

## РОЛЬ ЛЕКТИН-ВУГЛЕВОДНОЇ ВЗАЄМОДІЇ В КАНЦЕРОГЕНЕЗІ

**Пащенко С. М.**

*ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»*

В огляді проаналізовано сучасні дані щодо особливостей лектин-вуглеводної взаємодії при злоякісній трансформації клітин, наведено характеристики лектинів і механізми їх дії в канцерогенезі.

**Ключові слова:** глікопротеїни, вуглеводи, лектини, рак, пухлинні клітини, адгезія, інвазія.

Лектин-вуглеводна взаємодія стала об'єктом інтенсивного дослідження та широкого впровадження в різних областях біологічних і медичних досліджень. В даний час вивчено велику кількість глікопротеїнів, які стали біомаркерами багатьох захворювань [26]. Вуглеводи є важливими компонентами плазмалеми, які взаємодіючи між собою, ліпідами, білками формують гетерогенні області з різними біологічними властивостями [41].

Сучасні досягнення глікобіології дозволили по-новому поглянути на роль і функції лектинів. Багатьма дослідниками система пізнання вуглеводів білками розглядається, як додаткова до генетичного коду. Вуглеводи в живих організмах представлені у вигляді глікопротеїнів, гліколіпідів і полісахаридів, вони мають величезний потенціал кодування біологічної інформації. Інформаційна значущість олігосахаридів пов'язана з особливостями їх розгалуження, що зумовлює їх структурну різноманітність є результатом позиційної поляризації, аномірної конфігурації і розташування точок розгалуження. Інформація, яку несуть вуглеводи, що входять до складу клітинних мембран і колагенових волокон, може визначати структуру тканин, а особливість їх синтезу при канцерогенезі веде до втрати впорядкованості структури. Спосіб передачі біологічної інформації за допомогою вуглевод-білкового впізнання є одним з основних на рівні клітини. Тому лектини відіграють ключову роль у морфогенезі та канцерогенезі [1].

### Характеристика деяких лектинів та їх роль в канцерогенезі

Галектини – галактозидзв'язуючі білки, об'єднані в одну групу з гомології амінокислотної послідовності вуглеводзв'язуючого сайту. Це сімейство тваринних лектинів, що мають спорідненість до β-галактозид. В області розпізнавання вуглеводів вони містять N-кінцевий і C-кінцевий домени, що взаємодіють з поверхнею клітини і позаклітинною матрицею глікопротеїнів і гліколіпідів, а також з цитоплазматичними та ядерними білками. На сьогоднішній день в тканинах

виявлено п'ятнадцять галектинів. Галектини регулюють багато важливих процесів клітини, в тому числі диференціації, дозрівання, активації, міграції та апоптозу. В канцерогенезі вони сприяють злоякісній трансформації, визначають виживаність пухлинних клітин, ангиогенез і здатність до метастазування [16]. Галектини полегшують циркуляцію пухлинних клітин, беруть участь у зв'язуванні вуглеводних лігандів на поверхні пухлинних клітин та ендотелію судин [47]. Важливою властивістю галектинів є здатність модулювати імунні реакції.

Процеси глікозилювання часто змінюються при пухлинній трансформації. Ці зміни можуть вплинути на взаємодію поверхні гліканів пухлинних клітин і ендогенних лектинів. Глікозил епітопи були визначені як пухлино-специфічні маркери товстого кишечника, їх появу пов'язують з порушенням синтезу, транспорту і секреції глікопротеїнів у пухлині. З порушенням процесу глікозилювання, яке виявляється за допомогою моноклональних та поліклональних антитіл, в клітинах колоректального раку пов'язана висока частота мутацій [38, 42].

Найбільш значимими у регуляції пухлинного росту є рецептори до галектинів-1 і 3, менше – до галектинів-4 і 8. Рецептори до галектину-7 були виражені в клітинах багатьох пухлин, до галектинів-2 і 9 виявлялися рідше. Рецептори до галектину-1, 2, 3, 8 відомі як маркери раку сечового міхура, і служать мішенню для терапії [27]. У процесі пухлинної прогресії виявлені зміни вмісту рецепторів до галектинів-1, 3, 7, 8. Зростання інтенсивності фарбування рецепторів до галектину-8 було помічено у хворих на рак гортаноглотки [10].

Встановлений тісний зв'язок між злоякісною трансформацією і галектином-1, який має широкий спектр біологічної активності. Галектин-1 бере участь в диференціюванні нормальних і патологічних тканин, він був описаний в якості одного з регуляторів імунної відповіді. Експресію рецепторів до галектину-1 у пухлинах і оточуючих тканинах, слід розглядати як прояв злоякісної прогресії, що часто пов'язано з метастазуванням клітин, і сприяє їх вислизанню

з-під імунного нагляду [5, 39].

Галектини-1 і 3 активують різні типи клітин, за допомогою перехресних зв'язків відповідних глікопротеїнів клітинної поверхні, а також модулюють клітинну адгезію. Галектин-3 сприяє зростанню нейронів, індукує диференціацію і ангиогенез ендотеліальних клітин. Він здійснює хемотаксис моноцитів та ендотеліальних клітин, в той час як галектин-9 ініціює хемотаксис для еозинофілів. Галектин-1 і 9 активує апоптоз Т-клітин і тимоцитів, через виявлення глікопротеїнів клітинної поверхні. Галектин-3 стимулює синтез ДНК і проліферацію клітин [24].

Галектин-3 специфічний до  $\beta$ -галактозид поверхні клітини і позаклітинних гліканів. Встановлено його участь в диференціюванні, морфогенезі, прогресуванні пухлини і метастазів. Вивчено прогностичне значення експресії рецепторів до галектину-3 в пухлинній прогресії раку язика. Рівні вмісту рецепторів до галектину-3 в ядрі помітно знизилися при переході від норми до раку, в той час як в цитоплазмі спостерігалася збільшення вмісту цих рецепторів. Виявлення рецепторів до галектину-3 в цитоплазмі було пов'язано зі зменшенням безрецидивної виживаності хворих на рак язика. Отримані результати дозволяють припустити, що переміщення галектину-3 з ядра в цитоплазму при пухлинній прогресії може служити прогностичним фактором [22]. Також виявлено підвищення вмісту рецепторів до галектину-3 в метастазах колоректального раку в порівнянні з первинною пухлиною, з якої вони виникають [29].

Збільшення вмісту рецепторів до галектину-3 спостерігалася в лімфомах, карциномах голови і шиї, щитоподібної залози, печінки, шлунка, молочної залози, тіла матки, передміхурової залози. Дослідження показали, що вміст рецепторів до галектину-3 збільшується на різних етапах канцерогенезу і пов'язаний з метастазуванням [35]. Рецептори до галектину-3 в непухлинному епітелії передміхурової залози виявлялися як в ядрі, так і цитоплазмі. У клітинах раку передміхурової залози, рецептори до галектину-3 були відсутні або їх виявлення зменшувалося у порівнянні з нормальною залозою. Ці рецептори не виявлялися в ядрі і були присутні тільки в цитоплазмі [37]. Виявлення рецепторів до галектину-3 в пухлинних клітинах в значній мірі було пов'язано із вмістом простато-специфічного антигену (PSA). Рецидив, як правило, супроводжується видаленням рецепторів до галектину-3 з ядра [55]. Галектин-3 сприяє розвитку раку передміхурової залози, тому він може служити як діагностичним маркером, так і терапевтичною мішенню для лікування захворювання в майбутньому [60]. Зменшення вмісту рецепторів до галектину-3 призводить до зниження ядерного  $\beta$ -катеніну і одночасного зменшення транскрипційної активності та експресії генів [45]. Тому для вивчення ініціації, прогресії, і по-

ширення раку важлива оцінка генів, відповідальних за синтез галектину-3 [35].

Поряд із збільшенням вмісту в клітинах раку рецепторів до галектину-3 в сироватці крові хворих помітно збільшувалася концентрація циркулюючого галектину-3. У хворих з метастазами спостерігалася більш висока концентрація циркулюючого галектину-3, ніж при локалізованих пухлинах. Таким чином, галектин-3 в крові онкологічних хворих пов'язаний з гематогенним поширенням пухлинних клітин. Це дає уявлення про молекулярну регуляцію метастазування, і має важливі наслідки для розвитку терапевтичних стратегій запобігання метастазуванню [61]. Незважаючи на те, що більшість спостережень вказує на ріст вмісту рецепторів до галектину-3 у злоякісних клітинах, існує і інша думка. Так T. Shimamura et al. [44] вказують на погіршення післяопераційної загальної виживаності у хворих на рак підшлункової залози в групі з низькою експресією рецепторів до галектину-3, ніж з високою. Виявлення рецепторів до галектину-3 було пов'язано зі стадією, диференціюванням і метастазуванням.

Заслужують на увагу внутрішньоклітинні функції галектинів. Наприклад, галектин-12 має ріст-регуляторні функції і може впливати на клітинний цикл. Галектин-12 мРНК можна знайти у багатьох тканинах і клітинних лініях, де він регулює клітини, синхронізуючи G1 фазу або кордон G1/S фази клітинного циклу. Підвищення вмісту рецепторів до галектину-12 в пухлинних клітинах є причиною зупинки клітинного циклу у G1 фазі і пригнічення росту клітин. Здатність галектину-12 блокувати клітинний цикл і гальмувати проліферацію пухлинних клітин дозволяє запропонувати генну терапію з використанням галектину-12 ДНК для лікування хворих на рак. Галектин-3 регулює ріст клітин, їх апоптоз і затримку в G1 фазі клітинного циклу. Галектин-1 затримує клітинний цикл. Таким чином, регуляція клітинного циклу є важливою функцією галектинів. Чотири галектини, галектин-1, 3, 7, 9 різними механізмами викликають або гальмують апоптоз [40]. Галектин-3 пригнічує апоптоз, галектин-7 навпаки сприяє апоптозу і може відповідати за проапоптичну функцію p53. Галектин-7, індукує p53 у плоскоклітинному раку [44]. Галектин-1 виявляє антипроліферативну дію за допомогою накопичення p27 і p21, перешкоджає дії циклін-залежною кінази, що в кінцевому підсумку призводить клітину в G1 фазу циклу і уповільнює зростання [19]. Гени лектина сім'ї REG кодують секреторні білки, які можуть бути залучені в клітинну проліферацію, диференціювання і канцерогенез [23].

Гіперекспресія рецепторів до галектину-8 спостерігається при раку простати, а до галектину-9 в лімфомі Ходжкіна. Рецептори до галектину-1 були виявлені в плоскоклітинних раках, а також ендо-

теліальних клітинах, Т-лімфоцитах і макрофагах. Строма пухлини містить значно більше рецепторів до галектину-1 у порівнянні з нормальною. Галектин-1 модулює міграцію лімфоцитів при запаленні і бере участь в ангиогенезі, він негативно корелює з міграцією в пухлину CD45-лімфоцитів. Так середня кількість CD45-позитивних лімфоцитів навколо лектин-позитивних судин була значно нижче, ніж середня кількість CD45-позитивних клітин навколо лектиннегативних. Низькі концентрації галектину-1 сприяли проліферації клітин, не викликаючи їх загибель. Важливо відзначити, що дисахарид лактоза запобігає ефектам галектину-1. Це впливає на такі функції галектину-1 як поширення і зчеплення, диференціювання та індукція апоптозу незрілих тимоцитів і активування Т-клітин. Ряд досліджень показав збільшення вмісту рецепторів до галектину-1 в астроцитомі, меланомі і карциномі щитовидної залози. Крім того, відзначена кореляція між вмістом рецепторів до галектину-1 і злоякісністю гліом, навпаки, зниження їх експресії спостерігалось при пухлинах голови і шиї [4].

Рецептори до галектину-7 знаходяться в основному в багат шаровому плоскому епітелії, а їх вміст у пухлинних клітинах корелює з прогресією. Дослідження показали, що рецептори до галектину-7 сприяють поширенню клітин лімфоми [11].

N-глікани поверхневих глікопротеїнів беруть участь у регуляції епідермального фактора росту (EGF) і трансформуючого фактора росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). У зв'язку з цим дослідження, проведені K. S. Lau and J. W. Dennis [28], дозволяють запропонувати системний підхід до лікування хворих на рак, який враховує поверхневий розподіл рецепторів і розгалуження N-гліканів.

Важливе місце в пухлинному рості займають маннозозв'язуючі лектини. Встановлено, що в сироватці і пухлинних клітинах хворих на колоректальний рак виявляється манозозв'язуючий білок-лектин С-типу специфічний до манози, N-ацетилглюкозаміну і до фукозних залишків [33]. З манозоспецифічними лектинами пов'язана резистентність організму. Низький рівень специфічного до манози лектину, пов'язаний з різними інфекційно-запальними захворюваннями [8]. Для дітей, хворих на рак, характерна лихоманка при індукованій хіміотерапією нейтропенії. Інфекційні ускладнення пов'язані з дефіцитом манозоспецифічного лектину (MBL), що можуть збільшити схильність інфекції. Оптимізуючу дію MBL пов'язують із фагоцитарною активністю [20]. У карциномах міститься в 4 рази вищий рівень Man6-P глікопротеїнів, ніж в доброякісних пухлинах і нормальних зразках молочної залози. У 15% випадках раку рівень Man6-P глікопротеїнів був різко підвищений (у 7–10 разів). Man6-P глікопротеїни в карциномах обумовлюють зміни в синтезі деяких лізосомальних ферментів [49].

У ссавців важливу роль у лейкоцитарно-ендотеліальної адгезії, взаємодії з мікроорганізмами, а також у канцерогенезі належить гліканам фукози. Зміни включення в клітинні мембрани фукозовміщуючих олігосахаридів спостерігалися не тільки при раку, а й у ряді патологічних процесів серед яких найбільш важливе місце займає атеросклероз [2].

У світовій літературі щорічно з'являються публікації про участь у канцерогенезі селективних, з якими пов'язане метастазування пухлинних клітин та їх фіксація в мікроциркуляторному руслі. Метастатичний потенціал пухлинних клітин залежить від експресії рецепторів до селектину в метастазах [54].

### Роль лектинів у взаємодії паренхіми і строми пухлини

Поведінка клітин пухлини в значній мірі визначається взаємодією з факторами мікрооточення строми. У зв'язку зі зростаючим розумінням того, що глікани, як частина глікокон'югатів, є багатим джерелом біохімічних сигналів і значенням цукру як будівельного матеріалу для біологічних систем, які несуть біологічний код, все більшу увагу в цей час спрямовано на вивчення їх ролі в канцерогенезі [13]. У цьому контексті ендогенні лектини виступають в якості «перекладача» і викликають потужний регуляторний сигнал після контакту з відповідним стикувальним сайтом [14, 57]. Тому лектин-вуглеводні взаємодії між паренхімою і стромою пухлини можуть значною мірою визначати напрямок канцерогенезу. Встановлено, що строма пухлини містить значно більше галектину-1 у порівнянні з нормальною. У нормальній стромі рецептори до галектину-1 слабо виявлялися в невеликій кількості у веретеноподібних клітинах. Доведено, що вміст рецепторів до галектину-1 в стромі регулює ріст пухлини. Було встановлено, що галектин-1 впливає на поширення клітин плоскоклетинного раку, ендотеліальних клітин, Т-лімфоцитів і макрофагів [39]. Із вмістом рецепторів до галектину-1 в стромі пов'язують міграцію лімфоцитів.

У стромі також присутні рецептори до галектину-3, який визначає адгезивні властивості тканин. Взаємодія галектину-3 із гліканами може регулювати адгезію клітин, що призвело до розгляду його клінічної значущості у хворих на рак молочної залози. Гістохімічним методом оцінювали вміст рецепторів до галектину-3 в цитоплазмі, ядрі і стромі пухлин у хворих на рак молочної залози. Встановлений слабкий позитивний зв'язок зі статусом рецепторів стероїдних гормонів у цитоплазмі. Ядерне забарвлення корелювало з інвазивним раком. Виявлення рецепторів до цього лектину у стромі визначає прояв злоякісного характеру росту пухлини. Наявність галектину-3 в стромі пов'язують з не-



сприятливим прогнозом. Галектин, присутній у позаклітинному матриксі, також може брати участь у адгезії клітин карциноми яєчників. Відзначається взаємодія позаклітинного матриксу зі специфічними рецепторами вуглеводів клітинної поверхні. Вуглеводно-опосередкована специфічність цієї адгезійної взаємодії була продемонстрована в гальмуванні її лактозою. Обробка клітин нейрамінідазою збільшувала клітинне приєднання на 30%, в той час як обробка клітин бета-галактозидазою зменшила приєднання на 65% [48]. З рецепторами манози в колагені пов'язують прогресію пухлини [59].

Важливим фактором канцерогенезу є здатність рецепторів до селектину в стромі впливати на міграцію лімфоцитів у тканині. Встановлено, що L-селектин пов'язує сульфати гепаран в колагені і здійснює самовиведення лімфоцитів у лімфатичні вузли [9].

### Лектини у регуляції функції лімфоцитів

Важливим механізмом канцерогенезу є вплив системи імунітету на злоякісний ріст. Тому актуальним є вивчення лектин-вуглеводної взаємодії в залежності від стану захисних реакцій у хворих на рак. Встановлено, що міграція лейкоцитів пов'язана з наявністю молекул адгезії лейкоцитів L-селектину [58]. Сіглек-8, зв'язуючись з антитілами, генерує активність каспаз-3 і зниження життєздатності еозинофілів шляхом індукції апоптозу. Активація сіглек-8 може стати корисним терапевтичним підходом до скорочення числа еозинофілів у патологічних станах, де ці клітини мають важливе значення [34]. Міграція лімфоцитів у лімфатичні вузли при запаленні регулюється L, E, P-селектинами [50]. L-селектин визначає міграцію лімфоцитів з крові у вогнище запалення [30]. Крім того, L-селектини регулюють активовані T-клітини, управляють рециркуляцією лімфоцитів у лімфатичний вузол за рахунок самонаведення рецепторів [7]. Значення L-селектину було визначено в якості ключової молекули в рециркуляції нативних T-клітин і клітин пам'яті з крові у периферичні лімфатичні вузли [56].

Процеси міграції лімфоцитів пов'язані з взаємодією L-селектину, який експресується на поверхні лімфоцитів і його ліганда на ендотеліальних клітинах венул [21]. Самонаведення T-клітин периферичних лімфатичних вузлів вимагає взаємодії між рецепторами клітинної поверхні, L-селектину і ліганда ендотелію венул [12]. Галектини також регулюють міграцію лімфоцитів. Галектин-1 індукуює фагоцитоз, впливає на міграцію лейкоцитів і їх функції [52]. Галектин-3 є гальмівним для регулятора функції T-клітин. Галектин-8 викликає апоптоз T-лімфоцитів. Фукозаміщуючі глікани формують імунну відповідь за рахунок їх взаємодії C-тип рецепторами

лектинів на дендритних клітинах [43]. Дендритні клітини займають важливе місце у протипухлинних імунних реакціях, на їх поверхні виявлено також вуглеводні залишки манози [32].

Вибірково розпізнають і лізують клітини пухлини природні кілери (NK)- клітини. На поверхні NK виявлені рецептори лектинів C-типу [17]. Натуральні кілери розпізнають і знищують пухлинні клітини за допомогою різних механізмів. Вони можуть також модулювати адаптивну імунну відповідь до раку, взаємодіючи з дендритними клітинами і T-клітинами. Хоча NK клітини відіграють важливу роль у придушенні пухлини, дуже мало відомо про механізми їх міграції в пухлину. Встановлено, що ріст пухлин і відсутність в них NK відзначається при дефіциті селектину [51].

### Участь лектин-вуглеводної взаємодії в процесах метастазування

Метастазування є суттєвим параметром прогресії пухлини і основним чинником, що визначає несприятливий прогноз. Процес гематогенного метастазування можна розділити на 4 етапи: інвазія пухлинних клітин у судини, їх поширення по кровоносній системі, міграція клітин з кровотоком у різних органах, утворення нової пухлини в органі. Метастазування вимагає не тільки проліферації клітин пухлини, а й індукції ангиогенезу. Важливе значення для метастазування має взаємодія молекул міжклітинного мікрооточення. Лектин-вуглеводні взаємодії можуть впливати на метастазування, активацію, міграцію і адгезію клітин.

Сучасні дослідження показали, що селектини впливають на метастазування клітин. Селектини є судинними молекулами адгезії, вони беруть участь в обміні, запаленні, тромбозі, аутоімунних захворюваннях і раку. З метастатичною прогресією в першу чергу, пов'язаний L-селектин. P та L селектини здатні ефективно зв'язувати сульфати на плазмовій мембрані гранулоцитів і пухлинних клітин. Підвищені рівні сульфатів були виявлені при колоректальному раку, каціномах яєчників і пов'язані з поганим прогнозом. Сульфати є посередниками адгезії і модулюють метастатичний потенціал карцином. Ферментативне видалення сульфатів з пухлинних клітин послаблює метастазування. Таким чином, будь-яке втручання в P-селектин опосередковану взаємодію пухлинних клітин і тромбоцитів і / або ендотелію, досягається або шляхом видалення лігандів з пухлинних клітин, або тимчасовим гальмуванням гепарину. Воно призводить до послаблення метастазування. Сульфати на пухлинних клітинах, можуть служити в якості лігандів для P-селектин опосередкованих взаємодій, тим самим сприяючи метастазуванню [15]. Склад сульфатованих глікокон'югатів змінюється в тканинах при кан-

цереогенезі. На сульфатацію протеогліканів і розповсюдження клітин колоректального раку впливає відключення гену транспорту [25].

З селектинами пов'язані особливості метастазування пухлинних клітин. Встановлено, що рецептори до L-селектину сприяють метастазуванню у лімфатичні вузли [18]. Проходження циркулюючих пухлинних клітин через ендотелій є одним з найважливіших факторів метастазування. Виявлено, що E-селектин потрібен не тільки для початкової адгезії на ендотелій і циркуляції клітин раку товстої кишки, але і для їх подальшого діapedезу. Існує три різних механізма, за допомогою яких циркулюючі пухлинні клітини взаємодіють з E-селектином для початку діapedезу: створення мозаїки між пухлинними та ендотеліальними клітинами, парацелюлярний діapedез на стику ендотеліальних клітин, трансцелюлярний діapedез [36]. Гематогенне метастазування раку пов'язано зі здатністю пухлинних клітин утворювати емболи. P-селектин є посередником метастатичної прогресії шляхом взаємодії з сульфатідами на пухлинній клітині. Відомо, що P-селектин опосередкована взаємодія тромбоцитів з пухлинними клітинами в основному базуються на муцині і глікозаміноглікан зв'язуючих типів лігандів селектину. Ферментативне видалення сульфатів з поверхні клітин призвели до зниження впливу P-селектину на метастазування [15].

Збільшення SS 1,6-розгалужених олігосахаридів пов'язано з прогресуванням і метастазуванням пухлини у лімфатичні вузли. У зв'язку з цим було запропоновано забарвлення клітин колоректального раку лектином *Phaseolus Vulgaris* (PHA-L), який є незалежним прогностичним показником рецидиву пухлини і виживання пацієнтів. З експресією рецепторів до цього лектину пов'язують наявність метастазів у лімфатичних вузлах [46].

Останні дослідження показали, що міграції клітин сприяє галектин-3 [6]. З пухлинною про-

гресією корелював рівень експресії рецепторів до галектину-1. З цим лектином пов'язують інвазію пухлинних клітин у судини плоскоклітинного раку і аденокарциноми легені. Галектин-1 бере участь у інвазії пухлини і метастазуванні за рахунок активації металопротеїназ та реорганізації цитоскелету [31]. Вуглеводні залишки мають біологічне значення також при периневральній міграції [3].

Адгезія циркулюючих пухлинних клітин до ендотелію кровоносних судин є важливим етапом метастазування. Співвідношення молекул адгезії та їх лігандів на поверхні пухлинних та ендотеліальних клітин, як вважають, регулює метастазування. Виявлено, що вміст галектину-3 підвищується у хворих на рак, в результаті посилюється адгезія до ендотелію судин і капілярів, а також трансендотеліальна міграція пухлинних клітин. Взаємодія циркулюючого в крові хворих на рак галектину-3, ліганда (Gal $\beta$ 1, 3GalNAc-) і пухлинних клітин сприяє метастазуванню. Це дає уявлення про молекулярну регуляцію метастазування і має важливі значення для розвитку нових терапевтичних підходів для профілактики метастазів. Клітинні молекули адгезії грають ключову роль також у метастазуванні меланоми [53].

Бурхливий розвиток глікобіології дозволив з'ясувати ряд закономірностей лектин-вуглеводної взаємодії у процесах злоякісної трансформації клітин. У першу чергу, це пов'язано з високою інформаційною ємкістю вуглеводів, яка на цілий порядок вище ніж у білків і нуклеїнових кислот. Представлені сучасні дані літератури про роль лектин-вуглеводних взаємін у кацереогенезі не тільки розкривають і поглиблюють теоретичні уявлення про особливості росту, розвитку та метастазування пухлин, але і мають прикладне значення у діагностиці, оцінці прогнозу і розробці нових підходів до лікування хворих на злоякісні новоутворення.

## Література

1. Волошин Н. А., Григорьева Е. А. Лектины животного и растительного происхождения: роль в процессах морфогенеза (обзор литературы и собственных исследований) // Журнал академії медичних наук України. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 223–237.
2. Becker D. J., John B. Lowe. Fucose: biosynthesis and biological function in mammals // *Glycobiology*. – 2003. – Vol. 13, № 7. – P. 41–53.
3. Benjamin J. Swanson, Kimberly M. McDermott, Pankaj K. Singh, John P. Eggers, Paul R. Crocker. Hollingsworth MUC1 Is a Counter Receptor for Myelin-Associated Glycoprotein (Siglec-4a) and Their Interaction // *Glycobiology*. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 51–63.
4. Biron V. A., Iglesias M. M., Troncoso M. F., Besio-Moreno M., Patrignani Z. J. Galectin-1: biphasic growth regulation of Leydig tumor cells // *Glycobiology*. – 2006. – Vol. 16, № 9. – P. 810–821.
5. Camby I., Mercier M. L., Lefranc F., Kiss R. Galectin-1: a small protein with major functions // *Glycobiology*. – 2006. – Vol. 16, № 11. – P. 137–157.
6. Chandrasegar Saravanan, Fu-Tong Liu, Ilene K. Gipson. Galectin-3 promotes lamellipodia formation in epithelial cells by interacting with complex N-glycans on  $\alpha 3\beta 1$  integrin // *Journal of Cell Science*. – 2009. – Vol. 122. – P. 3684–3693.
7. Chao C. C., Jensen R., Dailey M. O. Mechanisms of L-selectin regulation by activated T cells // *The Journal of Immunology*. – 1997. – Vol. 159, № 4. – P. 1686–1694.
8. Christiansen O. B., Nielsen H. S., Lund M., Steffensen R., Varming K. Mannose-binding lectin-2 genotypes and recurrent late pregnancy losses // *Human Reproduction*. – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 291–299.
9. Celie J. W., Keuning E. D., Beelen R. H., Dräger A. M. Identification of L-selectin Binding Heparan Sulfates Attached to Collagen Type XVIII // *J. Biol. Chem.* – 2009. –

- Vol. 280, № 29. – P. 26965–26973.
10. Cludts S., Decaestecker Ch., Mahillon V. Galectin-8 Up-regulation During Hypopharyngeal and Laryngeal Tumor Progression and Comparison with Galectin-1, -3 and -7// *Anticancer Research* December. – 2009. – Vol. 29, № 12. – P. 4933–4940.
  11. Demers M., Biron-Pain K., Hébert J., Lamarre A., Magnaldo Th. Galectin-7 in Lymphoma: Elevated Expression in Human Lymphoid Malignancies and Decreased Lymphoma Dissemination by Antisense Strategies in Experimental Model// *Cancer Research*. – 2007. – Vol. 67, March 15. – P. 2824–2829.
  12. Dutt S., Ermann J., Tseng D., Yin Ping Liu, George T. I., Fathman C. G. L-selectin and 7 integrin on donor CD4 T cells are required for the early migration to host mesenteric lymph nodes and acute colitis of graft-versus-host disease// *Blood*. – 2005. – Vol. 106, № 12. – P. 4009–4015.
  13. Gabius H. J. *The Sugar Code. Fundamentals of Glycosciences*. Weinheim, Wiley-VCH. – 2009.
  14. Gabius H. J., Siebert H. C., André S., Jiménez-Barbero J., Rüdiger H. The chemical biology of the sugar code//*Chem Bio Chem*. – 2004. – № 5. – P. 740–764.
  15. Garcia J., Callewaert N., Borsig L. P-selectin mediates metastatic progression through binding to sulfatides on tumor cells// *Glycobiology*. – 2007. – Vol. 17, № 2. – P.185–196.
  16. Earl Lesley A., Bi Shuguang, Baum Linda G. Galectin multimerization and lattice formation are regulated by linker region structure//*Glycobiology*. – 2011. – Vol. 21 (Jan). – P. 6–12.
  17. Farag Sh. S., Fehniger T. A., Ruggeri L., Caligiuri V.A. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect *Blood*. – 2002. – Vol. 100, № 6. – P. 1935–1947.
  18. Fawn Qian, Douglas Hanahan, Irving L. Weissman L-selectin can facilitate metastasis to lymph nodes in a transgenic mouse model of carcinogenesis // *PNAS*. – 2001. – Vol. 98, № 7. – P. 3976–3981.
  19. Fischer Ch., Sanchez-Ruderisch H., Welzel M., Wiedenmann B., Sakai T. Galectin-1 Interacts with the  $\alpha 5 \beta 1$  Fibronectin Receptor to Restrict Carcinoma Cell Growth via Induction of p21 and p27// *The Journal of Biological Chemistry*. – 2005. – Vol. 280, (November 4). – P. 37266–37277.
  20. Frakking F. N. J., van de Wetering M. D., Brouwer N. The role of mannose-binding лектин (MBL) in paediatric oncology patients with febrile neutropenia// *European Journal of Cancer*. – 2006. – Vol. 42, № 7. – P. 909–916.
  21. Hauff P., Reinhardt M., Briel A., Debus N., Schirner M. Molecular Targeting of Lymph Nodes with L-Selectin Ligand-specific US Contrast Agent: A Feasibility Study in Mice and Dogs//*Radiology*. – 2004. – Vol. 231. – P. 667–673.
  22. Honjo Y., Inohara H., Akahani S., Yoshii T., Takenaka Y., Yoshida J. Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma // *Clin Cancer Res*. – 2000. – Vol. 6, № 12. – P. 4635–4640.
  23. Hua-chuan Zheng, Akira Sugawara, Hiroshi Okamoto, Shin Takasawa, Hiroyuki Takahashi, Shinji Masuda, Yasuo Takano Expression Profile of the REG Gene Family in Colorectal Carcinoma//*Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. – 2011. – Vol. 59. – P. 106–115.
  24. Inohara H., Akahani S., Raz A. Galectin-3 stimulates cell proliferation//*Exp. Cell. Res*. – 1998. – Vol. 245, № 2. – P. 294–302.
  25. Kamiyama Shin, Ichimiya Tomomi, Ikehara Yuzuru, Takase Tomofumi, Fujimoto Izumi, Suda Takeshi, Nakamori Shoji, Nakamura Mitsuru Expression and the role of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporters in human colorectal carcinoma// *Glycobiology*. – 2011. – Vol. 21, (Feb). – P. 235–46.
  26. Kuno A. Focused Differential Glycan Analysis with the Platform Antibody assisted Lectin Profiling for Glycan-related Biomarker Verification // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2009. – № 8. – C. 99–108.
  27. Langbein S., Brade J., Badawi J. K., Hatzinger M., Kaltner H., Lensch M. Gene-expression signature of adhesion/growth-regulatory tissue lectins (galectins) in transitional cell cancer and its prognostic relevance// *Histopathology*. – 2007. – Vol. 51, № 5. – P. 681–690.
  28. Lau K. S., Dennis J. W. N-Glycans in cancer progression// *Glycobiology*. – 2008. – Vol. 18, № 10. – P. 750–760.
  29. Mazurek N., Conklin J., Byrd J. C. Phosphorylation of the  $\beta$ -Galactoside binding Protein Galectin-3 Modulates Binding to Its Ligands// *J. Biol. Chem*. – 2000. – Vol. 275, № 46 (November 17). – P. 36311–36315.
  30. Mikulowska-Mennis A., Baohui Xu, Berberian J. M., Michie S. A. Lymphocyte Migration to Inflamed Lacrimal Glands Is Mediated by Vascular Cell Adhesion Molecule-1/  $\alpha 5 \beta 1$  Integrin, Peripheral Node Addressin/L-Selectin, and Lymphocyte Function-Associated Antigen-1 Adhesion Pathways// *American Journal of Pathology*. – 2001. – Vol. 159. – C. 671–681.
  31. Ming-Heng Wu, Tse-Ming Hong, Hui-Wen Cheng, Szu-Hua Pan Galectin-1-Mediated Tumor Invasion and Metastasis, Up-Regulated Matrix Metalloproteinase Expression, and Reorganized Actin Cytoskeletons// *Mol. Cance.r Res*. – 2009. – Vol. 7. – № 3. – P. 311–318.
  32. Napper C. E., Taylor M. E. The mannose receptor fails to enhance processing and presentation of a glycoprotein antigen in transfected fibroblasts// *Glycobiology*. – 2004. – Vol. 14, № 10. – P. 7–12.
  33. Nobuko Kawasaki, Chia Wei Lin, Risa Inoue, Kay-Hooi Khoo, Nana Kawasaki, Bruce Yong Ma, Shogo Oka Highly fucosylated N-glycan ligands for mannan-binding protein expressed specifically on CD26 (DPPVI) isolated from a human colorectal carcinoma cell line, SW1116// *Glycobiology*. – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 437–450.
  34. Nutku E., Aizawa H., Hudson Sh. A., Bochner B. S. Ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis// *Blood*. – 2003. – Vol. 101, № 12, 15 June. – P. 5014–5020.
  35. Parco I. E-L., Gendronneau G., Dang T., Delacour D. Genetic assessment of the importance of galectin-3 in cancer initiation, progression, and dissemination in mice// *Glycobiology*. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 68–75.
  36. Pierre-Luc Tremblay, Jacques Huot, François A. Auger Mechanisms by which E-Selectin Regulates Diapedesis of Colon Cancer Cells under Flow Conditions// *Cancer Research*. – 2008. – Vol. 68, (July 1). – P. 5167–5176.
  37. Plzák J., Betka J., Smetana K. Galectin 3 – an emerging prognostic indicator in advanced head and neck carcinoma// *European Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 40, (15 October). – P. 2324–30.
  38. Powlesland A. S., Hitchen P. G., Parry S., Graham S. A., Barrio M. M., Elola M. T. Targeted glycoproteomic identification of cancer cell glycosylation// *Glycobiology*. – 2009. – Vol. 19, № 8. – P. 899–909.
  39. Przemyslaw Juszczynski, Scott J. Rodig, Jing Ouyang, Evan O'Donnell, Kunihiko Takeyama MLL-Rearranged B Lymphoblastic Leukemias Selectively Express the Immunoregulatory Carbohydrate-Binding Protein Galectin-1// *Clin Cancer Res*. – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 2122–2130.



40. Ri Yao Yang, Daniel K. Hsu, Lan Yu, Jian Ni, Fu-Tong Liu Cell Cycle Regulation by Galectin-12, a New Member of the Galectin Superfamily//The Journal of Biological Chemistry. – 2001. – Vol. 276, (June 8). – P. 2025–2060.
41. Rinaldi S., Brennan K. M., Goodyear C. S., O’Leary C. Analysis of lectin binding to glycolipid complexes using combinatorial glycoarrays//Glycobiology. – 2009. – Vol. 19, № 7. – P. 789–796.
42. Roeckel N., Woerner S. M., Kloor M., Yan-Ping Yuan, Patsos G., Grome R. High Frequency of LMAN1 Abnormalities in Colorectal Tumors with Microsatellite Instability//Cancer Res.– 2009.– Vol. 69, № 1.– P. 292–299.
43. Shih-Chang Hsu, Chien-Ho Chen, Shih-Han Tsai, Hirokazu Kawasaki, Chih-Hsing Hung Allergens and a C-type Lectin Receptor, Dendritic Cell-specific ICAM3-grabbing Non-integrin (DC-SIGN), on Human Dendritic Cells// The Journal of Biological Chemistry.– 2010.– Vol.285,(March 12).– P.7903–7910.
44. Shimamura T., Sakamoto M., Ino Y., Shimada K., Kosuge T., Sato Y. Clinicopathological significance of galectin-3 expression in ductal adenocarcinoma of the pancreas//Clin. Cancer Res.– 2002.– Vol.8, № 8.– P. 2570–2755.
45. Shumei Song, Nachman Mazurek, Chunming Liu, Yunjie Sun, Qing Qing Ding, Kaifeng Liu, Mien-Chie Hung Galectin-3 Mediates Nuclear  $\beta$ -Catenin Accumulation and Wnt Signaling in Human Colon Cancer Cells by Regulation of Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$  Activity//Cancer Res.– 2009.– Vol. 69, № 4.–P 1343–1349.
46. Seelentag W. K. F., Wei Ping Li, Shu-Fang Hsu Schmitz, Metzger U., Aeberhard P., Heitz Ph.U., Roth J. Prognostic Value of  $\beta$ 1,6-Branched Oligosaccharides in Human Colorectal Carcinoma// Cancer Research.– 1998.– Vol. 58, (December 1).– P. 5559–5564.
47. Senapati Shantibhusan, Chaturvedi Pallavi, Chaney William G, Chakraborty Subhankar Novel Interaction of MUC4 and Galectin: Potential Pathobiological Implications for Metastasis in Lethal Pancreatic Cancer// Clin. Cancer Res.– 2011.– Vol.17, (Jan).– P. 267 – 274.
48. Skrinicosky D. M., Allen H. J., Bernacki R. J. Galaptin-mediated adhesion of human ovarian carcinoma A121 cells and detection of cellular galaptin-binding glycoproteins//Cancer Res.– 1993.– Vol.53, № 11.– P. 2667–2675.
49. Sleat D. E., Chen T-L., Raska K., Lobel P. Increased Levels of Glycoproteins Containing Mannose 6-Phosphate in Human Breast Carcinoma // Cancer Research.– 1995.– Vol.55, (August 1).– P. 3424–3430.
50. Smithson G., Rogers C. E., Smith P. L., Scheidegger E. P. Selectin Ligand Expression and Recruitment in Inflammation, and Together with Fuc-TIV Regulates Naive T Cell Trafficking to Lymph Nodes//The Journal of Experimental Medicine.– 2001.– Vol. 194, № 5, September 3.– P. 601–614.
51. Sobolev O., Stern P., Lacy-Hulbert A., Hynes R. O. Natural Killer Cells Require Selectins for Suppression of Subcutaneous Tumors// Cancer Res.– 2009.– Vol.69,№6.– 2531–2539.
52. Stowell S. R., Karmakar S., Arthur C. M. Galectin-1 Induces Reversible Phosphatidylserine Exposure at the Plasma Membrane// MBC.– 2009. – Vol. 20, (Issue 5) March 1.– P. 1408–1418.
53. Thies A., Schachner M., Moll I., Berger J., Schulze H. J., Brunner G. Overexpression of the cell adhesion molecule L1 is associated with metastasis in cutaneous malignant melanoma//Eur. J. Cancer.– 2002.– Vol. 38, № 13.– P. 1708–1716.
54. Thomas S. N., Schnaar R. L., Konstantopoulos K. Podocalyxin-like protein is an E-/L-selectin ligand on colon carcinoma cells: comparative biochemical properties of selectin ligands in host and tumor cells// Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2009.– Vol. 296.– P. 505–513.
55. Van den Brule F. A., Waltregny D., Liu F. T., Castronovo V. Alteration of the cytoplasmic/nuclear expression pattern of galectin-3 correlates with prostate carcinoma progression// Int. J. Cancer.– 2000. – Vol. 89, № 4.– P. 361–367.
56. Van Wely C. A., Beverley P. C. L., Brett S. J., Britten Ch. J. Expression of L Selectin on Th1 Cells Is Regulated by IL-12// The Journal of Immunology.– 1999.– Vol. 163.– P. 1214–1221.
57. Villalobo A., Nogales-González A., Gabius H.J. A guide to signalling pathways connecting protein-glycan interaction with the emerging versatile effector functionality of mammalian lectins//Trends Glycosci Glycotechnol.– 2006.– Vol. 18.– P. 1–37.
58. Wan-Chao Wang, Lorin M. Goldman, David M. Schleider, Michelle M. Appenheimer, John R. Subjeck Fever-Range Hyperthermia Enhances L-Selectin-Dependent Adhesion of Lymphocytes to Vascular Endothelium//The Journal of Immunology.– 1998.– Vol. 160. – P. 961–969.
59. Wienke D., Mac Fadyen J. R., Isacke C.M. Identification and characterization of the endocytic transmembrane glycoprotein Endo180 as a novel collagen receptor//Mol. Biol. Cell.– 2003.– Vol. 14, № 9.– P. 3592–3604.
60. Yi Wang, Pratima Nangia-Makker, Larry Tait Regulation of Prostate Cancer Progression by Galectin-3// American Journal of Pathology. – 2009.– Vol. 174. – P. 1515–1523.
61. Zhao Qicheng, Xiuli Guo, Gerard B. Nash, Philip C. Stone, John Hilkens Circulating Galectin-3 Promotes Metastasis by Modifying MUC1 Localization on Cancer Cell Surface //Cancer Res.– 2009.– Vol.69, № 17.– P. 6799–6806.

## ROLE OF LECTIN-CARBOHYDRATE INTERACTIONS IN CARCINOGENESIS

*Paschenko S. N.*

*SI «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education Ministry of Health of Ukraine»*

This review analyzes modern data about the peculiarities of lectin-carbohydrate interactions in malignant cell transformation, shows the characteristics of lectins and their mechanisms of action in carcinogenesis.

**Keywords:** glycoprotein, carbohydrates, lectins, cancer, tumor cell adhesion, invasion.