

# EL PAPEL DEL ANTÍGENO THOMSEN-FRIEDENREICH EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER DE MAMA\*

**Belem Gallegos<sup>1</sup>, Carlos Osalde<sup>1</sup>, Socorro Pina<sup>1</sup>, Carlos Solorzano<sup>2</sup>, Yobana Pérez<sup>2</sup> y Pedro Hernández Cruz\*<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Glicobiología del Cáncer. Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca (UABJO) Oaxaca México. C.P 68020

Correo fuegoblanco136@yahoo.com.mx

<sup>2</sup>Laboratorio de bioquímica de proteínas y glicopatologías, asociado a la Facultad de Odontología UABJO y al Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO. Oaxaca México

## RESUMEN

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte de mujeres en el mundo, sin embargo si es diagnosticado oportunamente puede ser curado. Recientemente se ha observado que cambios en la estructura de los oligosacáridos de membrana, se relacionan con los procesos de transformación y proliferación celular, los cuales pueden originar el cáncer de mama. La glicosilación incompleta de glicoproteínas, expone nuevos antígenos, particularmente el antígeno Thomsen-Friedenreich (TF), en esta revisión nos enfocaremos en el papel del antígeno TF, en el desarrollo del cáncer de mama.

## ABSTRACT

Breast cancer is the second cause of death for women in the world, however, when it is diagnosed opportunely can be cured. Recently it has been observed that changes in the structure of the oligosaccharides of membrane glycoproteins are related to the cellular transformation processes and cell proliferation, which can cause breast cancer. Incomplete protein glycosylation, expose new antigens, particularly the Thomsen - Friedenreich (TF) antigen, in this review we will focus on the role of TF antigen in the development of breast cancer.

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias son crecimientos descontrolados de células en cualquier tipo de tejido. En la actualidad el cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres a nivel mundial. Las glándulas mamarias se localizan en el tejido subcutáneo, están constituidas de tejido parenquimatoso que se divide en un número de 15 a 20 lóbulos. Cada lóbulo está formado por una serie de conductos intralobulillares que desembocan en los conductos galactóforos que se vierten a nivel del pezón. Los conductos galactóforos tienen un epitelio cilíndrico o cúbico con células que tienen un núcleo redondeado y en el citoplasma contienen pocas mitocondrias y escaso retículo endoplásmico rugoso, sin embargo el retículo endoplasmático rugoso presente, posee la capacidad de sintetizar estruc-

## PALABRAS CLAVE:

Glicosilación, antígeno TF, cáncer de mama.

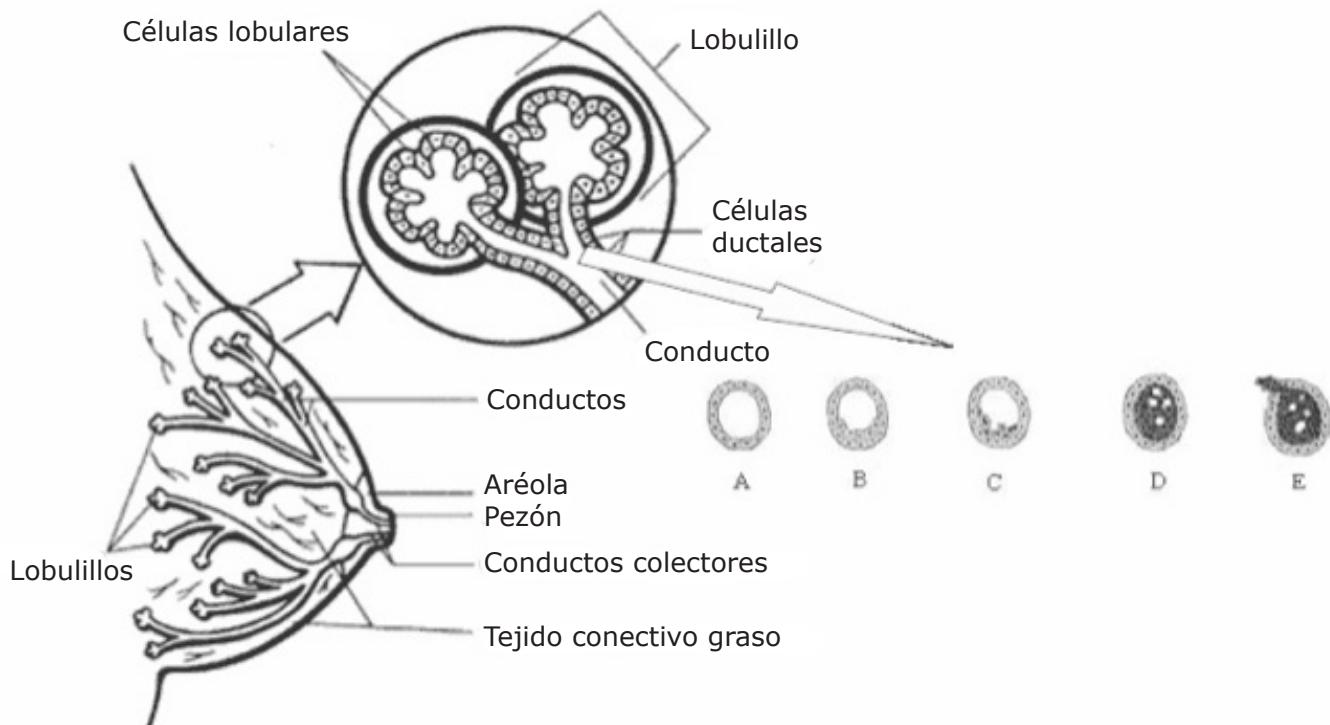
## KEY WORDS:

Glycosylation, TF antigen, breast cancer.

turas oligosacáridas. El cáncer ductal infiltrante, que estadísticamente es el que más muertes causa, se inicia en el sistema de pequeños conductos que llevan la leche de los lóbulos al pezón. Cuando las células epiteliales anormales que recubren los ductos, se dividen, se multiplican y posteriormente, estas células invaden el ducto y en su fase más dañina, llegan a invadir el estroma que rodea a los ductos (Fig. 1).

## GLICOSILACIÓN

La glicosilación de proteínas, es un evento cotraduccional que se presenta en el retículo endoplásmico, y también un evento post-traduccional que modifica los residuos de azúcar unidos a las proteínas en diferentes niveles del aparato de Golgi (Fig. 2). La glicosilación juega un papel importante

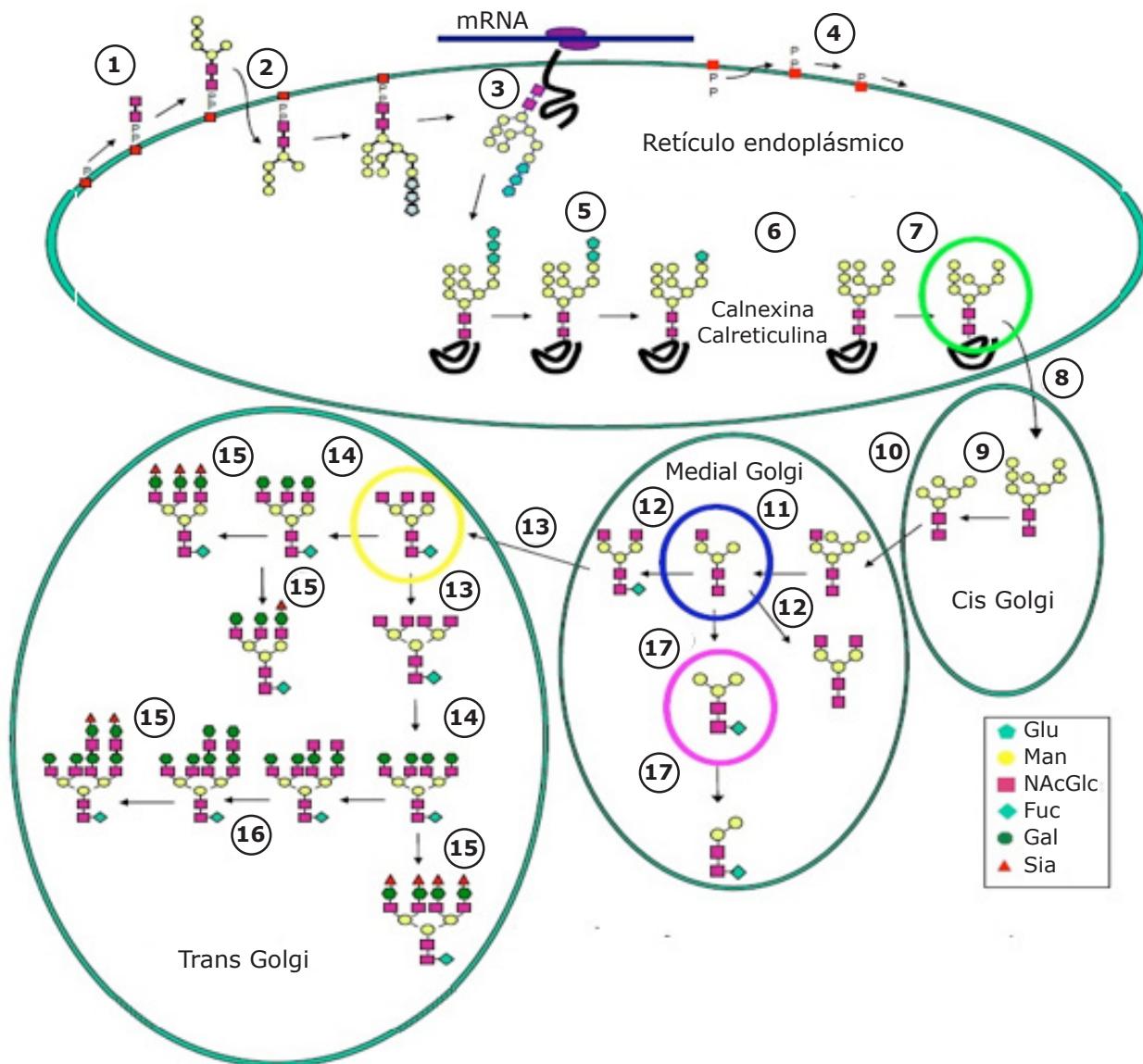


**Figura 1.** Esquema que representa la anatomía de la glándula mamaria y la evolución del carcinoma *in situ* a infiltrante. A) se observa el ducto normal, el cual está constituido por tres partes principales: membrana basal del conducto, epitelio ductal y la capa superficial constituida por las células ductales. B) Crecimiento de las células epiteliales intraductales. C) Cambio en la morfología de las células epiteliales. D) Invasión de las luz del ducto. E) Invasión del estroma (Modificado de la referencia 34).

en el transporte y destino de las proteínas a las que se les añaden residuos sacáridicos, pero también se ha observado que tiene importancia por los oligosacáridos que finalmente quedan expresados en la superficie celular (1).

Las glicoproteínas son biopolímeros que pueden contener una o más cadenas de carbohidratos unidas al polipeptídeo. Las cadenas de carbohidratos se clasifican, de acuerdo a la unión entre el azúcar y el aminoácido, en N- y O-glicanos (Fig. 3). Los N-glicanos, generalmente presentan una N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc) unida a asparagina (Asp) y los N-glicanos presentes en las glicoproteínas se clasifican en tres grandes grupos: Los N-glicanos con alto contenido de manosa, los cuales son muy comunes en proteínas con diversos orígenes y funciones, y son intermediarios para otro tipo de estructuras N-glicosiladas más complejas, las estructuras del tipo lactosamínico, las cuales tienen principalmente Gal $\beta$ 1-4GlcNAc en cantidad variable y actúan como señales de reconocimiento celular, ya que las glicoproteínas que presentan este tipo de estructuras normalmente se encuentran en la superficie celular, y el tercer tipo de estructura N-glicánica se conoce como híbrida y las glicoproteínas poseen una mezcla de las estructuras lactosamíni-

cas y de alto contenido de manosas. Los N-glicanos también pueden proteger a las glicoproteínas que los portan de la acción de proteasas. Los O-glicanos poseen una N-acetil-D-galactosamina (GalNAc) unida a una serina o una treonina (Ser/Thr) de la cadena polipeptídica, a diferencia de los N-glicanos, los O-glicanos presentan una mayor variedad de estructuras, habiéndose identificado ocho secuencias consenso de las cuales se derivan el resto de estructuras. Por su gran complejidad y diversidad los O-glicanos se encuentran participando en diversas funciones como por ejemplo: En la conformación de la estructura secundaria y terciaria e inclusive de la cuaternaria de algunas proteínas como en el caso de las mucinas (2), y evitando la agregación de las proteínas (3). Muchos de los O-glicanos presentes en las glicoproteínas participan activamente en el reconocimiento celular actuando como ligando (4-6), así en la fertilización, es necesario la adhesión del espermatozoide a la zona pelúcida, esta unión es mediada por la galactosil transferasa I (Galt-I) y la glicoproteína de la zona pelúcida tres (ZP3) (7), además de estar presentes en diversas moléculas que juegan un papel relevante en la regulación de la respuesta inmunológica (8) en la transducción de señales (9). La presencia de estructuras O-glicosí-



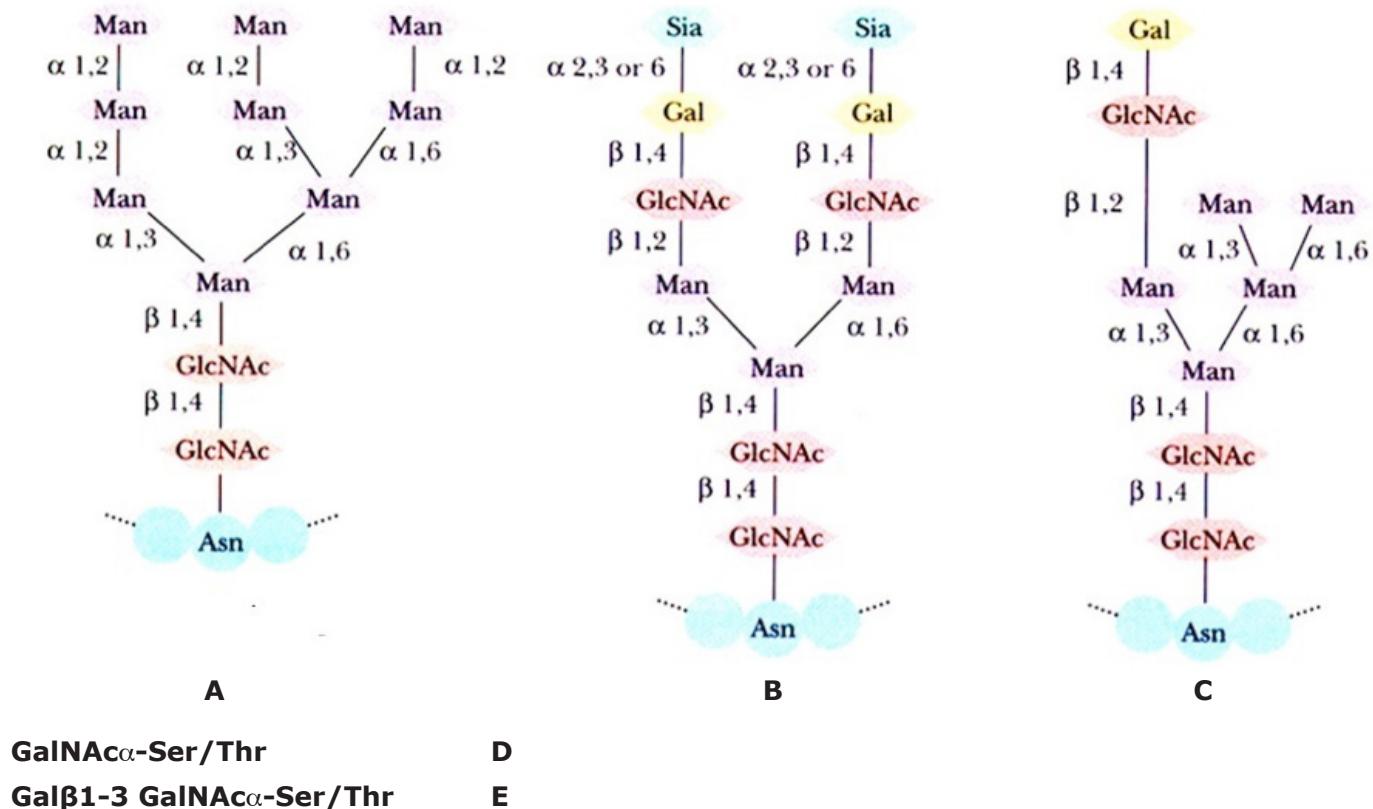
**Figura 2.** Esquema que representa la síntesis y unión de un N-glicano a una proteína en el retículo endoplasmático (RE) y aparato de Golgi: 1. Síntesis del oligosacárido-dolícol-fosfato (lado externo de RE). 2. Translocación del precursor a lumen RE. 3. Transferencia de oligosacárido a Asn-X-Ser/Thr. 4. Dolícol-fosfato de nuevo translocado al exterior de RE. 5. Glucosidasas I eliminan Glc terminales. 6. Tercera Glc eliminada por glucosidasa II. Control de plegamiento por calnexina y calreticulina. 7. α-manosidasa. 8. Proteína transportada en vesículas al cis-Golgi. La proteína se omite a continuación. 9. α-manosidasa I. 10. NAcGlc Transferasa I. 11. α-manosidasa II. 12. Fucosil Transferasa y NAcGlc Transferasa II. 13. NACGlc Transferasa IV o V agregan NAcGlc para glicanos tri- o tetraanténarios. 14. β1-4 gal Transferasa. 15. Sialil Transferasa. 16. NACGlc Transferasa y gal Transferasa producen lactosaminas. 17. Exoglicosidasas (hexosaminidasas y manosidasas) Glu: Glucosa, Man: Mamosa, NAcGlc: N-Acetilglucosamina, Fuc: Fucosa, Gal: Galactosa y Sia: Ácido siálico.

dicas incompletas en las proteínas ha sido asociado con el desarrollo de tumores (10), generando los antígenos asociados a tumor.

### EL ANTÍGENO THOMSEN-FRIEDENREICH (TF)

En 1925 Hubener y Thomsen 1927 describieron por primera vez que eritrocitos viejos, podían ser aglu-

tinados por sueros provenientes de todos los tipos sanguíneos, en 1930 Friedenreich, demostró que este fenómeno se debía a la acción de una enzima que era producida por bacterias que contaminaban los eritrocitos, exponiendo el nuevo antígeno "T" y que era reconocido por la aglutinina "T", presente en el suero de los adultos y eventualmente ausente en los recién nacidos; se denominó fenómeno de



**Figura 3.** Núcleos sacáridicos internos más comunes identificados en glicoproteínas. A, B y C corresponden a N-glicanos. A) N-glicanos ricos en manosa, B) N-glicanos complejos y C) N-glicanos híbridos. D y E corresponden a núcleos de iniciación de O-glicanos. D) corresponde al antígeno Tn y E) corresponde al antígeno TF. Sia= Ácido siálico, Gal= Galactosa, GalNAc=N-acetilgalactosamina, GlcNAc=N-acetyl-glucosamina, Man=Manosa Ser= Serina. Thr=Treonina. Asn= Asparagina (Modificado de la referencia 2).

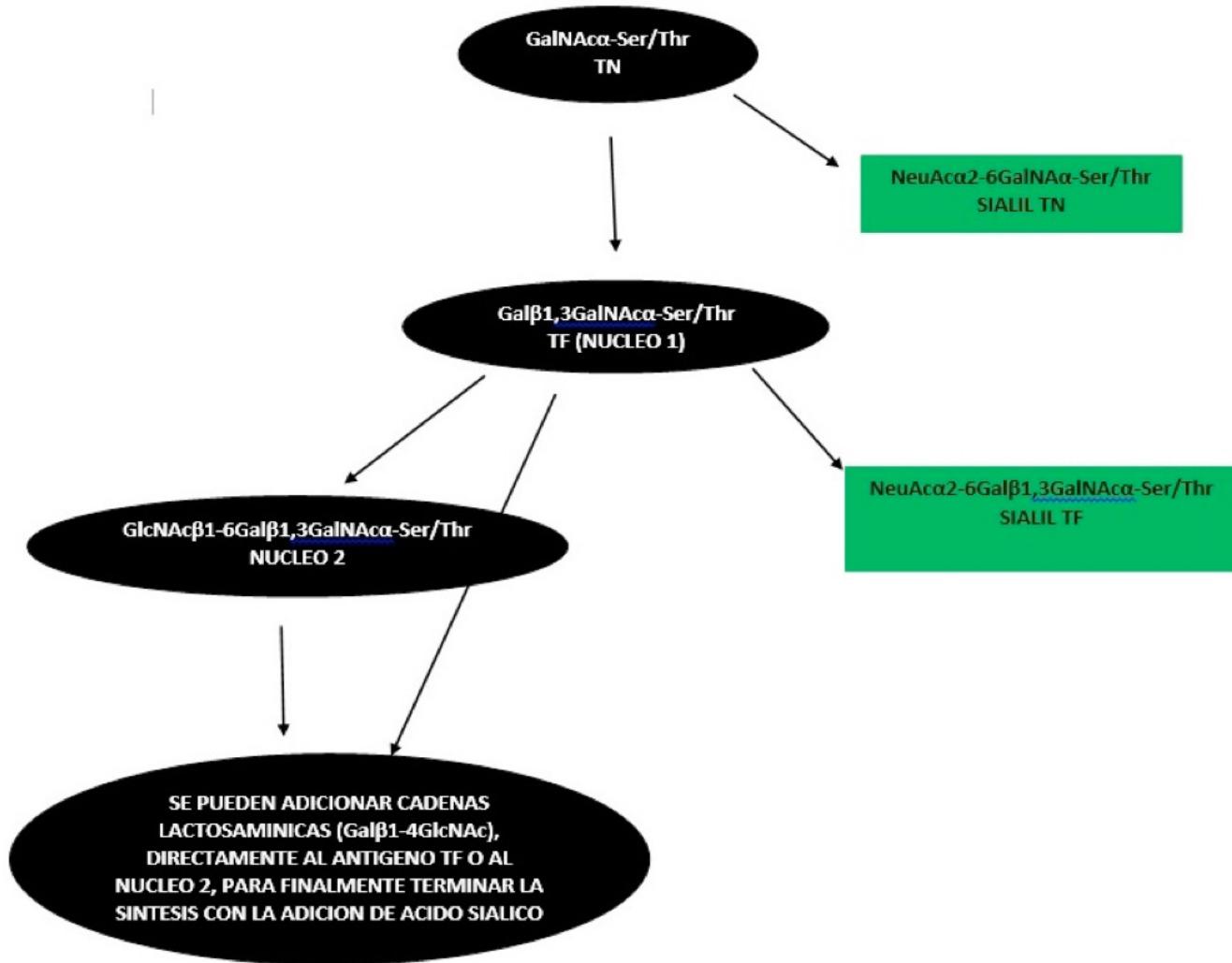
Hubener-Thomsen-Friedenreich. La naturaleza química del antígeno TF, fue descrita en 1966 por Gerhard Uhlenbrück y en 1975 Springer describe al antígeno TF, como un antígeno asociado a tumor o más bien como un antígeno oncofetal.

El antígeno TF está conformado por el disacárido Galβ1,3GalNAc. Éste es un disacárido precursor de una variedad de estructuras oligosacáridicas en las glicoproteínas de las células. El antígeno TF, se encuentra presente en los grupos sanguíneos M y N. En el epitelio normal, la estructura Galβ1-3GalNAcα1-Ser/Thr se encuentra oculta por el ácido siálico (Sia), sulfatos o por adición de otras cadenas de azúcar para formar O-glicanos ramificados y complejos (Fig. 4). En condiciones cancerosas y precancerosas tales como colitis ulcerosa, se produce el antígeno TF, sin que se le adicionen más carbohidratos (11); en aproximadamente el 90% de todos los cánceres humanos incluyendo el de colon, mama, vejiga, próstata, hígado, ovario y estómago se ha reportado la expresión del antígeno TF. En muchos de estos casos, el aumento de la expresión del antígeno TF se correlaciona con la progresión y

metástasis del cáncer, por ejemplo la expresión del antígeno TF en el cáncer de vejiga es seis veces mayor en los que son invasivos de aquellos que no lo son (11).

## EL ANTÍGENO TF EN EL CÁNCER

El mecanismo de aumento de la expresión del antígeno TF en el cáncer aún no está totalmente descifrado. En O-glicanos unidos a mucina, el antígeno Tn (GalNAcα-Ser/Thr también conocido como núcleo 1 o de iniciación), es el precursor para la estructura ramificada del núcleo de iniciación 2 que se sintetiza mediante la adición de galactosa (Gal) al antígeno Tn, reacción catalizada por la enzima β1,3 Gal-transferasa. Al núcleo 1 y 2 se les agrega más carbohidratos en los epitelios normales. Ahora se sabe que un solo gen-núcleo 1 β1,3 Gal-transferasa (también conocido como T-sintasa, B3GALT) es responsable de la transferencia de Gal a partir de UDP-Gal a GalNAcα1-Ser/Thr (11). Este gen, parece muy diferente al de las familias multigénicas de las glicosiltransferasas que por lo general



**Figura 4.** Biosíntesis del antígeno TF. El proceso inicia con la de adicción de un residuo de GalNAc, a aminoácidos Ser o Thr, generando el antígeno Tn, por acción de la enzima galactosa  $\beta$ 3 GalNAc transferasa, se adiciona un residuo de galactosa a la GalNAc, generando el antígeno TF, al antígeno TF, se le adiciona un residuo de GlcNAc, para generar el núcleo dos, al cual se le agregan estructuras lactosaminicas, de acuerdo a las necesidades de la célula o tejido para finalmente ser terminado con ácido sialico. En células transformadas se ha observado que este proceso no se termina, generando estructuras oligosacáridicas inconclusas, en los cuadros verdes, se muestra la sialilación temprana de los antígeno Tn y TF, relacionados a procesos de proliferación y metástasis en el cáncer.

codifican varias enzimas con estructuras y funciones relacionadas (11). Aunque este gen, pudiera ser el responsable del aumento en la expresión del antígeno TF, existen referencias sobre las actividades de glicosiltransferasas similares para la biosíntesis de los antígenos Tn, Tn y sialil-TF (11), por lo que no se puede concluir que la sola actividad de este gen sea la responsable del aumento en la expresión del antígeno TF.

Los azúcares se añaden individualmente y secuencialmente en el aparato de Golgi, la alteración de las actividades relativas de las glicosiltransferasas responsables de la biosíntesis de O-glicanos complejos, afectan las estructuras oligosacáridicas

expresadas en la superficie celular. En condiciones normales en las células epiteliales, la formación de núcleo 1 o antígeno TF, se genera por la adición de Gal a la GalNAc inicial, por la enzima GALNT3 para convertirse rápidamente en el núcleo 2, mediante la adición de N acetil glucosamina al residuo GalNAc catalizada por la enzima  $\beta$ 1, 6-GlcNAc-transferasa.

En los tejidos de cáncer de mama, la expresión de esta enzima se encuentra significativamente reducida (11) y esta expresión reducida de  $\beta$ 1, 6-GlcNAc-transferasa afecta la conversión del núcleo de 1 a 2 aumentando la aparición del antígeno TF. Además, en algunas ocasiones el antígeno TF se oculta por ésteres de O-sulfato, como se observa

en el epitelio del colon normal, así el aumento del antígeno TF, observado en el cáncer de colon, se pude deber a la reducción de la actividad de las sulfotransferasas.

La disponibilidad del nucleótido UDP-galactosa para la enzima GALNT3 podría también contribuir a un aumento de la biosíntesis y la expresión del antígeno TF. La UDP-galactosa se sintetiza y se encuentra normalmente en el citosol y se transporta hacia el interior del aparato de Golgi para la biosíntesis de carbohidratos, por acción del transportador de UDP-Gal, que está ubicado en la membrana del Golgi. En los tejidos de cáncer de colon humanos la expresión del transportador de UDP - Gal es en promedio de 3-6 veces mayor que la de mucosa no maligna (11). Esta mayor disponibilidad de sustrato UDP-Gal para la GALNT3 en el cáncer favorecería una mayor biosíntesis del antígeno TF.

Otro factor que puede ser responsable de la mayor expresión del antígeno TF en el cáncer es el estado de la acidificación del aparato de Golgi, recientemente se reveló que los medios de comunicación/trans-Golgi pH (pH ≥ 6.75), en células de cáncer de mama (MCF-7) y de colon (HT29 y SW48) es más ácido (pH 5,9 a 6,5) (12) que el de las células controles no cancerosas.

La actividad de la enzima  $\beta$ 1, 3-Gal-transferasa es controlada también por una chaperona molecular específica para  $\beta$ 1, 3-Gal-transferasa (COSMC, por sus siglas en inglés) localizada en el retículo endoplasmático; que promueve específicamente el plegado/estabilidad la enzima  $\beta$ 1, 3-Gal-transferasa (13). En ausencia de COSMC, la enzima GALNT3 es enviada al proteosoma para su degradación. Esto implica que cualquier cambio de expresión de COSMC a nivel celular afectará la actividad de la enzima  $\beta$ 1, 3 Gal transferasa y por lo tanto, la expresión del antígeno TF. Las mutaciones en COSMC han demostrado estar relacionadas con el aumento de la expresión del antígeno Tn (14). Todavía no se sabe si la expresión COSMC está alterada en las células cancerosas.

Así, los mecanismos moleculares que conducen a una mayor expresión del antígeno TF en el cáncer son complejos y posiblemente representan una combinación de alteraciones en varios pasos de la maquinaria de la biosíntesis de O-glicanos.

## **EL PAPEL POTENCIAL DE ANTÍGENO TF EN LA PROLIFERACIÓN**

El crecimiento celular descontrolado es una característica clave en el desarrollo del tumor. La aparición del antígeno TF en la superficie puede jugar un papel activo en el crecimiento de las cé-

lulas tumorales, al permitir una mayor interacción de las células con lectinas endógenas (proteínas que reconocen carbohidratos de manera específica e irreversible), como por ejemplo las galectinas.

La estimulación de la proliferación de células cancerosas de colon humano se ha demostrado con lectinas que reconocen al antígeno TF como la lectina de cacahuate (*Arachis hypogea*) (15) y la lectina de amaranto (*Amaranthus caudatus*) (16), así como con anticuerpos monoclonales anti-TF (17) en condiciones *in vitro*. En contraste, la lectina del hongo comestible *Agaricus bisporus* (17) y la del fruto de *Artocarpus integrifolia* (16), inhiben la proliferación de células cancerosas epiteliales de manera reversible y no citotóxica.

El antígeno TF es un ligando potencial para las galectinas endógenas. Las galectinas son una familia de 15 proteínas de mamíferos que reconocen galactósido y que se expresan intracelularmente y extracelularmente en muchos tipos de células incluyendo las células epiteliales y en macrófagos, monocitos, células dendríticas, mastocitos, eosinófilos y linfocitos T, células del sistema inmunológico (18). La interacción entre el antígeno TF y galectinas, pueden afectar el crecimiento de las células tumorales. Se han observado cambios en la expresión de galectinas en diversos tipos de tumores incluyendo colon, mama, pulmón, páncreas, cabeza y cuello y de cuello uterino en comparación con sus homólogos normales (18). Las galectinas asociadas a cáncer son importantes por ser reguladores de la proliferación de células cancerosas, señalización, adhesión, invasión y metástasis (18). La expresión y la función de las galectinas circulantes es menos conocida en el cáncer, solamente se ha investigado a la galectina-3, que muestra hasta cinco veces mayor expresión en los sueros de pacientes con cáncer de mama, gastrointestinal y pulmonar (19) que en las personas sanas. Este aumento de la concentración galectina-3 circulante, se asocia con aumento en el riesgo de metástasis (19).

La metástasis es un proceso de múltiples etapas que implica varias interacciones célula-célula y célula matriz extracelular, lo que lleva a las células transformadas del sitio primario al sitio secundario del tumor. Entre los principales eventos en la metástasis podemos incluir: la angiogénesis, el desprendimiento de las células cancerosas desde el sitio del tumor primario y atravesar la matriz extracelular para llegar a circulación, la adhesión de las células cancerosas que circulan de la sangre a los endotelios y la extravasación de las células cancerosas en los sitios de tumor secundario. Esta cascada metastásica se deriva de la desregulación de las interacciones célula-célula y célula-matriz. El aumento en la expresión del antígeno TF en la

superficie de las células cancerosas puede estar involucrado en la promoción de interacciones célula-célula clave en la metástasis al permitir aumento de la interacción de las células que expresan antígeno TF con células que expresan galectinas.

### **EL PAPEL POTENCIAL DEL ANTÍGENO TF EN LA ADHESIÓN DE CÉLULAS METASTÁSICAS DEL CÁNCER DE MAMA A LOS ENDOTELIOS**

La adhesión de las células cancerosas circulantes al endotelio de un órgano diana, es un paso limitante en la metástasis del cáncer. El conocimiento actual del mecanismo molecular de la adhesión de células tumorales al endotelio, se deriva en gran medida de la adhesión de leucocitos. El reclutamiento de leucocitos en el sitio de la inflamación, implica eventos secuenciales de rodamiento, adherencia y transmigración a través de la pared vascular. El rodamiento de los leucocitos está mediada por estructuras glicosídicas relacionadas con el antígeno Lewis, tales como, sialil-Lewis<sup>a</sup> (Neu5Ac2-3Galβ1-4[Fucα1-4]GlcNAc) y sialil-Lewis<sup>x</sup> (Neu5Ac2-3Galβ1-4[Fucα1-3]GlcNAc), con las selectinas P y E, expresadas, tanto en los endotelios como en los leucocitos (20). A pesar de existir interacciones similares en los procesos de adhesión de las células tumorales circulantes a los endotelios, existe evidencia que este mecanismo no siempre es el empleado, así por ejemplo, se ha observado, que el empleo de anticuerpos anti-selectinas no evita la adhesión de células de melanoma A375M (21), ni de las células de carcinoma mamario MDA-MB-435 (22). Varias líneas celulares de cáncer humano, como las de colon (DLD-1, HT29 y HCT8), mama (MCF-7) y células de la vejiga (TT24), expresan estructuras oligosacáridicas del tipo sialil - Lewis<sup>a/x</sup>, no presentan rodamiento a adhesión a los endotelios, en experimentos realizados en conejos y ratas (23), lo que puede implicar que las interacciones selectinas-sialil Lewis, son solo uno de los mecanismos empleados por la célula tumoral en la adhesión a los endotelios.

La galectina-3 es una lectina que se puede expresar en los endotelios, así como, en las células tumorales y ha demostrado jugar un papel importante en la adhesión de líneas tumorales del cáncer de mama, a los endotelios, por ejemplo, células metastásicas de carcinoma mamario MDA-MB-435, expresan altos niveles de antígeno TF y galectina-3, lo cual aumenta su potencial de adhesión a monocapas de endotelios, cuando se comparan con células sin potencial metastásico, en estudios realizados *in vivo* (24).

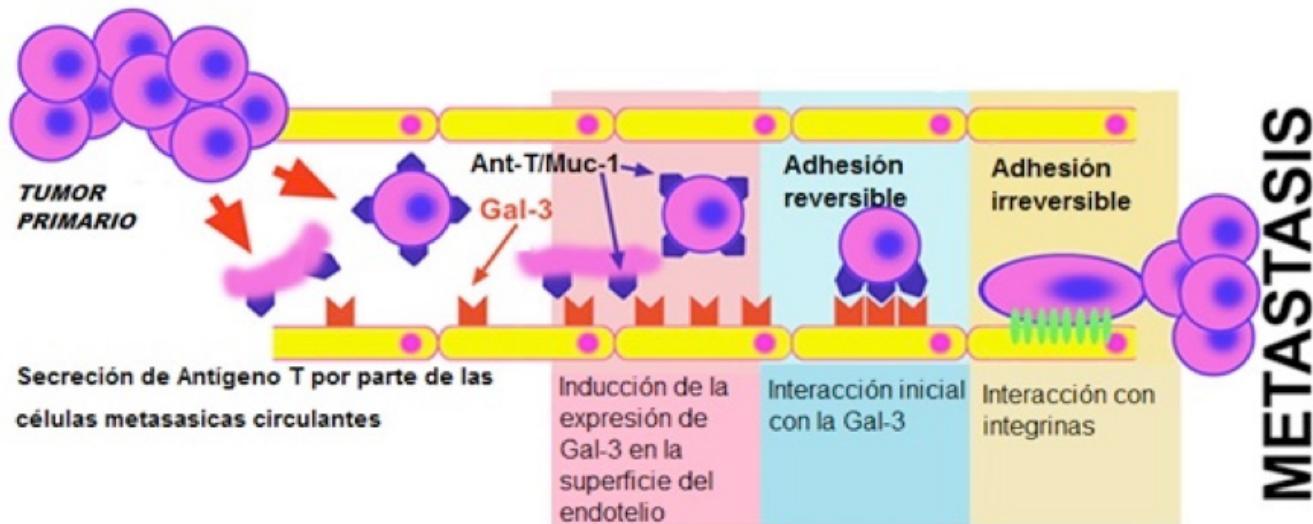
Aunque el incremento en la expresión del antígeno TF, se ha asociado al desarrollo del carcinoma mamario, poco se conoce acerca de las proteínas de membrana que lo expresan, entre ellas CD44v6 y la mucina 1 (MUC 1). CD44v6 es una variante del gen de CD44, se encuentra altamente expresado en células epiteliales escamosas de carcinomas y adenocarcinomas de diferentes orígenes y se ha asociado a la invasión y metástasis (25).

La Mucina 1 es una glicoproteína transmembranal, localizada en las células epiteliales humanas, su expresión se incrementa hasta 10 veces en células transformadas de origen epitelial, su expresión se asocia a un alto potencial metastásico (26). La mucina 1 en células transformadas presenta una reducción en la expresión de estructuras O-glicánicas complejas, encontrándose presente estructuras oligosacáridicas cortas como el antígeno Tn (GalNAcα1-Ser/Thr), sialil Tn y el antígeno TF, por otra parte se ha demostrado que la galectina-3 puede ser el receptor para el antígeno TF, expresado en las células cancerosas (27), también se ha reportado que el empleo de galectina-3 recombinante favorece la adhesión de células de cáncer de mama (ZR-75-1) y de colon (HT29-5F7) a monocapas de células endoteliales obtenidas de cordón umbilical humano (HUVEC) (27).

La adhesión mediada por galectina-3 de las células HCA1.7 + a las células HUVEC se reduce por el tratamiento con Endo-N-acetilgalactosaminidasa (O-gliconasa), que es específico para TF que no presenta ácido siálico (28). Células (+ MDE9.2), que han sido transfectadas con MUC1, que expresan antígeno TF sialilado, solo demuestran una capacidad adhesiva, después de la remoción del ácido siálico (27), lo que sugiere que la interacción entre MUC1 con el antígeno TF, sin ácido siálico y galectina-3 puede representar un paso crítico en la adhesión de la célula tumoral al endotelio. La unión de galectina-3 circulante y células tumorales que expresan MUC1 vía antígeno TF, puede favorecer la adhesión de células a los endotelios y su extravasación a los sitios secundarios del tumor (Fig. 5) (29).

### **EL ANTÍGENO TF EN EL CÁNCER DE MAMA**

La glicosilación incompleta de glicoproteínas juega un papel importante en la proliferación y metástasis en el cáncer de mama, los primeros estudios donde se relaciona la presencia de estructuras oligosacáridicas incompletas fue el empleo de lectina de *Helix pomatia* y su relación con la migración de células metastásicas a ganglios, provenientes de glándulas mamarias con cáncer, en muestras



**Figura 5.** Modelo de posible participación del antígeno TF, en el desarrollo del cáncer de mama. La expresión del antígeno TF, con galectina-3, expresadas en los endotelios o en circulación favorece la adhesión de la célula tumoral a los sitios cercanos de invasión del tumor, esta adhesión favorece una interacción más fuerte a través de moléculas de adhesión como las integrinas, que favorecen la extravasación de la célula tumoral. (Modificado de la referencia 29).

de tejidos incluidas en parafinas, así mismo no se encontró relación con el tamaño del tumor, grado histológico y edad de la paciente (30). En el año 2000, se propone que la glicoproteína CA15-3 que se encuentra en las células epiteliales y que forma parte de una glicoproteína más grande que se llama MUC 1, puede participar en la metástasis de células tumorales provenientes de la glándula mamaria (30). La glicoproteína CA 15-3 se puede encontrar en el suero, con valores de 7,5 - 53 U/ml, mientras que valores mayores a los normales, se han encontrado en pacientes con cáncer de mama. La medición de CA 15-3 en la sangre puede ser útil para determinar si el tratamiento es eficaz o si el cáncer volvió, sin embargo no se considera un marcador predictivo de cáncer de mama, debido a que en estadios iniciales de éste, sus valores son semejantes a los normales.

Recientemente se han empleado lectinas de *Arachis hypogaea*, *Artocarpus integrifolia* y *Amaranthus leucocarpus*, todas con especificidad para el antígeno TF, encontrándose diferencias en los perfiles de reconocimiento de las lectinas en muestras de fibroadenoma (tumor benigno) y muestras de cáncer ductal infiltrante, así como una estrecha relación con la expresión de galectina-3 (31-33).

## CONCLUSIONES

A pesar de que los cambios en la glicosilación, han sido reconocidos durante mucho tiempo como una de las condiciones en células pre-cancerosas y células transformadas, su contribución a la progresión del cáncer se ha estudiado hasta hace poco. El aumento de la aparición del antígeno TF en el cáncer, se debe probablemente a la consecuencia de alteraciones en varios pasos en la biosíntesis de O-glicanos, que promueve la progresión y metástasis de células transformadas. El antígeno TF, expresado en células transformadas y en los endotelios, favorece la interacción celular, con miembros de galectinas endógenas, particularmente la galectina-3. Se requiere de investigación adicional sobre los mecanismos moleculares de la participación del antígeno TF en la progresión del cáncer, lo que aumentará nuestra comprensión del desarrollo del cáncer de mama y podría ayudar en la identificación de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento del cáncer. La importancia funcional de la glicosilación celular en la complejidad de los eventos que regulan las interacciones célula-célula y proteína-proteína, en condiciones de enfermedad es probable que sea una de las áreas de investigación muy prometedoras de la ciencia biomédica en la era post-genómica.



## REFERENCIAS

1. Van den Steen P, Rudd MP, Dwek AR, Opdenaker G (1998) Concepts and Principles of O-glycosylation. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol* 33: 151-208.
2. Carraway KL, Hull SR (1991) Cell surface mucin-type glycoprotein and mucin like domains. *Glycobiology* 1: 131-138.
3. Rose MC, Voter WA, Sage H, Brown CF, Kaufman B (1984) Effects of deglycosylation on the architecture of ovine submaxillary glycoprotein *J Biol Chem* 259:3167-3172.
4. Chapman BS, Eckart MR, Kaufman SE, Lapointe GR (1996) O-linked oligosaccharide on the 75 kDa neurotrophin receptor *J Neurochem* 66: 1707-1716.
5. Lai R, Visser L, Poppema S (1991) Tissue distribution of restricted leucocyte common antigen. A comprehensive study with proteins and carbohydrate-specific CD45R antibodies. *Lab Invest* 64: 844-854.
6. Powell LD, Varki A (1994) The oligosaccharide binding specificities of CD22 beta, a sialic acid-specific lectin of B cells. *J Biol Chem* 269: 10628-10636.
7. Gong X, Dubois DH, Miller DJ and Shur BD (1995) Activation of a G protein complex by aggregation of beta 1-4galactosyltransferase on the surface of sperm. *Science* 269: 1718-1721.
8. Nguyen Q V, Knapp W, Humpreys RE (1993) Characterization of the invariant chain C-terminus (Glu183-Glu193) epitope which is sylation site at Thr 104 results in generation of a soluble human transferring receptor. *Blood* 83: 580-586.
9. Willougbey RE (1993) Retroviruses preferentially bind O-linked sialylglycoconjugates and sialomucin. *Glycobiology* 3: 437-445.
10. Yamashita Y, Chunng YS, Horie R, Kanagi R, Sowa M (1995) Alterations in gastric mucin with malignant transformation novel pathway for mucin synthesis. *J Natl Cancer Inst* 87: 441-446.
11. Ju T, Brewer K, D'Souza A, Cummings RD, Canfield WM (2002) Cloning and expression of human core 1 beta1,3-galactosyltransferase. *J Biol Chem* 277: 178-186.
12. Rivinoja A, Kokkonen N, Kellokumpu I, Kellokumpu S (2006) Elevated Golgi pH in breast and colorectal cancer cells correlate with the expression of oncofetal carbohydrate T-antigen. *J Cell Physiol* 208: 167-74.
13. Ju T, Cummings RD (2002) A unique molecular chaperone Cosmc required for activity of the mammalian core 1 beta 3-galactosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 16613-16618.
14. Schietinger A, Philip M, Yoshida BA, Azadi P, Liu H, Meredith SC, Schreiber H (2006) A mutant chaperone converts a wild-type protein into a tumor-specific antigen. *Science* 314: 304-308.
15. Ryder SD, Smith JA, Rhodes JM (1992) Peanut lectin is a mitogen for normal human colonic epithelium and HT29 colorectal cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 84: 1410-1416.
16. Yu LG, Milton JD, Fernig DG, Rhodes JM (2001) Opposite effects on human colon cancer cell proliferation of two dietary Thomsen-Friedenreich antigen-binding lectins. *J Cell Physiol* 186: 282-287.
17. Yu L, Fernig DG, Smith JA, Milton JD, Rhodes JM (1993) Reversible inhibition of proliferation of epithelial cell lines by Agaricus bisporus (edible mushroom) lectin. *Cancer Res* 53: 4627-4632
18. Liu FT, Rabinovich GA (2005) Galectins as modulators of tumour progression. *Nat Rev Cancer* 5: 29-41.
19. Takenaka Y, Fukumori, T, Raz A (2004) Galectin-3 and metastasis. *Glycoconj J* 19: 543-549.
20. Kannagi R. (2002) Regulatory roles of carbohydrate ligands for selectins in the homing of lymphocytes. *Curr Opin Struck Biol.* 12: 599-608.
21. Giavazzi R, Foppolo M, Dossi R, Remuzzi A (1993) Rolling and adhesion of human tumor cells on vascular endothelium under physiological flow conditions. *J Clin Invest* 92: 3038-3044.
22. Khaldoyanidi SK, Glinsky VV, Sikora L, Glinskii AB, Mossine VV, Quinn TP, Glinsky GV, Sriramarao P (2003) MDAMB-435 human breast carcinoma cell homo- and heterotypic adhesion under flow conditions is mediated in part by Thomsen-Friedenreich antigen-galectin-3 interactions. *J Biol Chem* 278: 4127-4134.
23. Thorlacius H, Prieto J, Raud J, Gautam N, Patarroyo M, Hedqvist P, Lindbom L (1997) Tumor cell arrest in the microcirculation: lack of evidence for a leukocyte-like rolling adhesive interaction with vascular endothelium in vivo. *Clin Immunol Immunopathol* 83: 68-76.

24. Khaldoyanidi SK, Glinsky VV, Sikora L, Glinskii AB, Mossine VV, Quinn TP, Glinsky GV, Sriramarao P (2003) MDAMB-435 human breast carcinoma cell homo- and heterotypic adhesion under flow conditions is mediated in part by Thomsen-Friedenreich antigen-galectin-3 interactions. *J Biol Chem* 278: 4127-4134.
25. Zöller M (1995) CD44 physiological expression of distinctisoforms as evidence for organ-specific metastasis formation. *J Mol Med* 73: 425.
26. Nakamori S, Ota DM, Cleary KR, Shirotani K, Irimura T (1994) MUC1 mucin expression as a marker of progression and metastasis of human colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 106: 353-361.
27. Yu LG, Andrews N, Zhao Q, McKean D, Williams JF, Connor LJ, Gerosimenko OV, Hilkens J, Hirabayashi J, Kasai K, Rhodes JM (2007) Galectin-3 interaction with Thomsen-Friedenreich oligosaccharide on cancer-associated MUC1 causes increased cancer cell-endothelial adhesion. *J Biol Chem* 282: 773-781.
28. Bhavanandan VP, Umemoto J, Davidson EA (1976) Characterization of an endo-alpha-N-acetyl galactosaminidase from *Diplococcus pneumoniae*. *Biochem Biophys Res Commun* 70: 738-745.
29. Baldus SE, Wienand JR, Werner JP, Landsberg S, Drebber U, Hanisch FG, Dienes HP (2005) Expression of MUC1, MUC2 and oligosaccharide epitopes in breast cancer: prognostic significance of a sialylated MUC1 epitope. *Int J Oncol* 27: 1289-1297.
30. Alexandra C. Kölbl, Ulrich Andergassen and Udo Jeschke (2015) The role of glycosylation in breast cancer metastasis and cancer control. *Frontiers in oncology* 5: 1-5.
31. Gallegos B, Pérez-Campos E, Martínez R, Leyva P, Martínez M, Hernández R, Pina S, Hernández C, Zenteno E, Hernández P (2010) O-glycosylation expression in fibroadenoma. *Prep Biochem Biotechnol* 40: 1-12.
32. Gallegos IB, Pérez-Campos E, Martínez M, Mayoral MÁ, Pérez L, Aguilar S, Zenteno E, Pina M del S, Hernández P (2012) Expression of antigen tf and galectin-3 in fibroadenoma. *BMC Res Notes* 24; 5: 694. doi: 10.1186/1756-0500-5-694.  
ISSN: 1756-0500
33. Gallegos-Velasco B, Pérez-Campos E, Aguilar-Ruiz S, Pérez-Campos L, Solórzano-Mata C, Pérez-Cervera Y, Zenteno E, Hernández-Cruz P (2015) Antigen TF and Galectin-3 expression in breast carcinoma. *Journal of Biology and Nature* 2: 37-49.
34. Gallegos B, Cuevas B, Pérez Campos E, Coutiño R, Pérez Campos L, Hernández Cruz P (2013) El papel de la galectina tres en el desarrollo del cáncer de mama. *Revista de Educación Bioquímica* 32(1): 3-12.