігає імунному розпізнаванню ракових клітин *NK*-клітинами [7, 34].

Протеоглікани - це різноманітна група молекул, які характеризуються центральним білковим каркасом, з різноманітними лінійними сульфатованими бічними ланцюгами глікозаміногліканів [39]. Протеоглікани роблять значний внесок у біохімічні та механічні властивості інтерстиціального позаклітинного матриксу, де вони модулюють клітинну поведінку, залучаючи трансмембранні рецептори. Протеоглікани також є основним компонентом клітинного глікокаліксу, який впливає на структуру та функцію трансмембранного рецептора та механосигналізацію [22]. Завдяки своїй здатності ініціювати біохімічну та механо-сигналізацію в клітинах,

протеоглікани викликають глибокий вплив на проліферацію, адгезію та міграцію. Протеоглікани значною мірою сприяють набуттю ознак раку, відіграючи роль у міжклітинних взаємодіях, а також у клітинній сигналізації, особливо як корецептори для факторів росту та рецепторів тирозинкінази. Крім того, жорсткість тканин клінічно корелює з прогресуванням пухлини та агресією при злоскісних гліомах [19].

Поширення метастазів є багатоступеневим процесом, який включає вихід ракових клітин за межі нормальних тканин і відокремлення від первинних пухлин. Цей процес поєднується з деградацією позаклітинного матриксу і вторгненням в навколишні тканини або проникненням в лімфатичні/кровоносні судини з утворенням метастатичних уражень [26]. Метастази та інвазія регулюються змінами в позаклітинному матриксі, що впливають на взаємодію клітина-клітина, а також структурними змінами глікозилювання, які відбуваються на компонентах клітинної поверхні [10].

Білки, секретовані злоскісними клітинами або оточуваними сусідніми клітинними тканинами, є вирішальними для метастатичного процесу. Ці молекули включають цитокіни, глікопротеїни позаклітинного матриксу, фактори росту та білки клітинної поверхні, а їхнє змінене глікозилювання дає можливість розмножуватись пухлинним клітинам і мігрувати у інші тканини [33].

При раку мозку найбільш поширеними є підвищення ступеню розгалуженості та сіалюваності *N*-гліканів. Серед глікозилтрансфераз, які беруть участь у синтезі таких розгалужених *N*-гліканів є β 1,6-*N*-ацетилглюкозамінілтрансфераза (*GnT-V*), β 1,4-*N*-ацетилглюкозамінілтрансфераза (*GnT-III*) та α 1,6-фукозамінілтрансфераза (*GnT-III*, *FUT8*). *GnT-V* - ключовий фермент, який посилює розгалуження β 1,6 і кодується геном *MGAT5*, має підвищену експресію при раку мозку, товстої кишки та молочної залози і, як було показано, зменшує адгезію клітин і сприяє інвазії пухлинних клітин і метастазуванню [17].

Глікозаміноглікани (*GAG*) є важливою підгрупою гліканів, оскільки вони є основними компонентами позаклітинного матриксу та відіграють важливу роль у різних фізіологічних процесах, таких як амортизація в тканинах, опір для колагену та еластину всередині клітини тощо. Глікозаміноглікани складаються з довгих нерозгалужених полісахаридів, що містять повторювані дисахаридні ланки з первинними конфігураціями, що містять два модифікованих цукри, *N*-ацетилгалактозамін (*GalNAc*) або *N*-ацетилглюкозамін (*GlcNAc*) і урону кислоту, таку як глюкуронову (*GlcA*) або ідуонову (*GlcA*). Аномальна концентрація глікозаміногліканів (*GAG*) при онкогенезі можуть відігравати певну роль у неоплазії [14].

Гліоми є однією з найпоширеніших первинних пухлин головного мозку, які важко піддаються лікуванню через їх інвазивні характеристики. Завдяки цій характерній ознаці гліоми здатні проникати в нормальні тка-

нини різноманітним і інфільтративним способом порівняно з периферичними пухлинами, які метастазують у мозок, але не здатні проникати в нервову тканину, хоча можуть колонізуватися поруч із нею. Гліоми центральної нервової системи (ЦНС) здатні взаємодіяти з поверхневими рецепторами, які включають протеоглікани хондроїтинсульфату і CD44 через зв'язування з позаклітинним матриксом на основі гіалуронової кислоти [6, 31].

CD44 є високоглікозильованим мембранним рецептором, який відіграє ключову роль у адгезії клітин, передачі сигналу та ремоделюванні цитоскелета. Це також один з найбільш вивчених глікопротеїнів при онкогенезі, який використовується для ідентифікації стовбурових клітин і пов'язаний з хіміорезистентністю та метастазуванням [12].

Трансмембранний рецептор глікопротеїну CD44 взаємодіє з факторами росту та кількома позаклітинними лігандами, включаючи гіалуронову кислоту, колаген, остеопонтин і багато металопротеїназ, щоб стимулювати передачу сигналу та перебудову цитоскелета. Взаємодіючи з ко-факторами та адаптерними білками, CD44 також бере участь у хомінгу лімфоцитів, гемопоезі, міграції та адгезії клітин, інвазії пухлини та метастазуванні [32, 37].

Менінгіоми є найпоширенішими первинними пухлинами центральної нервової системи у всьому світі. Останні дослідження показують, що *MUC4* - трансмембранний муцин, бере участь в патогенезі даного захворювання. *MUC4* - це глікозильований мембранно-асоційований муцин, який експресується нормальним епітелієм і багатьма раковими пухлинами. Більшість вивчених випадків менінгіоми (84%) показали позитивну експресію *MUC4* [18].

Менінгіоми часто містять інфільтрат імунних клітин, який може включати значну кількість Т- і В-лімфоцитів. За допомогою проточної цитометрії було встановлення збільшення *CD8* позитивних клітин. *CD8* - трансмембранний глікопротеїн, що служить корецептором Т-клітинних рецепторів [2]. Також нами проведено дослідження, яке показало загальну тенденцію до збільшення кількості лейкоцитів у крові хворих на менінгіоми, які несуть на своїй поверхні вуглеводні компоненти: сіалові кислоти, галактозу, маннозу та фукозу [22].

Пухлини головного мозку людини експресують високий рівень інтегринів α 5 β 1, які було досліджено у двох клітинних лініях астроцитом людини, *A172* та *U87MG*. Виявили, що гіперсіалізований інтегрин β 1 ендогенно експресується в клітинах *A172*. Він утворює гетеродимери з субодиницями α 5, локалізується на клітинній мембрані та забезпечує адгезію до фібронектину. Ця форма β 1 інтегрину була розпізнана лише антитілом 9EG7 до β 1 і виявилася позбавленою інших специфічних епітопів антитіл (12G10, TS2/16 і mAb13, чутливі до *N*-глікозилювання). Надмірна експресія субодиниці інтегрину β 1 в клітинах *A172* не тільки збільшувала гіпер-

сіалювану форму, але й призводила до появи негіперсіалільованої форми $\beta 1$, також оберненої до поверхні клітини. У порівнянні з клітинами A172 дикого типу, Клітини $\beta 1$ -A172 показали підвищену адгезію до фібронектину та знижену чутливість до SJ749, непептидного антагоніста $\alpha 5\beta 1$. У сукупності ці дані додають нові докази ролі $\beta 1$ -глікозилювання/сіалювання в регуляції функцій інтегрину [42].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Зміна глікобіологічних показників показана при онкологічних процесах, а з появою нових методів і технологій кількість даних збільшується. Незважаючи на прогрес у розумінні геному раку, все ще існує відносна затримка в розумінні повних аспектів глікому та глікопротеому онкологічного процесу. Глікобіологія зіграла

важливу роль у відкриттях з біологічних і медичних галузей науки і внесла значний вклад у розшифровку ряду захворювань людини. Глікани беруть участь у фундаментальних механізмах молекулярної та клітинної біології, що відбуваються при розвитку онкологічного процесу, таких як клітинна сигналізація та комунікація, дисоціація й інвазія пухлинних клітин, взаємодії клітини та матриці, ангіогенез пухлини, імунна модуляція та утворення метастазів. Особлива роль гліканів у онкогенезі доведена тим, що зміни в глікозилюванні регулюють розвиток і прогресування раку, слугуючи важливими біомаркерами та забезпечуючи набір специфічних маркерів для терапевтичного втручання.

Виходячи з літературних даних, дослідження аберентного глікозилювання онкологічних процесів є актуальним та потребує подальшого вивчення.

Список посилань - References

- [1] Akintayo, A., & Stanley, P. (2019). Roles for Golgi glycans in oogenesis and spermatogenesis. *Front Cell Dev Biol.*, 7, 98. doi:10.3389/fcell.2019.00098
- [2] Al-Rashed, M., Foshay, K., & Abedalthagafi, M. (2020). Recent Advances in Meningioma Immunogenetics. *Front Oncol.*, 8(9), 1472. doi: 10.3389/fonc.2019.01472
- [3] Al-Salihia, M., Al-Jebura, M. S., Lozada-Martinez I. D., Rahman, M. M., & Rahman, S. (2021). Brain metastasis from prostate cancer: a review of the literature with an illustrative case. *Inter J Surg Open*, 37, 100419. doi.org/10.1016/j.ijsso.2021.100419
- [4] Ashkani, K., & Naidoo, J. (2016). Glycosyltransferase gene expression profiles classify cancer types and propose prognostic subtypes. *Sci Rep.*, 6, 26451. doi: 10.1038/srep26451
- [5] Barkovskaya, A., Buffone, Jr., A., Zidek, M., & Valerie, M. (2020). Proteoglycans as mediators of cancer tissue mechanics. *Front Cell Dev Bio.*, 8, 569377. doi.org/10.3389/fcell.2020.569377
- [6] Brown, D. V., Filiz, G., Daniel, P. M., Hollande, F., Dworkin, S., Amiridis, S., ... & Mantamadiotis, T. (2017). Expression of CD133 and CD44 in glioblastoma stem cells correlates with cell proliferation, phenotype stability and intra-tumor heterogeneity. *PLoS one*, 12, 2 e0172791. doi:10.1371/journal.pone.0172791
- [7] Cuello, H. A., Ferreira, G. M., Gulino, C. A., Toledo, A. G., Segatori, V. I., & Gabri, M. R. (2020). Terminally sialylated and fucosylated complex N-glycans are involved in the malignant behavior of high-grade glioma. *Oncotarget*, 11, 4822-4835. doi: 10.18632/oncotarget.27850
- [8] D'Souza, Z., Sumya, F.T., Khakurel, A., & Lupashin, V. (2021). Getting sugar coating right! The role of the Golgi trafficking machinery in glycosylation. *Cells*, 10(12), 3275. doi:10.3390/cells10123275
- [9] Ford, C., Parchure, A., von Blume, J., & Burd, C. G. (2021). Cargo sorting at the trans-Golgi network at a glance. *J Cell Sci*, 134(23), jcs259110. doi: 10.1242/jcs.259110.
- [10] Josic, D., Martinovic, T., & Pavelic, K. (2019). Glycosylation and metastases. *Electrophoresis*, 40(1), 140-150. doi: 10.1002/elps.201800238
- [11] Kellokumpu, S. (2019). Golgi pH, ion and redox homeostasis: how much do they really matter? *Front Cell Dev Biol.*, 7, 93. https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00093
- [12] Khan, T., & Cabral, H. (2021). Abnormal glycosylation of cancer stem cells and targeting strategies. *Front Oncol*, 11, 649338. doi.org/10.3389/fonc.2021.649338
- [13] Khosrowabadi, E., Wentz, T., Keskitalo, S., Manninen, A., & Kellokumpu, S. (2022). Altered glycosylation of several metastasis-associated glycoproteins with terminal GalNAc defines the highly invasive cancer cell phenotype. *Oncotarget*, 13, 73-89. doi:10.18632/oncotarget.28167
- [14] Liao, W. C., Liao, C. K., & Tseng, T. J. (2020). Chondroitin sulfate synthase 1 enhances proliferation of glioblastoma by modulating PDGFRA stability. *Oncogenesis*, 9, 9. doi:10.1038/s41389-020-0197-0
- [15] Liao, H., & Klaus, C. (2020). Control of innate immunity by sialic acids in the nervous tissue. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(15), 5494. doi:10.3390/ijms21155494
- [16] Lim, M., Xia, Y., Bettgeowda, C., & Weller, M. (2018). Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 15(7), 422-442. doi: 10.1038/s41571-018-0003-5
- [17] Magalhães, A., Duarte, H. O., & Reis, C. A. (2017). Aberrant glycosylation in cancer: a novel molecular mechanism controlling metastasis. *Cancer cell*, 31(6), 733-735. doi: 10.1016/j.ccell.2017.05.012
- [18] Mansour, K., Elwi, D. A., Khalifa, S. E., & Abdelmonem Ibrahim, H. (2021). Immunohistochemical Expression of MUC4 in Different Meningioma Subtypes in Comparison to Some Mesenchymal Non-Meningothelial Tumors. *Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(A), 626-631. https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6783
- [19] Miroshnikova, Y. A., Mouw, J. K., Barnes, J. M., Pickup, M. W., Lakins, J. N., Kim, Y., ... & Weaver, V. M. (2016). Tissue mechanics promote IDH1-dependent HIF1 α -tenascin C feedback to regulate glioblastoma aggression. *Nat Cell Biol.*, 18, 1336-1345. doi: 10.1038/ncb3429
- [20] Moll, T., Shaw, P. J., & Cooper-Knock, J. (2020). Disrupted glycosylation of lipids and proteins is a cause of neurodegeneration. *Brain*, 143(5), 1332-1340. doi: 10.1093/brain/awz358
- [21] Morla, S. (2019). Glycosaminoglycans and glycosaminoglycan mimetics in cancer and inflammation. *Int J Mol Sci.*, 20, 1963. doi: 10.3390/ijms20081963
- [22] Netronina, O. V., Maslak, G. S., & Novik, E. Yu. (2018). Уровень лектин-связывающих лейкоцитов в крови больных доброкачественными первичными опухолями [The level of lectin-binding leukocytes in the blood of patients with benign primary tumors], *Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного*

- го медичного університета (с. 570-573). [Materials of the republican scientific-practical conference with international participation dedicated to the 60th anniversary of the Grodno State Medical University. (pp. 570-573)].
- [23] Pandey, R., Caflisch, L., Lodi, A., Brenner, A. J., Tiziani, S. (2017). Metabolomic signature of brain cancer. *Mol Carcinog.*, 56(11), 2355-2371. doi: 10.1002/mc.22694
- [24] Peixoto, A., Relvas-Santos, M., Azevedo, R., Santos, L., L., & Ferreira, J. A. (2019). Protein Glycosylation and Tumor Microenvironment Alterations Driving Cancer Hallmarks. *Front Oncol.*, 9, 380. doi:10.3389/fonc.2019.00380
- [25] Pinho, S. S., & Reis, C. A. (2015). Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cancer*, 15(9), 540-555. doi: 10.1038/nrc3982
- [26] Reily, C., Stewart, T. J., Renfrow, M. B., & Novak, J. (2019). Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol.*, 15, 346-366. doi.org/10.1038/s41581-019-0129-4
- [27] Rodriguez, E., Schettlers, S. T. T., & van Kooyk, Y. (2018). The tumour glyco-code as a novel immune checkpoint for immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.*, 18, 204-211. doi: 10.1038/nri.2018.3
- [28] Rudd, P., Karlsson, N. G., Khoo, K. H., & Packer, N. H. (2015-2017). Glycomics and Glycoproteomics. In Varki, A., Cummings, R. D., Esko, J. D., Stanley, P., Hart, G. W., Aebi, M., ... & Seeberger, P. H. *Essentials of Glycobiology*. (3rd ed.). Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press. DOI: 10.1101/glycobiology.3e.051
- [29] Samal, J., Saldova, R., Rudd, P. M., Pandit, A., & O'Flaherty, R. (2020). Region-specific characterization of N-Glycans in the striatum and substantia nigra of an adult rodent brain. *Anal Chem.*, 92(19), 12842-12851. doi: 10.1021/acs.analchem.0c01206
- [30] Varki, A. (2017). Biological roles of glycans. *Glycobiology*, 27(1), 3-49. doi.org/10.1093/glycob/cww086
- [31] Veillon, L., Fakh, C., Abou-El-Hassan, H., Kobeissy, F., & Mechref, Y. (2018). Glycosylation changes in brain cancer. *ACS Chem Neurosci.*, 9(1), 51-72. doi: 10.1021/acschemneuro.7b00271
- [32] Wang, H. H., Liao, C. C., Chow, N. H., Huang, L. L., Chuang, J. I., Wei, K. C., & Shin, J. W. (2017). Whether CD44 is an applicable marker for glioma stem cells. *Am J Transl Res.*, 9(11), 4785-4806. PMID: 29218080
- [33] Wang, M., Zhu, J., Lubman, D. M., & Gao C. (2019). Aberrant glycosylation and cancer biomarker discovery: a promising and thorny journey. *Clin Chem Lab Med.*, 57(4), 407-416. doi:10.1515/cclm-2018-0379
- [34] Wielgat, P., Trofimiuk, E., Czarnomysy, R., Braszko, J. J., & Car, H. (2019). Sialic acids as cellular markers of immunomodulatory action of dexamethasone on glioma cells of different immunogenicity. *Mol Cell Biochem.*, 455(1-2), 147-157. doi:10.1007/s11010-018-3478-6
- [35] Wielgat, P., Niemirowicz-Laskowska, K., Wilczewska, A. Z., & Car, H. (2021). Sialic acid-modified nanoparticles - new approaches in the glioma management-perspective review. *Int J Mol Sci.*, 22(14), 7494. doi:10.3390/ijms22147494
- [36] Williams, S. E., Mealer, R. G., Scolnick, E. M., Smoller, J. W., & Cummings, R. D. (2020). Aberrant glycosylation in schizophrenia: a review of 25 years of post-mortem brain studies. *Mol Psychiatry*, 25(12), 3198-3207. doi: 10.1038/s41380-020-0761-1
- [37] Wu, G., Song, X., Liu, J., Li, S., Gao, W., Qiu, M., ... & Chen, Y. (2020). Expression of CD44 and the survival in glioma: a meta-analysis. *Biosci Rep.*, 40(4), BSR20200520. doi.org/10.1042/BSR20200520
- [38] Yale, A. R., Nourse, J. L., Lee, K. R., Ahmed, S. N., Arulmoli, J., Jiang, A. Y. L., ... & Flanagan, L.A. (2018). Cell surface N-glycans influence electrophysiological properties and fate potential of neural stem cells. *Stem Cell Reports*, 11(4), 869-882. doi:10.1016/j.stemcr.2018.08.011
- [39] Yan, Z., & Wang, S. (2020). Proteoglycans as Therapeutic Targets in Brain Cancer. *Front. Oncol.*, 10, 1358. doi.org/10.3389/fonc.2020.01358
- [40] Zhang, Q., Ma, C., Chin, L.S., & Li, L. (2020). Integrative glycoproteomics reveals protein N-glycosylation aberrations and glycoproteomic network alterations in Alzheimer's disease. *Sci Adv.*, 6(40), eabc5802. doi: 10.1126/sciadv.abc5802
- [41] Zhou, J. Y., Oswald, D. M., Oliva, K. D., Kreisman, L. S. C., & Cobb, B. A. (2018). The glycoscience of immunity. *Trends Immunol.*, 39, 523-535. doi: 10.1016/j.it.2018.04.004
- [42] Zhou, X., Zhai, Y., Liu, C., Yang, G., Guo, J., Li, G., ... & Guan, F. (2020). Sialidase NEU1 suppresses progression of human bladder cancer cells by inhibiting fibronectin-integrin $\alpha5\beta1$ interaction and Akt signaling pathway. *Cell Commun Signal.*, 18(1), 44. doi: 10.1186/s12964-019-0500-x

ABERRANT GLYCOSYLATION OF BRAIN TUMORS

Netronina O. V., Maslak H. S., Bondarenko O. S., Chernousova N. M., Abraimova O. E.

Annotation. On the territory of Ukraine there is an increase in tumors of the central nervous system. Oncological processes are accompanied by disruption of glycosylation processes as well as changes in the configuration of the carbohydrate part of glycoconjugates. Glycosylation of proteins is a posttranslational modification that affects more than half of all known proteins. Glycans covalently linked to biomolecules modulate their functions through both direct interactions, such as the recognition of glycan structures by binding partners, and indirect mechanisms that control conformation, stability, and protein metabolism. The purpose of this review was to discuss aberrant glycosylation associated with brain cancer. For this purpose, 42 sources from the main databases (Elsevier, Pubmed, Web of Science, Google Scholar) for 2016-2022 were used. Altered sialylation and fucosylation of N- and O-glycans play a certain role in the development and progression of brain cancer. Glycans affect various aspects of tissue development, storing a large amount of biochemical information that can be used to discover new biomarkers. The development of universal and accurate glycoanalytical platforms is crucial to provide the scientific community with reliable tools for disclosing biochemical information encoded by glycans.

Keywords: glycosylation, glycans, brain tumors.