

© 2024 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 27: 1-13, 2024.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2024.642>

O-GlcNAcilación y Moléculas de Adhesión en Carcinomas

Ulises González González^{1,2}, Victoria Jiménez Castillo^{1,2}, Jocelyne del Rosario Calvo Ramírez²,
Saira Karina Ramírez Thomé¹, Beatriz Xóchitl Ávila Curiel¹, Jesús Hernández Juárez³,
Mariana Herrera Cruz², Risk Díaz Castillejos¹ y Carlos Josué Solórzano Mata^{*1,2}

¹Facultad de Odontología, Laboratorio de Bioquímica de Proteínas y Glicopatologías, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Av. Universidad s/n, Col. Exhacienda de cinco señores, 68120, Oaxaca, México. ²Facultad de Medicina y Cirugía, Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Col. Exhacienda de Aguilera s/n Carretera a San Felipe del Agua, 68020, Oaxaca, México.

³CONAHCYT-Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional, Unidad Oaxaca, Laboratorio de Extracción y Análisis de Productos Naturales Vegetales, Instituto Politécnico Nacional, Hornos #1003, Col. Noche Buena, 71230, Santa Cruz Xoxocotlán, Oaxaca, México. E-mail: *universidad99@cecad.uabjo.mx

RESUMEN

La *O*-GlcNAcilación, es una modificación postraducciona sensible al estado nutricional de la célula, en la que un residuo de *N*-acetil-D-glucosamina es añadido al grupo hidroxilo de Serina o Treonina en proteínas, a partir del sustrato UDP-GlcNAc por la *O*-GlcNAc transferasa y eliminado por la *O*-GlcNAcase. La importancia de esta modificación radica en su capacidad para regular diferentes eventos celulares como son: el metabolismo, la proliferación, la resistencia a la muerte, el crecimiento y las vías de señalización, que impactan de forma positiva en la transformación y la progresión tumoral. Se ha observado cómo la *O*-GlcNAcilación tiene la capacidad de modificar la expresión de las moléculas de adhesión, y favorecer el proceso de migración y metástasis. El objetivo de esta revisión es describir cómo la *O*-GlcNAcilación impacta en las moléculas de adhesión en diversos carcinomas, y una reflexión sobre diversas direcciones de investigación en este tema.

Palabras clave: *O*-GlcNAcilación, glicosilación, carcinoma, moléculas de adhesión, metástasis.

O-GlcNAcylation and Adhesion Molecules in Carcinomas

ABSTRACT

O-GlcNAcylation is a post-translational modification sensitive to the nutritional state of the cell, in which a residue of *N*-acetyl-D-glucosamine is added to the hydroxyl group of serine or threonine in proteins from the substrate UDP-GlcNAc by *O*-GlcNAc transferase and, eliminated by *O*-GlcNAcase. Its importance lies in its ability to regulate different cellular events such as cellular metabolism, proliferation, resistance to cell death, growth and signaling pathways, which together have a positive impact on transformation and tumor progression. *O*-GlcNAcylation have been found in various carcinomas to modify the expression levels of adhesion molecules favoring the process of migration and metastasis. This review discusses the mechanism of *O*-GlcNAcylation and its impact on cellular adhesion in carcinomas, as well as other research directions.

Key words: *O*-GlcNAcylation, glycosylation, carcinoma, adhesion molecules, metastasis.

INTRODUCCIÓN

La invasión celular y la metástasis son las responsables del 90% de la mortandad asociada al cáncer, por esto y en general, la mayoría de las células cancerígenas metastásicas provienen de un tumor primario en el momento de la muerte. Los procesos para que las células neoplásicas invadan a otros tejidos, involucran: la invasión local, el transporte, la intravasación, la extravasación, la formación de micrometástasis y la colonización. Un elemento importante en esta secuencia de acciones es la transición epitelio-mesénquima (TEM) (Du & Shim, 2016), la cual, es usada de manera normal por las células embrionarias en la etapa temprana del desarrollo, y por las células del sistema inmune en la reparación de los tejidos dañados; sin embargo, las células epiteliales tumorales, también presentan un fenotipo mesenquimatoso al manifestarse alteraciones genéticas y epigenéticas, que disminuyen la expresión de las moléculas de adhesión (Weinberg, 2013).

Las moléculas de adhesión son proteínas de superficie transmembranales que favorecen la interacción célula-célula y célula-matriz extracelular (ME), en la que diferentes ligandos solubles ocasionan cambios en ellas, para permitir el desplazamiento celular (Harjunpää, Asens, Guenther & Fagerholm, 2019). Además de su función en la adhesión, contribuyen en: el crecimiento, la diferenciación, la morfogénesis, la embriogénesis, la organogénesis, las funciones inmunológicas, el cierre de la herida, la inflamación y la sobrevivencia celular (Makrilia, Kollias, Manolopoulos & Syrigos, 2009). A este tipo de moléculas pertenecen: las cadherinas, las cateninas, las integrinas, las selectinas, las moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas y las moléculas de adhesión no clásicas (Tabla I) (Läubli & Borsig, 2019).

Las moléculas de adhesión se conectan con el citoesqueleto (Wang, 2017) y corresponden principalmente a dos superfamilias: las cadherinas, que participan en las interacciones célula-célula, y las integrinas que intervienen en la unión con la ME, algunas veces, ambos tipos de proteínas se unen a la actina o con los filamentos intermedios (Makrilia *et al.*, 2009).

Durante la progresión tumoral, los cambios de adhesión entre las células cancerosas y la ME están relacionados con alteraciones mecánicas y metabólicas (Sousa, Pereira & Paredes, 2019). Uno más de los procesos para producir la metástasis, es la activación de la TEM, que implica la pérdida de la unión de las células a la ME; en este proceso, se ha identificado la disminución de marcadores de tipo epitelial como la E-cadherina, las ocludinas, las citoqueratinas y la expresión de los marcadores mesenquimales como la vimentina y la fibronectina. Estas alteraciones afectan la pérdida de la adhesión estable célula-célula y de la polarización apical-basal y que, aunado a la degradación de la matriz extracelular por acción de las metaloproteinasas (MMP) secretadas por las

células tumorales, les permite llegar al sistema circulatorio (Gloushankova, Zhitnyak & Rubtsova, 2018).

La generación de tumores secundarios implica una reprogramación del metabolismo que permita manejar el establecimiento de nuevas interacciones célula-célula, células-ME, remodelación de la ME y su expansión (Elia, Doglioni & Fendt, 2018). Al respecto, las alteraciones del metabolismo en las células cancerosas afectan la adhesión celular, por ejemplo, en algunos tumores como el carcinoma intraductal pancreático, se ha demostrado que la sobre expresión de las enzimas glucolíticas y el aumento del anabolismo de la glucosa promueven la metástasis (Cui *et al.*, 2014; Yang, *et al.*, 2020); de igual manera, se conoce que, el aumento en la producción de lactato no solamente es utilizado como una fuente de energía, sino que también promueve la invasión y la metástasis al actuar como una molécula de señalización (Sousa & Kimmelman, 2014).

Por lo anterior, es relevante considerar las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y la influencia en otras rutas metabólicas, como la vía de la biosíntesis de las hexosaminas (HBP). El producto final de esta vía es el Uridín-Difosfato-*N*-Acetilglucosamina (UDP-GlcNAc) que participa en la *O*-GlcNAcilación, durante el proceso de migración y metástasis (Wu, Jin, Qiu, Liu & Luo, 2020). El objetivo de esta revisión es describir cómo la *O*-GlcNAcilación impacta en las moléculas de adhesión de los carcinomas, así como una reflexión sobre diversas direcciones de investigación en el tema.

Vía de biosíntesis de las hexosaminas

La vía de HBP es el resultado del metabolismo de la glucosa (Glc), los aminoácidos (glutamina, GlcN), de los ácidos grasos (acetil-CoA) y de los nucleótidos (uridín-trifosfato). Esta vía comparte las dos primeras reacciones enzimáticas con la vía de la glucólisis, inicialmente la glucosa es fosforilada por la hexocinasa para producir glucosa-6-fosfato (Glc-6-P), posteriormente, por acción de la glucosa-6-fosfato-isomerasa, se produce fructosa-6-fosfato (Fruc-6-P). La mayor parte de la fructosa-6-fosfato se dirige a la glucólisis y solo el 2-4% de este metabolito se dirige a la vía de HBP (Paneque, Fortus, Zheng, Werlen & Jacinto, 2023), es así como, la enzima L-glutamina-D-fructosa-6-fosfato aminotransferasa (GFAT) transfiere un grupo amino (NH₂) de la glutamina a la Fruc-6-P para obtener glucosamina-6-fosfato (GlcN-6-P). Este último producto puede ser el resultado adicional del ingreso de la glucosamina (GlcN) a las células a través de transportadores para ser fosforilada por la hexocinasa y el producto sea la N-acetilglucosamina-6-fosfato (GlcNAc-6-P), seguido por la isomerización a N-acetilglucosamina-1-fosfato (GlcNAc-1-P) por la acción de la mutasa fosfo-acetil-glucosamina. Finalmente, la síntesis de UDP-GlcNAc es catalizada por la UDP-N-acetilglucosamina difosforilasa (Chaiyawat, Netsirisawan, Svasti & Champattanachai, 2014). Una vez obtenido el UDP-GlcNAc, es utilizado en diversas rutas de la glicosilación para

Tabla I. Moléculas de Adhesión.

Moléculas de Adhesión	Función	Principales Miembros
Cadherinas	- Median la interacción de la adhesión celular, es dependiente de calcio. - Su dominio citoplasmático interactúa con la β- y γ-catenina.	- Cadherinas epiteliales (E), neural (N-) y placentaria (P).
Cateninas	- Median la unión a la matriz extracelular (filamentos de actina del citoesqueleto) por unión a la vinculina y proteínas α-actina. - También interactúan con cadherinas.	- α, β y γ.
Integrinas	- Media la interacción célula-matriz extracelular. - Algunas también interactúan con moléculas de adhesión de la super familia de las inmunoglobulinas (ICAM, VCAM).	- Son heterodímeros compuestos por una subunidad α y una β que interaccionan por uniones no covalentes (se conocen 18 subunidades α y 8 subunidades β).
Selectinas	- Media interacciones heterotípicas y homotípicas célula-célula. Están presentes en leucocitos, células endoteliales y plaquetas. - Se unen a glicanos.	- Selectina Leucocitaria (L), Endotelial (E) y Plaquetaria (P).
Superfamilia de las Inmunoglobulinas	- Crean uniones homofilicas o heterofilicas (interactúan con integrinas o carbohidratos) formando interacciones célula-célula o matriz extracelular.	- Moléculas de adhesión intercelular (ICAMs). - Moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1). - Moléculas de adhesión células plaqueta-endotelial (PECAM-1). - Moléculas de adhesión celular neural (NCAM).
Moléculas de Adhesión No Clásicas	- Participan en interacciones célula-célula, adhesión célula-matriz extracelular y señalización de factor de crecimiento.	- Cadherinas no clásicas: - Cadherina desmosomal. - Protocadherinas. - CD44. - Sindecán-1.
Referencias	Makrilia <i>et al.</i> , 2009; Lewczuk, Pryczynicz & Guzinska-Ustymowicz, 2019; Läubli & Borsig, 2019.	

la síntesis de glicosilaciones complejas; sin embargo, también es requerido para la O-GlcNAcilación (Figura 1).

O-GlcNAcilación

La O-GlcNAcilación es un tipo de modificación post traduccional (MPT) de proteínas no clásica que difiere completamente de los otros tipos de glicosilación, por ser altamente dinámica y no permanente (Tabla II) (Wopereis, Lefeber, Morava & Wevers, 2006). Esta MPT es reversible, altamente sensible al estado nutricional y a varias formas de estrés celular como: el choque térmico, la hipoxia y la privación de nutrientes.

Cuando una proteína es O-GlcNAcilada, un residuo de la N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc), es rápidamente añadido o eliminado del grupo hidroxilo en los aminoácidos de Serina (Ser) o Treonina (Thr), en las proteínas localizadas en el núcleo, el citoplasma o en la mitocondria en respuesta a diferentes

estímulos (Hart, Slawson, Ramirez-Correa & Lagerlof, 2011; Yang & Qian, 2017).

El UDP-GlcNAc, aporta el GlcNAc como sustrato de la O-glicosil-N-acetilglucosamina transferasa (OGT) para unirla a las proteínas y es escindida por la β -N-acetilglucosaminidasa u O-GlcNacasa (OGA) (Figura 1). La OGT presenta tres isoformas que difieren en tamaño y localización subcelular: la nucleocitoplasmática (ncOGT) de 116 kDa; la mitocondrial (mOGT), de 103 kDa y una versión corta (sOGT) de 78 kDa que contiene en el extremo amino terminal motivos de repetición de tetracopéptido (TPR), para el reconocimiento de diferentes proteínas como sustrato, y en el carboxilo terminal, incluye un sitio catalítico de glicosiltransferasa. Por otra parte, la OGA contiene dos isoformas: una larga de 102 kDa (OGA-L) con localización citoplasmática y una forma corta de 76 kDa (OGA-S) situada en el núcleo (Love, Kochan, Cathey, Shin &

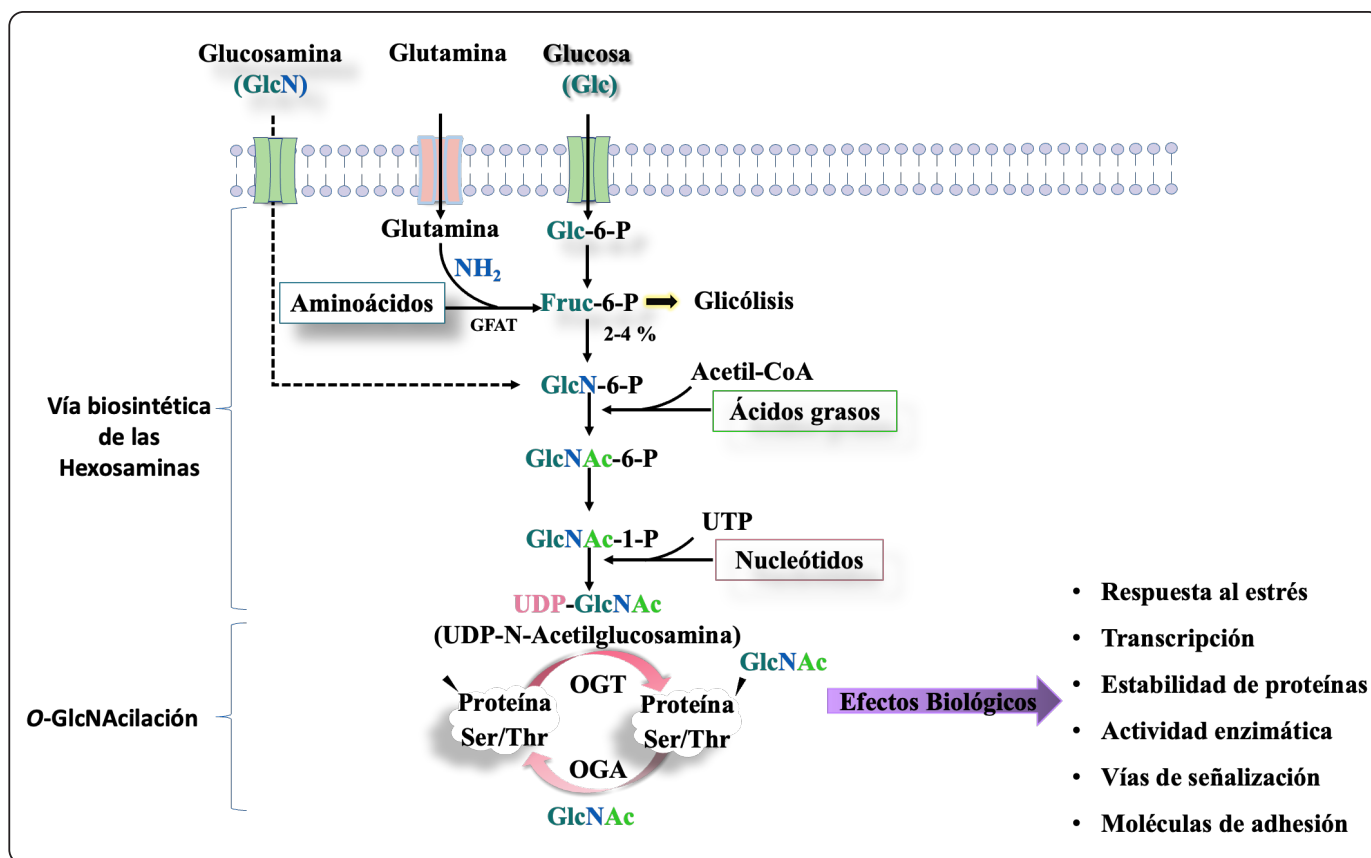


Figura 1. La Vía biosintética de las hexosaminas y la O-GlcNAcilación. La vía de biosíntesis de las hexosaminas es el resultado del metabolismo de la glucosa, aminoácidos (glutamina), ácidos grasos (acetil-CoA) y de nucleótidos (uridín-trifosfato), del 2 al 4% de la glucosa se metaboliza por esta vía, obteniendo como producto final UDP-GlcNAc. La O-GlcNAcilación es una modificación postraduccional reversible en el que se adiciona una molécula de GlcNAc a residuos de Ser/Thr por la O-GlcNAc transferasa (OGT) y es eliminada por la O-GlcNAcase (OGA). Esta modificación postraduccional regula algunos mecanismos moleculares y efectos biológicos como: respuesta al estrés, transcripción, estabilidad de proteínas, actividad enzimática, vías de señalización y moléculas de adhesión.

Hanover, 2003; Hanover, Krause & Love, 2012; Harwood & Hanover, 2014).

La relevancia de esta MPT radica en su capacidad para modular diferentes funciones a nivel celular como son el metabolismo, la proliferación, la resistencia a la muerte celular, el crecimiento y las vías de señalización (Ma, Voadlo & Vosseller, 2013; Yang & Qian, 2017; Lei *et al.*, 2020). Al respecto, es fundamental mencionar que igual que la fosforilación, se une adyacente o de manera directa para competir por los residuos de Ser o Thr, y regular la función de las proteínas (Nie & Yi, 2019).

Adicional a lo anterior, las alteraciones de la O-GlcNAcilación se relaciona con la patogénesis de muchas patologías, incluidas el cáncer, la diabetes (Gurel & Sheiban, 2018) y las enfermedades neurodegenerativas (Ruan, Singh, Li, Wu & Yang, 2013). Por su peculiar influencia, se estudia el impacto de la O-GlcNAcilación, en la transformación y progresión tumoral, específicamente, en la migración y la metástasis.

O-GlcNAcilación, Adhesión y Cáncer

Diversos tumores presentan alteraciones en la O-GlcNAcilación, así como una expresión alterada de las enzimas OGT y OGA (Ferrer *et al.*, 2017; Chu *et al.*, 2020). Estos cambios han sido útiles en la clínica, debido a que en algunos casos se correlacionan con la estadificación de las neoplasias y el pronóstico, lo que ha permitido proponerlos como una herramienta en la detección o seguimiento en la evolución de los tumores, y/o la posibilidad de ser considerados como blancos terapéuticos (Liu & Peng, 2021; Liu *et al.*, 2022). Desde una perspectiva biológica, la O-GlcNAcilación impacta en puntos moleculares muy diversos acordes con el tipo de tumor; en esta revisión se aborda la afectación que causa la O-GlcNAcilación en las moléculas de adhesión en los carcinomas como se describe a continuación (Tabla III).

Cáncer de colon

En los ensayos *in vitro*, realizados en las líneas celulares de cáncer de colon HT29 (adenocarcinoma) y HCT116 (carcinoma),

Tabla II. Características de los Tipos de Glicosilación.

Características	N-Glicosilación	O-Glicosilación		C-Glicosilación
		Convencional	O-GlcNAcilación	
Organelo de Síntesis	Retículo endoplásmico rugoso	Aparato de Golgi	Citoplasma/Núcleo/ Mitocondria	Retículo endoplásmico
Secuencia consenso	Asn-X-Ser/Thr	Ser/Thr	Ser/Thr	WxxW/C
Molécula o carbohidrato iniciador	Dol-P	GalNAc*	GlcNAc	Man
Modificación	Co-traducciona	Postraducciona	Postraducciona	Postraducciona
Localización Subcelular Final	Membrana/Proteínas de secreción	Membrana/Proteínas de secreción	Citoplasma/Núcleo/ /Mitocondria	Citoplasma/Membrana/ Proteínas de secreción
Duración	Permanente	Permanente	Dinámica	Permanente
Referencias	Stanley <i>et al.</i> , 2022.	Brockhausen, Wandall, Kelly, Hagen & Standley, 2022.	Lee, Pyo & Kim, 2021; Hart, Slawson, Ramirez-Correa & Lagerlof, 2011; Yang & Qian, 2017.	Hofsteenge <i>et al.</i> , 1996; Niwa & Simizu, 2018; Ihara, Manabe, Inai & Ito, 2021)

Asparagina (Asn), X (cualquier aminoácido *excepto* prolina), Serina (Ser), Treonina (Thr), Triptofano (Trp), Dolicol-fosfato (Dol-P), N-Acetil-Galactosamina (GalNAc), N-Acetil-Glucosamina (GlcNAc), Manosa (Mn).

*En la O-Glicosilación de tipo mucínico.

se observó un incremento en los niveles de O-GlcNAc, OGT, OGA y GFAT al ser comparados con una línea celular no cancerígena CCD841NoN (colon fetal); el silenciamiento de la OGT decreció la migración y la supervivencia. Los autores de este estudio mostraron que al silenciar la OGT en las células HT29, favoreció la expresión de E-cadherina, molécula que por lo general está reducida en las células tumorales permitiendo la TEM. Estos datos sugieren que la O-GlcNAcilación es necesaria para la adhesión, migración y supervivencia de las células tumorales (Steenackers *et al.*, 2016). En adición a lo anterior, el silenciamiento de la OGT perturba la biosíntesis de los glicosfingolípidos, ocasionando una disminución de GM1, GM2 y GD1a, que son un subtipo de glicolípidos establecidos en la cara externa de la membrana celular para proporcionar estabilidad a la membrana plasmática y la adhesión, en las interacciones célula-célula, así como en la modulación de las vías de transducción de señales. También encontraron que existe un incremento de los globósidos Gb3 y Gb4, por lo anterior, se demuestra cómo la O-GlcNAcilación modula la expresión de los lípidos y de las moléculas de adhesión en la biología del cáncer de colon (Biwi *et al.*, 2019).

Por otra parte, existen vías de señalización implicadas en la TEM, como son la vía Wnt/ β -catenina y las cadherinas. La desregulación de la vía Wnt sucede en el 90% de los casos en pacientes con cáncer de colon, este fenómeno es provocado

por una fosforilación alterada en los residuos de Ser o Thr de la β -catenina, lo cual afecta la interacción con la E-cadherina y en consecuencia altera la adhesión célula-célula. *In vitro*, en los fibroblastos, al inhibir la OGA con fármacos, hubo un crecimiento global en la O-GlcNAcilación de las proteínas y en la elevación de la expresión de la E-cadherina y de la β -catenina, acompañado de un incremento en la migración celular. En el mismo estudio, se demostró que en las células de cáncer colorrectal de ratones CT26, la β -catenina se encuentra O-GlcNAcilada y esta modificación afecta su interacción con la E-cadherina. También *in vivo*, vieron que los niveles elevados de O-GlcNAc ayudan al crecimiento tumoral, la metástasis y eleva la mortalidad, en lo opuesto, una reducción de la O-GlcNAcilación genera una mayor supervivencia en los ratones (Harosh-Davidovich & Khalaila, 2018). Estos resultados indican que la O-GlcNAcilación desregula la expresión de la β -catenina y la E-cadherina, que favorecen el desarrollo del tumor y la metástasis en este tipo de cáncer.

Cáncer de ovario, cáncer cervicouterino y de endometrio

En las células de cáncer de ovario HO-0910PM (altamente metastásicas) los niveles de la O-GlcNAcilación son elevados comparados con los de las células de cáncer de ovario OVCAR3 (con baja capacidad metastásica), por consiguiente, la migración de las células OVCAR3 se acrecienta al inhibir la OGA, mientras que la migración de las células HO-0910PM se redujo con el

Tabla III. Alteraciones de la *O*-GlcNAcilación y su impacto en la adhesión celular en carcinomas.

Tipo de Cáncer	Alteración en la <i>O</i> -GlcNAcilación	Mecanismos	Efectos	Referencias
Cáncer de mama	↑ <i>O</i> -GlcNAc ↑ OGT	↑ SNAIL- <i>O</i> -GlcNAc ↑ Vimentina- <i>O</i> -GlcNAc ↓ E-cadherina	Invasión Disminución de la adhesión	Zhang <i>et al.</i> , 2019
	↑ <i>O</i> -GlcNAc	↑ FOXM1 ↑ MMP2 y MMP9	Invasión Metástasis	Ferrer, Lu, Bacigalupa, Katsetos, Sinclair & Reginato, 2017
Cáncer de Ovario	↑ <i>O</i> -GlcNAc	↓ E-cadherina	Migración	Jim, Yu, Wu & Yang, 2013
Cáncer Cervicouterino	↑ <i>O</i> -GlcNAc	↓ Complejos de adhesión celular ↓ Integrina β1	Adhesión celular	Xu, Isaji, Fukuda, Wnag & Gu, 2019
Cáncer de Endometrio	↑ <i>O</i> -GlcNAc	↑ <i>WNT5B</i> y <i>FOXC2</i>	TEM	Jaskiewicz, Morin & Towson, 2019
Cáncer de Pulmón	↑ <i>O</i> -GlcNAc ↑ OGT	¿?	Crecimiento independiente de anclaje	Mi <i>et al.</i> , 2011
Cáncer de Colon	↓ OGT (silenciamiento)	↑ E-cadherina ↓ GM2, GM1, GD1a	TEM Adhesión Célula-célula	Mi <i>et al.</i> , 2011 Biwi <i>et al.</i> , 2019
Carcinoma Gástrico	↑ <i>O</i> -GlcNAc	↑ CD36- <i>O</i> -GlcNAc ↑ Captación ácidos grasos	Metástasis	Jiang <i>et al.</i> , 2019
Cáncer de Próstata	↑ <i>O</i> -GlcNAc	↓ Complejo E-cadherina/catenina/citoesqueleto	Crecimiento independiente de anclaje Migración/Invasión	Gu <i>et al.</i> , 2014
Colangiocarcinoma	↑ <i>O</i> -GlcNAc ↑ OGT ↓ OGA	↑ Vimentina- <i>O</i> -GlcNAc ↑ Hexoquinasa ↑ GFAT	Migración/ Invasión	Phoomak <i>et al.</i> , 2017

silenciamiento de la OGT. Además, la E-cadherina, la β-catenina y la proteína p120 son *O*-GlcNAciladas y esta glicosilación decrementa la expresión de la E-cadherina. Estos resultados sugieren que la *O*-GlcNAcilación mejora la migración en este tipo de cáncer, al evitar la formación de complejos con la E-cadherina, y reducir la adhesión (Jin, Yu, Zhao, Wu & Yang, 2013) (Tabla III).

En lo que respecta al cáncer cervicouterino, en las células del adenocarcinoma de cérvix (HeLa), la *O*-GlcNAcilación es clave para la regulación de la adhesión y la migración celular. Con el silenciamiento de la OGT se promovió la adhesión y se suprime la migración celular en la fibronectina, y se multiplica la formación de complejos de adhesión focal. Adicionalmente, los niveles de integrina β1 aumentaron en las células cuando la OGT fue silenciada, pero disminuyeron en las células con sobreexpresión de la OGT (Xu, Isaji, Fukuda, Wang & Gu, 2019). Estos datos indican, que la *O*-GlcNAcilación da lugar

a la regulación y a la expresión de este tipo de complejos de adhesión y que al igual que en otro tipo de tumores, el aumento de la *O*-GlcNAc fomenta la migración y la pérdida de la adhesión a la matriz extracelular.

Aunado a lo anterior, es importante considerar que el estudio lo llevaron a cabo en líneas celulares derivado de adenocarcinoma con el Virus del Papiloma Humano (VPH) 18, pero se requiere más investigación que debe ser realizada en líneas de células de carcinoma epidermoide VPH positivas y negativas, por un posible comportamiento diferente de las moléculas de adhesión y la *O*-GlcNAcilación, relacionadas con el grado, el tipo histológico y la infección viral, particularmente en este último aspecto, es relevante debido a que, la expresión de E7 del VPH 16 en las células epiteliales humanas normales provoca niveles elevados de vimentina y fibronectina, y disminuye la expresión de la E-cadherina (Hellner, Mar, Fang, Quackenbush & Münger, 2009).

En las células de cáncer de endometrio (Ishikawa), el aumento de la O-GlcNAcilación benefició la expresión de los genes *WNT5B* y *FOXC2*, que ayudan a mejorar la TEM y al incremento de la expresión de la N-cadherina; así como a una reorganización de los filamentos de actina. Por el contrario, la hipo O-GlcNAcilación disminuyó la proliferación celular, la migración y la expresión de los genes para la TEM como *AHNAK*, *TGFB2*, *FGFBP1*, *CALD1* y *TFPI2* (Jaskiewicz, Morin & Townson, 2019). Por lo anterior, los datos sugieren que la O-GlcNAcilación promueven la TEM mediante la regulación de la expresión de los genes y la reorganización del citoesqueleto con una influencia positiva en la proliferación y migración celular.

Cáncer de mama

En el cáncer de mama, los niveles de O-GlcNAc y de la OGT se acrecientan durante la progresión tumoral y se relacionan con el grado histológico del tumor (Krześlak, Forma, Bernaciak, Romanowicz & Bryś, 2012). Estos cambios impactan en la biología de las células tumorales, se ha demostrado como la nicotina activa la O-GlcNAcilación, lo que favorece el desarrollo del cáncer de mama a través del siguiente mecanismo: la nicotina contribuye a la producción de UDP-GlcNAc y la hiper-O-GlcNAcilación celular, a través de favorecer la vía de la HBP mediante la regulación de la enzima limitante de la vía, GFAT.

Al respecto, al adicionarse O-GlcNAc al represor transcripcional de la proteína homóloga C/EBP (CHOP), inhibe su actividad supresora sobre el factor transcripcional de la proteína B de unión-aumentadora/CCAAT (CECPB), ocasionando un aumento en la transcripción de la enzima GFAT y así, el aumento en la enzima GFAT eleva la disponibilidad de UDP-GlcNAc en la célula neoplásica, y, en consecuencia, se presenta la hiper-O-GlcNAcilación (Zhang *et al.*, 2019).

Ahora bien, el incremento en la invasión de las células de cáncer de mama, se debió a que la nicotina aumentó la O-GlcNAcilación en el represor transcripcional Snail y de la vimentina, un filamento intermedio ampliamente usado como marcador canónico de la reprogramación en la TEM, su expresión se ha asociado con la adquisición de un fenotipo tumoral migratorio e invasivo, además, se expresa de forma abundante en muchos tipos de tumores, en los que se ha correlacionando su expresión con la agresividad y un resultado clínico pobre (Strouhalova *et al.*, 2020). Cuando la proteína Snail se encuentra O-GlcNAcilada, actúa como un represor transcripcional de la E-cadherina, y decrece su expresión, un paso inicial para la TEM, y fundamental en el proceso de metástasis. Así, se ha propuesto como un mecanismo por el cual la O-GlcNAcilación favorece la TEM y la motilidad en las células de cáncer de mama (Park *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2019).

Otro mecanismo en el que la O-GlcNAcilación regula la invasión celular se evidenció al reprimir la OGT. Anteriormente, se había demostrado que al limitar la actividad de la OGT

se reducía la invasión de las células de cáncer de mama a través de la inhibición del factor de transcripción oncogénico (FOXM1) y dos de sus blancos transcripcionales, las MMP2 y MMP9. En la actualidad, está identificado que el aumento en la O-GlcNAcilación disminuye la actividad de la desacetilasa dependiente de NAD⁺ (SIRT1), y se acentúa la expresión y estabilización de FOXM1 mediado por ERK. La estabilización de FOXM1 sube los niveles de proteína y los ARNm de MMP2 y 9, lo que sugiere un mecanismo que favorece la propagación y metástasis a través de la regulación del eje SIRT1/ERK/FOXM1 (Ferrer *et al.*, 2017) (Tabla III).

Carcinoma escamoso de pulmón y adenocarcinoma

En el carcinoma escamoso de pulmón, así como en el adenocarcinoma de colon, existe un aumento de la O-GlcNAcilación y de la OGT en el tejido tumoral, en comparación con el tejido no tumoral circundante. En ensayos *in vitro*, de las líneas celulares de ambos tipos de cáncer, la O-GlcNAcilación favorece el crecimiento independiente del anclaje celular, sugiriendo que la O-GlcNAcilación tiene un papel importante en la progresión tumoral en estos tipos de cáncer, por lo que se ha considerado como un blanco de referencia para el diagnóstico y la terapia en cáncer (Mi *et al.*, 2011) (Tabla III).

Cáncer gástrico

En el carcinoma gástrico (CG), también se ha estudiado la O-GlcNAcilación y su significado clínico. La O-GlcNAc se incrementa progresivamente durante la carcinogénesis y su ubicación a nivel nuclear en los tejidos con CG está relacionada a diversos aspectos como: el tamaño, el grado de diferenciación del tumor (de moderado a pobremente diferenciado), la metástasis a ganglios linfáticos y con estadios clínicos más avanzados. La O-GlcNAc y la OGT se encontraron elevadas en las muestras de tejidos con gastritis crónica con la coexistencia de *Helicobacter pylori*, comparado con muestras de gastritis crónica sin la bacteria (Jang & Kim, 2016). Este dato es muy interesante, dado que *H. pylori* es una bacteria que participa en la carcinogénesis gástrica (Ouyang *et al.*, 2021). También, se conoce la función de la O-GlcNAcilación en la expresión de CD36 de las células tumorales de CG, este receptor es requerido en la membrana plasmática para el transporte de ácidos grasos de cadena larga al interior de la célula (Silverstein & Febbraio, 2009); además de su contribución al proceso metastásico y en este caso, una dieta rica en ácidos grasos que conduce a una hiper-O-GlcNAcilación celular y a la transcripción de CD36, también activa la vía de NF-κB, que ocasiona un incremento, tanto en la captación de ácidos grasos en la célula, y en la O-GlcNAcilación de la Ser468 y Thr470 en la molécula de CD36, ambos eventos son necesarios para la metástasis en CG (Jiang *et al.*, 2019). Estos datos en conjunto precisan como la O-GlcNAcilación es alterada durante el proceso de la carcinogénesis a través de la dieta para la transformación celular y necesaria para el fenotipo tumoral en el CG (Tabla III).

Cáncer de próstata

En los tejidos con cáncer de próstata, existe un mayor nivel de *O*-GlcNAc en comparación con la hiperplasia prostática benigna, *in vitro*, se ha identificado un crecimiento celular independiente de la adhesión y también una mayor capacidad de formación de colonias. Aunado a ello, se encontró más capacidad de migración e invasión de las células y estos efectos se relacionan con un incremento en la *O*-GlcNAc que inhiben la formación del complejo E-cadherina/catenina/citoesqueleto. De este modo, la regulación de *O*-GlcNAc/E-cadherina constituye un fuerte mecanismo para la inducción de la invasión en cáncer de próstata (Gu *et al.*, 2014), (Tabla III).

Cáncer de las vías biliares y carcinoma hepatocelular

A nivel tisular, en el colangiocarcinoma (CCA) se han identificado mayores niveles de proteínas *O*-GlcNAcizadas y de la enzima OGT, acompañado de una menor expresión de la OGA en comparación con los ductos biliares normales. También se encontró que los niveles elevados de *O*-GlcNAc y de la OGT se asociaron con un pronóstico pobre en pacientes con CCA de tipo no papilar (Phoomak *et al.*, 2012). En estudios realizados *in vitro*, los altos niveles de glucosa incrementan las proteínas *O*-GlcNAcizadas, así como la expresión de la hexocinasa, la GFAT, la OGT y la vimentina en las células de CCA. El efecto conjunto del aumento de estas enzimas favorece la *O*-GlcNAcización de la vimentina, lo que promueve la migración/invasión del CCA en el proceso de metastásis (Tabla III) (Phoomak *et al.*, 2017).

Por otra parte, en los tejidos del carcinoma hepatocelular de pacientes sometidos a trasplante de hígado, los niveles globales de *O*-GlcNAc estaban elevados en comparación con las muestras de individuos sanos; sin embargo, los niveles se normalizaron en los que tenían trasplante de hígado, de manera general, los que presentaron bajos niveles de la OGA después del trasplante, se asociaban con un pronóstico de baja supervivencia, ya que los niveles funcionan como un indicador de recurrencia metastásica. En este mismo estudio, se menciona que en las líneas celulares de cáncer de hígado HepG2, la *O*-GlcNAcización tiene un papel relevante en la migración, invasión y viabilidad de estas células, por medio de la regulación de la expresión de la E-cadherina, la MMP1, la MMP2 y la MMP3 (Zhu *et al.*, 2012). Estos datos sugieren que la *O*-GlcNAcización además de lo antes señalado podría ser considerado un marcador de recurrencia después de un trasplante de hígado.

CONCLUSIONES

Como se mencionó en líneas anteriores, una característica común entre los diferentes tipos de carcinomas es el estado de hiper *O*-GlcNAcización que coexiste en algunos casos con el incremento de las enzimas hexoquinasa, GFAT y OGT, y la disponibilidad de la UDP-GlcNAc y la *O*-GlcNAc transferasa, que en conjunto elevan la cantidad de proteínas *O*-GlcNAcizadas (Tabla III). Además, la expresión de la OGT

en diversos tipos de cáncer en comparación con su contraparte sana (Wu *et al.*, 2020), sugiere un papel relevante dentro de la biología de las células tumorales. Ahora bien, los cambios en la *O*-GlcNAcización comienzan en las células del tumor primario que difiere de la célula normal que le dio origen, por ejemplo, se ha descrito el incremento paulatino de la *O*-GlcNAc y de la OGT a partir del tejido cervical sano, neoplasia intraepitelial cervical y carcinoma cervical (Zeng *et al.*, 2016), de esta forma, los cambios en la *O*-GlcNAcización se presentan desde las primeras fases de la transformación celular, no únicamente en la metástasis. Al respecto, es conveniente un análisis de los patrones de expresión de las enzimas de la HBP en la mayor parte de los estadios dentro de la historia natural de cada tipo de tumor, con el fin de obtener un patrón de comportamiento completo de la HBP/*O*-GlcNAcización.

Por otra parte, es pertinente destacar que el aumento de la *O*-GlcNAc tiene diversas consecuencias en las células tumorales, un efecto común y frecuente, es la disminución en los niveles de E-cadherina, que ocasiona una pérdida de la adhesión celular, lo que facilita el proceso de metástasis de las células de cáncer de mama, de ovario, de colon y de próstata (Mi *et al.*, 2011; Jin, Yu, Zhao, Wu & Yang, 2013; Gu *et al.*, 2014; Jiang *et al.*, 2019).

De esta forma, la *O*-GlcNAcización incide en una molécula de adhesión clave que se caracteriza por presentar una potente función de supresor de tumores, además, participa en el mantenimiento del fenotipo epitelial, en la regulación de la homeostasis de tejidos y modula varias vías de señalización. La pérdida de la E-cadherina en las células cancerosas inicia la diseminación metastásica y activa algunos factores de transcripción involucrados en la TEM, evento fundamental para el proceso de metástasis (Loh *et al.*, 2019).

Las consecuencias de los cambios en la *O*-GlcNAcización no sólo residen en las moléculas de adhesión como se expuso con anterioridad, ya que también impacta en las proteínas del citoesqueleto, por ejemplo, en la vimentina, en la que el incremento en su *O*-GlcNAcización se presenta en las células de cáncer de mama y en el colangiocarcinoma (Phoomak *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2019; Jiang *et al.*, 2019). El aumento en la expresión de la vimentina y su *O*-GlcNAcización, conduce a cambios en las proteínas del citoesqueleto que favorecen la migración de las células cancerosas, alterando la adhesión e iniciando la metástasis (Figura 2 y Tabla III). Además, la *O*-GlcNAcización no sólo radica en la migración celular de tumores sólidos, sino también en facilitar la dispersión de los que no lo son como la leucemia y otras neoplasias de la sangre (Spaner, 2021). Por ejemplo, las células de la leucemia linfocítica crónica (LLC) presentan niveles elevados de la *O*-GlcNAcización (Shi *et al.*, 2010). En conjunto, los crecientes niveles de la OGT en pacientes con LLC tienen menos probabilidad de supervivencia comparado con los que presentan una menor expresión (Herold *et al.*, 2011).

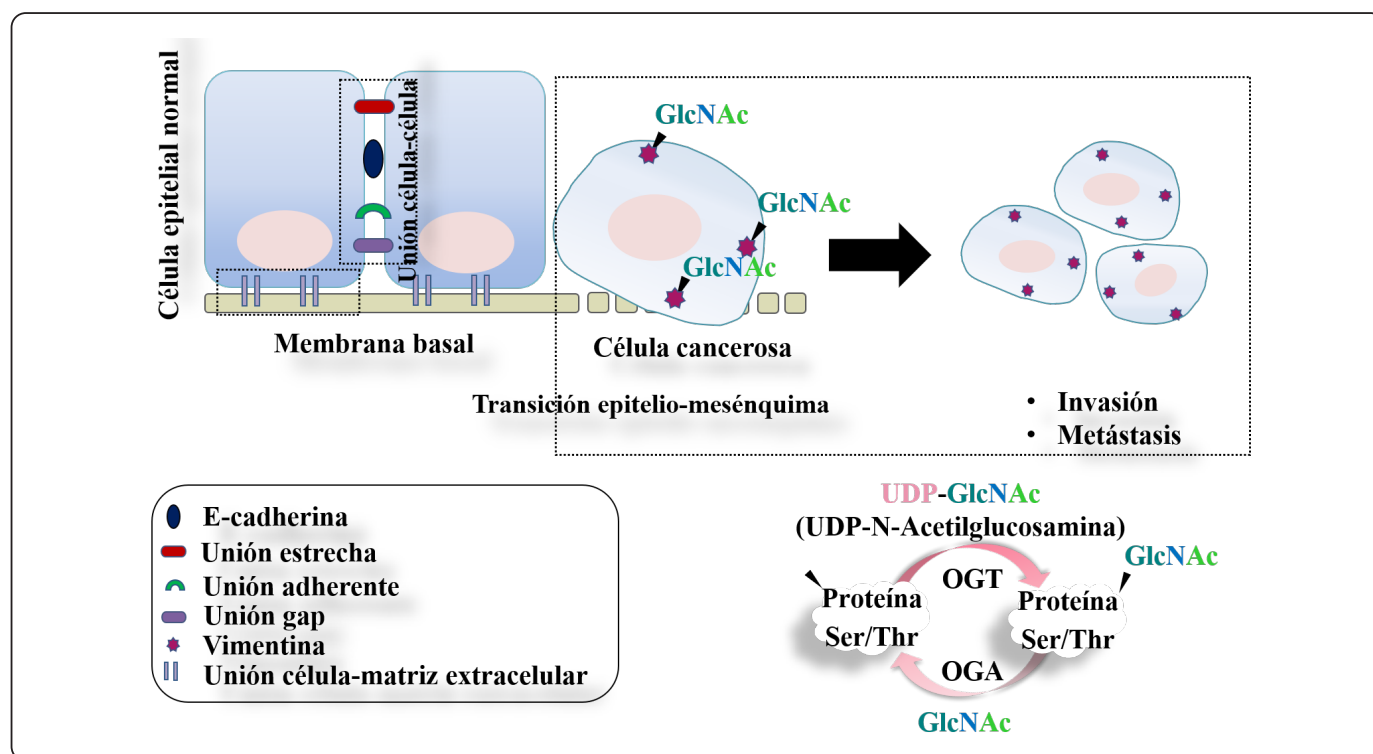


Figura 2. Efecto de la O-GlcNAcilación sobre moléculas de adhesión. La adhesión intercelular está dada por diferentes moléculas en la membrana celular que permiten la formación de monocapas o grupos de células, sin embargo, al disminuir estas moléculas en la superficie celular, ocasiona que las células se separen y migren en el espacio extracelular. Durante este proceso la O-GlcNAcilación reduce la E-cadherina en algunos tipos de cáncer y aumenta la expresión de vimentina.

Actualmente, existe un campo abierto en el estudio de la O-GlcNAcilación, que pese a ser una modificación mediada por un solo carbohidrato, es fundamental en el desarrollo tumoral y en el proceso de metástasis, ya que influye en las moléculas de adhesión y en las proteínas del citoesqueleto. Al considerar el rol de la O-GlcNAcilación y su efecto en el proceso de metástasis, es necesario estudiar más a fondo los mecanismos moleculares sobre cómo influye en las moléculas de adhesión, tanto en las células normales como en las neoplásicas (carcinomas), incluidas las Moléculas de Adhesión Intercelular (ICAM's), las integrinas y las claudinas, que no han sido estudiadas. Además, deben de ser consideradas las vías de señalización afectadas por la O-GlcNAcilación que influyen en la adhesión intercelular, por ejemplo, la vía PI3-kinasa/Akt (Matsuoka *et al.*, 2012), que permitan comprender el fenómeno integro de la adhesión en los carcinomas.

Por otra parte, los inhibidores de las enzimas reguladoras de la HBP, así como de la OGT y de la OGA son potencialmente útiles en la clínica como blancos terapéuticos, en particular los que están dirigidos hacia la OGT, por lo que es necesario continuar con el desarrollo de inhibidores selectivos para esta enzima (Chen *et al.*, 2024). Actualmente, dentro de estos fármacos, los mejores inhibidores disponibles de la OGT son las moléculas

OSMI, sin embargo, todavía presentan algunos problemas para su uso en humanos, por ejemplo, OSMI-1, muestra un alto índice de lipofiliicidad, lo que implica una movilización pobre dentro de la circulación sistémica, además de presentar un alto peso molecular (563.64 g/mL), (Oluwakemi-Ayodele *et al.*, 2022).

Por último, es posible considerar inhibir la O-GlcNAcilación en las moléculas de adhesión y otras moléculas blanco, relevantes en la progresión tumoral. Al respecto, la entrega específica hacia las células tumorales de un inhibidor de la OGT y un fármaco quimioterapéutico, es posible a través de los liposomas (Fulton & Najahi-Missaoui, 2023) o nanopartículas (Alrushaid, Khan, Al-Suhaimi & Elaissari, 2023) decoradas en la superficie con ligandos/receptores dirigidos a moléculas que se expresan en las células tumorales, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el ácido siálico α -2-6, el cual es un monosacárido asociado a los glicoconjugados sobreexpresados en diversos carcinomas (Dobie & Skropeta., 2021).

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. en C. María Cristina Castañeda Patlán, adscrita al Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, por la revisión crítica y sugerencias realizadas al presente trabajo.

REFERENCIAS

- Alrushaid, N., Khan, F. A., Al-Suhaimi, E. A. & Elaissari, A. (2023). Nanotechnology in Cancer Diagnosis and Treatment. *Pharmaceutics*, **15**(3), 1025. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15031025>
- Biwi, J., Clarisse, C., Biot, C., Kozak, R. P., Madunic, K., Mortuaire, M., Wuhler, M., Spencer, D., Schulz, C., Guerardel, Y., Lefebvre, T. & Vercoutter-Edouart, A. S. (2019). OGT Controls the Expression and the Glycosylation of E-cadherin, and Affects Glycosphingolipid Structures in Human Colon Cell Lines. *Proteomics*, **19**(21-22), e1800452. <https://doi.org/10.1002/pmic.201800452>.
- Brockhausen, I., Wandall, H. H., Hagen, K. G. T. & Stanley, P. O-GalNAc Glycans. In: Varki, A., Cummings, R.D., Esko, J. D., Stanley, P., Hart, G. W., Aebi, M., Mohnen, D., Kinoshita, T., Packer, N. H., Prestegard, J. H., Schnaar E. L. & Seeberger, P. H., editors. *Essentials of Glycobiology* [Internet], 4th edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2022. Chapter 10. DOI: 10.1101/glycobiology.4e.10
- Chaiyawat, P., Netsirisawan, P., Svasti, J. & Champattanachai, V. (2014). Aberrant O-GlcNAcylated proteins: New perspectives in breast and colorectal cancer. *Frontiers in Endocrinology*, **5**(193), 1-10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00193>.
- Chen, L., Hu, M., Chen, L., Peng, Y., Zhang, C., Wang, X., Li, X., Yao, Y., Song, Q., Li, J. & Pei, H. (2024). Targeting O-GlcNAcylation in cancer therapeutic resistance: The sugar Saga continues. *Cancer Letters*, **588**, 216742. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216742>
- Chu, Y., Jiang, M., Wu, N., Xu, B., Li, W., Liu, H., Su, S., Shi, Y., Liu, H., Gao, X., Fu, X., Chen, D., Li, X., Wang, W., Liang, J., Nie, Y. & Fan, D. (2020). O-GlcNAcylation of SIX1 enhances its stability and promotes Hepatocellular Carcinoma Proliferation. *Theranostics*, **10**(21), 9830–9842. <https://doi.org/10.7150/thno.45161>.
- Cui, J., Shi, M., Xie, D., Wei, D., Jia, Z., Zheng, S., Gao, Y., Huang, S. & Xie, K. (2014). FOXM1 promotes the warburg effect and pancreatic cancer progression via transactivation of LDHA expression. *Clinical Cancer Research: an Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **20**(10), 2595–2606. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2407>.
- Dobie, C. & Skropeta, D. (2021) Insights into the role of sialylation in cancer progression and metastasis. *British Journal of Cancer*, **124**, 76–90. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01126-7>
- Du, B. & Shim, J. S. (2016). Targeting epithelial-mesenchymal transition (EMT) to overcome drug resistance in cancer. *Molecules*, **21**(7), 1-15. <https://doi.org/10.3390/molecules21070965>.
- Elia, I., Doglioni, G. & Fendt, S. M. (2018). Metabolic Hallmarks of Metastasis Formation. *Trends in Cell Biology*, **28**(8), 673–684. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.04.002>.
- Ferrer, C. M., Lu, T. Y., Bacigalupa, Z. A., Katsetos, C. D., Sinclair, D. A. & Reginato, M. J. (2017). O-GlcNAcylation regulates breast cancer metastasis via SIRT1 modulation of FOXM1 pathway. *Oncogene*, **36**(4), 559–569. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.228>.
- Fulton, M. D. & Najahi-Missaoui, W. (2023). Liposomes in Cancer Therapy: How Did We Start and Where Are We Now. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**(7), 6615. <https://doi.org/10.3390/ijms24076615>
- Gloushankova, N. A., Zhitnyak, I. Y. & Rubtsova, S. N. (2018). Role of Epithelial-Mesenchymal Transition in Tumor Progression. *Biochemistry Moscow*, **83**(12-13), 1469-1476. <https://doi.org/10.1134/S0006297918120052>.
- Gu, Y., Gao, J., Han, C., Zhang, X., Liu, H., Ma, L., Sun, X. & Yu, W. (2014). O-GlcNAcylation is increased in prostate cancer tissues and enhances malignancy of prostate cancer cells. *Molecular Medicine Reports*, **10**(2), 897–904. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2269>.
- Gurel, Z. & Sheibani, N. (2018). O-Linked β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) modification: A new pathway to decode pathogenesis of diabetic retinopathy. *Clinical Science*, **132**(2), 185-198. <https://doi.org/10.1042/CS20171454>.
- Hanover, J. A., Krause, M. W. & Love, D. C. (2012). Bittersweet memories: Linking metabolism to epigenetics through O-GlcNAcylation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **13**(5), 312–321. <https://doi.org/10.1038/nrm3334>.
- Harjunpää, H., Asens, M. L., Guenther, C. & Fagerholm, S. C. (2019). Cell adhesion molecules and their roles and regulation in the immune and tumor microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **10**(1078), 1-24. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01078>.
- Harosh-Davidovich, S. B. & Khalaila, I. (2018). O-GlcNAcylation affects β -catenin and E-cadherin expression, cell motility and tumorigenicity of colorectal cancer. *Experimental Cell Research*, **364**(1), 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.01.024>.
- Hart, G. W., Slawson, C., Ramirez-Correa, G. & Lagerlof, O. (2011). Cross Talk between O-GlcNAcylation and phosphorylation: Roles in signaling, transcription, and chronic disease. *Annual Review of Biochemistry*, **80**(1), 825–858. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060608-102511>.
- Harwood, K. R. & Hanover, J. A. (2014). Nutrient-driven O-GlcNAc cycling -think globally but act locally. *Journal of Cell Science*, **127**(9), 1857–1867. <https://doi.org/10.1242/jcs.113233>.
- Hellner, K., Mar, J., Fang, F., Quackenbush, J. & Münger, K. (2009). HPV16 E7 oncogene expression in normal human epithelial cells causes molecular changes indicative of an epithelial to mesenchymal transition. *Virology*, **391**(1), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2009.05.036>.
- Herold, T., Jurinovic, V., Metzeler, K., Boulesteix, A-L., Bergmann, M., Seiler, T., Mulaw, M., Thoene, S.,

- Dufour, A., Pasalic, Z., Schibberger, M., Schmidt, M., Scheider, S., Kakadia, P. M., Feuring-Buske, M., Braess, J., Spiekermann, K., Mnsmann, U., Hiddemann, W. & Buske, C., (2011). An eight-gene expression signature for the prediction of survival and time to treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, **25**, 1639–1645. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.125>.
- Hofsteenge, J., Löffler, A., Dieter, R., Müller, D. R., Richter, W. J., de Ver T. & Vliegthart, F. G. (1996). Protein C-glycosylation. Marshak, D. R. (Ed). *Techniques in Protein Chemistry*, (163-171). Elsevier. <https://shop.elsevier.com/books/techniques-in-protein-chemistry/marshak/978-0-12-473556-9>
- Ihara, Y., Manabe, S., Inai, Y. & Ito, Y. (2021). 1.06-C-Mannosyl Tryptophan: From Chemistry to cell biology, Barch, J. J. (Ed). *Comprehensive Glycoscience*, (second edition). (pp. 163-181). Elsevier.
- Jang, T. J. & Kim, U. J. (2016). O-GlcNAcylation is associated with the development and progression of gastric carcinoma. *Pathology, Research and Practice*, **212**(7), 622–630. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2016.04.002>.
- Jaskiewicz, N. M. & Townson, D. H. (2019). Hyper-O-GlcNAcylation promotes epithelial-mesenchymal transition in endometrial cancer cells. *Oncotarget*, **10**(30), 2899-2910. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26884>.
- Jiang, M., Wu, N., Xu, B., Chu, Y., Li, X., Su, S., Chen, D., Li, W., Shi, Y., Gao, X., Zhang, H., Zhang, Z., Du, W., Nie, Y., Liang, J. & Fan, D. (2019). Fatty acid-induced CD36 expression via O-GlcNAcylation drives gastric cancer metastasis. *Theranostics*, **9**(18), 5359–5373. <https://doi.org/10.7150/thno.34024>.
- Jin, F. Z., Yu, C., Zhao, D. Z., Wu, M. J. & Yang, Z. (2013). A correlation between altered O-GlcNAcylation, migration and with changes in E-cadherin levels in ovarian cancer cells. *Experimental Cell Research*, **319**(10), 1482–1490. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.03.013>
- Krześlak, A., Forma, E., Bernaciak, M., Romanowicz, H. & Bryś, M. (2012). Gene expression of O-GlcNAc cycling enzymes in human breast cancers. *Clinical and Experimental Medicine*, **12**(1), 61–65. <https://doi.org/10.1007/s10238-011-0138-5>.
- Läubli, H. & Borsig, L. (2019). Altered Cell Adhesion and Glycosylation Promote Cancer Immune Suppression and Metastasis. *Frontiers in Immunology*, **10**, 2120. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02120>.
- Lee, J. B., Pyo, K. H. & Kim, H. R. (2021). Role and Function of O-GlcNAcylation in Cancer. *Cancers*, **13**(21), 5365. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13215365>.
- Lei, Y., Chen, T., Li, Y., Shang, M., Zhang, Y., Jin, Y., Yu, Q., Guo, F. & Wang, T. (2020). O-GlcNAcylation of PFKFB3 is required for tumor cell proliferation under hypoxia. *Oncogenesis*, **9**(21), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41389-020-0208-1>.
- Lewczuk, Ł., Pryczynicz, A. & Guzińska-Ustymowicz, K. (2019). Cell adhesion molecules in endometrial cancer – A systematic review. *Advances in Medical Sciences*, **64**(2), 423–429. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.08.003>.
- Liu, Y. Y., Liu, H. Y., Yu, T. J., Lu, Q., Zhang, F. L., Liu, G. Y., Shao, Z. M. & Li, D. Q. (2022). O-GlcNAcylation of MORC2 at threonine 556 by OGT couples TGF-β signaling to breast cancer progression. *Cell Death and Differentiation*, **29**(4), 861–873. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00901-0>.
- Liu, Y. & Peng, F. X. (2021). Research progress on O-GlcNAcylation in the occurrence, development, and treatment of colorectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, **13**(2), 96–115. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v13.i2.96>.
- Loh, C. Y., Chai, J. Y., Tang, T. F., Wong, W. F., Sethi, G., Shanmugam, M. K., Chong, P. P. & Looi, C. Y. (2019). The E-Cadherin and N-Cadherin Switch in Epithelial-to-Mesenchymal Transition: Signaling, Therapeutic Implications, and Challenges. *Cells*, **8**(10), 1118. <https://doi.org/10.3390/cells8101118>.
- Love, D. C., Kochan, J., Cathey, R. L., Shin, S. H. & Hanover, J. A. (2003). Mitochondrial and nucleocytoplasmic targeting of O-linked GlcNAc transferase. *Journal of Cell Science*, **116**(Pt 4), 647–654. <https://doi.org/10.1242/jcs.00246>.
- Ma, Z., Vocadlo, D. J. & Vosseller, K. (2013). Hyper-O-GlcNAcylation Is Anti-apoptotic and Maintains Constitutive NF-κB activity in pancreatic cancer cells. *The Journal of Biological Chemistry*, **288**(21), 15121-15130. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.470047>.
- Makrilia, N., Kollias, A., Manolopoulos, L. & Syrigos, K. (2009). Cell adhesion molecules: Role and clinical significance in cancer. *Cancer Investigation*, **27**(10), 1023–1037. <https://doi.org/10.3109/07357900902769749>.
- Matsuoka, T., Yashiro, M., Nishioka, N., Hirakawa, K., Olden, K. & Roberts, J. D. (2012). PI3K/Akt signalling is required for the attachment and spreading, and growth *in vivo* of metastatic scirrhous gastric carcinoma. *British Journal of Cancer*, **106**(9), 1535–1542. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.107>.
- Mi, W., Gu, Y., Han, C., Liu, H., Fan, Q., Zhang, X., Cong, Q. & Yu, W. (2011). O-GlcNAcylation is a novel regulator of lung and colon cancer malignancy. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1812**(4), 514–519. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.01.009>.
- Nie, H. & Yi, W. (2019). O-GlcNAcylation, a sweet link to the pathology of diseases. *Journal of Zhejiang University: Science B*, **20**(5), 437-446. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1900150>.
- Niwa, Y. & Simizu, S. (2018). C-Mannosylation: Previous Studies and Future Research Perspectives. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, **30**(177), E231-E238. DOI: 10.4052/tigg.1755.1E
- Oluwakemi-Ayodele, A., Idowu-Omotuyi, O. & Nash, O.

- (2022). Novel *O*-linked β -N-acetylglucosamine Transferase (OGT) Inhibitors from *Tinospora Cordifolia*: An In-Silico Approach. *Letters in Applied NanoBioScience*, **12**(4), 1-10. <https://doi.org/10.33263/LIANBS124.097>.
- Ouyang, Y., Liu, G., Xu, W., Yang, Z., Li, N., Xie, C., Zhou, C., Chen, J., Zhu, Y., Hong, J. & Lu, N. (2021). *Helicobacter pylori* induces epithelial-mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via the AKT/GSK3 β signaling pathway. *Oncology Letters*, **21**(2), 165. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12426>.
- Paneque, A., Fortus, H., Zheng, J., Werlen, G. & Jacinto, E. (2023). The Hexosamine Biosynthesis Pathway: Regulation and Function. *Genes*, **14**(4), 933. <https://doi.org/10.3390/genes14040933>.
- Park, S. Y., Kim, H. S., Kim, N. H., Ji, S., Cha, S. Y., Kang, J. G., Ota, I., Shimada, K., Konishi, N., Nam, H. W., Hong, S. W., Yang, W. H., Roth, J., Yook, J. I. & Cho, J. W. (2010). Snail1 is stabilized by *O*-GlcNAc modification in hyperglycaemic condition. *The EMBO Journal*, **29**(22), 3787–3796. <https://doi.org/10.1038/emboj.2010.254>.
- Phoomak, C., Silsirivanit, A., Wongkham, C., Sripa, B., Puapairoj, A. & Wongkham, S. (2012). Overexpression of *O*-GlcNAc-transferase associates with aggressiveness of mass-forming cholangiocarcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **13**, 101–105. <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.KKSuppl.101>.
- Phoomak, C., Vaeteewoottacharn, K., Silsirivanit, A., Saengboonmee, C., Seubwai, W., Sawanyawisuth, K., Wongkham, C. & Wongkham, S. (2017). High glucose levels boost the aggressiveness of highly metastatic cholangiocarcinoma cells via *O*-GlcNAcylation. *Scientific Reports*, **7**, 43842. <https://doi.org/10.1038/srep43842>.
- Ruan, H. B., Singh, J. P., Li, M. D., Wu, J. & Yang, X. (2013). Cracking the *O*-GlcNAc code in metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, **24**(6), 301–309. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.02.002>.
- Shi, Y., Tomic, J., Wen, F., Shaha, S., Bahlo, A., Harrison, R., Dennis, J. W., Williams, R., Gross, B. J., Walker, S., Zuccolo, J., Deans, J. P., Hart, G. W. & Spaner, D. E. (2010). Aberrant *O*-GlcNAcylation characterizes chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, **24**(9), 1588–1598. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.152>.
- Silverstein, R. L. & Febbraio, M. (2009). CD36, a scavenger receptor involved in immunity, metabolism, angiogenesis, and behavior. *Science Signaling*, **2**(72), re3. <https://doi.org/10.1126/scisignal.272re3>.
- Sousa, C. M. & Kimmelman, A. C. (2014). The complex landscape of pancreatic cancer metabolism. *Carcinogenesis*, **35**(7), 1441–1450. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu097>.
- Sousa, B., Pereira, J. & Paredes, J. (2019). The crosstalk between cell adhesion and cancer metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**(8), 1-17. <https://doi.org/10.3390/ijms20081933>.
- Spaner, D. E. (2021). *O*-GlcNAcylation in Chronic Lymphocytic Leukemia and Other Blood Cancers. *Frontiers in Immunology*, **12**(772304). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.772304>.
- Stanley, P., Moremen, K. W., Lewis, N. E., Taniguchi, N. & Aebi, M. N-Glycans. In: Varki, A., Cummings, R.D., Esko, J. D., Stanley, P., Hart, G. W., Aebi, M., Mohnen, D., Kinoshita, T., Packer, N. H., Prestegard, J. H., Schnaar E. L. & Seeberger, P. H., editors. *Essentials of Glycobiology* [Internet], 4th edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2022. Chapter 9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579964/> doi: 10.1101/glycobiology.4e.9.
- Steenackers, A., Olivier-Van Stichelen, S., Baldini, S. F., Dehennaut, V., Toillon, R. A., Le Bourhis, X., El Yazidi-Belkoura, I. & Lefebvre, T. (2016). Silencing the Nucleocytoplasmic *O*-GlcNAc Transferase Reduces Proliferation, Adhesion, and Migration of Cancer and Fetal Human Colon Cell Lines. *Frontiers in Endocrinology*, **7**(46). <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00046> Strouhalova.
- Strouhalova, K., Přechová, M., Gandalovičová, A., Brábek, J., Gregor, M. & Rosel, D. (2020). Vimentin Intermediate Filaments as Potential Target for Cancer Treatment. *Cancers*, **12**(1), 184. <https://doi.org/10.3390/cancers12010184>.
- Wang, N. (2017). Cellular adhesion: Instant integrin mechanosensing. *Nature Materials*, **16**(12), 1173–1174. <https://doi.org/10.1038/nmat5041>.
- Weinberg, R. A. (2013). Chapter 14: Moving Out: Invasion and Metastasis, ed. Weinber, N. (Ed). *The Biology of Cancer*, 2nd edition, (pp. 641-722), United States of America, Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.
- Wopereis, S., Lefeber, D. J., Morava, É. & Wevers, R. A. (2006). Mechanisms in protein *O*-glycan biosynthesis and clinical and molecular aspects of protein *O*-glycan biosynthesis defects: A review. *Clinical Chemistry*, **52**(4), 574-600. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.063040>.
- Wu, D., Jin, J., Qiu, Z., Liu, D. & Luo, H. (2020). Functional Analysis of *O*-GlcNAcylation in Cancer Metastasis. *Frontiers in Oncology*, **10**, 585288. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.585288>.
- Xu, Z., Isaji, T., Fukuda, T., Wang, Y. & Gu, J. (2019). *O*-GlcNAcylation regulates integrin-mediated cell adhesion and migration via formation of focal adhesion complexes. *The Journal of Biological Chemistry*, **294**(9), 3117–3124. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.005923>.
- Yang, J., Ren, B., Yang, G., Wang, H., Chen, G., You, L., Zhang, T. & Zhao, Y. (2020). The enhancement of glycolysis regulates pancreatic cancer metastasis. *Cellular and Molecular life sciences: CMLS*, **77**(2), 305–321. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03278-z>.
- Yang, X. & Qian, K. (2017). Protein *O*-GlcNAcylation: emerging mechanisms and functions. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, **18**(7), 452–465. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.22>.

- Zeng, Q., Zhao, R. X., Chen, J., Li, Y., Li, X. D., Liu, X. L., Zhang, W. M., Quan, C. S., Wang, Y. S., Zhai, Y. X., Wang, J. W., Youssef, M., Cui, R., Liang, J., Genovese, N., Chow, L. T., Li, Y. L. & Xu, Z. X. (2016). O-linked GlcNAcylation elevated by HPV E6 mediates viral oncogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **113**(33), 9333–9338. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606801113>
- Zhang, N., Zhu, T., Yu, K., Shi, M., Wang, X., Wang, L., Huang, T., Li, W., Liu, Y. & Zhang, J. (2019). Elevation of O-GlcNAc and GFAT expression by nicotine exposure promotes epithelial-mesenchymal transition and invasion in breast cancer cells. *Cell Death & Disease*, **10**(5), 343. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1577-2>.
- Zhu, Q., Zhou, L., Yang, Z., Lai, M., Xie, H., Wu, L., Xing, C., Zhang, F. & Zheng, S. (2012). O-GlcNAcylation plays a role in tumor recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Medical Oncology*, (Northwood, London, England), **29**(2), 985–993. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-9912-1>.