

## DERLEME

## KANSERDE GLİKOKONJUGATLAR

### GLYCOCONJUGATES IN CANCER

<sup>1</sup>Martin Orlinov Kanev, <sup>2</sup>Elvan Bakar

## ÖZET

Diyetimizin temelini oluşturan karbohidratların aynı zamanda önemli görevlerinin de olduğu birçok araştırma ile belirlenmiştir. Karbohidrat grupları özellikle hayvansal organizmalarda bağ dokuda koruyucu ve yapısal bileşenler olarak bulunurlar ve bunun yanında bitki ile bakteri hücre duvarlarında yapısal eleman olarak görev alırlar. Lipitlere ve proteinlere kovalent bağlanarak hücre yüzeyinde değişik özellikler gösteren glikokonjugatları meydana getirirler. Bu oluşumlar hücreler arası tanınmada, hücrelerin kendi aralarında ve çevreleriyle olan etkileşimlerinde, hücre gelişim ve büyümede, hücre adezyonunda ve hücre rejenerasyonda olduğu gibi birçok önemli olayda rol oynarlar. Bunların yanında memeli hücrelerindeki proteinlerin yüzde ellisinin glikozilasyon geçirmiş olması ve bu sayede hücrede bulunan proteinlerin farklı bazı görevler üstlenmeleri de karbohidratların organizma için olan önemini açıklamaktadır. Glikokonjugatların yapısındaki az sayıdaki monomerik birimlerinin sıralanma özellikleri, modifikasyonları ve glikozilasyon hızları ile mikroçesitlilik oluşturmaları. Glikobiyojoloji, yaşamsal önemi olan karbohidrat gruplarını, işleyişlerini, üretimlerini ve organizmadaki görevlerini araştıran bilim dalıdır. Glikobiyojoloji çalışmaları; glikokonjugatlardaki şekerlerin moleküler yapılarının belirlenmesi, glikozilasyon mekanizmasının kontrolü, miktar ve fenotipik belirlenmeleri ile ilişkili enzimlerin genlerinin kopyalanması alanlarında yapılmaktadır. Yeni stratejiler ve teknikler, karbohidratların yapı ve görevlerini daha iyi öğrenmeyle birlikte daha iyi glikoproteinleri oluşturmaya ve ilaç geliştirilmesine yoğunlaşmaktadır. Kanser metastazlarında kanser hücrelerinin yüzeyindeki glikoprotein ve diğer glikokonjugatların yapısındaki değişikliklerin önemli olduğu düşünülmektedir. Kanserli hücreler ile yapılan çalışmalarda normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşimlerinde hücre yüzeyi glikokonjugatlarında belirgin değişimler olduğu görülmüştür. Kanserli hücrelerin yüzeyindeki değişim geçiren bu bölgelere bağlanabilme yeteneği olan bazı maddelerin kullanımı ile hücre savunma sistemlerinin bu tümörleşmiş bölgeleri daha kolay tanıyarak yok edilebileceği ileri sürülmüştür. Tümörlü hastalara ait örneklerde proteine bağlı karbohidrat artışı, normal proteinlerin karbohidrat içeriklerinin artmasına, tümör hücrelerinin yeni glikoprotein üretmesine ve karaciğer dokusunda veya lenforetiküler dokuda glikoprotein sentezinin artmasına bağlı olabilir. Bu derlemede glikokonjugatların yapısı, kanserli dokulardaki hücre yüzey bileşenlerinin değişimleri ve kansere karşı ilaç geliştirmede glikobiyojolojik yaklaşımlar ele alınmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Glikobiyojoloji, glikokonjugat, glikozilasyon, kanser

*Basing our diet on carbohydrates is determined by many research tasks. Carbohydrate groups are present as structural and protective components in connective tissue of animal organisms and in addition they are involved in plant and bacteria cell wall as structural elements. They form glucoconjugates showing different characteristics on cell surface by covalent binding to lipids and proteins. These formations play a major role in such important events; intercellular recognition, cell-cell interactions and the interactions with the environment, cellular development and growth, cellular adhesion and regeneration. Carbohydrates spend 50% of the glycosylation of proteins in mammalian cells and take over some tasks of different proteins in the cell. Glycobiology the study of the vital importance of carbohydrate groups and their functions is investigating their role in the production of organisms. Glycobiology studies have determined the molecular structure of the sugar in glycoconjugates, the control of glycosylation patterns and the amount and copying carried out in the field of enzyme genes associated with phenotypic determinations. New strategies and techniques that study the structures and functions of carbohydrates are making strides toward creating more effective drugs with glycoproteins. Changes in the structure of glycoproteins and other glycoconjugates on the surface of cancer cells in cancer metastasis is thought to be important. Cancer cells in studies with the cell surface in the transformation of normal cells to cancer cells was found to have significant changes in the glycoconjugate. A tumour of the cellular defence system, by the use of certain substances capable of binding to this region, which undergoes changes in the surface of the cancer cells, may be more easily eliminated through quicker and better recognition. Protein-bound carbohydrates increase in tumour specimens of patients. Increases in the carbohydrate content of the normal protein, the glycoprotein of the tumour cells and production of new liver tissue or lymphoreticular tissues may be due to increased synthesis of glycoprotein. In this review, the structure of glycoconjugates and the glycobiologic approach in anti-cancer drug development and changes of cell surface components in cancer tissues were examined.*

**Keywords:** Cancer, glycobiology, glycoconjugate, glycosylation

## Giriş

19. yüzyılın ortasından başlayarak, 20. yüzyılın başlarında karbohidrat kimyası, karbohidrat biyokimyası ve özellikle glikobiyojoloji çok belirgin ilgi odağı haline gelmiştir. 1960'lı yıllar glikobiyojolojik araştırmalarında bir dönüm noktası olmuş ve şekerlerin gerçekten diğer moleküllere bağlı yapısal kısımlar olduğu ortaya çıkmıştır. Diğer moleküllere bağlı şekerlerin oluşturduğu hibrit moleküller glikokonjugatlar olarak isimlendirilmiştir<sup>1</sup>.

Bilgi iletimi ve biyolojik çeşitlilikte nükleik asitlerin ve proteinlerin görevleri yıllardır bilinmektedir. Karbohidratlar ise uzun zamandır sadece yüksek molekül ağırlıklı, enerji sağlayan, koruyucu veya destek yapılarında bulunan ve besin depolamada görevli makromoleküller olarak görülmüşlerdir<sup>2</sup>. Bu nedenle moleküller biyolojinin gelişmesi sırasında şeker zincirleriyle (glikanlarla)

ilgili yapılan çalışmalar, diğer yaşam moleküllerinin (proteinler ve nükleik asitlerin) gerisinde kalmıştır<sup>3</sup>.

## a. Karbohidratlar

Karbohidratlar, yapısında karbon (C), hidrojen (H) ve oksijen (O) olan biyomoleküllerdir. Genel formülleri  $C_n(H_2O)_n$  ya da  $C_nH_{2n}O_n$ ' dir. Bu genel formüle uymayan fakat karbohidrat olan bazı organik maddelerde vardır (Ramnoz  $C_6H_{12}O_5$ ). Bu nedenle karbohidrat olan ve olmayan bileşikler de kapsadığı için sakkarid terimi de kullanılmaktadır. Bir biyolojik sistemde şekerlerin biyosentezi ve yapıları ile görevleri arasında ilişkiler olmalıdır<sup>4</sup>. Karbohidratların en önemli hücreler arası tanıma olaylarının çeşitli örnekleri olarak embriyonik; otoimmunoalloimmün ilişkiler ve metastazlarda olduğu gibi hücre-hücre

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Nanoteknoloji AD  
<sup>2</sup>Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü

**Geliş**  
08.07.2015

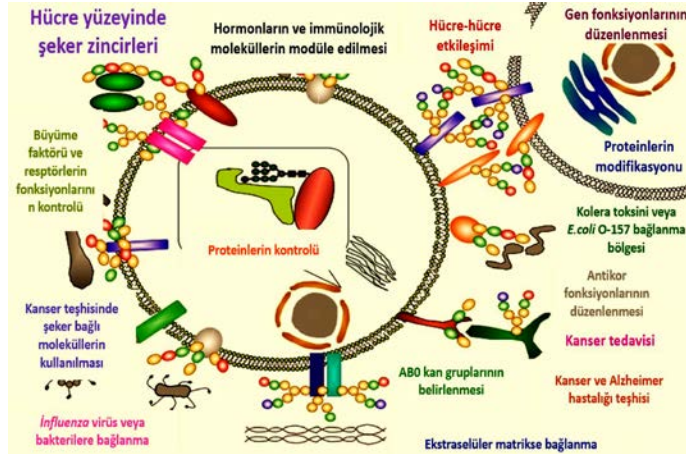
**Kabul**  
19.08.2015

**Sorumlu Yazar**

Martin Orlinov KANEV,  
Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Nanoteknoloji Anabilim Dalı

Tel:  
+90538 500 02 45  
e-posta:  
martinkanev@trakya.edu.tr

tanınmasında; hücre-matriks tanınmasında; virüs, bakteri ve protozoa gibi zararlıların infeksiyon ilişkilerinde; hücreler arası trafikte; infeksiyonlu alanlara kan hücrelerinin mobilizasyonu en çok bilinenleridir (Çizim 1).



**Çizim 1.** Hücre yüzeyinde yer alan glikokonjugatların görevleri (abs.genomics.sinica.edu.tw'den alınmıştır).

Şekerlerin iyi bilinen bir diğer görevi, tanımayı engelleme veya maskeleyerek tanımlanmaktadır. Hormonlar veya bilgi taşıyan diğer moleküllerin tanınması yoluyla sinyal iletimini gerçekleştirerek biyolojik olayların değişimini düzenlerler<sup>5</sup>.

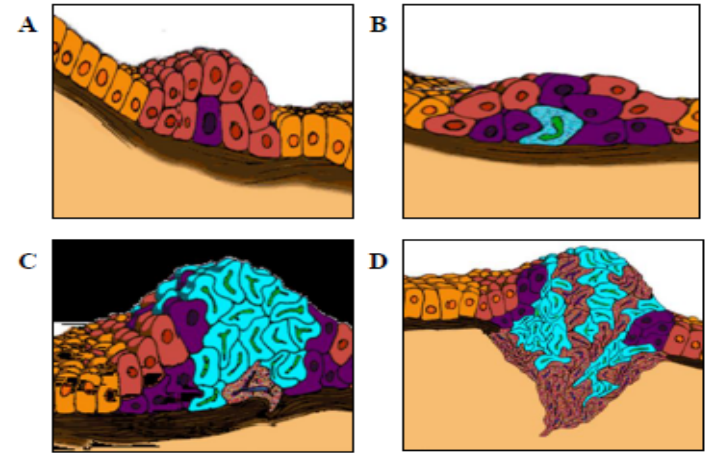
## b. Glikozilasyon

Glikozilasyon olayı enzimler vasıtasıyla şeker gruplarının birbirlerine ve lipitlere, proteinlere veya organik moleküllerle bağlantılı glikanlar oluşturma periyodudur. Glikozilasyon, translasyon ile aynı zamanda veya posttranslasyonel bir modifikasyondur. Endoplazmik retikulumda sentezlenen proteinlerin çoğunluğu glikozilasyona uğrar<sup>6</sup>. Glikozilasyon ayrıca O bağı N-asetilglikozamin değişimi olarak nükleusta veya sitoplazma olabilmektedir. Kansere farklılaşmış hücrelerin glikobileşenlerinin glikanlarında çeşitli değişiklikler tanımlanmaktadır. Tümör hücrelerinin yüzeyindeki glikozilasyon değişiklikleri kanserin safhası ve ilerlemesini belirler. Tümör hücrelerinde glikozilasyon değişiklikleri çeşitli şekillerde meydana gelir ve bazı oligosakkarit dizileri tamamlanmaz ve öncü molekülleri birikir<sup>7-9</sup>.

## Kanserde Glikokonjugatlar

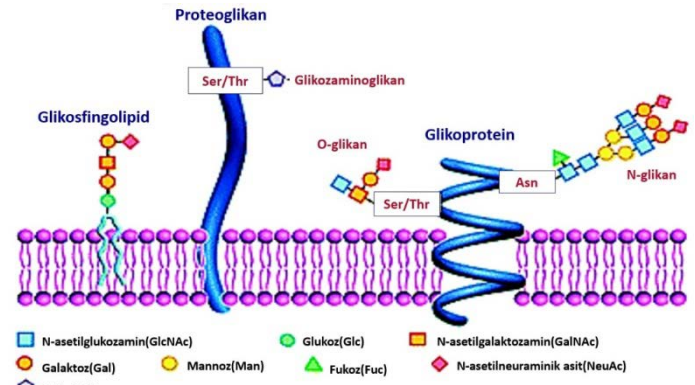
Kanser, hücrelerin DNA içeriğinin hasar görmesi neticesinde bu hücrelerin anormal veya kontrol edilemez şekilde çoğalması ve büyümesidir (Çizim 2). DNA hasarı sonucu kontrolsüz bölünen hücreler buldukları dokudan ayrılarak lenf ve kan gibi vücut sıvıları ile vücudun diğer bölgelerine metastaz adı verilen olaylar göç edebilirler. Göç ettikleri bölgelerde tümör adaları oluşturarak kontrolsüz büyümelerine devam ederler. Kanser metastazlarında kanser hücrelerinin yüzeyindeki glikoprotein ve diğer glikokonjugatların yapısındaki değişikliklerin önemli olduğu düşünülmektedir. Kanserli hücreler ile yapılan çalışmalarda bu hücrelerin yüzey

glikokonjugatlarında normal hücrelerden farklı bazı yapılanmalar gözlenmiştir. Glikoproteinlerin N veya O bağı



**Çizim 2.** Kanserli doku oluşumu: A) Tümör hücreleri; B) Çoklu mutasyonlar; C) Tümörlü hücrelerin çoğalması; D) Malignant tümör ([www.gallery4share.com](http://www.gallery4share.com)'dan alınmıştır)

glikan zincirlerinin glikoprotein seviyesi kanserli hücrelerde farklılık teşkil eder. Kanserleşmiş dokularda N bağı glikanlar siyalik asitli ve dallanmış bir şekilde bulunurken O bağı glikanlar siyalilatlı ve uçları kesik olarak bulunurlar<sup>10-13</sup> (Çizim 3).



**Çizim 3.** Tümörlü hücrelerin membran yapılarında bulunan glikokonjugatların farklılıkları ([www.lookfordiagnosis.com](http://www.lookfordiagnosis.com)'dan alınmıştır).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki pek çok kanser türünde glikoproteinlerin aşırı sentezlenmesi söz konusudur. Genel olarak eksik glikozilasyonun meydana geldiği durum dışında kansere değişmiş hücrelerin en genel özellikleri glikan profillerinde görülen irilik artışıdır. İrilik artışı; glikanların çekirdek yapıları, dallanmaların sayısı ve disakkarit tekrarlarıyla uzamaları ile uç birimleri oluşturan glikanlarda meydana gelen değişikliklerle ortaya çıkar<sup>14</sup>.

## a. Sialik asit

Sialik asit, plazma membranlarının ve diğer hücre bileşenlerinin glikoprotein ve glikolipitlerinde bulunan nöraminik asidin asetlenmiş türevlerini içeren ailedir<sup>15</sup>. Sialik asitler güçlü karboksil grupları içerdikleri için hücreye

net negatiflik kazandırır. Kanserli hastalardan alınan örneklerde sialik asit değerlerinin yüksekliği, hastalığı tanımlama, evrelendirme ve tedavide önemli bir gösterge haline gelmiştir. Protein veya lipid kalıntılarına bağlı karbonhidratların uç kısımlarında bulunan sialik asitlerin hücresel adhezyonda görev aldıkları belirlenmiştir<sup>16</sup>. Tümör hücrelerinin, normal hücrelere göre değişmiş yüzey özelliklerine sahip olduğu ve bu değişikliklerin kısmen, plazma membranı üzerindeki değişmiş sialo-glikokonyugatlarıdan kaynaklandığı düşünülmektedir. Total sialik asit seviyesindeki artış, çeşitli kanser tiplerinin oluşmasına neden olmaktadır<sup>17-18</sup>.

**Çizelge 1.** Çeşitli kanser türlerinde serum total sialik asit miktarları

Kanser Türü	Sialik asit (mmol/L)	Kanser Türü	Sialik asit (mmol/L)	Kanser Türü	Sialik asit (mmol/L)
Göğüs	2,86	Karaciğer	2,80	Kolon	3,19
Rektal	2,99	Ağız	3,74	Ovaryum	2,95
Uterus	2,74	Parotid	2,04	Testis	2,62
Kan	3,06	Tiroid	2,40	Böbrek	3,38
Pankreas	3,20	Dil	2,36	Mesane	3,19
Akciğer	3,69	Deri	2,59	Özofagus	3,31
Larinks	2,69	Adrenal	2,80	Melanoma	3,27
Prostat	3,27	Ovaryum	2,95	Kolon	3,19

Normal Değer = 1,74 mmol/L

Çizelge 1'de gösterildiği gibi kanserleşmiş hücre yüzeylerindeki sialik asit miktarının hücre metastazı ile doğrudan ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Total serum sialik asit (TSA) ve lipite bağlı sialik asit (LSA) düzeylerinin, akciğer kanseri de dahil pek çok kanser türünde yükseldiği görülmüştür. Serum sialik asit düzeylerindeki artıştan, hücre membranlarında bulunan sialik asit bakiyelerinin ayrılmasını sağlayan sialidaz aktivitesindeki artış sorumlu görülmektedir<sup>19</sup>.

Yapılan çalışmalarda, memeli sialidazının multipl formlarının ekspresyonunun karsinogenezde değiştiği bildirilmiş ve göğüs kanseri olan hastaların serum ve dokularındaki sialidaz aktivasyonunda artış olduğu gösterilmiştir. Sialik asit kalıntılarının asialoglikoproteinlere transferini sağlayan sialiltransferazlar da, sialik asit düzeylerinin artmasından sorumlu olabilir<sup>20</sup>. Birçok çalışmada, bazı kanser hastalarının serumlarında sialiltransferaz aktivitesi yüksek bulunmuştur. Bazı kanserli hücreler ile tümöre özgü antijenlerinin sialik asit tarafından etkili biçimde maskelendiği ve değişime uğramış bu hücrelerin fagositik ataktan kaçabildiği bildirilmiştir. Yüksek sialik asit düzeyi, tümörlü hücrelerde kontakt inhibisyon kaybının sebebi olabilir ve kanserli hücrelerinin invazivliği ile metastazını artırabilir. Böylece tümör hücrelerinin oluştuğu yerden başka yere göç etmelerini belirlemede hücre yüzeyindeki sialik asit düzeyi artışının etkili olduğu düşünülmektedir<sup>21-22</sup>.

## b. Fukoz

6-deoksigalaktoz veya metil pentoz olarak da adlandırılan fukoz, glikoproteinlerin oligosakkarit zincirlerinde genelde zincir sonunda yer alır. Fukoz varlığı, bakteriyel polisakkaritlerde, kan grubu maddelerinde, hayvan dokularında ve serum glikoproteinlerinde tespit edilmiştir<sup>23</sup>. Normalde serum fukoz içeriğinin % 45'i mukoproteinlerin içindedir ve M fukoz olarak adlandırılır. Malignitelere serum fukoz artışından, genelde mukoproteinlerin dışındaki glikoproteinlerin yapısında yer alan ve G fukoz olarak tanımlanan fraksiyon sorumlu görülmektedir.

**Çizelge 2.** Çeşitli kanser türlerinde fukoz miktarları

Kanserli organ	Fukoz (mg/100 mL)	Kanserli organ	Fukoz (mg/100 mL)
Kalın barsak	22,0	Paranasal sinüsler	25,5
Özofagus	22,5	Göğüs	26,0
Mesane	23,0	Tiroid	28,0
Larinks	23,5	Mide	29,0
Lenfatik doku	23,5	Farinks	30,0
Pankreas	33,5	Normal Değer = 8,9 mg/100 mL	

Çizelge 2'de belirtildiği gibi meme kanserinde, jinekolojik tümörlerde, serviks kanserinde ve diğer çeşitli maligniteli hastalarda serum fukoz seviyesinin anlamlı düzeyde yükseldiği çok uzun yıllardan beri bilinmektedir<sup>24-25</sup>.

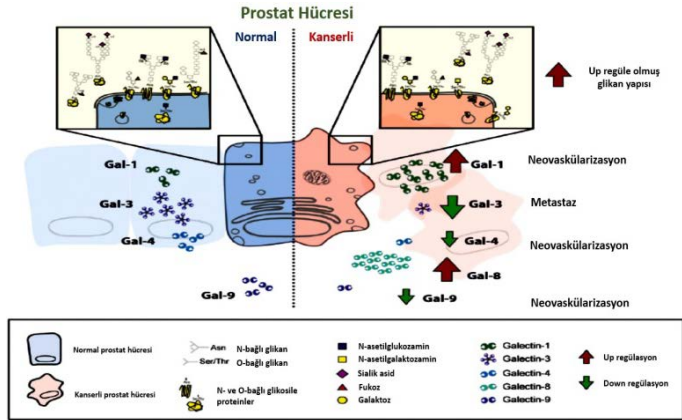
## c. Lektinler

Hücreler arası veya hücre ile substrat arasındaki etkileşimler, spesifik reseptörleri ve onların ligandları ile ilgilidir. Lektinler hücreleri aglutine veya glikokonyugatları presipite eden karbonhidrat bağlayıcı proteinlerdir. Glikolipidler, glikoproteinler ve proteoglikanların hayvan hücrelerinin yüzeyindeki lektinler ile etkileştiği gösterilmiştir<sup>26</sup>. Lektinler, hücre yüzeyindeki veya organellerdeki şeker kalıntılarını bağlanıp, aglutine ederek belirlenmesine yardımcı olan bitkisel veya hayvansal kaynaklı glikoprotein veya protein yapıdaki maddelerdir<sup>27</sup>.

Galaktoza özgün olan Ökse otu (*Viscum album*) lektini kanserli hastalarda sıkça kullanılmaktadır. 63 kDa ağırlığında olan bu glikoproteine Mistletoe lektin de denilmektedir. Mistletoe lektinin kansere karşı tedavi edici etkisi ile ilgili birçok araştırma yapılmış ve sonuç olarak yalnızca maligniteli dokuları yok ederken sağlıklı hücrelere zarar vermediği belirlenmiştir 28-30. Farelerle yapılan başka bir çalışmada düşük dozda verilen ökse otu lektini tümörlü dokunun büyümesini yavaşlattığı bildirilmiştir. Aynı ekstrakt göğüs kanserli hastalara subkutan (deri altı) olarak verildiğinde kontrol grubuna göre bu hastalarda semptomların azaldığı görülürken canlılık süreleri de uzamıştır<sup>31-32</sup>.

#### d. Galektin 1 ve 3

Galektin 1, 134 aminoasitten oluşan ve 14 kDa ağırlığında, aralarında kovalent olmayan bağlarla bağlanmış bir dimerdir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda yalnız hücre yüzeyinde değil nükleus membranı ve sitoplazmada lokalize olduğu, hücre-substrat ve hücre-ekstrasellüler matriks etkileşimlerinde, hücre-hücre adezyonunda, hücre siklusu regülasyonunda, apoptoziste, neoplastik dönüşümde ve tümör metastazında rol oynadığı bildirilmiştir<sup>33</sup> (Çizim 4).



Çizim 4. Prostat kanserinde Galektin miktarlarındaki değişim<sup>34</sup>

Akciğer, pankreas, böbrek, kolon, meme ve over gibi kanser türlerinde Galektin 1 ifadesi sağlıklı dokuya oranla artış göstermektedir. Kanserli hücrelerde ifadesi artan Galektin 1, aktin gibi sitoskeleton elemanlarının mobilitesini artırarak hücreler arası adezyonu arttırmaktadır. Epitel hücrelerde nispeten az ifade edilen Galektin 1 özellikle kolon ve meme kanserlerinde damar oluşumundaki fonksiyonu ile ilgili olarak bu hücrelerde aşırı ifadesi belirlenmiş ve bundan dolayı kanserli doku etrafında damarlanma sürecinin önlenmesine yönelik uygulamalar için hedef olabileceği düşünülmektedir<sup>35</sup>.

Galektin 3 ise galaktoza özgün bir protein olup, glikokonjugatlar üzerinden birçok biyosüreçte rol almaktadır. Tümör hücrelerinin ekstrasellüler matrikse bakan yüzeyine lokalize olan galektin-3, metastatik hücrelerin adezyonunda rol oynar. Bu protein farklı tümör tiplerinde farklı şekilde eksprese edilir. Örneğin meme, uterus, kolon ve ovaryum kanserlerinde Galektin 3 ifadesi artarken bazı tiroit ve lenf kanserlerinde azalma göstermektedir<sup>36-38</sup>. Kolorektal karsinomlarda yapılan çalışmalarda Galektin 3'ün bazı durumlarda azalma bazı durumlarda ise artış gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca, bu proteinin endometrium ile ovaryum ve meme kanserlerinde normal dokulara kıyasla daha az miktarlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Galektin 1 ve Galektin 8' in seviyesindeki artışa paralel olarak Galektin 3, Galektin 4 ve Galektin 9' un seviyesi de artmaktadır<sup>39-40</sup>.

#### Kansere Karşı İlaç Geliştirme

N- ve O- bağlı glikoproteinler ile glikosfingolipidlerin glikan analizleri insan kanserlerinin erken tanısı ve tedavisinde kullanılabilir. Glikozilasyon değişimleri; hücrelerin primer tümörlerden ayrılması ve dolaşımında seyri dışında kan

damarlarında diğer hücrelerle tutunma ilişkilerinin kurulmasını, kırılmasını ve sekonder tümörler oluşurken meydana gelen hücre-hücre tutunma olaylarını başlatabilir. Bu bilgiler kansere karşı ilaç geliştirmede kullanılabilir<sup>41-42</sup>.

Kansere karşı ilaç geliştirmede üç yaklaşım kullanılmaktadır. Birinci yaklaşım, sialil Lewis<sup>x</sup> ve sialil Lewis<sup>a</sup> gibi tümör antijenlerinin oluşmalarını engellemekle ilgilidir. Sorumlu enzimler glikoziltransferazlar olduğundan bu enzimlerin aktivitelerinin kontrolü gereklidir. İkinci yaklaşım; tümör hücrelerinden ayrılan ve metastaz yapan hücrelerin, lökositlerin dokulara giriş yoluna benzer bir yolu kullandıkları bilindiğinden, selektin-glikan ilişkilerini engellemeyi amaçlar. Teorik olarak metastazın azalmasını sağlayabilir. Ancak ilaçları ulaştırmak ve hücre yüzeyine bağlanması için yarıştırmak zordur. Üçüncü yaklaşım; tümör hücre yüzeyinde glikoziltransferaz enzimlerinin yeni şekerleri ekledikleri hedef glikan düzeyini azaltma yoludur. Bu yaklaşımda enzimlere şekerleri eklemeleri için tuzak hedef moleküller hazırlanır. Glikoziltransferazlar doğal substratları yerine tuzakçı moleküllere yeni şekerler ekler. Bu yaklaşımla sialil Lewis<sup>x</sup> antijeni %50 azaltılmıştır<sup>43-44</sup>.

#### Sonuç

Hücre yüzeylerinde glikozilasyonda meydana gelen değişimler, karakteristik tümör fenotipinin ortaya çıkışı, tümör hücrelerinin kontrol edilemeyen büyümeleri ve metastaz yeteneklerinde iş gören olayların bir kısmını oluşturmaktadır. Tümör hücrelerine özel glikotipleri belirlemek amacıyla normal ve tümör hücrelerinin glikanları karşılaştırılır. Kansere değişmiş hücrelerin yüzey glikobiyokimyasal fenotipik değişiklikleri açıklamak için yoğun çabalar harcanmaktadır. Çünkü tümör hücrelerinin değişen sosyal ilişkilerinden ve metastaz potansiyelinden hücre yüzey glikanlarındaki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Hücre-hücre ve hücre-hücreler arası matriks ilişkilerinde ve hücrede çift taraflı sinyal iletiminde glikozilasyonun oynadığı rollerin daha iyi anlaşılması, kanser biyolojisindeki moleküler ilişkilerin kontrolüne olanak sağlayacaktır. Böylece, kanseri kontrol etmek için yeni yollar ararken glikobiyoteknolojinin ciddi katkıları olacaktır.

#### Kaynaklar

- Contessa JN, Bhojani MS, Freeze HH ve diğ. Molecular imaging of N-linked glycosylation suggests glycan biosynthesis is a novel target for cancer therapy. *Clin Cancer Res.* 2010;16(12):3205-14.
- Bradley WP, Blasco AP, Weiss JF ve diğ. Correlations among serum protein-bound carbohydrates, serum glycoproteins, lymphocyte reactivity, and tumors burden in cancer patients. *Cancer.* 1977;40(5):2264-72.
- Bakar E. Besin koruyucuların sıçan dokularında sialik asit düzeyleri ve membran glikozaminoglikanları üzerine etkileri. Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. 2008.
- Ebrahim AH, Alalawi Z, Mirandola L ve diğ. Galectins in cancer: carcinogenesis, diagnosis and therapy. *Annals of translational medicine.* 2014;2(9):88.
- Irimura T, Matsushita Y, Sutton RC ve diğ. Increased content of an endogenous lactose-binding lectin in human colorectal carcinoma progressed to metastatic stages. *Cancer research.* 1991;51(1):387-93.
- Ouyang J, Plutschow A, von Strandmann EP ve diğ. Galectin-1 serum levels reflect tumor burden and adverse clinical features in classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2013;121(17):3431-3.
- Salvagno L, Ferrazzi E, Sileni VC ve diğ. Lipid bound sialic acid in cancer patients. *Tumori.* 1985;71(2):127-33.
- Selen İşbilir Ş, Süer Gökmen S, Çağlar T ve diğ. Akciğer Kanserinde Serum Total ve Lipide Bağlı Sialik Asit Düzeylerinde Yükselme ve Bunun Metastaz ile İlişkisi. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2002;19(2):75-9.

9. Tatsumura T, Sato H, Mori A ve diğ. Clinical significance of fucose level in glycoprotein fraction of serum in patients with malignant tumors. *Cancer research*. 1977;37(11):4101-3.
10. Thijssen VJL, Postel R, Brandwijk RJMEG ve diğ. Galectin-1 is essential in tumor angiogenesis and is a target for antiangiogenesis therapy. *P Natl Acad Sci USA*. 2006;103:15975-80.
11. Hakomori S. Tumor malignancy defined by aberrant glycosylation and sphingo(glyco)lipid metabolism. *Cancer research*. 1996;56(23):5309-18.
12. Nigam VN, Cantero A. Polysaccharides in cancer: Glycoproteins and glycolipids. *Adv Cancer Res* 1973;17:1-80.
13. Katopodis N, Hirschaut Y, Geller NL ve diğ. Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer research*. 1982;42(12):5270-5.
14. Shamberger RJ. Serum sialic acid in normals and in cancer patients. *CCLM*. 1984;22(10):647-51.
15. Sherblom AP, Smagula RM, Moody CE ve diğ. Immunosuppression, sialic acid, and sialyltransferase of neonatal and maternal bovine serum. *J Reprod Immunol*. 1986;9(4):365-75.
16. Chu TM. Biochemical markers for human cancer. *Curr Top Pathol*. 1987;77:19-45.
17. Dadhich M, Prabhu V, Pai VR ve diğ. Serum and salivary sialic acid as a biomarker in oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Indian J Cancer*. 2014;51(3):214-8.
18. Bull C, Boltje TJ, Wassink M ve diğ. Targeting aberrant sialylation in cancer cells using a fluorinated sialic acid analog impairs adhesion, migration, and in vivo tumor growth. *Molecular cancer therapeutics*. 2013;12(10):1935-46.
19. Mitić N, Milutinović B, Janković M. Assessment of sialic acid diversity in cancer- and non-cancer related CA125 antigen using sialic acid-binding Ig-like lectins (Siglecs). *Dis markers*. 2012;32(3):187-94.
20. Michalakakis K, Ilias I, Triantafyllou A ve diğ. Detection of prostate cancer by sialic acid level in patients with non-diagnostic levels of prostate-specific antigen. *Maturitas*. 2012;73(4):325-30.
21. Samraj AN, Laubli H, Varki N ve diğ. Involvement of a non-human sialic Acid in human cancer. *Frontiers in oncology*. 2014;4:33.
22. Samraj AN, Laubli H, Varki N ve diğ. Corrigendum: involvement of a non-human sialic Acid in human cancer. *Frontiers in oncology*. 2014;4:83.
23. Listinsky JJ, Siegal GP, Listinsky CM. Glycoengineering in cancer therapeutics: a review with fucose-depleted trastuzumab as the model. *Anticancer drugs*. 2013;24(3):219-27.
24. Shetty RK, Bhandary SK, Kali A. Significance of Serum L-fucose Glycoprotein as Cancer Biomarker in Head and Neck Malignancies without Distant Metastasis. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2013;7(12):2818-20.
25. Bose KS, Gokhale PV, Dwivedi S ve diğ. Quantitative evaluation and correlation of serum glycoconjugates: Protein bound hexoses, sialic acid and fucose in leukoplakia, oral sub mucous fibrosis and oral cancer. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2013;4(1):122-5.
26. Li Y, Wen T, Zhu M ve diğ. Glycoproteomic analysis of tissues from patients with colon cancer using lectin microarrays and nanoLC-MS/MS. *Molecular bioSystems*. 2013;9(7):1877-87.
27. Sabit I, Hashimoto N, Matsumoto Y ve diğ. Binding of a sialic acid-recognizing lectin Siglec-9 modulates adhesion dynamics of cancer cells via calpain-mediated protein degradation. *J Biol Chem*. 2013;288(49):35417-27.
28. Schreiber S, Gocht A, Wegwitz F ve diğ. Lectin histochemistry of murine WAP-T mammary cancer reveals similar glycoconjugate changes to those in human breast cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(12):7045-53.
29. Huang WL, Li YG, Lv YC ve diğ. Use of lectin microarray to differentiate gastric cancer from gastric ulcer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5474-82.
30. Choi SH, Lyu SY, Park WB. Mistletoe lectin induces apoptosis and telomerase inhibition in human A253 cancer cells through dephosphorylation of Akt. *Arch Pharm Res*. 2004;27(1):68-76.
31. Ma YH, Cheng WZ, Gong F ve diğ. Active Chinese mistletoe lectin-55 enhances colon cancer surveillance through regulating innate and adaptive immune responses. *World J Gastroenterol*. 2008;14(34):5274-81.
32. Fritz P, Dippon J, Kierschke T ve diğ. Impact of mistletoe lectin binding in breast cancer. *Anticancer Res*. 2004;24(2C):1187-92.
33. Hsu YL, Wu CY, Hung JY ve diğ. Galectin-1 promotes lung cancer tumor metastasis by potentiating integrin alpha6beta4 and Notch1/Jagged2 signaling pathway. *Carcinogenesis*. 2013;34(6):1370-81.
34. Campagno D, Gentilini DL, Javarovski MF ve diğ. Glycans and galectins in prostate cancer biology, angiogenesis and metastasis. *Glycobiology*. 2014; 24(10):899-906.
35. Kim HJ, Do IG, Jeon HK ve diğ. Galectin 1 expression is associated with tumor invasion and metastasis in stage IB to IIA cervical cancer. *Hum Pathol*. 2013;44(1):62-8.
36. Wu KL, Huang EY, Jhu EW ve diğ. Overexpression of galectin-3 enhances migration of colon cancer cells related to activation of the K-Ras-Raf-Erk1/2 pathway. *J Gastroenterol*. 2013;48(3):350-9.
37. El Gendy H, Madkour B, Abdelaty S ve diğ. Galectin 3 for the diagnosis of bladder cancer. *Arab journal of urology*. 2014;12(2):178-81.
38. Wang Y, Balan V, Kho D ve diğ. Galectin-3 regulates p21 stability in human prostate cancer cells. *Oncogene*. 2013;32(42):5058-65.
39. Kim KH, Kwon YK, Cho CK ve diğ. Galectin-3-independent Down-regulation of GABABR1 due to Treatment with Korean Herbal Extract HAD-B Reduces Proliferation of Human Colon Cancer Cells. *Journal of pharmacopuncture*. 2012;15(3):19-30.
40. van Hattum H, Martin NI, Ruijtenbeek R ve diğ. Development of a microarray detection method for galectin cancer proteins based on ligand binding. *Anal Biochem*. 2013;434(1):99-104.
41. Li M, Song L, Qin X. Glycan changes: cancer metastasis and anti-cancer vaccines. *J Biosci*. 2010;35(4):665-73.
42. Reis CA, Osorio H, Silva L ve diğ. Alterations in glycosylation as biomarkers for cancer detection. *JCP*. 2010;63(4):322-9.
43. Ünübol Aypak A, Uysal H. Glikoproteinlerin Yapısı ve Fonksiyonları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*. 2010;24(2):107-14.
44. Karaçalı S, İzzetoğlu S, Deveci R. Kanserde glikozilasyon değişiklikleri. In: Haydaroğlu A, editor. *Meme Kanserinde Moleküler ve Genetik Yaklaşım*. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi; 2011. p. 43-59.