

# EL PAPEL DE LAS GALNAc-TRANSFERASAS EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER DE MAMA\*

**Luis Miguel García Cruz, Jesús Hernández Juárez, Berenice Fernández Rojas, Pedro Antonio Hernández Cruz, Eduardo Pérez Campos Mayoral y Itandehui Belem Gallegos Velasco\***

Laboratorio de Glicobiología del Cáncer. Centro de Investigación, Facultad de Medicina UNAM-UABJO. Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México

\*Autor de correspondencia correo E: ITANBEL@hotmail.com

## 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), Para la síntesis de este antígeno las células emplean enzimas denominadas glicosiltransferasas, especialmente las GalNac transferasas que adicionan el monosacárido GalNac a un residuo de serina o treonina. En esta revisión nos enfocaremos en el papel de las GalNac transferasas, en el desarrollo del cáncer de mama.

## ABSTRACT

Breast cancer is the second cause of death of women in the world and when it is diagnosed opportunely can be cured. Recently it has been observed that changes in the oligosaccharides structures of membrane proteins are related to the transformation processes and cellular proliferation, in addition, the presence of receptor for these carbohydrates, can potentialise the metastatic capacity of the tumor. In this revision a general overview of the glycosylated markers and their receptors, especially galectin-3 that, has been associated to breast cancer.

## INTRODUCCIÓN

En la naturaleza existe una gran complejidad de estructuras oligosacáridicas, las cuales son sintetizadas mediante la participación de diferentes enzimas, como las glicosiltransferasas (GTs), glicosidasas, fosforilasas y polisacárido liasas. Dentro de las modificaciones postraduccionales más importantes y complejas, la glicosilación ocupa un lugar muy importante, dicha modificación es un proceso bioquímico en el que se adiciona un glúcido a otra molécula, dicha molécula se denomina aceptora, la cual puede ser de diferente naturaleza, donde las más comunes son las proteínas y lípidos. La glicosilación de proteínas es un proceso esencial en todos los organismos eucariotas, donde una

gran diversidad entre los tipos de glicosilación de proteínas existe en animales, plantas y microorganismos, siendo muy frecuente en proteínas extracelulares de membrana plasmática y secretadas (1). Los azúcares con enlaces del tipo N y O, conforman las dos principales formas de glicosilación observadas en células secretadas y en superficie celular (Fig.1). Los azúcares con unión del tipo N contribuyen al plegamiento, secreción y estabilidad de las proteínas. La respuesta al estrés del retículo endoplásmico y la apoptosis celular se activan cuando la N-glicosilación está alterada. Las proteínas O-glicosiladas también se encuentran en la superficie celular, el suero y en matriz extracelular (MEC). Las O-glicoproteínas alteradas de superficie celular, a menudo están implicados

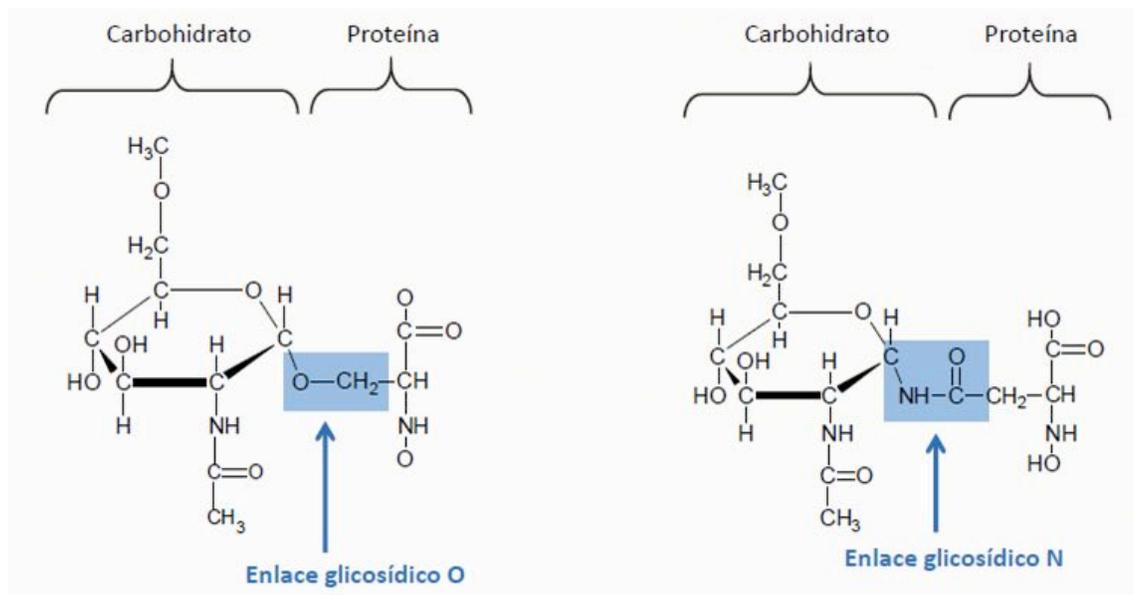
## PALABRAS

### CLAVE:

Glicosilación, Glicosil transferasas, GalNac transferasas, cáncer de mama.

### KEY WORDS:

Glycosylation, glycosyltransferases, GalNac transferases, breast cancer.



**Figura 1.** N y O glicanos A: Enlace tipo N. B: Residuo de GalNAc, unido a residuos de serina o treonina, como precursor de los O-glicanos.

en proliferación descontrolada, invasión y metástasis, y de manera similar, las proteínas de MEC O-glicosiladas a menudo participan en el desarrollo de una variedad de patologías, como por ejemplo: deficiencias en la adhesión celular, metástasis y desarrollo de cáncer (2). La localización intracelular de las N-acetilgalactosaminiltransferasas puede alterarse en las células cancerosas mediante la redistribución al retículo endoplásmico, en lugar de estar restringido al Golgi.

La O-glicosilación de tipo mucínico, consiste en glicanos unidos vía N-acetilgalactosamina (GalNAc) ligada al grupo hidroxilo de residuos serina (S) y treonina (T), y es una de las formas más abundantes de glicosilación de proteínas en animales. En la mayoría de las proteínas la glicosilación está controlada por uno o dos genes que codifican las enzimas responsables del inicio de la glicosilación, es decir, el paso donde el primer glicano se adiciona al residuo aminoacídico en la proteína. La O-glicosilación de tipo mucínico es un proceso controlado por una gran familia de hasta 20 genes homólogos que codifican UDP-GalNAc: polipéptido GalNAc-transferasa (GalNAc-Ts). Es por ello que la O-glicosilación de tipo mucínico tiene el mayor potencial para la regulación diferencial en células y tejidos, al poder generar una gran variedad de estructuras (3).

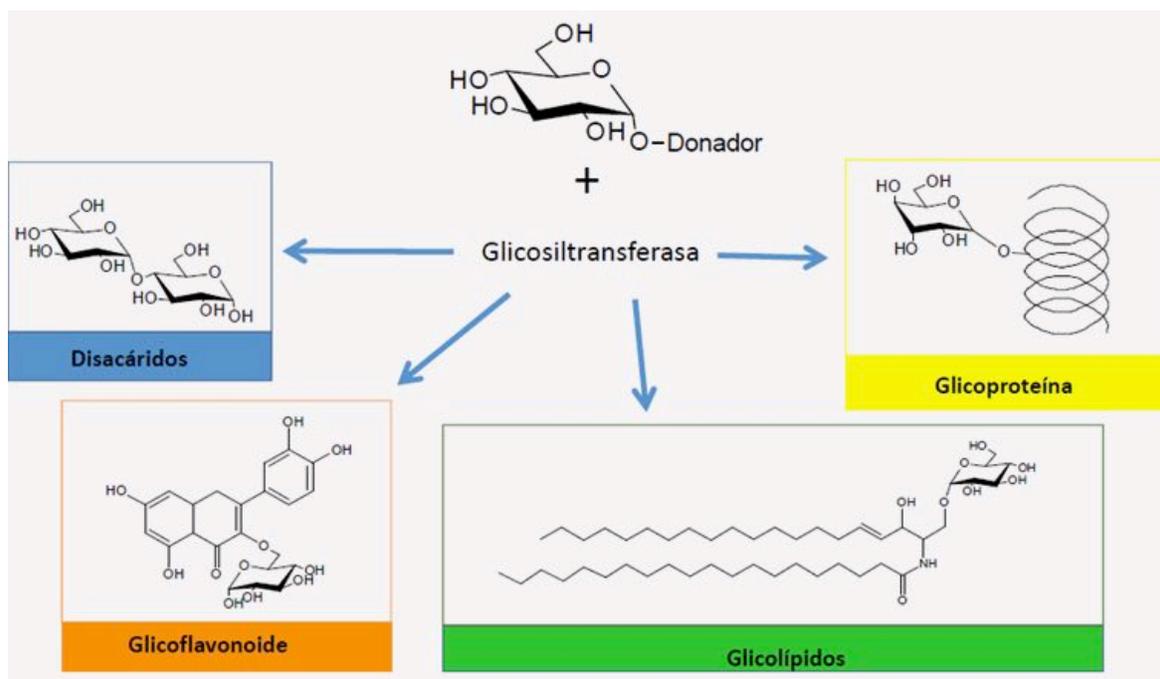
Las glicosiltransferasas son las enzimas responsables de la formación del enlace glicosídicos (4). Son enzimas ubicuas, responsables de toda la diversidad y complejidad de oligosacáridos y glicoconjugados encontrados en el mundo vivo, por lo que sus funciones pueden considerarse fundamentales para todos los organismos. Esta diversidad química requiere que las enzimas que

catalizan su síntesis, degradación y modificación sean muy específicos.

Las glicosiltransferasas catalizan la transferencia de azúcares provenientes de moléculas donantes activadas a moléculasceptoras específicas, para formar un O-, N-, S-, o C- glicósido, el cual puede ser parte de un monosacárido, oligosacárido o polisacárido. Azúcares nucleotídicos, azúcares fosfato, lípidos y azúcares fosfato pueden actuar como moléculas donantes activadas, mientras los sustratos aceptores involucran carbohidratos, proteínas, lípidos, DNA, además de numerosas moléculas pequeñas, por ejemplo; antibióticos, flavonoides, esteroides (Fig. 2). Los azúcares transferidos están generalmente en forma de nucleósidos activados. A las GTs y otras enzimas dependientes de nucleótidos de azúcar, se les suele llamar enzimas de tipo Leloir, en honor al premio Nobel en Química (1970), Luis F. Leloir quien descubrió la primera de estas moléculas. Las GTs se vinculan con la biosíntesis de azúcares de superficie que envuelven a la célula, estos azúcares sirven de sitios específicos de unión con otros receptores celulares, bacterias, virus, parásitos, toxinas y hormonas, además de definir los tipos sanguíneos (5-7). Estos azúcares también participan en las interacciones celulares durante la fertilización, desarrollo, diferenciación, transformación oncogénica, inflamación, defensa inmunológica así como muchas enfermedades (8-10).

La formación del enlace glicosídico entre dador y aceptor puede ocurrir con retención o inversión de la configuración del carbono anomérico del dador (Fig. 3).

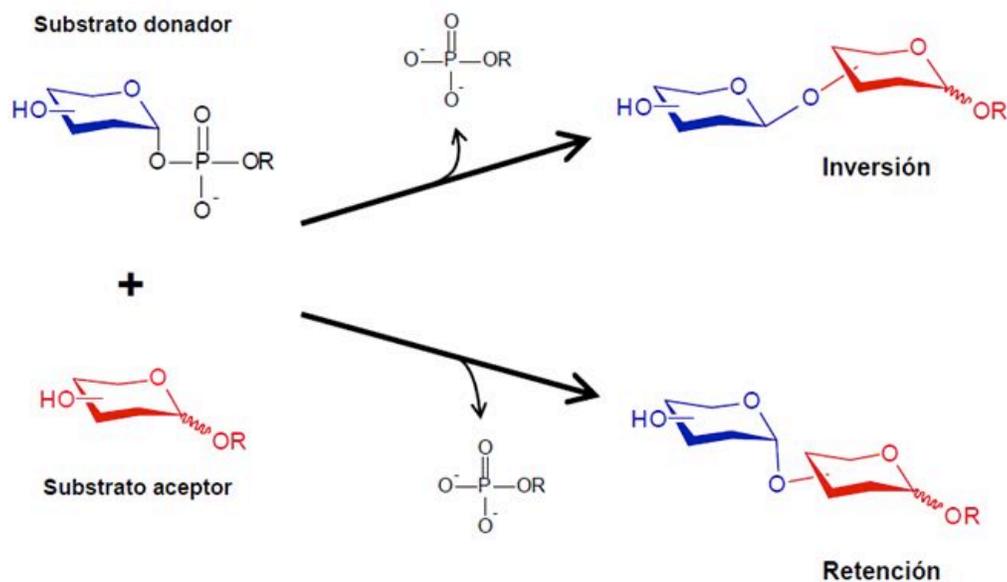
El mecanismo de inversión es sencillo, ya que requiere un solo ataque nucleófilo del átomo receptor para invertir la estereoquímica.



**Figura 2.** Diferentes grupos aceptores de azúcar, a) proteínas, b) lípidos y c) otros monosacáridos.

El mecanismo de retención ha sido un tema de debate, pero existe una fuerte evidencia contra un mecanismo de desplazamiento doble que causaría dos inversiones sobre el carbono anomérico para una retención neta de estereoquímica o un mecanismo disociativo, una variante prevalente conocida como sustitución nucleofílica tipo 1(SN1). Se ha

propuesto un mecanismo "asociativo ortogonal" que, similar a las enzimas inversoras, requiere solo un único ataque nucleofílico desde un aceptor desde un ángulo no lineal como se observa en muchas estructuras cristalinas para lograr la retención de anómeros.



**Figura 3. Mecanismos de transferencia del azúcar por las glicosiltransferasas.** El azúcar se transfiere al oxígeno nucleofílico de un hidroxilo sustituyente en el aceptor, formando un enlace O-glicosídico, también puede hacerlo a un nitrógeno nucleofílico (enlace N-glicosídico). Un ejemplo del mecanismo de inversión sería:  $\alpha \rightarrow \beta$  (A) un ejemplo del mecanismo de retención sería:  $\alpha \rightarrow \alpha$  (A)

## CLASIFICACION DE LAS GLICOSILTRANSFERASAS

La familia de enzimas GTs es muy antigua, son encontradas en todos los tres dominios de la vida y se pueden clasificar considerando tres criterios: identidad de secuencia, mecanismo de acción y tipo de plegamiento, primariamente se clasifican según el azúcar que transfieren, y la estereoquímica del producto catalizado. Así, se denominan "de retención" las enzimas que mantienen la configuración del carbono anomérico del dador y "de inversión" las que lo invierten. Las GTs tienen como característica que presentan muy baja identidad de secuencia. Sin embargo, basándose en análisis de secuencias, que incluyen gapped BLAST, HMMER y modelos ocultos de Markov, se creó la base de datos CAZy (Carbohydrate-Active Enzymes, <http://www.cazy.org/>) (11-13). Esta base de datos agrupa a las GTs en familias Aquellas GTs que no pudieron ser caracterizadas ni poseen suficiente homología como para pertenecer a alguna familia existente fueron agrupadas bajo el nombre de GT0. Esta base de datos es actualizada constantemente, debido a la caracterización de nuevas proteínas que generan nuevos tipos de familias. A pesar de la baja identidad de secuencia, la mayoría de las GTs, poseen uno de los dos plegamientos principales de GTs: Glicosil transferasas tipo A (GT-A) y las glicosiltransferasas tipo B (GT-B) (14,15). Las enzimas agrupadas dentro de una misma familia CAZy, presentan una gran similitud estructural, el plegamiento GT-A como el GT-B presentan miembros que catalizan reacciones de retención y de inversión. En recientes fechas se agregó una tercera superfamilia de glicosiltransferasas denominada GT-C (16,17), que utilizan un lípido-fosfato-azúcar como sustrato dador.

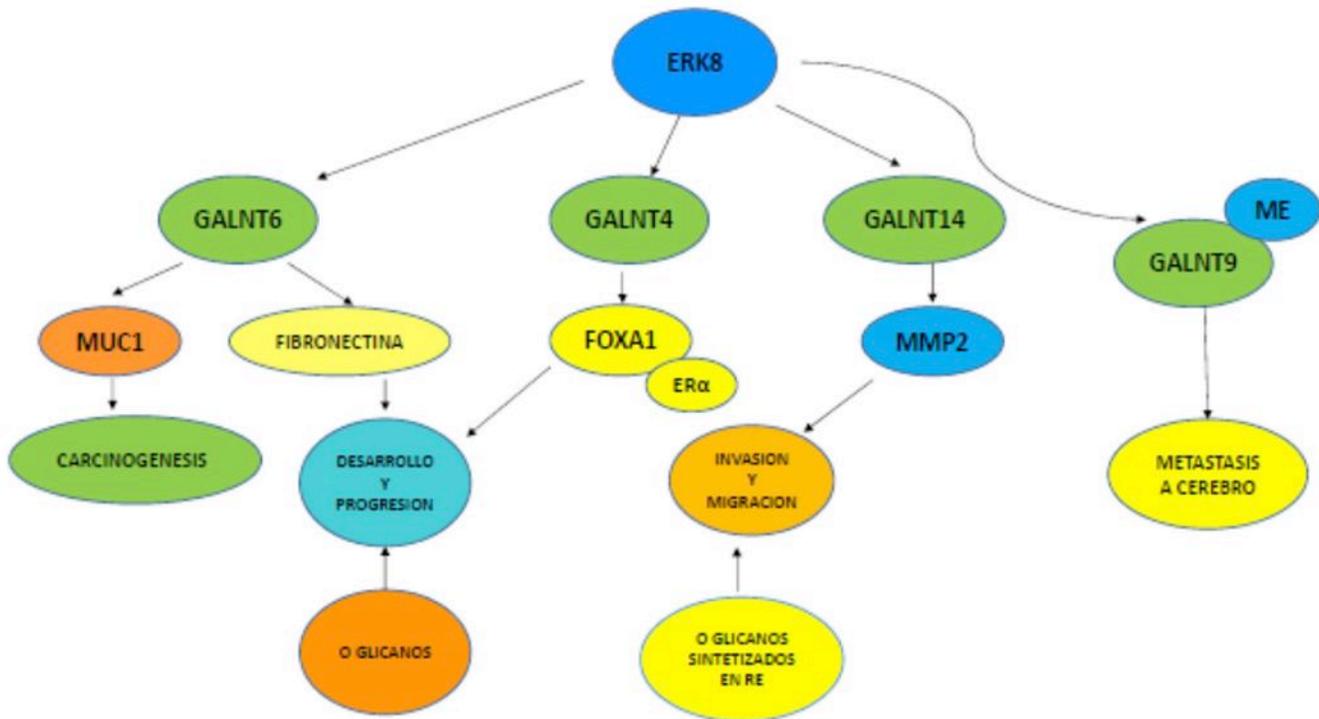
La superfamilia estructural GT-A presenta un dominio con plegamiento tipo Rossmann ( $\alpha/\beta/\alpha$ ), estructuralmente el dominio Rossmann es  $\beta/\alpha/\beta$ , los miembros de esta superfamilia necesitan la presencia de cationes divalentes para su actividad. Las estructuras resueltas presentan metales coordinados, esta coordinación se da por la presencia del motivo DXD (Asp-X-Asp), conservado en esta superfamilia. El proceso de coordinación del metal produce cambios conformacionales en el bucle flexible número 3 de cada GT estos cambios conformacionales dan lugar a la formación del sitio de unión del sustrato aceptor (18) El plegamiento GTA se describió por primera vez en la GT de *Bacillus subtilis*, de la cual se resolvió la estructura tridimensional, la cual está constituida por una lámina  $\beta$  rodeada por hélices  $\alpha$  en los costados, la arquitectura global de del plegamiento (GT-A) es muy parecido a la de dos

dominios tipo Rossmann adyacentes. Dos dominios  $\alpha/\beta/\alpha$  fuertemente asociados, con una hoja  $\beta$  central y continua, por esa razón, a veces se describe al plegamiento GTA, como un plegamiento con un único dominio (19).

La superfamilia con plegamiento GTB presenta dos dominios tipo Rossmann, sin embargo, están menos relacionados y se asocian a través del centro activo. Existen al menos dos tipos más de plegamiento para las GTs; uno es el de las proteínas de la superfamilia GTC, que son proteínas integrales de membrana y presentan un motivo DXD modificado. La mayoría utiliza fosfolípidos azucarados como donadores (20). A esta superfamilia pertenecen las oligosacariltransferasas (OST), proteínas que realizan la transferencia del azúcar, mediante enlace N-glicosídico, a la Asn de otras proteínas con el motivo Asn-X-Ser/Thr. plegamiento GTD se ha propuesto para una proteína relacionada con la glicosilación de adhesinas en *Streptococcus parasanguinis* que estructuralmente es diferentes a todos los anteriores y cuya función es todavía desconocida (21).

## GaINAc TRANSFERASAS Y CANCER

Las enzimas GalNAc-Ts, representan la más grande familia que se encargan de adicionar un residuo de GalNac al hidroxilo de los aminoácidos serina o treonina, y está altamente conservada a lo largo de la evolución animal, aunque ausente en bacterias, levadura y plantas. Los diferentes genes de GalNAc-transferasas (GALNT) parecen conservarse en la evolución, tanto estructural como funcionalmente (Fig. 4). Las GalNAc-Ts están ampliamente distribuidas en múltiples tejidos humanos. La diferencia en la distribución por tejidos y la especificidad del sustrato hacia los péptidos se ha relacionado con las diversas funciones de estas variantes de GalNAc-Ts. En muchos aspectos durante el desarrollo de múltiples enfermedades, alteraciones genéticas y epigenéticas llegan a afectar a los genes que codifican GalNAc-Ts y pueden causar cambios patológicos. La familia de GalNAc-Ts está estrechamente relacionada con la invasión, metástasis y proliferación de muchas células carcinomatosas. Así mismo la O-glicosilación se altera ya sea por una síntesis incompleta de los O-glicanos unidos a las proteínas, lo que ocasiona que antígenos ocultos queden expuestos o por una síntesis de nuevos O glicanos, en procesos de transformación maligna, en donde el desarrollo tumoral suele estar asociado a alteraciones en los carbohidratos de la superficie celular. Los cambios en el perfil de glicosilación en las células se presentan en el proceso de transformación maligna, e influyen en el crecimiento



**Figura 4. GalNAc transferasas, su función en el cáncer de mama.** ERK8: Cinasa regulada por señal extracelular. GALNT6: GalNAc transferasas 6. GALNT4: GalNAc transferasas 4. GALNT14: GalNAc transferasas 14. GALNT9: GalNAc transferasas 9. MUC1: Mucina 1. FOXA1: Factor nuclear de hepatocito 3-alfa. MMP-2: Metaloproteinasas de matriz tipo 2. ME: Metilación. RE: Retículo endoplasmático.

celular, así como la diferenciación, adhesión e inmunogenicidad de las células cancerosas. Se producen antígenos de carbohidratos asociados a tumores debido a la desregulación de las glicosiltransferasas, lo cual resulta en cambios en la actividad y especificidad enzimática para sustratos específicos (22). Las GalNAc-Ts sintetizan primero el antígeno Tn, cuya expresión se da solamente con la falta de la correspondiente extensión de las cadenas de O-glicanos, la cual puede depender de las reacciones catalizadas por las subsecuentes glicosiltransferasas. La O-glicosilación y por tanto la biosíntesis del antígeno Tn es un proceso complejo que está regulado por una serie de factores: la disponibilidad de GalNAc-Ts, ya que algunas de ellas muestran selectividad por determinado sitio y son expresadas de una manera órgano-específica; las secuencias de ciertos aminoácidos y el estado de glicosilación alrededor del potencial sitio de glicosilación que puede tanto promover como prevenir la unión de las transferasas; las modificaciones postraduccionales del péptido sustrato incluyendo la sustitución inicial del GalNAc y la glicosilación en sitios preferidos, que pueden influenciar la calidad de los sustratos próximos a los residuos de serina y treonina; y las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas entrando al aparato de Golgi, que

pueden provocar que los sitios blancos sean inaccesibles (23). Las GalNAc-Ts se caracterizan por poseer una cola N-terminal citosólica, un dominio transmembrana de tipo II, una región variable, un dominio catalítico, un dominio de reconocimiento Gal/GalNAC y un dominio tipo lectina. Este dominio tipo lectina se encuentra en la cola carboxilo terminal y se utiliza para la unión de los residuos de N-acetilgalactosamina que ya han sido agregados a la glicoproteína. La amplia cantidad de GalNAc-Ts es exclusiva de la O-glicosilación, así mismo la múltiple cantidad de isoformas conservadas en la evolución de los metazoos sugiere la necesidad de isoformas específicas en células y tejidos. Las GalNAc-Ts generan antígenos. El inusualmente gran número de GalNAc-Ts es exclusivo de O-glicosilación y la multiplicidad de isoformas conservadas en la evolución de los metazoos sugiere la necesidad de isoformas específicas de células o tejidos.

Los genes de las GalNAc-Ts tienen un número variable de exones codificantes y una organización cromosómica dispersa. Análisis de los límites intrón/exón sugieren que la familia de las GalNAc-Ts surgieron por duplicación de genes con una previa divergencia (24). En la Tabla 1, se muestran, las GalNAc transferasas y sus distribución en diferentes tejidos.

TABLA 1  
GALNACTRANSFERASA Y SU DISTRIBUCION EN TEJIDOS

ENZIMA	GEN	TEJIDOS	SUSTRATO
GALNT1	18q12.1	Cerebro, Huesos, Tejido adiposo, Hígado, Pulmones, Riñones, Páncreas, Aparato Digestivo y Aparato reproductor masculino, Femenino y glándulas	Proteína sin glicosilar
GALNT2	1q41-q42	Cerebro, Huesos, Tejido adiposo, Hígado, Pulmones, Riñones, Páncreas, Aparato Digestivo y Aparato reproductor masculino, Femenino y glándulas	Proteína sin glicosilar
GALNT3	2q24-q31	Cerebro, Huesos, Tejido adiposo, Hígado, Pulmones, Riñones, Páncreas, Aparato Digestivo y Aparato reproductor masculino, Femenino y glándulas	Proteína glicosilada con GalNAc
GALNT4	12q21.33	Aparato Digestivo, Aparato Reproductor femenino y glándulas	Proteína glicosilada con GalNAc
GALNT5	2q24.1	Aparato Digestivo y pulmones	Proteína glicosilada con GalNAc
GALNT6	12q13	Aparato Digestivo, Aparato Reproductor femenino y masculino	Proteína glicosilada con GalNAc
GALNT7	4q34.1	Cerebro, Huesos, Tejido adiposo, Hígado, Pulmones, Riñones, Páncreas, Aparato Digestivo, Aparato reproductor masculino, Femenino y glándulas	Proteína glicosilada con GalNAc
GALNT8	12p13.3	Cerebro, Huesos, Hígado, Pulmones, Riñones, Páncreas, Aparato Digestivo y Aparato reproductor masculino, Femenino y glándulas	Proteína glicosilada con GalNAc
GALNT9	12q24.33	Cerebro	No se conoce
GALNT10	5q33.2	Cerebro, Huesos, Tejido adiposo, Hígado, Pulmones, Riñones, Páncreas, Aparato Digestivo y Aparato reproductor masculino, Femenino y glándulas	Proteína glicosilada con GalNAc
GALNT11	7q36.1	Cerebro, Huesos, Tejido adiposo, Hígado, Pulmones, Riñones, Páncreas, Aparato Digestivo y Aparato reproductor masculino, Femenino y glándulas	Proteína glicosilada con GalNAc
GALNT12	9q22.33	Cerebro, Huesos, Tejido adiposo, Hígado, Pulmones, Riñones, Páncreas, Aparato Digestivo y Aparato reproductor masculino Femenino y glándulas	Proteína glicosilada con GalNAc
GALNT13	2q24.1	Cerebro, Pulmones, Aparato digestivo	No se conoce
GALNT14	2q23.1	Glándulas, Cerebro y riñones	No se conoce
GALNT15	3p25.1	Cerebro, tejido adiposo, Aparato reproductor femenino	No se conoce
GALNT16	14q24.1	Cerebro, Huesos, Tejido adiposo, Hígado, Pulmones, Riñones, Páncreas, Aparato Digestivo y Aparato reproductor masculino, Femenino y glándulas	No se conoce
GALNT17	4q34.1	Cerebro, aparato reproductor Masculino y Aparato reproductor Femenino	No se conoce
GALNT18	11p15.3	Cerebro, Huesos, Tejido adiposo, Hígado, Pulmones, Riñones, Páncreas, Aparato Digestivo y Aparato reproductor masculino, Femenino y glándulas	No se conoce
GALNT19	7q11.23	No se conoce	No se conoce
GALNT20	7q36.1	No se conoce	No se conoce

Cada enzima tiene una distribución discreta en los tejidos adultos al igual que una regulación espacial y temporal durante el desarrollo. Algunas de estas isoformas se encuentran en un amplio rango de tejidos y actúan sobre un gran repertorio de sustratos en el caso de las enzimas GalNAc transferasas 1 y 2 (GalNAc -T1 y -T2), el sustrato es una cadena polipeptídica sin ningún residuo de carbohidrato unido a ella, mientras otras están más restringidas tanto en expresión como en la preferencia por el sustrato (GalNAc -T5 -T7 -T10 -T11 -T12), estas enzimas requieren la presencia de uno o más residuos de GalNAc unidos a la cadena polipeptídica (25). Las enzimas GalNAc-T1 y -T2 se expresan baja o moderadamente en todos los órganos humanos examinados, incluyendo corazón, cerebro, placenta, pulmón, hígado, músculo esquelético, riñón y páncreas. La similitud de estas 2 enzimas es de un 44% diferenciándose en la secuencia amino terminal, pero teniendo una importante similitud en el área central de los dominios catalíticos se ha detectado en una variedad de tejidos humanos normales, pero en niveles diferentes, pero la expresión parece estar más restringida que para T1 y T2 ya que se expresa más en intestino delgado y estómago. La expresión de GalNAc-T3 se observa principalmente en epitelios glandulares como páncreas, testículos, riñón, próstata, ovario, bazo, intestino.

La sobre expresión de GALNT1 en el carcinoma hepatocelular, se ha asociado a la capacidad de las células tumorales para migrar a otros tejidos, por un aumento en la O-glicosilación del factor de crecimiento epidérmico, igualmente una disminución en la expresión de esta enzima disminuye el poder invasivo de las células tumorales (25).

La sobreexpresión de GALNT2 se relaciona con una alterada expresión del antígeno Tn en células de neuroblastoma, lo que favorece su proliferación, debido a una pérdida en la dimerización del receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1R) (26). La sobre expresión de GALNT3 en cáncer gástrico, correlaciona con su grado de diferenciación (26).

La GALNT4 es una enzima que está relacionada con el cáncer de mama, debido a que participan en la vía de señalización de los estrógenos (25). La expresión de la enzima GALNT5 correlaciona con la diferenciación del cáncer gástrico, encontrándose muy expresada en carcinoma gástrico bien diferenciado, mientras que en el grado moderado y leve su expresión es muy baja (26). GALNT6, se asocia con el cáncer de mama, mientras que la enzima GALNT7 se relaciona con el cáncer de laringe, carcinoma hepatocelular y carcinoma cervicouterino (26). La participación de GALNT8 y

TABLA 2  
GALNAC TRANSFERASAS ASOCIADAS AL  
CÁNCER DE MAMA

ENZIMA	TIPO DE CÁNCER DE MAMA
GALNT1	carcinoma <i>in situ</i> y carcinoma ductal infiltrante
GALNT2	carcinoma <i>in situ</i> y carcinoma ductal infiltrante
GALNT4	fibroadenoma, carcinoma <i>in situ</i> y carcinoma ductal infiltrante
GALNT6	fibroadenoma, carcinoma <i>in situ</i> y carcinoma ductal infiltrante
GALNT9	carcinoma <i>in situ</i> y carcinoma ductal infiltrante
GALNT14	fibroadenoma, carcinoma <i>in situ</i> y carcinoma ductal infiltrante

GALNT9 en el desarrollo del algún tipo de cáncer no es muy clara, mientras que GALNT10 se ha asociado al desarrollo de carcinoma hepatocelular donde exista la presencia del virus de hepatitis B, GALNT11 se relaciona con la leucemia crónica linfocítica, GALNT12 se encuentra asociado al cáncer colon rectal heredado, la GALNT13, está implicada en el desarrollo de neuroblastoma y la GALNT14 implicada en el desarrollo de cáncer ovario, páncreas y pulmón (25).

### EL PAPEL DE LAS GalNAc-TRANSFERASAS EN CÁNCER DE MAMA

El carcinoma ductal infiltrante es el tipo de cáncer de la glándula mamaria más frecuente en las mujeres y el que ocasiona la mayoría de las muertes, la mayoría de las GalNAc transferasas se han reportado en este tipo de carcinoma, alterando la glicosilación de las mucinas. En la Tabla 2 se muestran las GalNAc transferasas que se han asociado al cáncer de mama. Las mucinas glicoproteínas que se encuentran de manera soluble o unida a membrana. Se encuentran ampliamente distribuidas en los epitelios, presentan una gran cantidad de O-glicanos que representan más del 50% del peso de la proteína, con regiones repetidas y de tamaño variable, con aminoácidos Ser/Thr/Pro (VNTR, por sus siglas en inglés). Alteraciones en la síntesis de los O-glicanos característicos de estas proteínas, influye en el crecimiento y la capacidad de metastatizar hacia otros órganos, así por ejemplo: La GNT1, es responsable de la formación del antígeno Tn (GalNAc-O-Ser/Thr), cuando esta glicosiltransferasa es inhibida usando

RNAi, provoca una disminución en la terminación de ácido sálico en posición  $\alpha 2,3$  del O-glicano, lo cual se ha asociado con la auto proteólisis de MMP-14, disminuyendo la capacidad invasivas de las células tumorales (26)

Mensajeros de RNA de GALNT6, pueden ser utilizados como marcadores específicos de diagnóstico para la diseminación del cáncer de mama (26). La O-glicosilación de la fibronectina se debe principalmente a la acción de la GALNT6, estudios en células epiteliales, a las cuales se la había sobre expresado GALNT6, se observó, que eliminando la expresión de fibronectina, se abatía la capacidad de las células de proliferar (27).

La GALNT4, regula la red de respuesta a estrógenos a través de FOXA1, un factor de transcripción cuya función es la de promover, la expresión de genes de respuesta a estrógenos, actúa como cofactor del receptor de estrógenos alfa, al parecer la GALNT4, está implicada en la glicosilación de FOXA1, como lo ha demostrado la eliminación de esta enzima en células epiteliales mamarias sensibles a estrógenos (27). Recientemente se ha reportado que el uso del micro RNA-365 (miR-365), tiene como blanco la GALNT4, así que la disminución de miR-365 favorece la carcinogénesis vía la activación de GALNT4 (28)

La metilación de genes que codifican para las GALNTs, puede ser de importancia para el desarrollo del cáncer de mama, así por ejemplo: el gen de la GALNT9 se encuentra metiliado en el 55% de las veces, de esta manera la metilación promueve el silenciamiento de este gen, en la mayoría de los tumores primarios que migran hacia cerebro, se ha observado que el gen de la GALNT9 no está metiliado, lo que provoca que la enzima se encuentre

funcional en este tipo de tumores, favoreciendo la glicosilación de proteínas que promueven la migración de la glándula mamaria hacia el cerebro (27).

GALNT14 se expresa heterogéneamente en fibroadenoma, carcinoma *in situ*, carcinoma lobulillar y principalmente en el carcinoma ductal infiltrante, juega un papel importante en la migración e invasión de las células tumorales, debido a que regula la actividad de la metaloproteinasas de matriz tipo 2 y la expresión de N-caderinas, vimentina y factor de crecimiento endotelial (27).

## CONCLUSIONES

La O-glicosilación es una de las modificaciones más abundante en las proteínas. El inicio de esta modificación es catalizado por al menos 20 GalNAc-transferasas. En los últimos años, el papel que juegan las enzimas que inician la O-glicosilación de las proteínas se ha ido documentando. GALNT6 es la enzima más estudiada y contribuye al desarrollo y progresión del cancer de mama. GALNT4 y GALNT14 actúan como reguladoras para el desarrollo del cáncer de mama, invasión y migración, uno de los reguladores negativos reportados es. ERK8. La metilación también podría actuar como un mecanismo de regulación de las GALNTs y podría contribuir a la metástasis del cáncer de mama. Sin embargo, el papel de otros miembros de la familia de GALNTs en el desarrollo del cáncer de mama, no ha sido reportado, debido a la gran diversidad y especificidad de la O-glicosilación. Las oncoproteínas que sufren O-glicosilación podrían ser utilizadas como blancos terapéuticos para el tratamiento del cáncer de mama. 

## REFERENCIAS

1. Zhang H, Zhu F, Yang T, Ding L, Zhou M, Li J, Haslam SM, Dell A, Erlandsen H y Wu H (2014). The highly conserved domain of unknown function 1792 has a distinct glycosyltransferase fold. *Nat. Commun.* 5: 4339
2. Varki A y Kornfeld S (2017). *Essentials of Glycobiology*, 3rd edition (Tercera ed.). Cold Spring Harbor (NY), E.U.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
3. Bennett E, Mandel U, Clausen H, Gerken T, Fritz T y Tabak, L. (2012). Control of mucin-type O-glycosylation: A classification of the polypeptide GalNAc-transferase gene family. *Glycobiology.* 22: 736–756.
4. Lairson L, Henrissat B, Davies G, y Withers, S. (2008). Glycosyltransferases: Structures, Functions, and Mechanism. *Annual Review of Biochemistry* 77: 521-55.
5. DeAngelisE, WatkinsA, SchäferM, Brümmendorf T y Kenwick S (2002). Diseaseassociated mutations in L1 CAM interfere with ligand interactions and cell-surface expression. *Hum. Mol. Genet.* 11: 1–12
6. Markine-Goriaynoff, N (2004). Glycosyltransferases encoded by viruses. *J. Gen. Virol.* 85: 2741–2754

7. Yamamoto F, Clausen H, White T, Marken J, y Hakomori, S (1990). Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature* 345: 229–233.
8. Talbot P (2002). Cell Adhesion and Fertilization: Steps in Oocyte Transport, Sperm-ZonaPellucida Interactions, and Sperm-Egg Fusion. *Biol. Reprod.* 68: 1–9
9. Hakomori S (2002).. Glycosylation defining cancer malignancy: new wine in an old bottle. *Proc.Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99: 10231–10233
10. Becker DJ y Lowe JB (2003). Fucose: biosynthesis and biological function in mammals. *Glycobiology* 13: 41R–53R
11. Rudd PM. (2001). Glycosylation and the Immune System. *Science.* 291: 2370–2376
12. Cantarel B, Coutinho P, Rancurel C, Bernard T, Lombard V y Henrissat B (2009). The Carbohydrate-Active EnZymes database (CAZy): an expert resource for Glycogenomics. *Nucleic Acids Res* 37: 233-238.
13. Campbell JA, Davies GJ, Bulone V y Henrissat B (1997). A classification of nucleotide-diphospho-sugar glycosyltransferases based on amino acid sequence similarities. *Biochem. J* 326: 929-939.
14. Coutinho PM, Deleury E, Davies GJ, y Henrissat B (2003). An evolving hierarchical family classification for glycosyltransferases. *J Mol Biol* 328: 307-17.
15. Breton C, Fournel-Gigleux S, G y Palcic MM (2012). Recent structures, evolution and mechanisms of glycosyltransferases. *Curr Opin Struct Biol* 22: 540-549.
16. Breton C, Snajdrova L, Jeanneau C, Koca J, e Imberty A (2006) Structures and mechanisms of glycosyltransferases. *Glycobiology* 16: p. 29R-37R.
17. Henrissat B, Sulzenbacher G, y Bourne Y (2008).Glycosyltransferases, glycoside hydrolases: surprise, surprise! *Curr Opin Struct Biol* 18: 527-5233.
18. Lizak C, Gerber S, Numao S, Aebi M y Locher KP (2011). X-ray structure of a bacterial oligosaccharyltransferase. *Nature.* 474: 350-355.
19. Qasba PK, Ramakrishnan B, y Boeggeman E (2005) Substrate-induced conformational changes in glycosyltransferases. *Trends Biochem Sci* 30: 53-62.
20. Charnock SJ y Davies GJ (1999) Structure of the nucleotide-diphospho-sugar transferase, SpsA from *Bacillus subtilis*, in native and nucleotide-complexed forms. *Biochemistry* 38: 6380–6385.
21. Liu J y Mushegian A (2003). Three monophyletic superfamilies account for the majority of the known glycosyltransferases. *Protein Sci.* 12: 1418–1431.
22. Wu C, Guo X, Wang W, Wang Y, Shan Y, Zhang B y Zhu, M. (2010). RNes-eAarcch eartticylelgalactosaminyltransferase-14 as a potential biomarker for breast cancer by immunohistochemistry. *BMC* 10: 1-8.
23. Freire T, Berois N, Sónora C, Varangot M, Barrios E, Osinaga E (2006) UDP-N-acetyl-D -galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 6 (ppGalNAc-T6) mRNA as a potential new marker for detection of bone marrow-disseminated breast cancer cells. *International Journal of Cancer* 119:1383-1388.
24. Hang HC, Bertozzi CR (2005) The chemistry and biology of mucin-type O-linked glycosylation. *Architecture* 13:5021-5034.
25. Pratt MR, Hang HC, Hagen KGT, Rarick J, Gerken TA, Tabak LA, Bertozzi CR (2004) Deconvoluting the Functions of Polypeptide N-alpha-Acetylgalactosaminyltransferase Family Members by Glycopeptide Substrate Profiling. *Chemistry & Biology* 11:1009-1016
26. Qiu H, Xu X, Liu M, Wang Z, Yuan Y, Liu C, Xu, L y Wu, S. (2017). RNA interference-mediated silencing of ppGalNAc-T1 and ppGalNAc-T2 inhibits invasion and increases chemosensitivity potentially by reducing terminal  $\alpha$ 2,3 sialylation and MMP14 expression in triple-negative breast cancer cells. *Molecular Medicine Reports* 15: 3724-3734. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6449>
27. Yang R, Zhang H, Ma Y, Gong S, Niu J, Ma J, Zhong A (2015) The role of ppGalNAc-T family in breast cancer development and progression. *Indian Journal of Cancer* 52: 144-147.
28. Zhang J, Zhang Z, Wang Q, Xing XJ, Zhao Y. (2016). Overexpression of microRNA-365 inhibits breast cancer cell growth and chemoresistance through GALNT4. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 20:4710-4718.