



Glicanos y glicoproteínas en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer

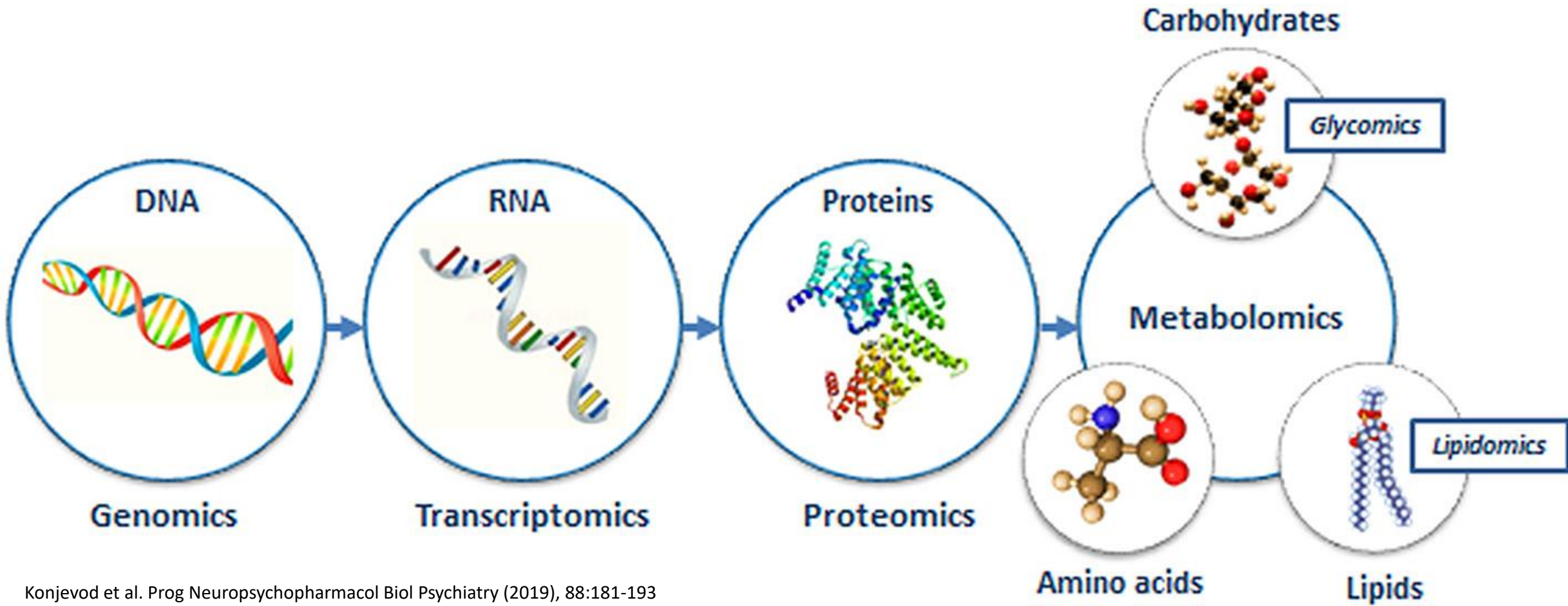
D. en C. L. Patricia Martínez Morales

Investigador Cátedras CONACYT

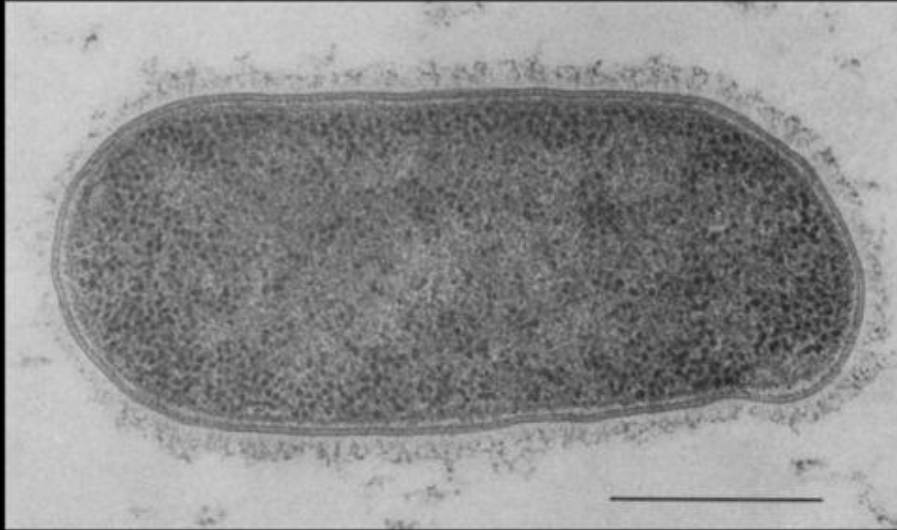
Laboratorio de Biología Molecular del Cáncer Cervicouterino
Centro de Investigación Biomédica de Oriente

lpmartinez@conacyt.mx
patricia.mtzm@gmail.com

Glicómica: estudio de la estructura y función de los glicanos



Glicanos en la superficie celular de los procariotas

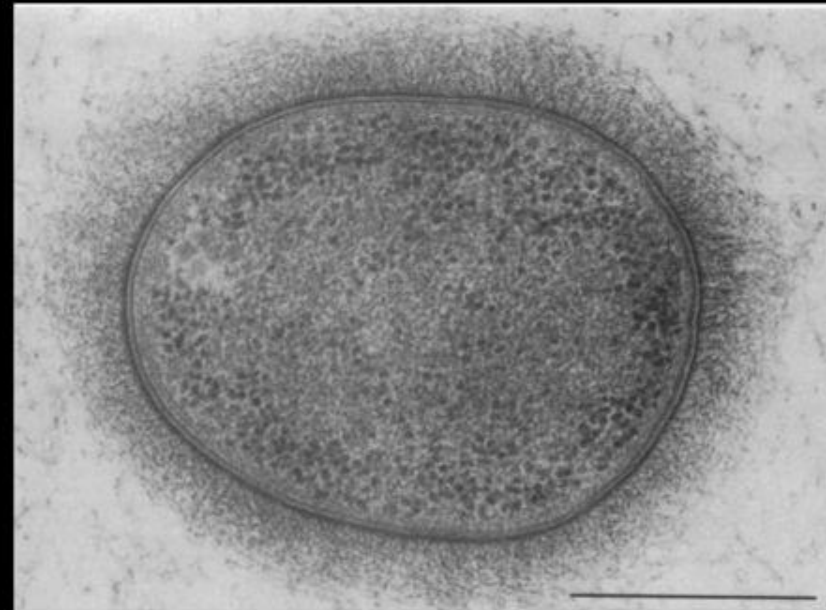


Electron microscopic thin section of
Escherichia coli K1

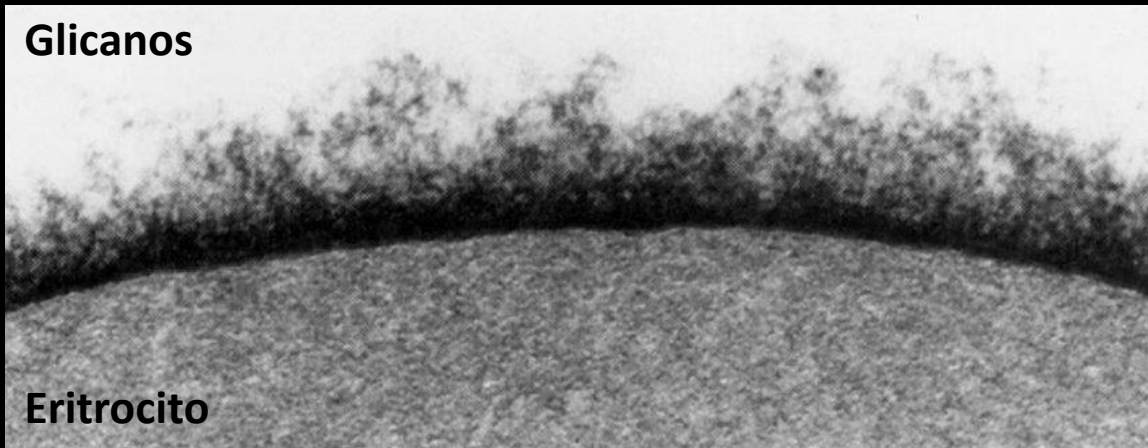
Amako et al. (1988) *J Bacteriol* 170:4960

Electron microscopic thin section of
Klebsiella pneumoniae

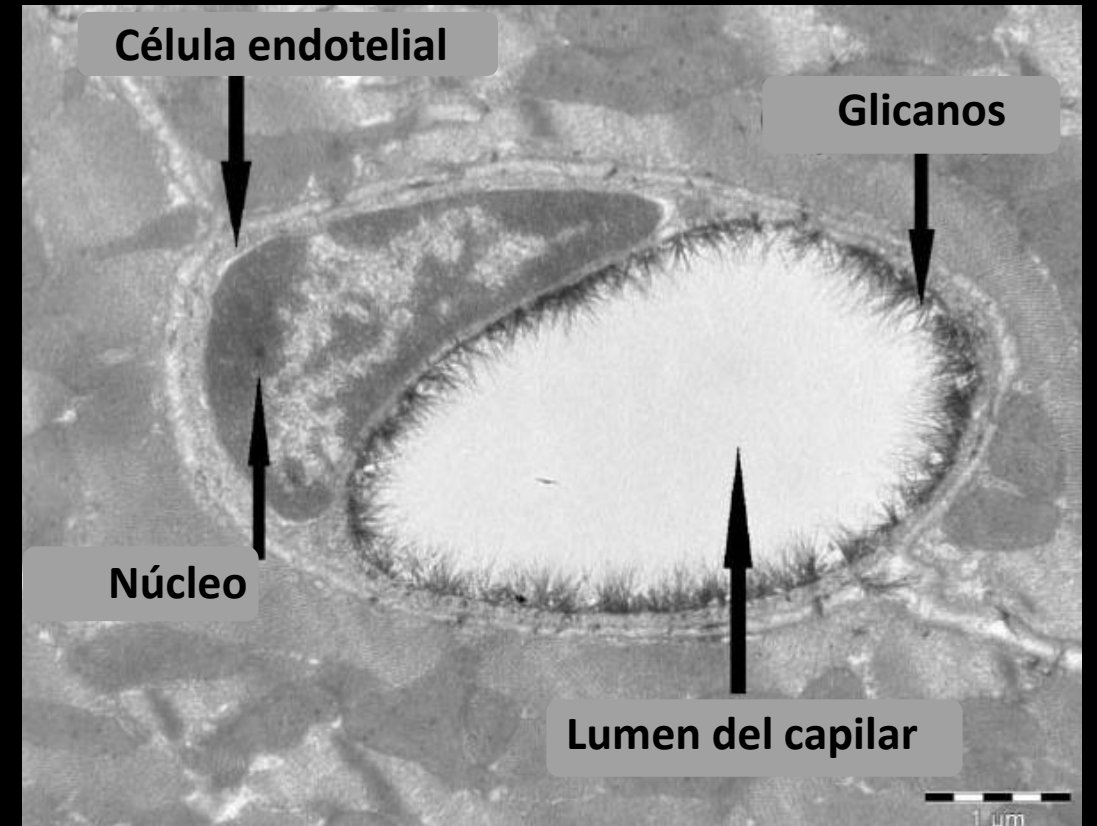
Amako et al. (1988) *J Bacteriol* 170:4960



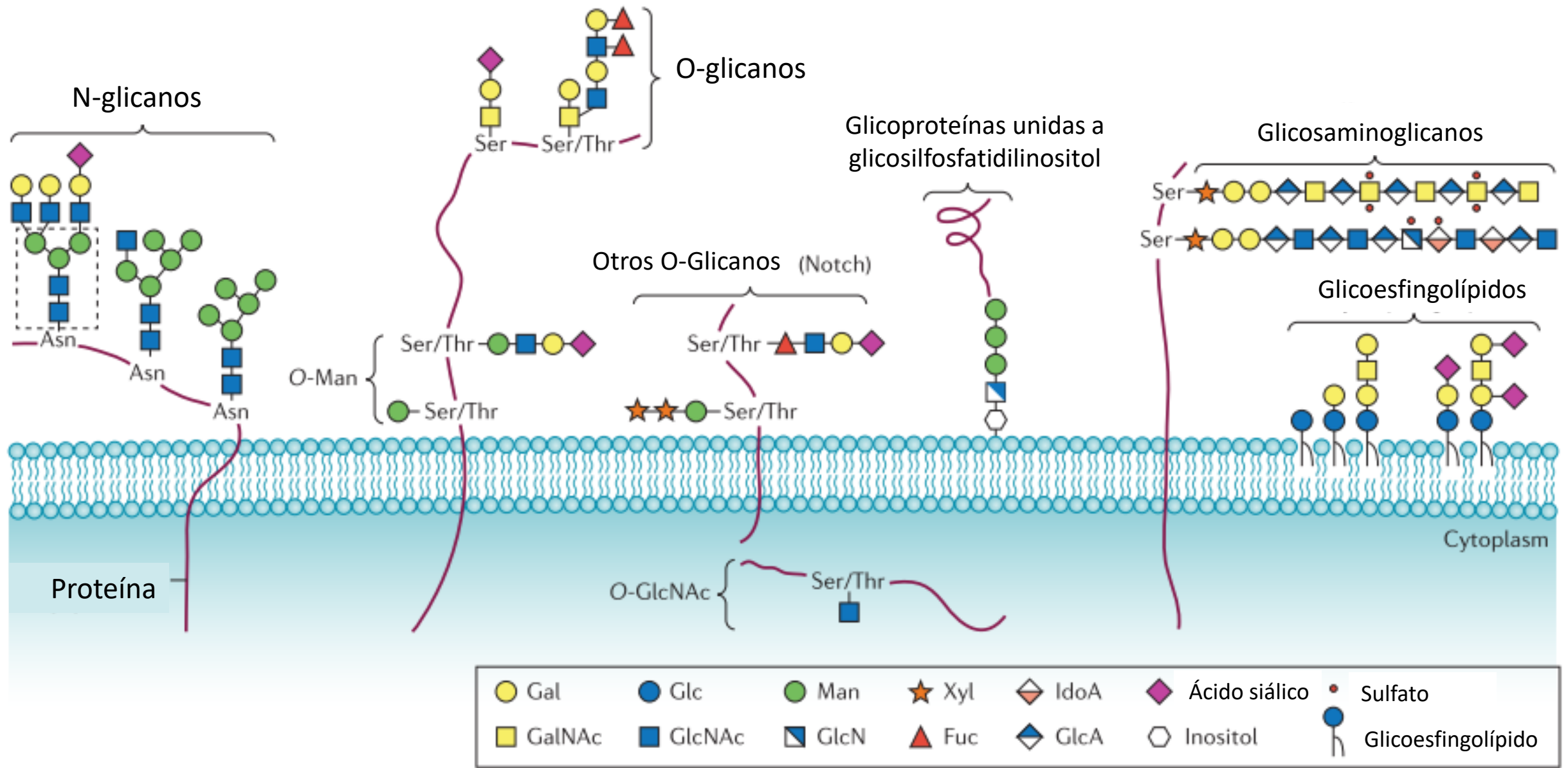
Glicanos en la superficie celular de células humanas



Voet D, Voet JG. Biochemistry. 4th Edition. John Wiley & Sons; 2010



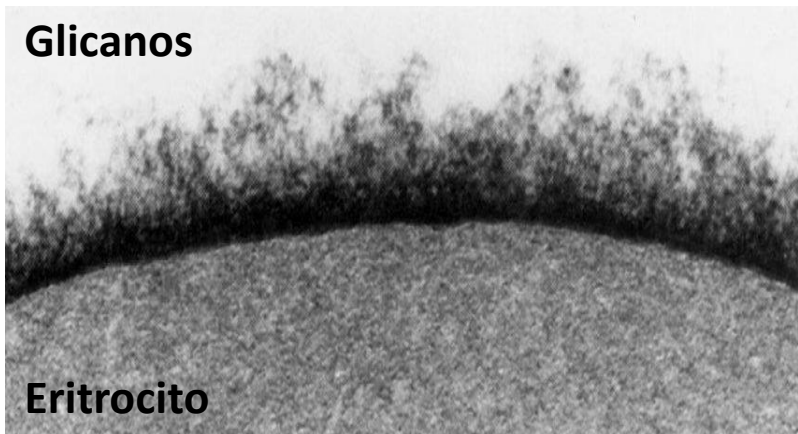
Representación de los glicanos y glicoproteínas unidos a proteínas en la superficie celular



Los antígenos ABO son glicanos

Grupos sanguíneos

Glicanos



Eritrocito

Voet D, Voet JG. Biochemistry. 4th Edition. John Wiley & Sons; 2010

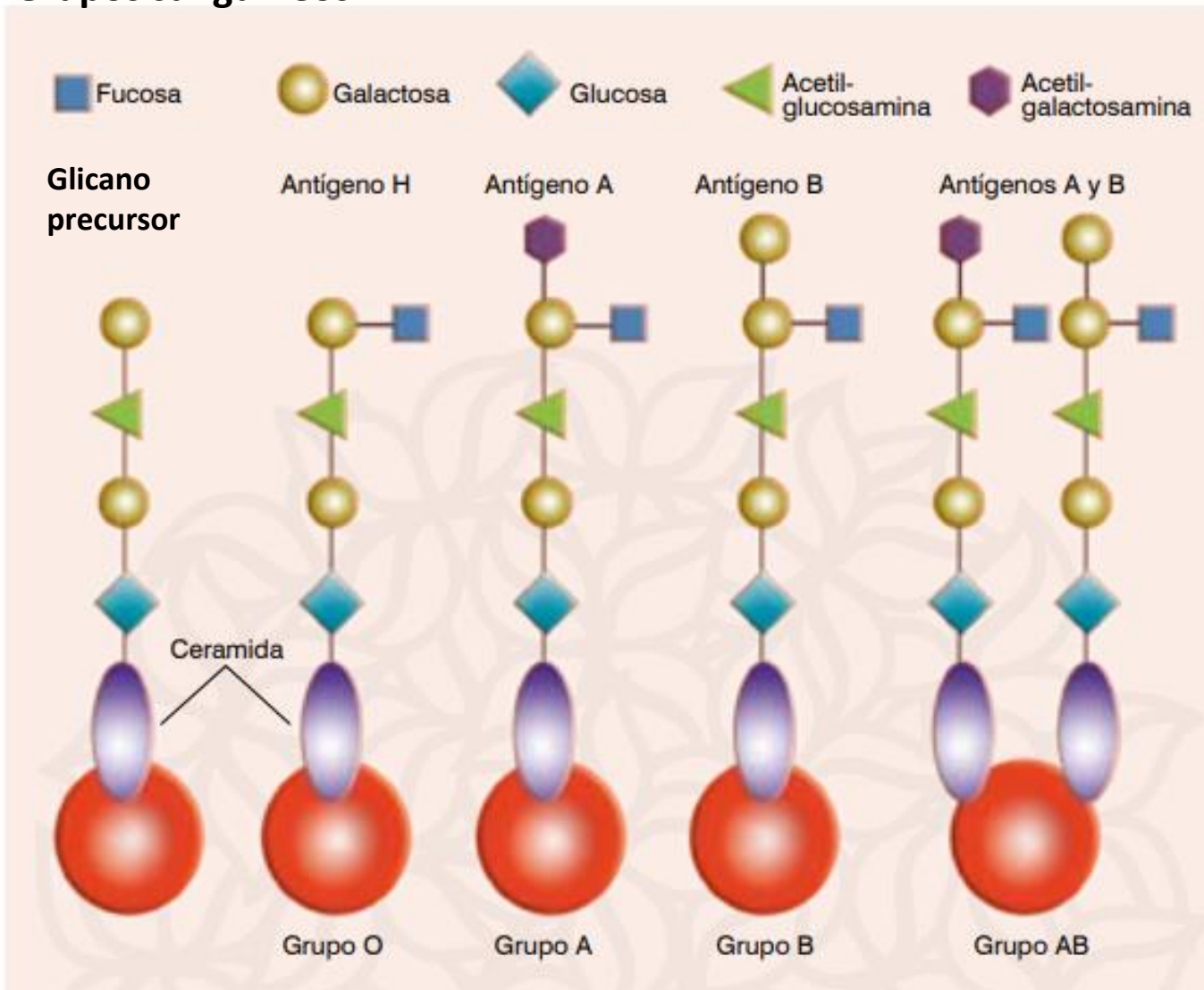


Figura 3. Estructura de los antígenos del sistema ABO.

Los glicanos tienen estructuras tridimensionales

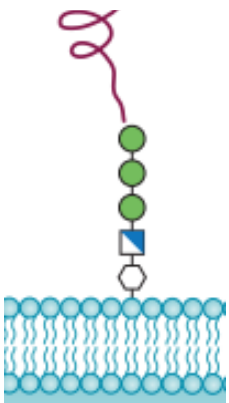
Libro de texto

Imagen real

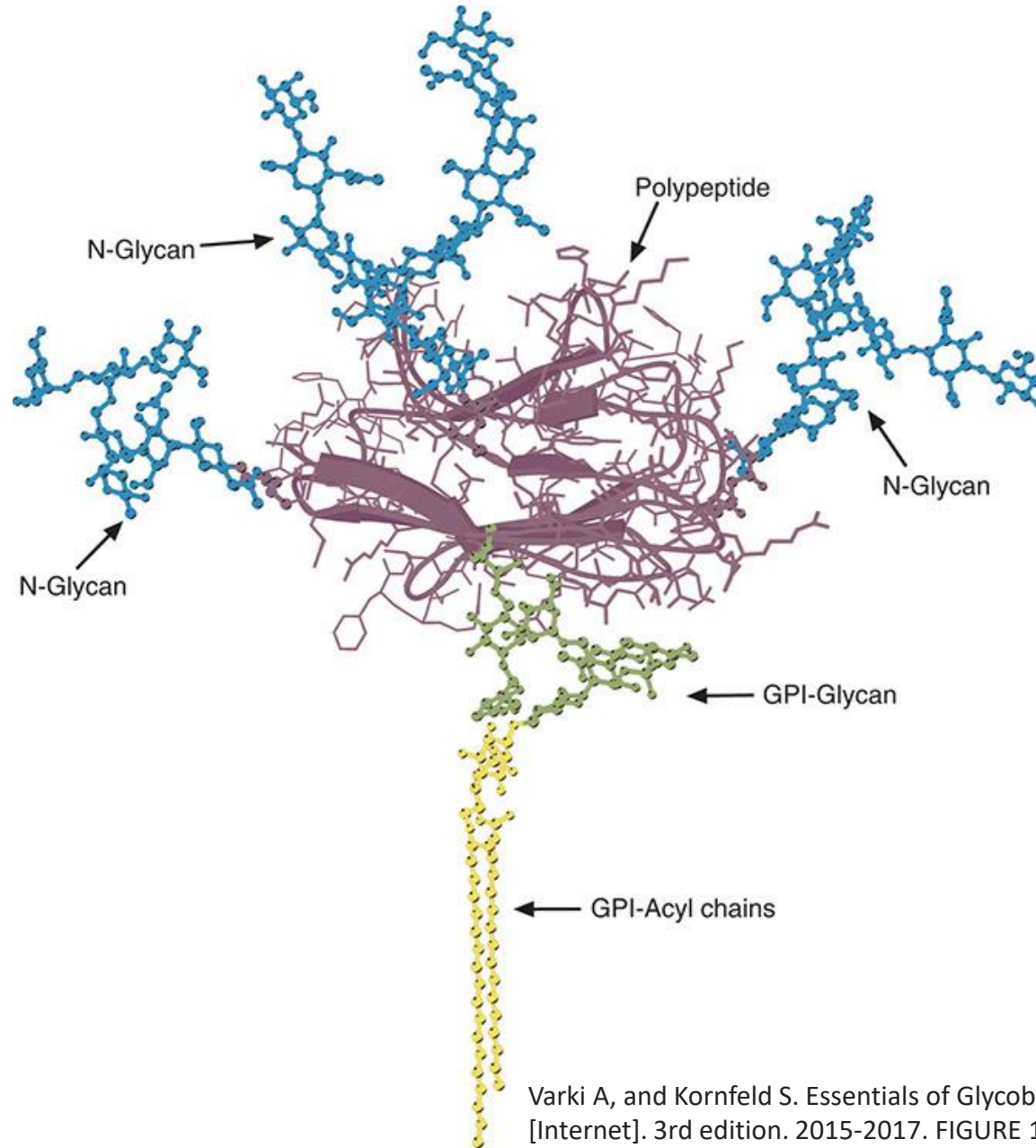


Representación de una glicoproteína unida al glicolípido glicosilfosfatidilinositol

Glicoproteínas unidas a glicosilfosfatidilinositol (GPI)



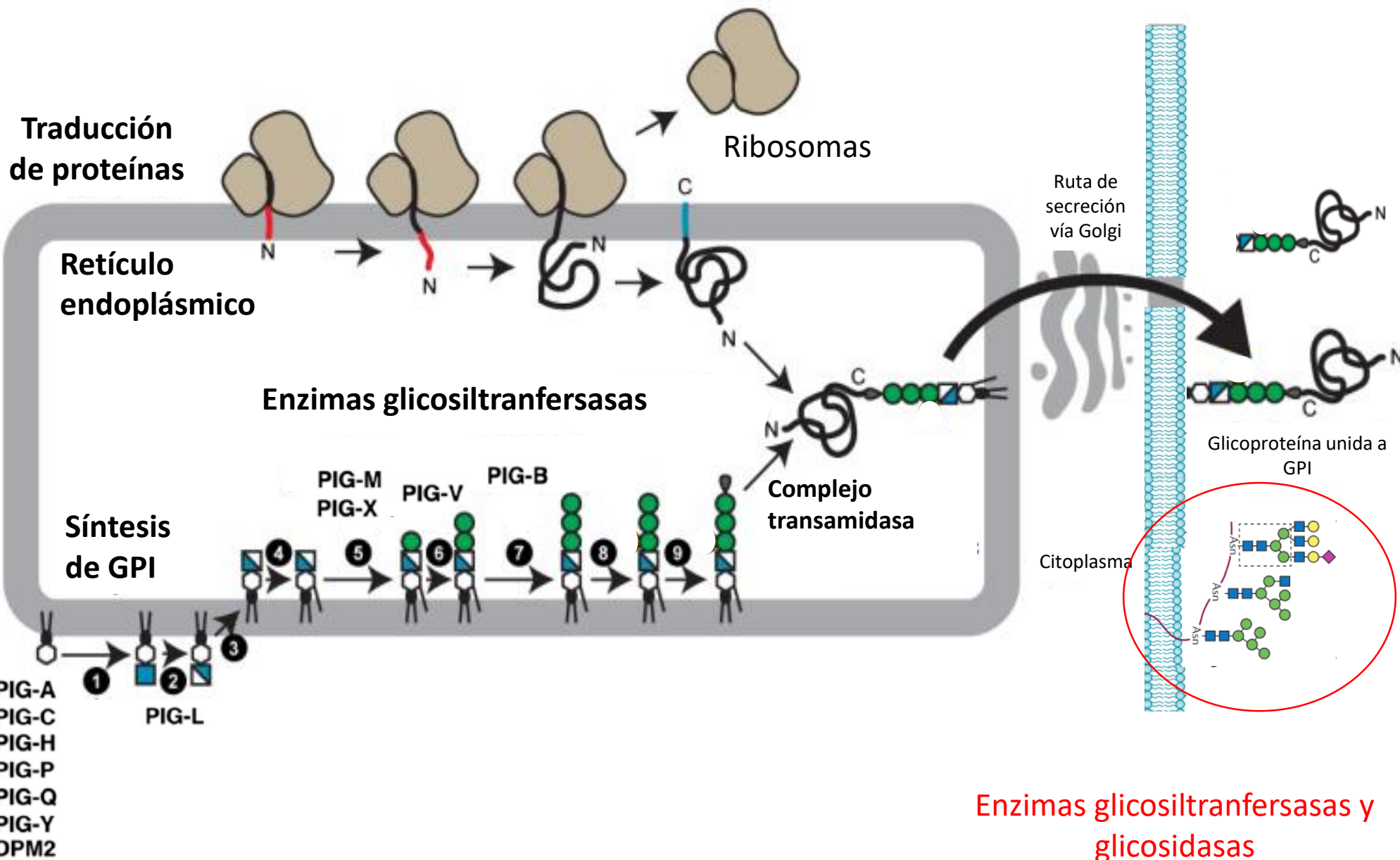
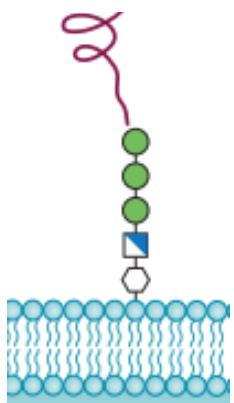
Modificado de Pihno and Reis
Nature Reviews Cancer (2015)
15:540-55



Varki A, and Kornfeld S. *Essentials of Glycobiology* [Internet]. 3rd edition. 2015-2017. FIGURE 1.3.

Ruta de síntesis de glicosilfosfatidilinositol

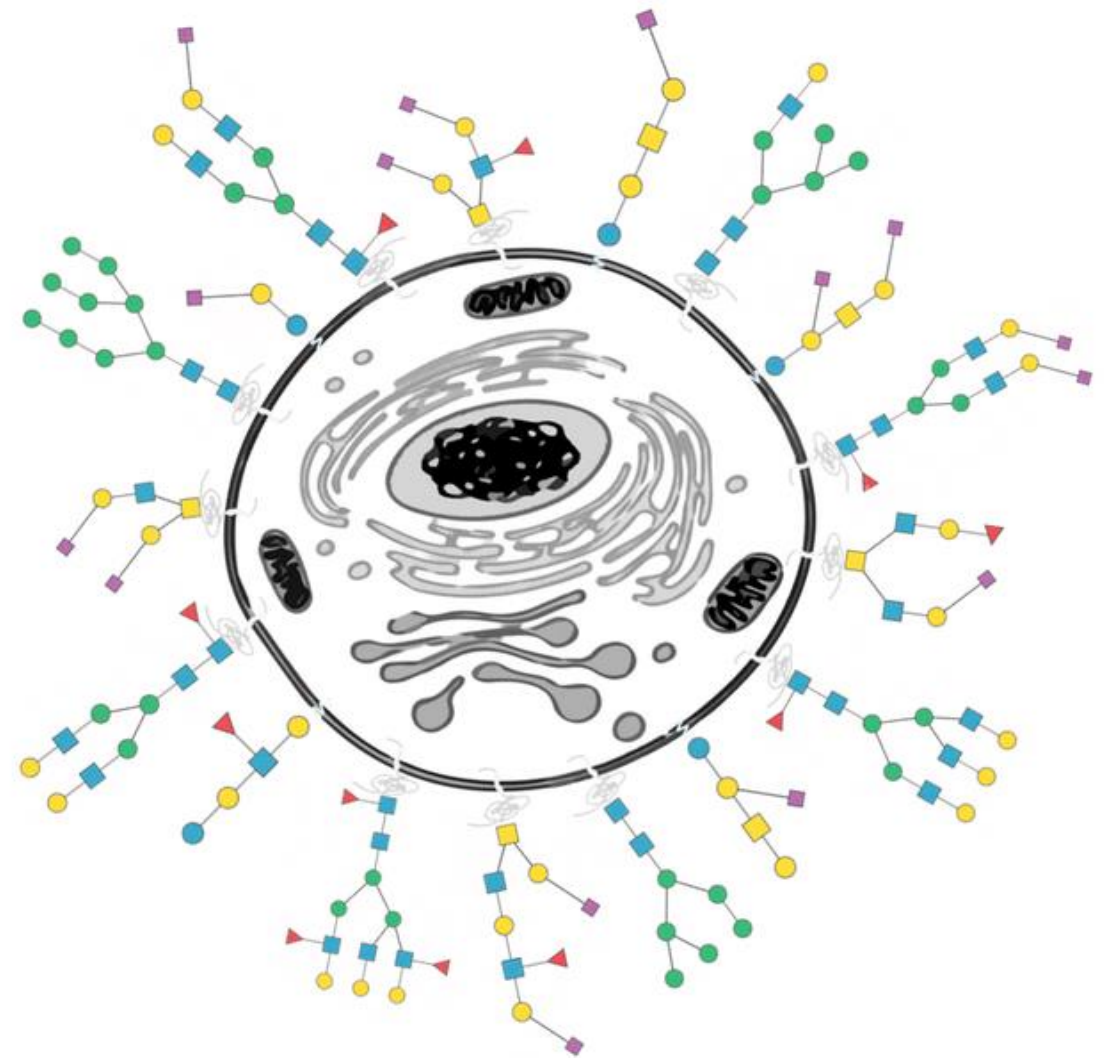
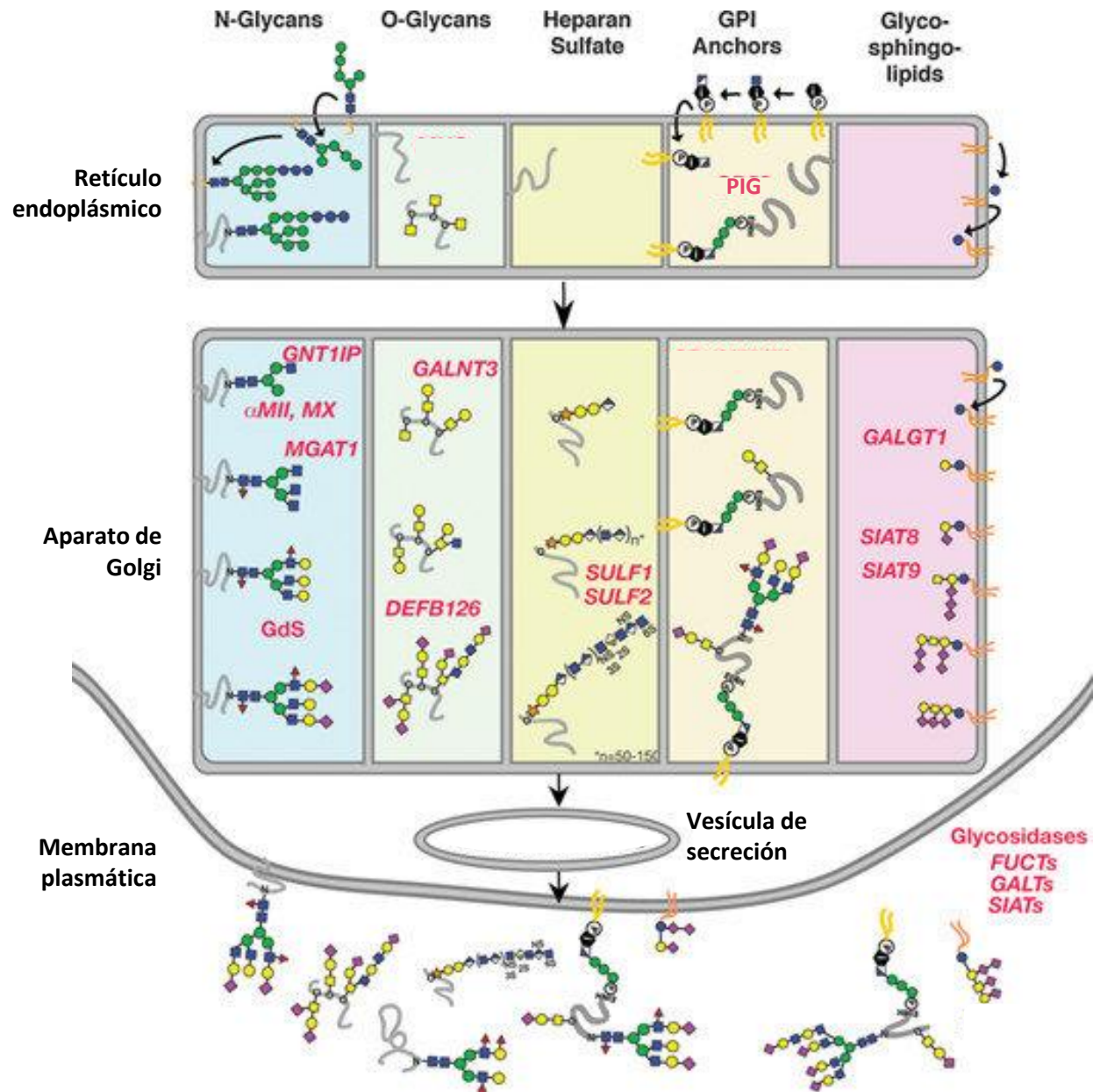
Glicoproteínas unidas a glicosilfosfatidilinositol (GPI)



Modificado de Pihno and Reis
Nature Reviews Cancer (2015)
15:540-55

Imagen modificada de Yeats et al. *Journal of Integrative Plant Biology* (2018), 8:649-669

Esquema general de la biosíntesis de los glicanos de superficie celular

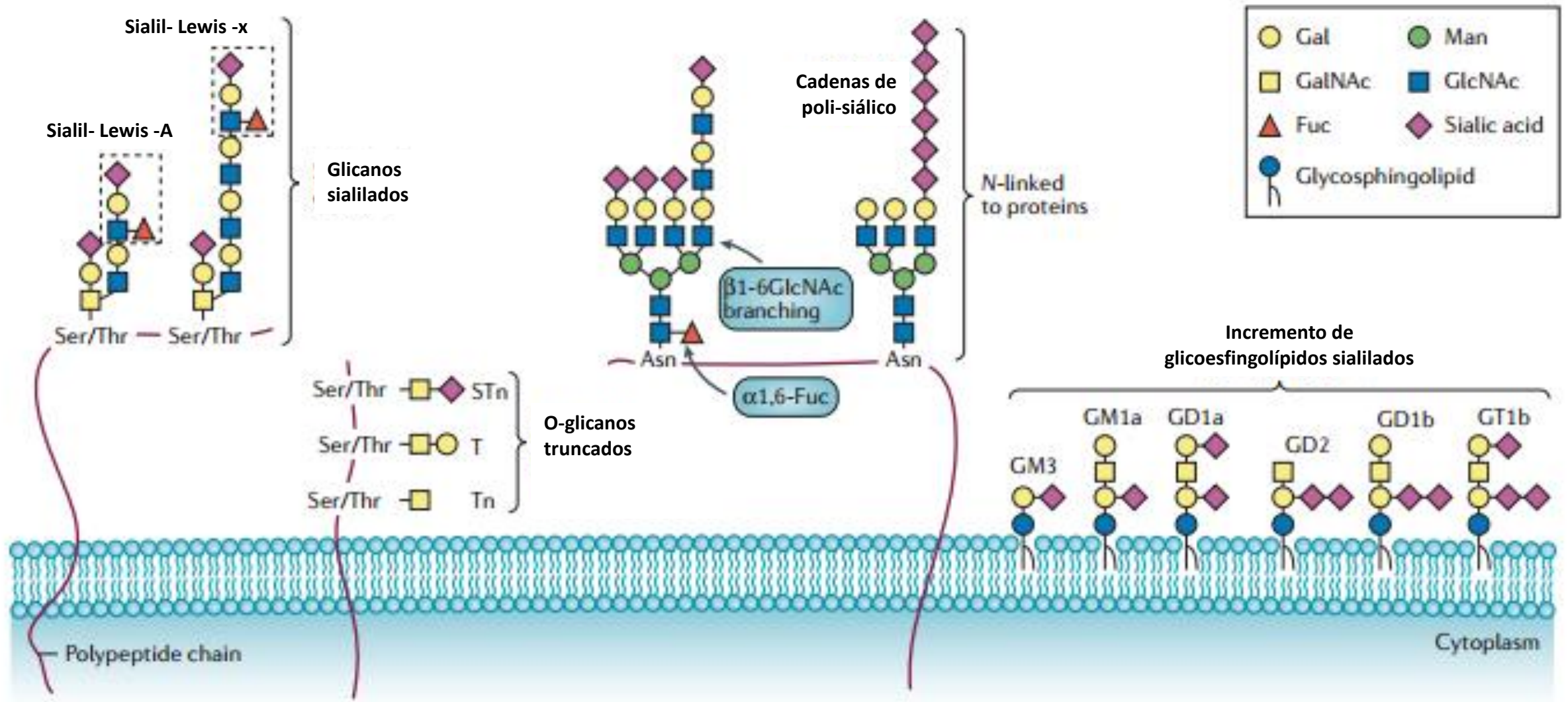


Samanta Čajić © MPI Magdeburg

<https://www.mpi-magdeburg.mpg.de/3631749/glycans-in-health-and-disease1>

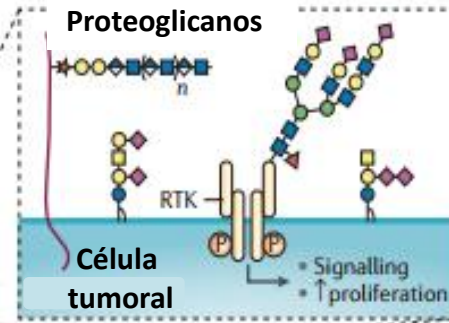
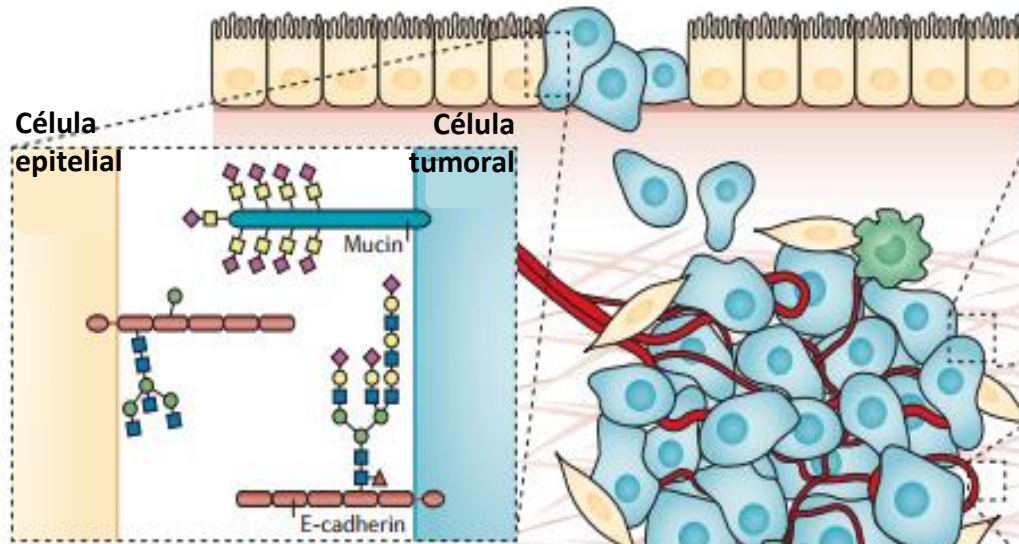
Glicanos y glicoproteínas en cáncer

Glicanos comúnmente presentes en cáncer



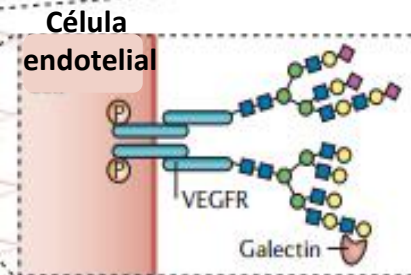
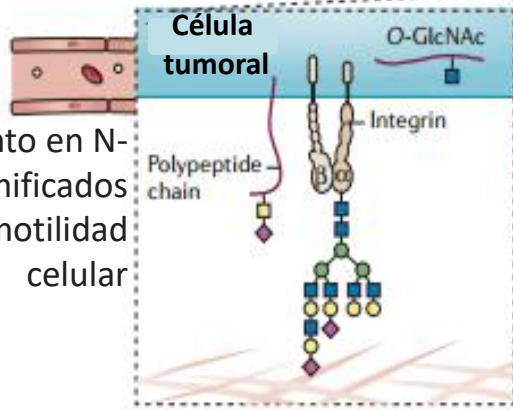
Función de los glicanos alterados en cáncer

La alteración en los glicanos de la proteína E-cadherina impide la correcta adhesión celular y promueve invasión



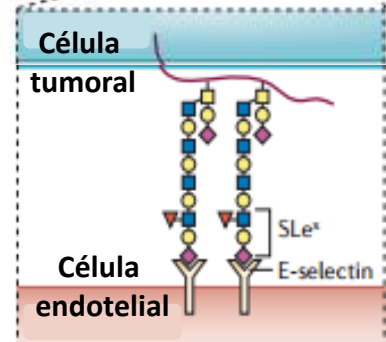
El incremento en la expresión de glico esfingolípidos sialilados en la membrana celular puede promover que se activen vías de señalización que inducen el crecimiento tumoral

El incremento en N-glicanos ramificados promueve la motilidad celular



Incremento de N-glicanos en VEGFR y su interacción con galectina promueve crecimiento tumoral

● Gal	★ Xyl	Célula epitelial	Célula tumoral	Fibroblasto
■ GalNAc	▲ Fuc	Matriz extracelular	Macrófago	Plaquetas
● Man	◆ Sialic acid	Eritrocito	Neutrófilo	Célula endotelial
■ GlcNAc	◆ GlcA			
● Glycosphingolipid				

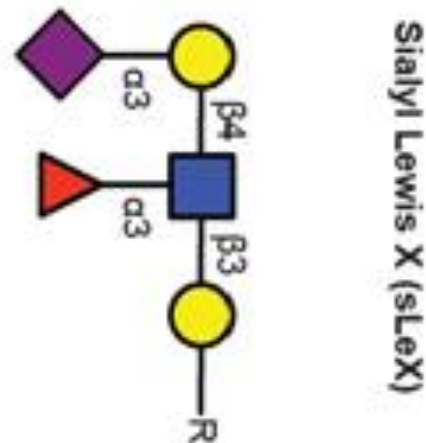
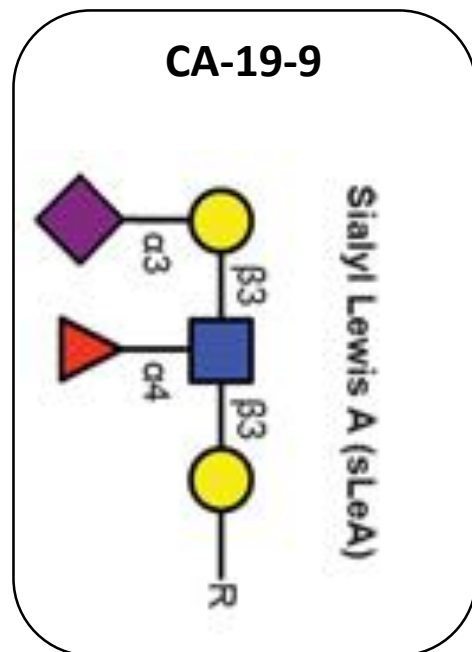
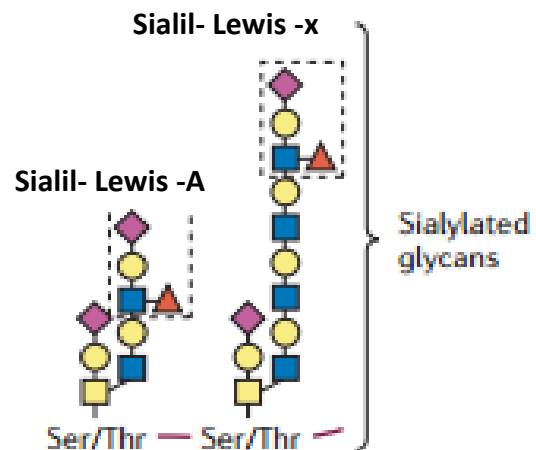






El incremento en los glicanos SLe^x promueve adhesión a las células endoteliales y metástasis

Common expression patterns of carbohydrate antigens on tumor tissues

Tumor-associated carbohydrate antigens		Tumor tissues										
Code	Glycan name	Blood	Breast	Gastro-intestinal	Kidney	Lung	Neurogenic	Ovary	Pancreas	Prostate	Skin	Testis
GLY010	LNT			x					x			
GLY049 GLY050	Le^x (SSEA-1)		x	x	x			x				
GLY053	sLe^x*	x	x						x			
GLY052	Le^y /CD174	x	x		x			x	x	x		
GLY127 GLY123	Globo H	x	x		x			x	x	x		
GLY094	GD2						x					x
GLY091	GD3				x		x					x
GLY103	Fucosyl GM1				x							
GLY093	GM2	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
GLY090	GM3	x			x		x					
GLY133 GLY132	Forssman antigen		x		x							
GLY120	Globotriaose /Gb3/CD77	x	x					x				
GLY122	SSEA-3	x		x	x	x		x				
GLY130 GLY131	SSEA-4			x		x		x				x

Algunos glicanos y glicoproteínas son utilizados como biomarcadores



-  Sialic acid (*N*-Acetylneuraminic acid (Neu5Ac))
-  Fucose (Fuc)
-  *N*-acetylglucosamine (GlcNAc)
-  Galactose (Gal)

Biomarcador CA-19-9 para cáncer de páncreas para seguimiento y recurrencia:

Las concentraciones en suero de personas sanas es de 0 -37 u/ml

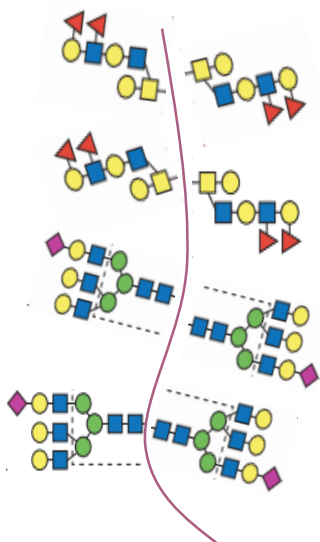
Diagnóstico y Tratamiento del Adenocarcinoma de Páncreas en el Adulto. Guía de Práctica Clínica. IMSS 2018

Modificado de Pihno and Reis *Nature Reviews Cancer* (2015) 15:540-55

<https://glycopedia.eu/e-chapters/herpesvirus-induced-glycans/Leukocyte-Migration-over-the>

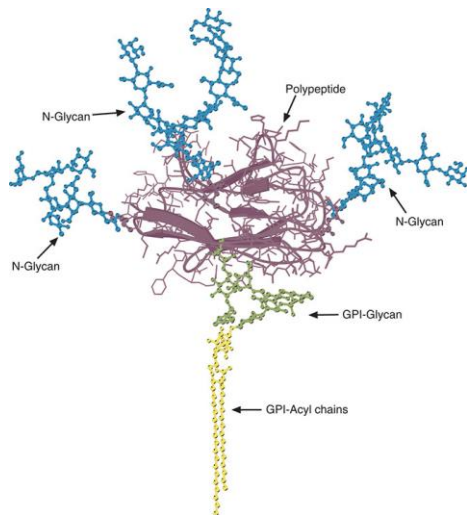
Algunos glicanos y glicoproteínas son utilizados como biomarcadores

CA 15-3



- Mujeres sanas: 11.45 ± 4.33 U/ml
- Niveles superiores a 30 U/ml están vinculados con una supervivencia global menor

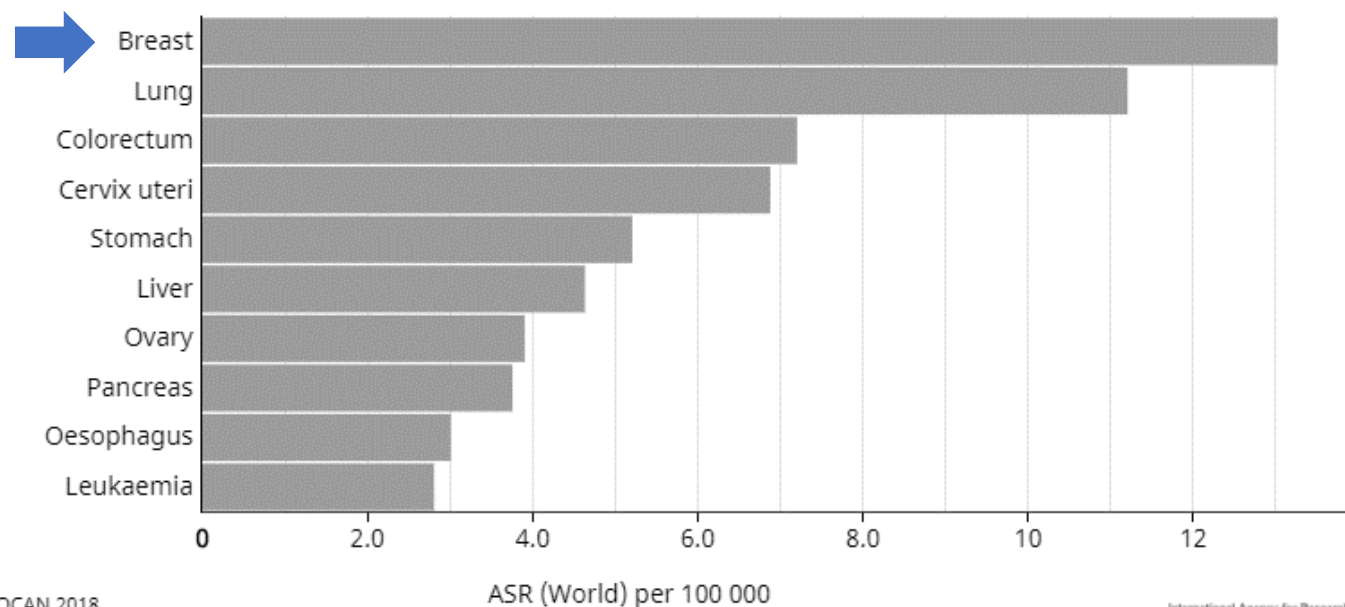
CEA



- Mujeres sanas: 2 ng/ml
- Entre 4.3 a 10 ng/ml se consideran dentro de la normalidad posterior al tratamiento

Cáncer de mama

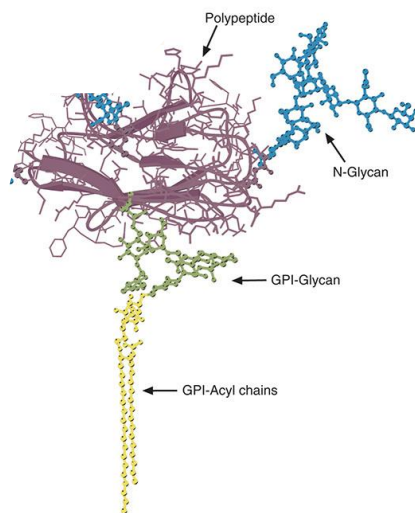
Primera causa de muerte por cáncer en la mujer a nivel mundial (2018)



Data source: GLOBOCAN 2018
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2019

PSA: Antígeno prostático

Adhyam and Gupta. *Indian J Surg Oncol* (2012), 3:120–129.

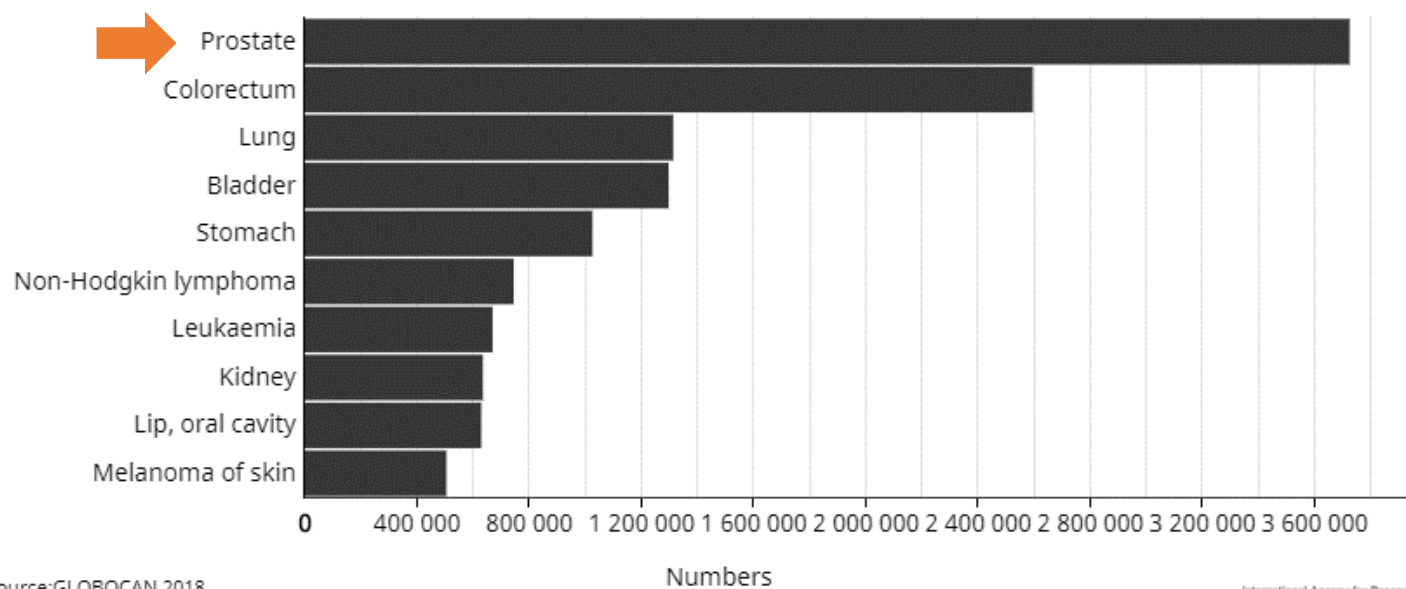


- Bajo riesgo: < 10 ng/dl
- Riesgo intermedio: PSA 10-20 ng/dl
- Alto riesgo: PSA > 20 ng/ dl

Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata. IMSS 2018.

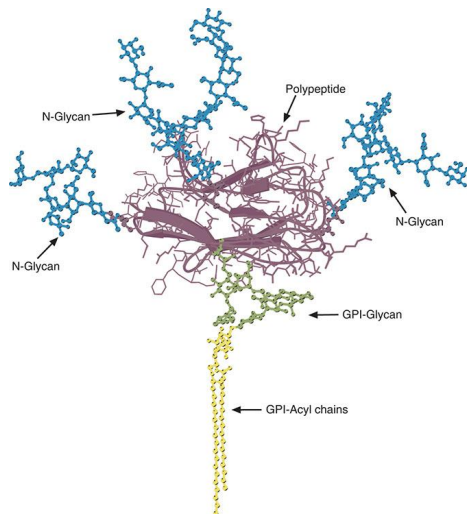
Cáncer de próstata

Primer lugar en prevalencia en hombres a nivel mundial



CEA: antígeno carcinoembrionario

Tiernan et al. *British Journal of Cancer* (2013), 108: 662–667

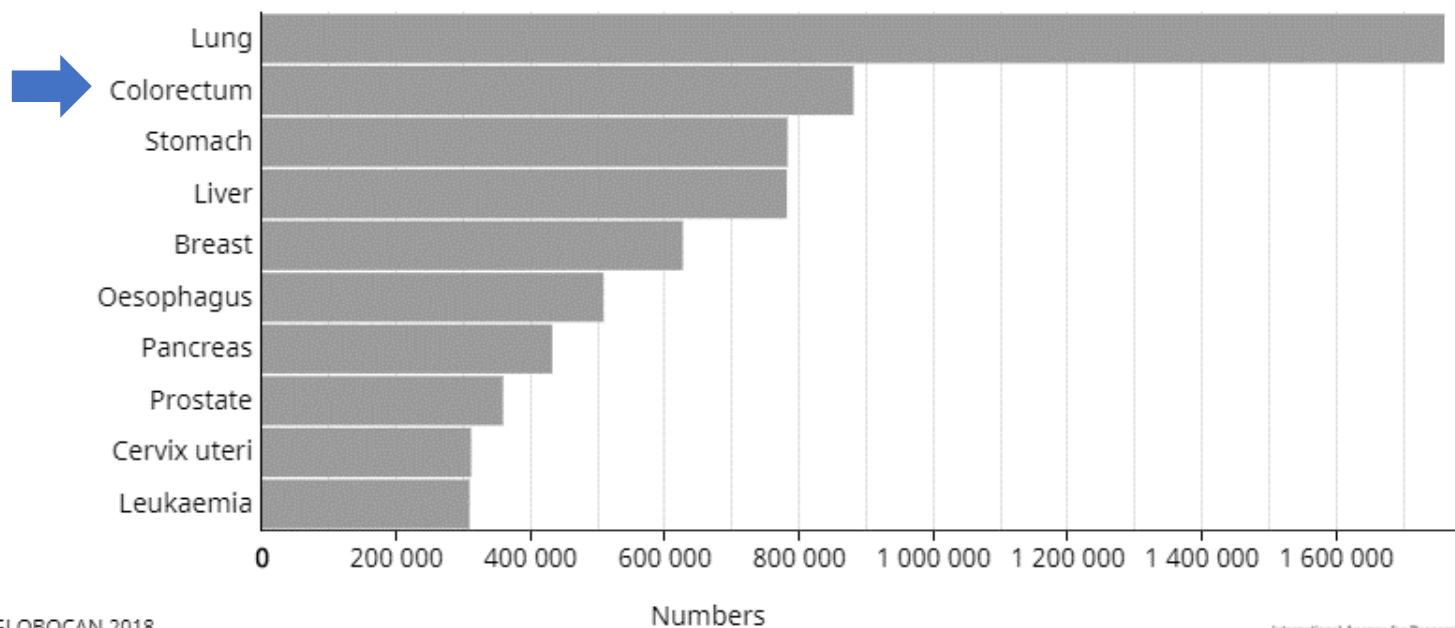


- Valores normales < 2,5 ng/ml en no fumadores y < 5 ng/ml en fumadores.
- Valores > 20 ng/dl son indicativos de enfermedad avanzada.

Lazcano et al. *Revista Clínica de Medicina Familiar* (2016), 9:31-42

Cáncer colorrectal

Segunda causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres a nivel mundial

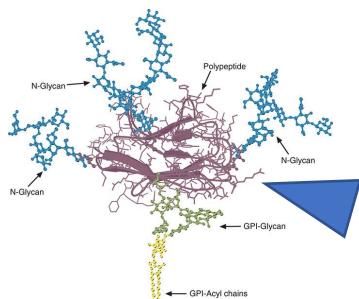


Data source: GLOBOCAN 2018
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2019

Cáncer de mama, próstata y vejiga

uPAR

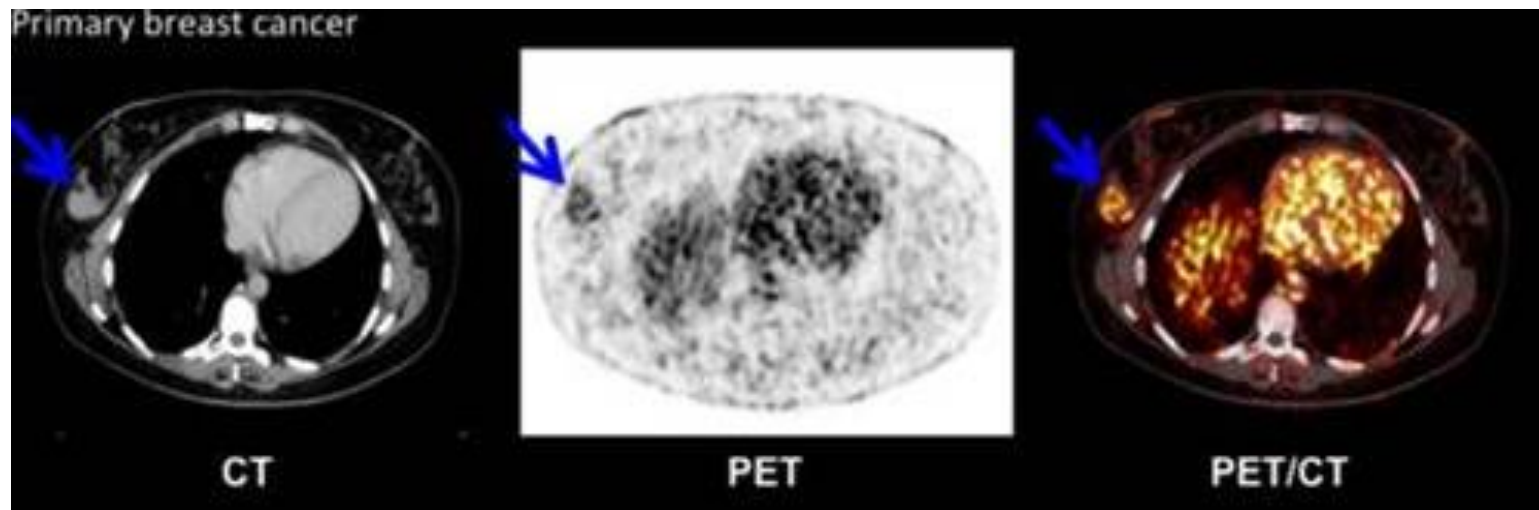
Tiernan et al. *British Journal of Cancer* (2013), 108: 662–667



⁶⁴Cu-based uPAR PET ligand

Célula tumoral

Ensayos clínicos de uPAR-PET



“Importantly, in our study all examined primary tumors were positive on uPAR PET and the majority of metastases were identified”

Pearsson et al. *Theranostics* 2015; 5:1303-1316

NCT02965001 Phase II Trial: uPAR-PET/CT for **Prognostication** in **Head- and Neck Cancer**

NCT02681640 uPAR PET/CT for Preoperative **Staging** of **Breast Cancer** Patients

NCT03307460 uPAR-PET/MRI in Patients With **Prostate Cancer** for Evaluation of Tumor **Aggressiveness**

NCT02805608 uPAR PET/CT and FDG PET/MRI for Preoperative **Staging** of **Bladder Cancer**

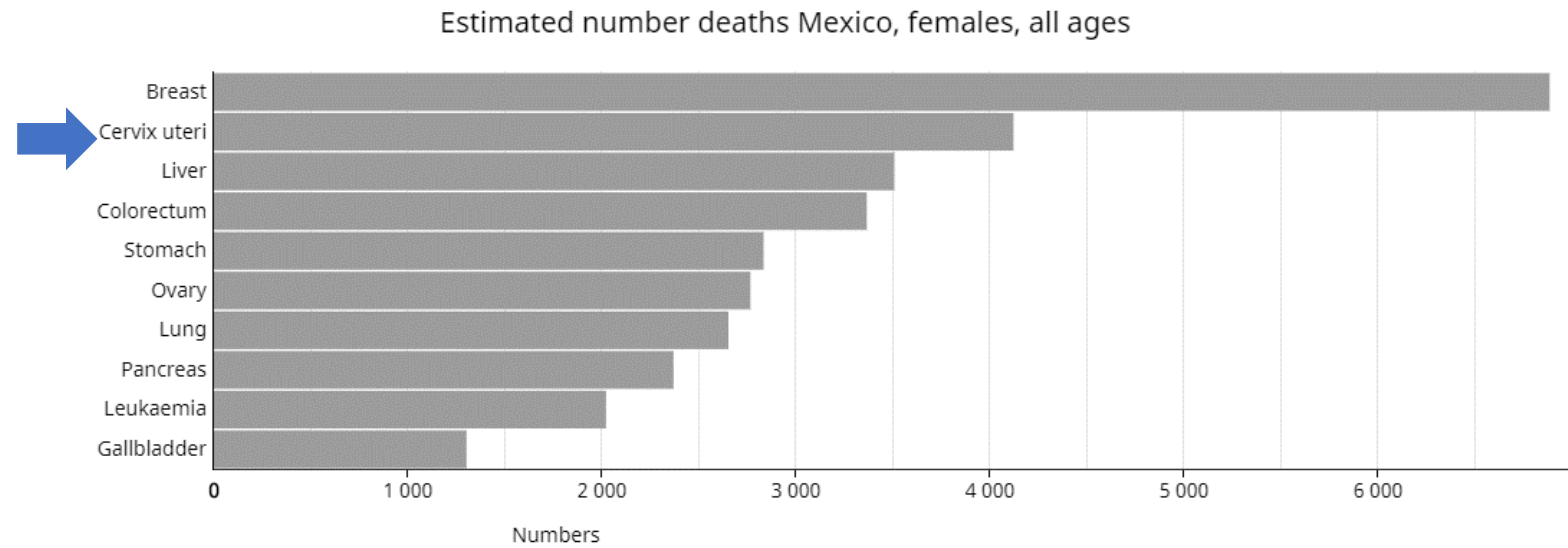
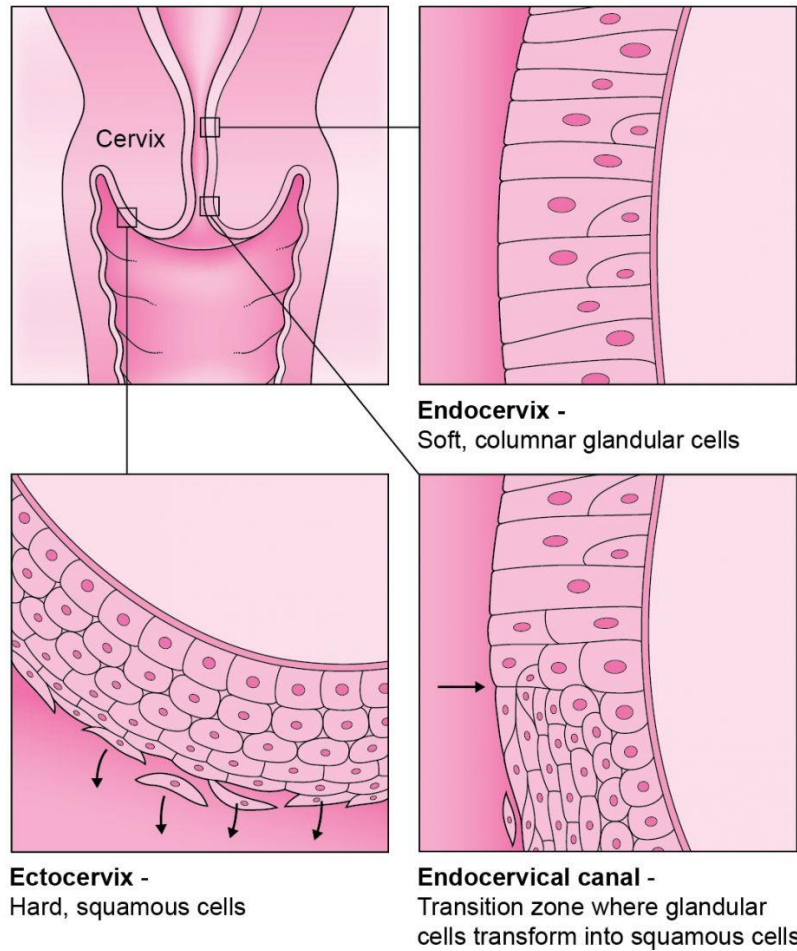
Biomarcadores que son usados comúnmente en la clínica

Biomarcador	Glicosilado	Tipo de cáncer	Tipo de muestra	Uso clínico
Alpha-feto protein (AFP)	Yes	Testicular	Serum/plasma; Amniotic fluid ^a	Management of cancer
AFP-L3%	Yes	Hepatocellular	Serum	Risk assessment
Beta-2-microglobulin (B2M)	Yes	Blood cells	Serum, Urine, Cerebrospinal fluid	Monitoring progression and recurrence
Bladder tumor-associated antigen	Unknown	Bladder	Urine	Monitoring disease
● CA 15-3	Yes	Breast	Serum/plasma	Monitoring disease; Response to therapy
● CA 19-9	Yes ^b	Pancreatic	Serum/plasma	Monitoring disease
CA 27-29	Yes	Breast	Serum	Monitoring disease; Response to therapy
CA 125	Yes	Ovarian	Serum/plasma	Monitoring disease; Response to therapy
● Carcinoembryonic antigen (CEA)	Yes	Colon	Serum/plasma	Monitoring disease; Response to therapy
c-Kit	Yes	Gastrointestinal stromal tumor	Tissue	Detection of tumor; Patient selection
EpCAM, CD45, cytokeratins 8, 18+, 19+	Yes	Breast	Whole blood	Monitoring progression and survival
Epidermal growth factor receptor (EGFR)	Yes	Colon	Tissue	Therapy selection
Estrogen receptor (ER)	Yes	Breast	Tissue	Prognosis; Response to therapy
HER2/NEU	Yes	Breast	Serum; Tissue	Monitoring progression; Therapy selection
Human chorionic gonadotropin	Yes	Testicular	Serum	Staging of cancer
Human epididymis protein 4 (HE4)	Yes	Ovarian	Serum	Monitoring progression and recurrence
Fecal occult blood (haemoglobin)	Yes	Colorectal	Feces	Detection of tumor
Fibrin/fibrinogen degradation product (DR-70)	Yes	Colorectal	Serum	Monitoring disease
Free prostate specific antigen	Yes	Prostate	Serum	Screening for disease
Nuclear mitotic apparatus protein (NuMA, NMP22)	Yes	Bladder	Urine	Diagnosis and monitoring disease
p63 protein	No	Prostate	Tissue	Differential diagnosis
Plasminogen activator inhibitor (PAI-1)	Yes	Breast	Tissue	Monitoring disease; Therapy selection
Progesterone receptor (PR)	Yes	Breast	Tissue	Therapy selection
Pro2PSA	Yes	Prostate	Serum	Discriminating cancer from benign disease
Thyroglobulin (Tg)	Yes	Thyroid	Serum/plasma	Monitoring disease
● Total PSA	Yes	Prostate	Serum	Diagnosis and monitoring disease
● Urokinase plasminogen activator (uPA)	Yes	Breast	Tissue	Monitoring disease; Therapy selection

Los glicanos y glicoproteínas en cáncer cervicouterino

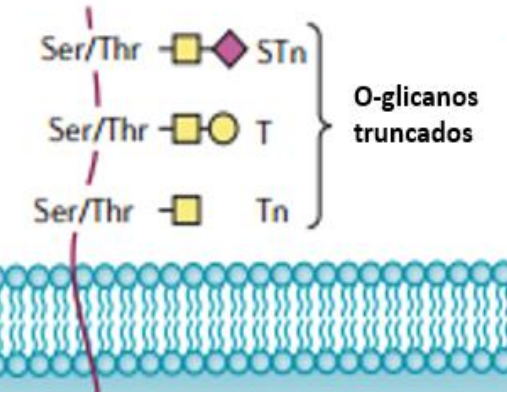
Búsqueda de glicanos, glicoproteínas o proteínas que reconozcan glicanos que sean de útiles para el pronóstico o tratamiento de cáncer cervicouterino.

En México, el cáncer cervicouterino es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer



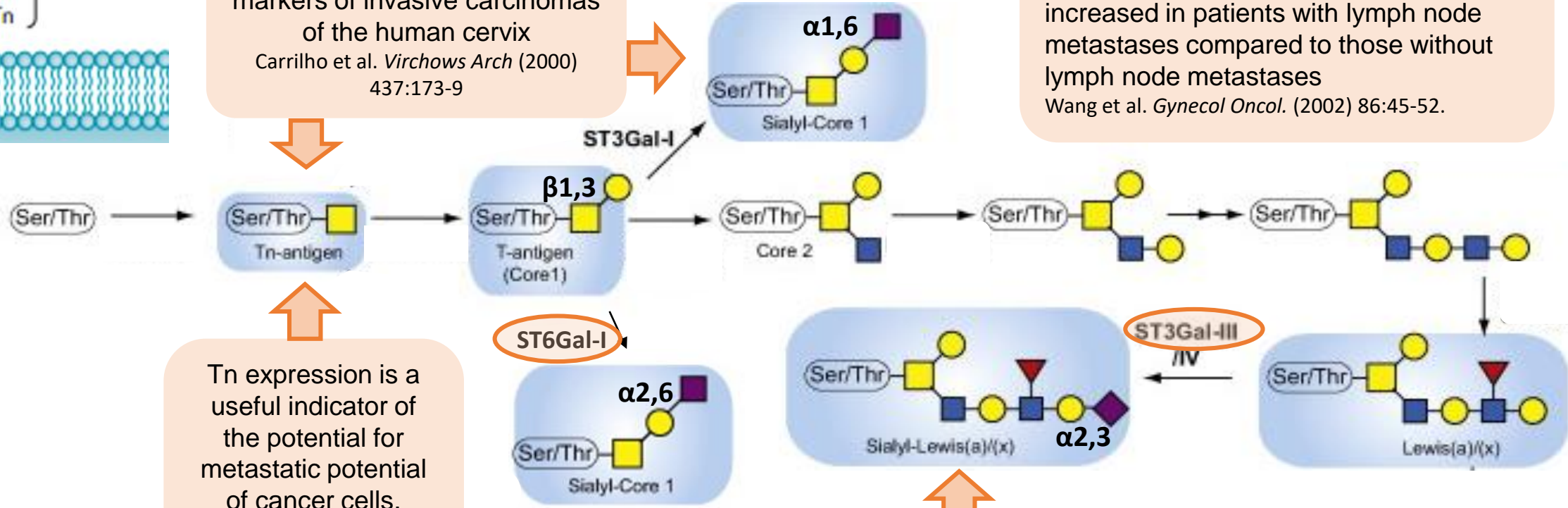
Data source: GLOBOCAN 2018
 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
 © International Agency for Research on Cancer 2019

Glicanos en cáncer cervicouterino: Tn, Sialil-T y sLeA



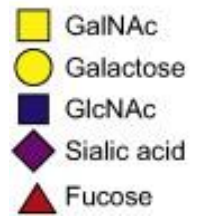
Tn and Sialil-T are good markers of invasive carcinomas of the human cervix
 Carrilho et al. *Virchows Arch* (2000) 437:173-9

Both **ST6Gal I** mRNA and **ST3Gal III** mRNA expressions were significantly increased in patients with lymph node metastases compared to those without lymph node metastases
 Wang et al. *Gynecol Oncol.* (2002) 86:45-52.



Tn expression is a useful indicator of the potential for metastatic potential of cancer cells.
 Hirao et al., *Cancer* (1993) 72:154-9.

Increase of the antigen SLeA (CA-19-9) in invasive cervical cancer compared to normal epithelium
 Engelstaedter et al. *Histol Histopathol* (2012) 27:507-14



¿Existen más cambios en los glicanos en cáncer cervicouterino?

Búsqueda de glicogenes alterados en cáncer cervicouterino

Transcriptómica

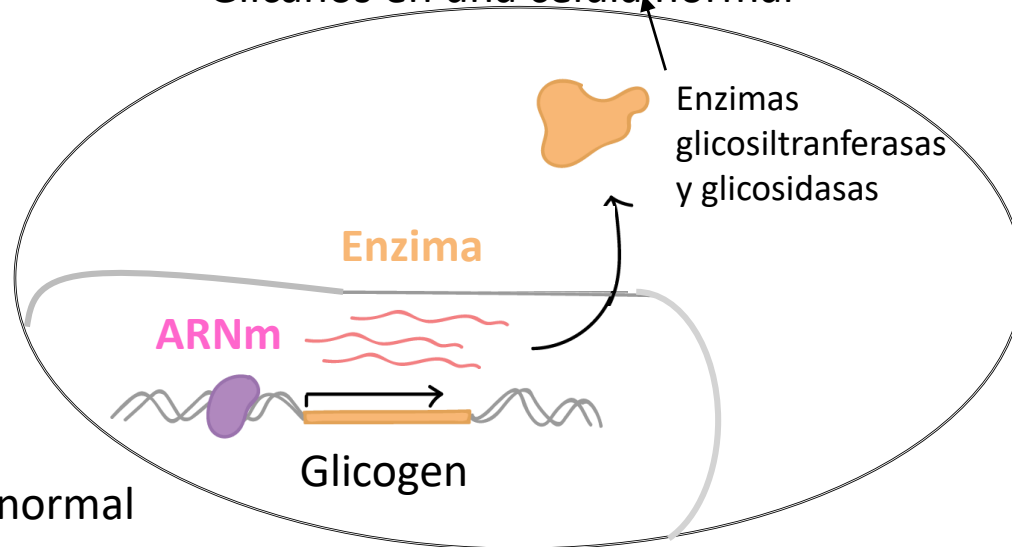
Identificación de cambios de expresión de glicogenes en cáncer cervicouterino con respecto a tejido normal

336 glicogenes (Aco-Tlachi et al. 2018)

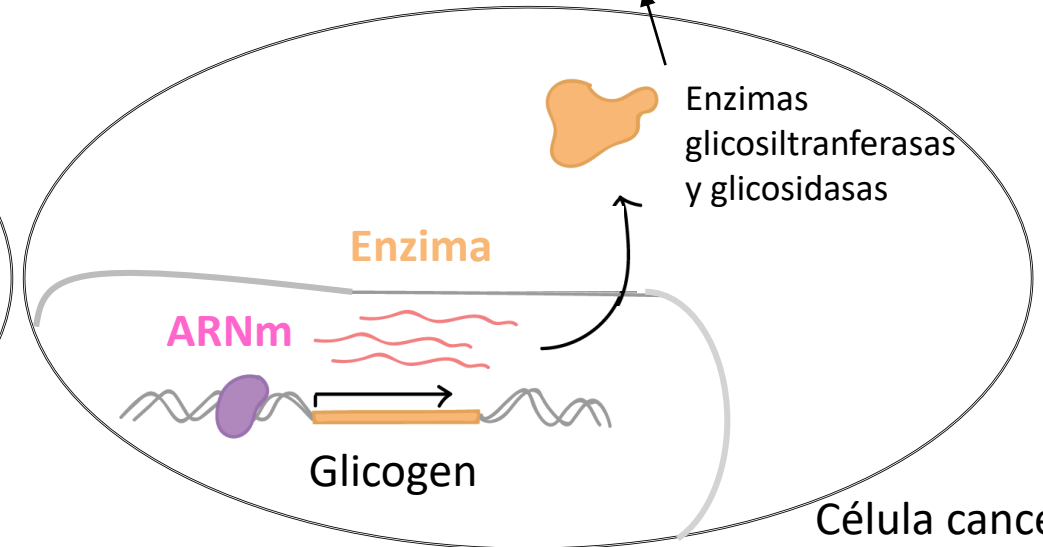
Microarreglo de expresión de muestras de tejido de cáncer cervicouterino y de muestras de tejido sano

Análisis de expresión de los glicogenes en bases de datos de pacientes

Glicanos en una célula normal



Glicanos en cáncer



Identificar los cambios de expresión de los glicogenes en cáncer cervicouterino con respecto a tejido normal

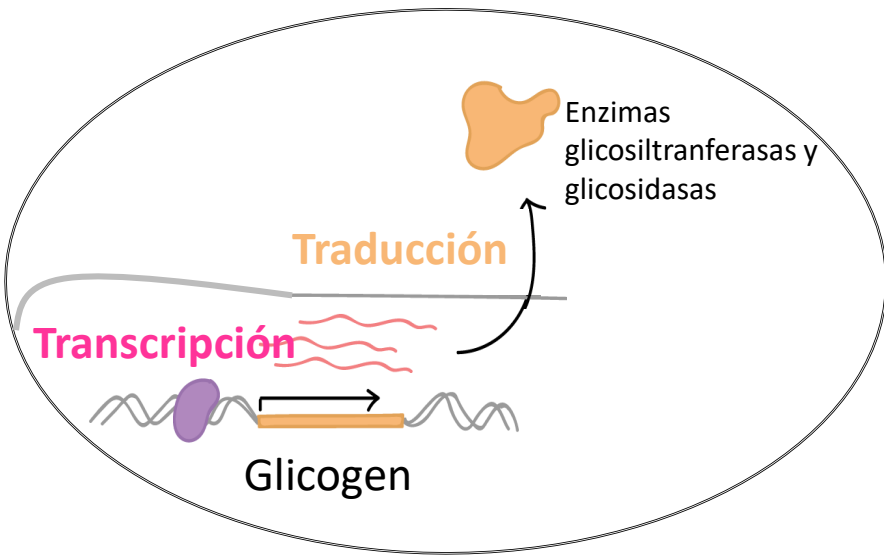


336 glicogenes

Microarreglo de expresión de muestras de tejido de cáncer cervicouterino y de muestras de tejido sano

Análisis de expresión de los glicogenes en bases de datos de pacientes

Existe incremento en la expresión de los glicogenes que participan en la síntesis de glicosilfosfatidilinositol en muestras de cáncer cervicouterino en comparación con tejido sano.



Búsqueda de glicanos, glicoproteínas que sean de útiles para el pronóstico o tratamiento de cáncer cervicouterino.

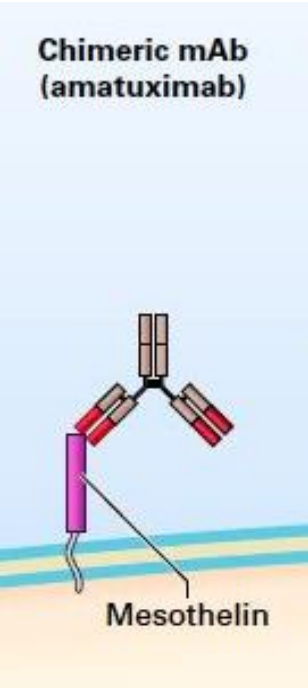
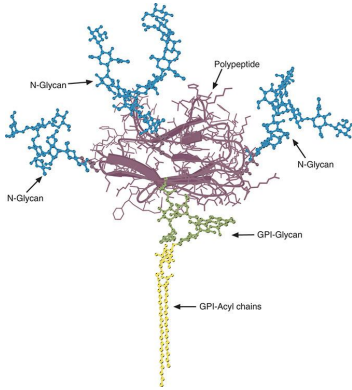
Las **terapias dirigidas**, son aquellas que tienen como blanco genes o proteínas que se localizan específicamente en el microambiente tumoral: **bevacizumab y pembrolizumab**

Archives of Gynecology and Obstetrics
<https://doi.org/10.1007/s00404-018-4933-z>

GYNECOLOGIC ONCOLOGY

Mesothelin as a target for cervical cancer therapy

Jöhrens et al. *Arch Gynecol Obstet* (2019) 299: 211.



Modificado de Hassan et al. *Journal of Clinical Oncology* 2016, 34: 4171-4179

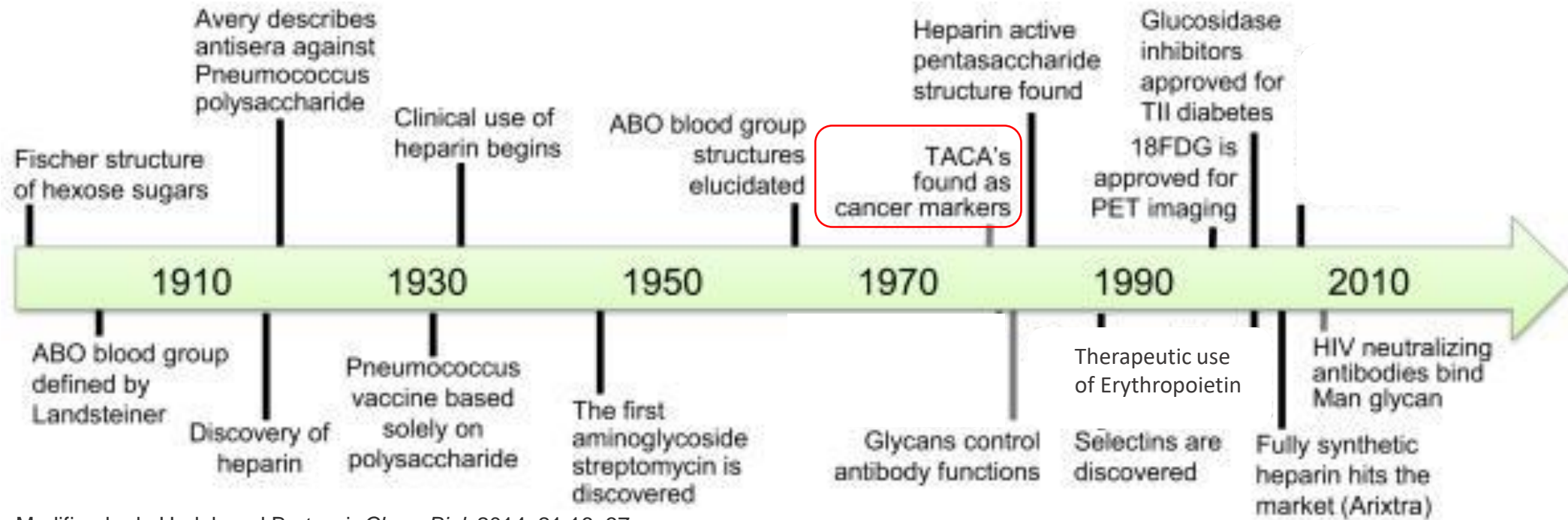
Hasan et al. *Clinical Cancer Research* (2014), 20: 5927- 5936
NCT00325494 Pancreas, mesotelioma, ovario y pulmón
NCT00738582 Mesotelioma

(64)Cu-labeled MORAb-009 (amatuximab)
Lee et al. *Nucl Med Biol.* 2015 42:880-6.
NCT01521325: Cáncer de Páncreas, de pulmón, de ovario y mesotelioma,

➔ Diseño de terapia dirigida contra células que expresan mesotelina y estudio de su efecto en líneas celulares de cérvix

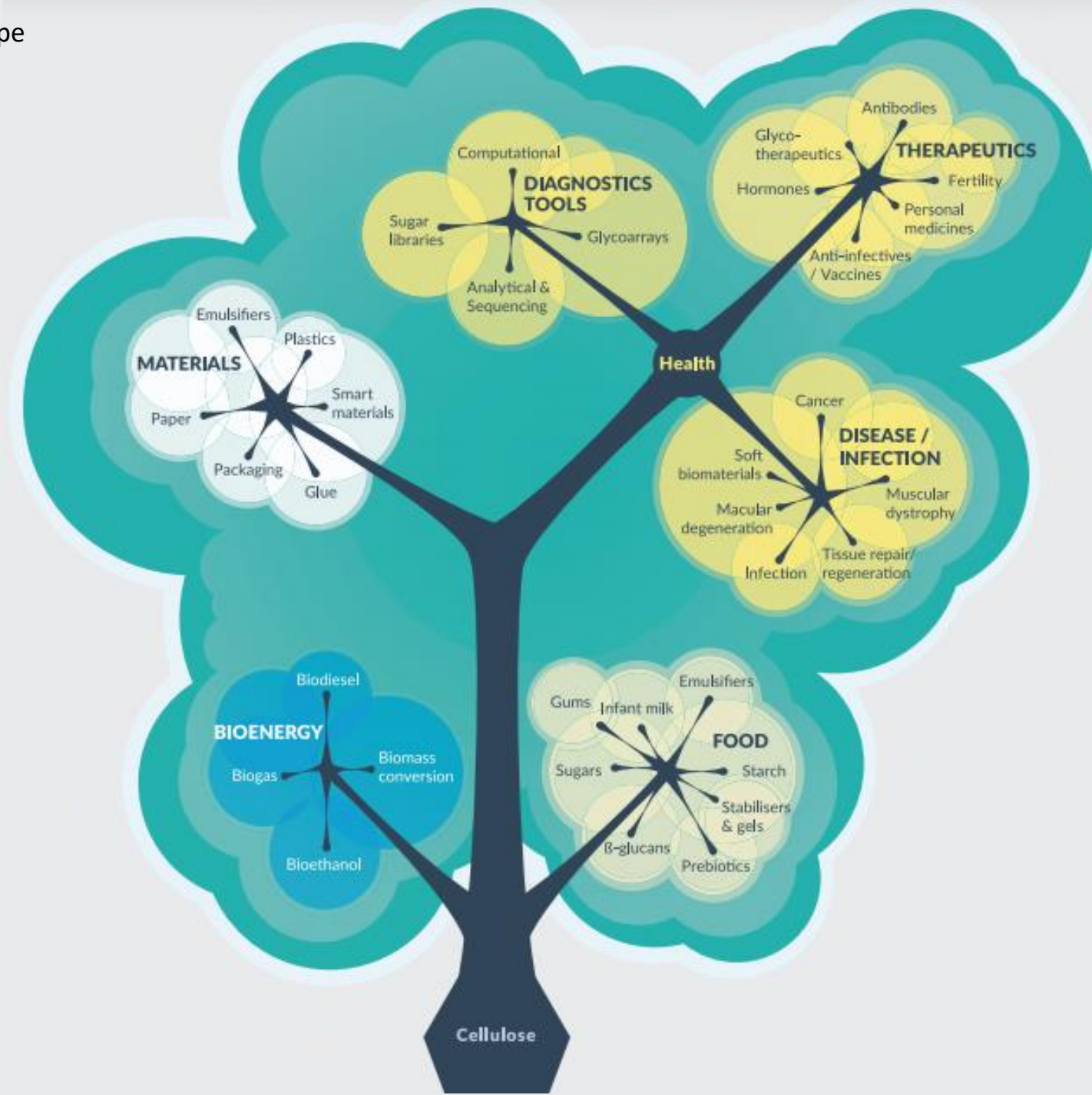


Los glicanos en medicina a través del tiempo



Modificado de Hudak and Bertozzi. *Chem Biol.* 2014; 21:16–37.

A roadmap for Glycoscience in Europe





<http://cibior.blogspot.com/>

Gracias

patricia.mtzm@gmail.com