

DOI: 10.13376/j.cbls/2024073

文章编号: 1004-0374(2024)05-0711-11

· 技术与应用 ·

靶向糖基化修饰的抗肿瘤药物研发进展

郭金龙, 王春丽, 毛艳艳*

(中国科学院上海药物研究所信息中心, 上海 201203)

摘要: 糖基化作为一种普遍存在于细胞内外的生化过程, 不仅对维持生物体的正常功能至关重要, 其异常改变还与多种疾病的发生发展有着密切关联。在肿瘤疾病领域, 糖基化不仅影响肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 还与肿瘤的免疫逃逸密切相关。当前, 针对糖基化相关过程的抗肿瘤靶向药物正成为新的研究热点。本文将从肿瘤相关糖类抗原、凝集素、糖基转移酶三个方面综述靶向糖基化相关过程的抗肿瘤药物研发进展。

关键词: 糖基化; 抗肿瘤; 药物研发; 肿瘤相关糖类抗原; 凝集素; 糖基转移酶

中图分类号: Q507; R91 **文献标志码:** A

Progress in the development of antitumor drugs targeting glycosylation modifications

GUO Jin-Long, WANG Chun-LI, MAO Yan-Yan*

(Information Center, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Science, Shanghai 201203, China)

Abstract: Glycosylation, a ubiquitous biochemical process occurring both intracellularly and extracellularly, is crucial for the normal functioning of organisms, while its abnormal changes are often closely associated with the development of various diseases. In the field of oncology, glycosylation not only affects the proliferation, migration, and invasive capabilities of tumor cells, but is also significantly linked to immune evasion in cancer. Currently, targeted cancer therapies focusing on glycosylation-related processes are becoming a new research focus. This paper will review the development of targeted cancer drugs related to glycosylation processes from three aspects: tumor-associated carbohydrate antigens, lectins, and glycosyltransferases.

Key words: glycosylation; anti-tumor; drug discovery; tumor associated carbohydrate antigens; lectin; glycosyltransferase

糖基化是一种将糖类分子(即糖基)添加到蛋白质、脂质等分子上的生物化学过程。作为一种常见的翻译后修饰,糖基化为蛋白质提供了氨基酸序列之外的另一功能维度,并深刻影响了蛋白质的功能、稳定性、亚细胞定位等性状。目前,超过半数的已知真核生物蛋白质存在糖基化修饰。糖蛋白的基因突变、核苷酸糖供体的变化、糖基转移酶的表达或定位的异常等均会引起糖蛋白的糖基化异常,从而导致蛋白质的功能异常,以促进多种疾病的发生和发展,如糖尿病、癌症、神经退行性疾病等^[1]。在肿瘤中,糖基化模式经常发生改变,这可能影响肿瘤细胞的增殖、存活、迁移和侵袭等行为。异常糖基化还会影响细胞与细胞间的交流及细胞与其微

环境之间的互动,进而影响肿瘤的发展和转移^[2]。鉴于人们对糖基化在癌症发生发展中重要作用的理解日渐清晰,针对糖基化过程的药物研发受到的关注日益增多。

1 肿瘤发生过程中的糖基化

糖基化修饰过程是由糖基转移酶将糖链与蛋白质相连接,通过形成糖苷键使其与蛋白质的氨基酸

收稿日期: 2024-01-10; 修回日期: 2024-02-21

基金项目: 上海市市级科技重大专项“糖类药物研究关键技术发展及原创品种研发”

*通信作者: E-mail: myy@simm.ac.cn; Tel: 021-68077921

残基结合；随后，经过一系列的转运步骤和糖链末端的剪切，蛋白质经历进一步的修饰（如岩藻糖化或唾液酸化），最终形成完整的糖基化蛋白质。根据氨基酸和糖链连接方式的不同，哺乳动物中蛋白质的糖基化类型主要可分为 N-糖基化和 O-糖基化两种，大多数糖蛋白仅含一种类型的糖基化修饰。N-糖基化以天冬酰胺 (Asn) 的酰胺基、N 末端氨基酸的 α -氨基或精氨酸的 ω -氨基等为连接点，形成 N-连接糖基。而 O-糖基化以丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr) 和羟赖氨酸的羟基为连接点，形成 O-连接糖基型。其他糖基化类型还包括通过 C-C 键将甘露吡喃糖基连接到色氨酸吡啶环 C2 上的 C-糖基化和以半胱氨酸的巯基为连接点的巯基肽键连接 (Cys-Gly) 等^[3]。

糖基转移酶可以依次添加相应的糖基结构形成糖链，在糖蛋白修饰中发挥重要作用^[4]。特定蛋白质的糖基化程度取决于蛋白质序列中糖基化位点出现的频率，以及细胞或组织中特定糖基转移酶的表达和活性^[5]。目前已鉴定出众多糖基转移酶，它们参与了细胞增殖、凋亡、恶性转化和免疫逃逸等过程。蛋白质糖基化在生物体多种重要功能的发挥中起到不可或缺的作用，如调节蛋白质的结构、酶活性、信号转导、细胞表面的免疫识别、细胞凋亡、病原体识别等。失调的糖基化在免疫逃逸、认知功能失调等疾病过程中扮演着重要角色^[1]。

糖基化是肿瘤的重要特征之一，参与肿瘤从发生到转移的各个环节。一些糖基化分子结构（如 Tn 和 STn 抗原）在许多类型的肿瘤中特异性表达，因而一直作为诊断疾病、确定预后的重要标志物。近些年来，越来越多的生化、分子和遗传学研究显示，蛋白质糖基化的改变可能是肿瘤转化过程的重要因素：细胞糖被层（也称为“糖萼”，glycocalyx）的变化可以改变肿瘤微环境和转移过程，对疾病的进展产生重要影响^[6]；同时，由于参与先天性和适应性免疫反应的大多数关键分子是糖蛋白，而异常的糖基化使肿瘤能够逃避免疫系统的感知，并且可诱导免疫抑制信号^[7-8]，因而糖在免疫中也发挥着重要作用。与肿瘤相关的最常见的糖基化改变是唾液酸化、岩藻糖化、O-糖链截短体以及 N-糖链的分支增多^[2]。这些异常的糖基化特征为癌症的诊断和治疗研究提供了重要思路。

糖基化的变化不仅为理解癌症与细胞转化的分子本质提供了方向，也为开发干预和治疗策略带来了新的机会。围绕肿瘤相关糖类抗原 (tumor-associated carbohydrate antigens, TACA)、凝集素相关糖受体和

糖基转移酶等糖基化相关过程，全球研究机构与制药企业开发了种类繁多的抗肿瘤疗法^[9]。

2 糖基化相关的抗肿瘤疗法进展

2.1 肿瘤相关糖类抗原

糖基化异常形成了适合肿瘤靶向治疗的 TACA^[10]。TACA 在多类肿瘤细胞表面特异性表达或过表达，既可作为肿瘤转移、发展和预后的个性化肿瘤标志物，也被认为是治疗癌症的创新性靶点。最具特征的 TACA 包括黏蛋白相关截短的 O-聚糖 (Tn、TF 和 sTn)、神经节苷脂 (GD2、GD3、GM2、GM3、岩藻糖基-GM1)、球状丝氨酸聚糖 Globo 类 (globo-H、SSEA-3、SSEA-4)、血型 Lewis 相关抗原和聚唾液酸等结构^[10]。涉及 TACA 的治疗方法包括疫苗、抗体、嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cells, CAR-T) 疗法等。目前靶向 TACA 相关靶点的抗肿瘤在研疗法超过了 100 个，其中进入 3 期临床及之后阶段的代表性疗法见表 1。

2.1.1 疫苗

TACA 疫苗通过免疫刺激和激活达到治疗肿瘤或预防复发的效果^[11]。针对 TACA 的疫苗研究主要集中在黏蛋白 (MUC1)，而针对其他抗原如 sTn、GM2、GM3、Globo-H 也有部分研究。

MUC1 抗原疫苗已被尝试用于治疗各种实体瘤。CVac DC (dendritic cells, 树突状细胞) 疫苗是用甘露糖基化 MUC1 蛋白诱导产生的自体单核细胞衍生树突细胞，目前针对卵巢癌患者进行了两项 2 期临床研究^[12-13]。研究表明该疫苗具有足够的安全性，副作用低，但与单独标准化疗相比，未能增加患者的无进展生存期。针对多发性骨髓瘤患者的 1/2 期临床研究表明，包含 MUC1 蛋白信号肽结构域的结合疫苗 ImMucin 可诱导疫苗介导的细胞和体液免疫应答，并具有安全耐受性^[14]。ETBX-061 是针对 MUC1 蛋白开发的治疗性腺病毒疫苗，这种疫苗已与其他疫苗或治疗药物联合进行临床试验研究。在一项针对晚期癌症患者的 1 期临床试验中，研究者探讨了一种包含 CEA/MUC1/Brachyury 的三重疫苗组合方案。试验表明该疫苗能够增加抗原特异性 T 细胞的生成，并有效控制了疾病的发展^[15]。此外，两款针对 MUC1 的疫苗 (L-BLP25 脂质体疫苗和 CV-301) 已经进入 3 期临床研究阶段。

传统的 TACA 疫苗是将 TACA 偶联于载体蛋白，通过载体蛋白刺激 T 细胞免疫以引起人体对 TACA 的免疫增强。但载体蛋白偶联的开发方法面

表1 处于3期临床及之后研究阶段的靶向TACA的抗肿瘤疗法

药物类型	药品成分	研发机构	靶点	全球适应症在研状态
疫苗	L-BLP25脂质体疫苗	默克、小野制药	MUC1	3期临床: 非小细胞肺癌、HR阳性乳腺癌 2期临床: 多发性骨髓瘤、结直肠癌、乳腺癌
	CV-301	Bavarian Nordic、Therion Biologics、百时美施贵宝	MUC1、CEACAM5	3期临床: 胰腺癌 2期临床: 结直肠癌、膀胱癌、非肌层浸润性膀胱癌、前列腺癌、小肠癌 1/2期临床: 三阴性乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌 1期临床: 非小细胞肺癌 3期临床: 卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌
	Abagovomab	美纳里尼、CellControl Biomedical、AGO Study Group	MUC16	3期临床: 黑色素瘤
	BMS-248479	Progenics Pharmaceuticals、百时美施贵宝	GM2	3期临床: 黑色素瘤
	Adagloxad Simolenin	浩鼎生技	Globo-H	3期临床: 三阴性乳腺癌
	雷妥莫单抗(Racotumomab)	古巴分子免疫学中心	NeuGcGM3	批准上市: 非小细胞肺癌 2期临床: 结肠癌、乳腺癌、小细胞肺癌、神经母细胞瘤 1期临床: 胶质瘤、尤文肉瘤、肾母细胞瘤、视网膜母细胞瘤
抗体	伊戈伏单抗(Igovomab)	CIS Bio	MUC16	批准上市: 卵巢癌
	奥戈伏单抗(Oregovomab)	AltaRex Medical、OncoQuest Pharmaceuticals、Quest Pharma、CanariaBio、Unither Pharmaceuticals、深圳海普瑞药业、Specialised Therapeutics	MUC16	3期临床: 卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌 2期临床: 胰腺癌 1/2期临床: 卵巢癌

数据来源: 丁香园Insight数据库(<https://db.dxy.cn/v5/home>); MUC: 细胞表面相关黏蛋白; CEACAM5: 癌胚抗原相关细胞黏附分子5; NeuGcGM3: N-乙酰神经氨酸甘露糖苷 GM3

临着一系列的问题,如高免疫原性的载体蛋白对 TACA 具有免疫抑制、临床可用的载体蛋白种类较少、重复使用相同的载体蛋白易引起免疫干扰等。基于内源性抗体靶向抗原呈递细胞 (antigen presenting cells, APC) 的疫苗构建策略的出现克服了这些问题^[16]。基于人体内天然存在的抗鼠李糖 (rhamnose, Rha) 抗体,人们研究设计并合成了具有 Rha 半抗原修饰的载体蛋白 BSA-Rha,并与肿瘤相关糖抗原 sTn 进行偶联,制备了一系列 sTn-BSA-Rha 候选疫苗。通过小鼠免疫实验发现,抗 Rha 抗体介导的靶向 APC 策略能够有效增强 TACA 疫苗的免疫反应,为进一步研究新型疫苗载体蛋白及其在肿瘤主动免疫治疗中的应用提供了新的思路。此外,靶向 GM2 的一款疫苗 BMS-248479 已经进入 3 期临床研究阶段 (NCT00005052),用于治疗黑色素瘤。靶向 GM3 的疫苗 Racotumomab 已经在阿根廷和古巴获批上市用于治疗非小细胞肺癌。浩鼎生技等公司开发的靶向 Globo-H 的疫苗 Adagloxad Simolenin 也已进入 3 期临床研究阶段 (NCT03562637),用于治疗高危早期 Globo-H 阳性的三阴性乳腺癌患者。

开发针对 TACA 的免疫疗法是一个难题,迄今为止尚未有 TACA 疫苗获得 FDA 批准上市^[10]。由于 TACA 本身无法诱导 T 细胞依赖的免疫反应,因此迫切需要提高疫苗的免疫原性。除了将 TACA 耦合到可被 T 细胞识别的肽表位的策略外,当前研究还包括新型多价疫苗的开发以及强效且安全的免疫佐剂的研究,如基于化学修饰的 TACA 的疫苗开发策略^[17],包括缩醛键连接的 Tn 类似物^[18]、氟代 STn^[19]和 MUC1- β -TF^[20]等。

2.1.2 抗体

近年来,针对糖类抗原的癌症治疗研究取得了快速发展,数个针对 TACA 的抗体疗法已进入不同阶段的临床试验研究^[10],比较热门的靶点包括 MUC1、MUC16、MUC17、GD2 等。这些抗体可以单独使用,也可与药物、放射性同位素等结合形成抗体-药物偶联物 (antibody-drug conjugates, ADC) 或放射免疫偶联物 (radioimmunoconjugates) 使用。

针对 MUC1 不同结构域的特异性抗体可以直接与肿瘤细胞上的 MUC1 结合,从而抑制肿瘤的生长和扩散。BM7-PE 和 M-1231 是目前临床试验中主要的 ADC 候选药物。前者由抗 MUC1 抗体 BM7 与假单胞菌外毒素 A (*Pseudomonas* exotoxin A) 偶联形成,目前正进行转移性结直肠癌的 1/2 期临床试验 (NCT04550897); 后者是一种针对表皮生长因子

受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和 MUC1 的双特异性抗体 ADC, 目前正进行各种转移性实体瘤的 1 期临床试验^[21]。

Oregovomab 是一种针对 MUC16 的鼠源单克隆抗体。该药以高亲和力结合 MUC16 的糖基化区域,并通过抗独特型抗体诱导级联引发间接免疫反应^[22]。Oregovomab 的单一疗法在 2 期和 3 期临床试验中并未显示出临床益处^[23-24]; 但 Oregovomab 与卡铂和紫杉醇 (Carboplatin and Paclitaxel) 联合治疗 97 例 III/IV 期卵巢癌患者的 2 期临床试验显示,与卡铂和紫杉醇对照组相比,该联合疗法的无进展生存期显著提高 (41.8 个月 vs 12.2 个月)^[25-26]; 而另一项 3 期临床试验 (NCT04498117) 尚在进行中。在临床前研究中,针对 MUC16 的糖基化位点的单克隆抗体 mAb-AR-9.6 能够阻断人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的磷酸化及其下游 AKT/GSK3 β 信号通路,并抑制肿瘤的致瘤性和生长^[27-29]。

除了 MUC1 和 MUC16 外,其他跨膜黏蛋白如 MUC17 也被认为是潜在的癌症治疗靶点。Amgen 开发了一种针对 CD3 和 MUC17 的双抗药物 AMG199,用于治疗胃癌和食管癌^[21],但最新数据显示其 1 期临床试验 (NCT04117958) 已终止。

靶向神经节苷脂 GD2 的 3 款单抗药物 Dinutuximab、Dinutuximab beta 和 Naxitamab 已成功应用在高危神经母细胞瘤治疗中。最近,一种基于抗 CD3 和抗 GD2 双特异性抗体的 T 细胞疗法 (GD2BATs) 在 GD2 阳性复发/难治性神经母细胞瘤和骨肉瘤患者的 1/2 期临床研究中产生了积极的结果^[30]。该结果支持在更大规模的 2 期临床试验中进一步研究 GD2BATs 疗法。

2.1.3 嵌合抗原受体 T 细胞疗法

CAR-T 疗法是一种利用基因工程技术修改 T 细胞使其表面表达能特异性识别并杀伤肿瘤细胞的嵌合受体的疗法。通过这种方法, T 细胞能够针对肿瘤细胞表面的特定抗原展开攻击。在构建这些嵌合受体的过程中,针对 TACA 的抗体被用作 CAR-T 细胞外部片段的一部分,其中 MUC1、MUC16、GD2 等被认为是最具治疗潜力的 TACA 目标。

Tn 是癌症组织中最常见的异常糖类, MUC1 的 Tn 糖类 (Tn-MUC1) 是 CAR-T 治疗中有希望成功的靶点。研究人员以 5E5 抗体为起点,制备了一种 Tn-MUC1 CAR-T 细胞,其在白血病和胰腺癌小鼠模型中显示出疗效^[31],相关的临床试验

(NCT03633773、NCT04025216) 正在进行。在 MUC16 相关的研究中, 研究者开发的一种靶向 MUC16 抗原的 CAR-T 细胞疗法在小鼠卵巢癌模型中取得了成功^[32]。此外, 为了增强 CAR-T 细胞在肿瘤微环境中的有效性, 研究团队创新性地开发了一种同时表达白细胞介素-12 (IL-12) 的 MUC16 针对性 CAR-T 细胞, 并在体内实验中展现了显著的抗肿瘤效果^[33]。目前, 该疗法正在针对 MUC16 阳性的复发性实体瘤患者进行 1 期临床试验 (NCT02498912)。研究还表明, 相比于只靶向单一抗原 (PD-L1 或 MUC16) 的 CAR-T 疗法, PD-L1 和 MUC16 双重靶向的 CAR-T 疗法在治疗效果上可提升 2~4 倍^[34]。针对 GD2 的 CAR-T 疗法也已进入神经母细胞瘤治疗的临床试验阶段^[35]。GD2 靶向的 CAR-T 细胞可以穿过血脑屏障, 达到治疗如中线胶质瘤等侵袭性癌症的目的^[36]。为了进一步维持靶向 GD2 的 CAR-T 细胞的存活, 额外的刺激分子如 IL-15 被纳入到 CAR 结构中, 包含 IL-15 的 GD2.CAR.15-T 细胞在控制肿瘤生长方面更为有效, 进一步的临床试验 (NCT03294954) 正在进行中^[37]。

2.2 针对凝集素的药物研发

凝集素是能与特定的糖特异性结合的非免疫来源的糖蛋白。糖-凝集素的相互作用在许多生物过程中扮演着重要的角色, 如细胞间交流和信号转导、免疫应答、疾病发生和进展等。在癌症中, 糖-凝集素的相互作用在肿瘤细胞的黏附和迁移中起着关键作用, 进而影响肿瘤细胞的侵袭性和转移。这些相互作用还参与肿瘤细胞与其微环境之间的交流, 影响肿瘤的生长和扩散。此外, 糖-凝集素的相互作用还能帮助癌细胞逃避免疫系统的监视^[38]。由于糖-凝集素的相互作用是癌症进展多个方面的中心轴, 阻断这种相互作用被认为是一种具有较好前景的治疗新策略。研究较多的凝集素包括以下三类: 促进肿瘤细胞扩散的血管黏附受体选择素 (也称选凝素, selectins)、存在于造血细胞上对免疫反应产生负向调节的唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素 (也称涎免凝集素, sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins, Siglecs) 和主要由肿瘤细胞表达以支持肿瘤细胞生存的半乳糖凝集素 (也称半乳凝素, galectins)。目前靶向凝集素相关靶点的抗肿瘤在研疗法超过了 100 个, 其中进入 3 期临床及之后阶段的代表性疗法见表 2。

2.2.1 选择素

选择素通过特异性识别并结合含有特定糖基的

配体, 从而调节细胞的黏附和迁移。E-选择素和 P-选择素促进白细胞与内皮细胞的黏附, 而 L-选择素主要参与淋巴细胞的归巢和循环, 因而对于白细胞的迁出、炎症和肿瘤细胞的转移具有重要意义^[9]。选择素与其配体的相互作用在多种实体瘤、腺癌和血液肿瘤的病理过程中均发挥了重要作用, 因而成为药物研发的重要靶点^[39]。

在急性髓系白血病 (acute myeloid leukaemia, AML) 中, 恶性肿瘤细胞与 E-选择素的相互作用激活了促存活的信号通路, 促进了细胞再生和对化疗的抵抗^[40]。根据这一发现, GlycoMimetics 公司开发了 E-选择素特异性抑制剂 Uproleselan (GMI-1271)。一项将 Uproleselan 与化疗联合应用于 AML 的 1/2 期临床试验获得了积极的结果^[41], 相关 3 期临床试验 (NCT03616470) 也已启动。此外, 同样由 GlycoMimetics 公司开发的 E-选择素和 CXCR4 双拮抗剂药物 GMI-1359 完成了 1 期临床试验 (NCT02931214) 的评估, 取得了积极的结果。最近的一项临床前研究则评估了靶向 P-选择素在放疗药物递送中的潜力^[42]。研究人员将天然多糖岩藻糖胶 (具有天然的 P-选择素亲和力) 与化疗药物共组装成一个复合纳米凝胶; 利用乳腺癌小鼠模型, 他们探究了该纳米凝胶与放疗联合应用的策略在 P-选择素靶向治疗中的应用潜力。研究发现, 放射疗法显著提升了肿瘤中 P-选择素的表达水平, 从而增强了复合纳米凝胶对癌细胞的靶向输送能力。

2.2.2 唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素

Siglecs 通过识别并结合细胞表面的唾液酸调节多种生物学过程, 在免疫系统的细胞识别、自我免疫调节、炎症反应以及神经系统功能等方面发挥了重要作用。在癌症中, 肿瘤细胞可能会利用 Siglecs 来逃避免疫系统的攻击。Siglecs 的结构包含结合唾液酸化聚糖的 N 末端 v 型结构域、免疫球蛋白样区域、跨膜区域及具有激活信号基序或抑制信号基序的 C 末端。含有抑制信号基序的 Siglecs 与 PD-1 功能类似, 是重要的免疫检查点^[9]。

唾液酸聚糖的上调 (即高唾液酸化) 是癌症相关糖基化的一个常见特征。唾液酸聚糖-Siglecs 相互作用对效应淋巴细胞具有抑制作用, 而对骨髓细胞 (如单核细胞/巨噬细胞、骨髓间充质干细胞和树突状细胞) 则具有更强的调节作用。唾液酸聚糖-Siglecs 相互作用的功能结果取决于对 Siglecs 的抑制或激活、表达的免疫细胞亚群、肿瘤类型、物种以及肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME)

表2 处于3期临床及之后研究阶段的靶向凝集素的抗肿瘤疗法

凝集素类型	药品成分	研发机构	靶点	全球适应症在研状态
选择素	Uproleselan	GlycoMimetics、冠科美博	SELE	3期临床: 急性髓系白血病 2期临床: 化疗引起的胃肠道毒性 1/2期临床: 深静脉血栓、2019冠状病毒病感染 1期临床: 多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、混合表型急性白血病
	Dociparstat sodium	Cantex Pharmaceuticals、Chimerix	CXCL12、CXCR4、HMGB1、PF4、SELP	3期临床: 急性髓系白血病 2/3期临床: 呼吸衰竭 2期临床: 慢性阻塞性肺疾病、胰腺癌 1期临床: 骨髓增生异常综合征
Siglecs	Moxetumomab pasudotox	阿斯利康、Innate Pharma、Genencor、CD22、EEF2 美国国家癌症研究所、MedImmune Pharma、剑桥抗体技术公司		批准上市: 毛细胞白血病 2期临床: B细胞急性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、微小残留病 1/2期临床: 非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
	奥加伊妥单抗 (Inotuzumab ozogamicin)	辉瑞、优时比、Celltech Group	CD22	1期临床: 幼淋巴细胞白血病 批准上市: 前体B细胞淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、B细胞急性淋巴细胞白血病
	舒西利单抗(Suciraslimab)	中国抗体制药、兴盟生物、 深圳龙瑞药业、深圳赛乐敏生物	CD22	3期临床: B细胞非霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、B淋巴瘤母细胞淋巴瘤、混合表型急性白血病 2期临床: 弥漫性大B细胞淋巴瘤、白血病、淋巴瘤 1/2期临床: 慢性髓系白血病 申请上市: 类风湿关节炎 2期临床: 非霍奇金淋巴瘤 1期临床: 阿尔茨海默病、系统性红斑狼疮 申请临床: 轻度认知障碍 临床前: 干燥综合征
	依帕珠单抗(Epratuzumab)	Immunomedics、吉利德、安进、 优时比	CD22	3期临床: 系统性红斑狼疮、B细胞非霍奇金淋巴瘤 2期临床: 华氏巨球蛋白血症、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、B细胞急性淋巴细胞白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤 1/2期临床: 淋巴瘤母细胞淋巴瘤 批准上市: 慢性髓系白血病
	Gemtuzumab ozogamicin	辉瑞、优时比、安进	CD33	3期临床: 急性早幼粒细胞白血病、骨髓增生异常综合征 2/3期临床: 急性白血病、慢性髓系白血病 3期临床: 急性髓系白血病 1/2期临床: 骨髓增生异常综合征
	Vadastuximab talirine	Seagen	CD33	

表2 处于3期临床及之后研究阶段的靶向凝集素的抗肿瘤疗法(续表)

凝集素类型	药品成分	研发机构	靶点	全球适应症在研状态
Galectins	林妥珠单抗(Lintuzumab)	雅培、Actinium Pharmaceuticals、Seagen、Facet Biotech	CD33	3期临床: 急性髓系白血病 2期临床: 骨髓增生异常综合征
	MK-7110	昂科免疫、默沙东	HMBG1、SIGLEC10、HSP70、HSP90	3期临床: 移植物抗宿主病、2019冠状病毒感染 2期临床: 炎症
Galectins	Belapectin	Galectin Therapeutics	LGALS3	1/2期临床: 黑色素瘤、实体瘤 3期临床: 代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 2期临床: 斑块状银屑病、黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌 1期临床: 非小细胞肺癌 批准临床: 头颈癌

数据来源: 丁香园Insight数据库(<https://db.dxy.cn/v5/home>); SELE: E-选择素; CXCL12: C-X-C基序趋化因子配体12; CXCR4: C-X-C趋化因子受体4; HMGBl: 高迁移率族蛋白1; PF4: 血小板因子4; SELP: P-选择素; CD22: Siglec-2; EEF2: 真核生物延伸因子2; CD33: Siglec-3; HSP: 热休克蛋白; LGALS3: 半乳糖结合凝集素3

中其他激活或抑制信号提供的背景。唾液酸聚糖与 Siglecs 受体的相互作用已被证明可诱导肿瘤相关巨噬细胞的促癌表型、抑制自然杀伤细胞和中性粒细胞活化、减少树突状细胞成熟和抗原提呈以及抑制 T 细胞反应, 从而有助于产生免疫抑制的 TME。深化对 TME 中唾液酸聚糖 -Siglecs 相互作用的不同功能的认识, 将为优化靶向唾液酸聚糖 -Siglecs 轴的治疗策略提供依据^[43]。

靶向 Siglecs 的药物研发主要有两种策略, 一是将 Siglecs 作为肿瘤抗原, 二是抑制 Siglecs 受体及其唾液酸聚糖配体以激活免疫细胞对抗肿瘤。近几年以来, 作为肿瘤抗原的 Siglecs 受体一直是治疗癌症的重要靶点^[44]。Siglec-2 (CD22) 在许多 B 细胞恶性肿瘤中表达, 相关 ADC 药物已成功用于靶向肿瘤细胞。譬如, 抗 CD22 单克隆抗体与化疗药物偶联形成的伊曲木单抗奥唑米星 (Inotuzumab ozogamicin) 可用于治疗复发性急性淋巴细胞白血病^[45], 该药已于 2017 年被美国 FDA 批准上市。靶向 Siglec-2 和 CD19 的 CAR-T 细胞也被用于复发性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤或急性淋巴细胞白血病患者^[46]。此外, 靶向 Siglec-3 (CD33) 的 ADC 药物吉妥珠单抗奥唑米星 (Gemtuzumab ozogamicin)^[47] 也于 2017 年获美国 FDA 批准上市。

靶向 Siglecs 受体及其唾液酸聚糖配体可激活免疫细胞以对抗肿瘤。Siglecs 受体可被高亲和力抗体阻断, 产生类似于免疫检查点 PD-1/PD-L1 和 CTLA-4 抑制剂的效果。研究显示基因敲除或抗体阻断 Siglec-15 增强了 TME 中的抗肿瘤免疫能力, 并在某些小鼠模型中抑制了肿瘤生长, 该结果支持 Siglec-15 作为基于免疫正常化的癌症免疫治疗的潜在靶点^[48]。靶向 Siglec-15 的抗体 NC318 已在早期临床试验中显示出了良好的耐受性^[49]。目前, NC318 与 PD-1 阻断剂 Pembrolizumab 联合使用治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 (NCT04699123) 正在进行。另一项代表性的工作来自于斯坦福的 Bertozzi 团队。他们将一种切割糖类的神经氨酸酶与抗 HER2 抗体融合, 这种方法通过修剪乳腺癌细胞上的唾液酸糖链, 增强了癌症模型小鼠的免疫激活, 并延长其存活时间^[50]。Palleon Pharmaceuticals 公司基于该方法开发的 E-602 分子已进入临床研究阶段 (NCT05259696)。除了 Siglec-15 之外, Siglec-7 和 Siglec-9 可提高自然杀伤细胞的抗肿瘤活性, 也被认为是潜在的靶点^[51-53], 相关临床前研究已显示出抗肿瘤功效^[54]。阻断 Siglec 受体可支持免疫抑制

微环境中肿瘤相关巨噬细胞的复极化, 增加抗肿瘤巨噬细胞的吞噬作用^[55-57], 因而被认为是一种新的抗肿瘤机制^[56]。

2.2.3 半乳糖凝集素

Galectins 是一种碳水化合物识别蛋白, 能够识别并与特定的糖类结构结合, 特别是对含有 β -半乳糖的多糖和糖蛋白具有高度的亲和力和选择性。Galectins 在多种生物过程中发挥作用, 包括细胞间相互作用、细胞周期调控、凋亡、细胞迁移和信号转导等, 并在免疫反应以及疾病(尤其是癌症)进展中发挥重要作用。因此, Galectins 及其调节机制正逐渐成为药物研发和临床干预的潜在靶点。

Galectins 影响炎症反应和免疫细胞的活性。其中, Galectin-1、-3、-7、-8 和 -9 是肿瘤免疫逃逸的主要参与者^[58]。目前, 针对 Galectins 的疗法已进入临床试验阶段, 用于治疗包括癌症、心血管疾病和纤维化疾病在内的多种疾病^[59-60]。最新的研究主要聚焦于联合使用 Galectins 抑制剂与检查点抑制剂以治疗不同类型的肿瘤。大量证据表明 Galectin-3 在 TME 中促进肿瘤进展, 而抑制 Galectin-3 可帮助改变这种微环境, 从而增强癌症免疫治疗的效果, 同时减少免疫治疗的副作用^[61]。Galectin-3 抑制剂 Belapectin 是 Galectin Therapeutics 公司的糖类先导候选药物, 其 1 期临床研究 (NCT02575404) 证明, 在 PD-1 抑制剂 (Pembrolizumab) 中加入 Belapectin 可使转移性黑色素瘤和头颈部鳞状细胞癌患者受益^[61]。在另一项小规模 1 期临床试验研究 (NCT-02117362) 中, Belapectin 与 CTLA-4 抑制剂 Ipilimumab 联用用于治疗晚期黑色素瘤患者。

2.3 糖基转移酶抑制剂

糖基转移酶主要分布在内质网和高尔基体上, 负责糖蛋白和糖脂中聚糖链的合成。抑制这些酶能阻断特定糖蛋白的合成, 进而抑制肿瘤生长和转移^[62]。目前, 研究人员正在探索开发针对特定糖基化酶的小分子抑制剂。

N-糖基化在多种肿瘤中异常, N-乙酰葡萄糖胺转移酶是 N-糖基化的关键酶。已有研究显示降胆固醇药物氟伐他汀可以通过抑制 N-乙酰葡萄糖胺转移酶 (MGAT1 或 MGAT5) 而减少 N-糖基化和 N-糖链分支, 产生促进肿瘤细胞死亡的效果。在术后转移性乳腺癌小鼠模型中, 辅助治疗的氟伐他汀减轻了肿瘤转移负担, 改善了整体生存率^[63]。这项研究成果为氟伐他汀作为乳腺癌治疗的辅助药物进行进一步的临床试验提供了有力支持。此外, PhostIn

Therapeutics 公司开发的靶向 MGAT5 的小分子药物 PhOx-430 已经进入 1 期临床, 用于治疗晚期实体瘤 (NCT05495295)。 β -1,4-半乳糖基转移酶 (β -4GalT) 在多种肿瘤细胞中表达增加, 且与癌细胞的生长、迁移密切相关。研究者以 8-羟基喹啉 (8-HQ) 为骨架, 合成了含有 O-糖苷键的糖苷结合物。该糖苷结合物不仅提高了 8-HQ 衍生物的活性, 还提高了其生物利用度。研究表明合成的 8-HQ 衍生物在特定浓度范围内具有细胞毒性, 并对 β -4GalT 具有抑制效果^[64]。岩藻糖基转移酶 (FUTs) 家族成员 FUT8 是唯一已知的 α 1,6-核心岩藻糖基转移酶, 广泛参与调节具有 α 1,6-核心岩藻糖基化结构的蛋白质的各项功能^[65]。在肺癌中, 异常的 EGFR 通路活性是重要的致癌驱动因素, 缺少核心岩藻糖化的 EGFR 与配体的结合亲和力显著下降, 从而抑制下游信号转导途径^[66]。最近有研究报告了一种强效且高选择性的 FUT8 小分子抑制剂 FDW028, 该药物显著延长了结直肠癌肺转移小鼠的存活时间^[67]。FDW028 通过脱岩藻糖基化和促进溶酶体降解, 表现出较好的抗肿瘤活性。

当前, 针对糖基转移酶的小分子抑制剂开发取得了一定进展, 但这一领域依然面临诸多挑战。糖基转移酶作为药物靶点的复杂性在于其家族的高度分支和底物的灵活性。因此, 深入理解糖基转移酶的具体结构和生物功能对于开发有效的针对性药物至关重要。这些药物的开发需要克服供体和受体底物的多样性带来的挑战, 以实现对此类酶的有效靶向。考虑到糖基转移酶家族同源性高、底物特异性重叠, 以及传统的模拟糖基转移酶过程的供体类似物药物还存在膜透过性差和化学稳定性差等问题, 针对糖基转移酶的特异性药物开发新策略还包括研发成药性更好的非底物类化合物和设计非天然的底物以终止糖代谢过程^[68]。

3 展望

糖基化在恶性肿瘤过程中发挥着关键的作用, 特别是在肿瘤的个性化治疗中其重要性尤为突出。异常的糖基化模式为肿瘤治疗提供了新的治疗选择, 这些策略不仅能单独作用, 也能与现有的靶向治疗方法协同, 从而提高治疗的特异性和有效性。目前糖基化相关抗肿瘤药物研究的局限性主要体现在对糖基化过程在肿瘤中作用机制的理解不足, 导致难以精确靶向和治疗。此外, 由于缺乏高效的筛选技术和模型, 全面评估糖基化抑制剂的疗效和安

全性还比较困难, 这进一步阻碍了糖基化相关药物的开发和临床转化进程。展望未来, 针对糖基化过程的肿瘤药物研发在以下几个方面值得进一步关注。(1) 采用以糖链结构为核心的新型肿瘤抗原, 开发癌症疫苗和定向疗法, 可能会为治疗肿瘤提供更高效和个性化的途径。目前, 针对这类抗原的抗体和 CAR-T 疗法的临床试验正在进行中, 并已显示出巨大治疗潜力。(2) 糖-凝集素相互作用是癌症进展的多个方面的中心轴(如免疫逃逸、细胞增殖、侵袭和转移), 通过特异性抑制剂干扰糖-凝集素相互作用的疗法目前正在临床试验中。深入了解糖-凝集素相互作用在肿瘤免疫机制中的角色将促进相关药物开发的进展。(3) 通过小分子或特定糖链修饰酶精确干扰糖基化途径为联合治疗提供了新思路。基于糖基化的抗肿瘤药物研发创新策略有望改善当前的治疗效果, 并为肿瘤患者的个性化治疗提供新的方案和思路。

[参 考 文 献]

- [1] Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, et al. Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15: 346-66
- [2] Pinho SS, Reis CA. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15: 540-55
- [3] Schjoldager KT, Narimatsu Y, Joshi HJ, et al. Global view of human protein glycosylation pathways and functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 729-49
- [4] Silsirivanit A. Glycosylation markers in cancer. *Adv Clin Chem*, 2019, 89: 189-213
- [5] Marth JD, Grewal PK. Mammalian glycosylation in immunity. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 874-87
- [6] Stowell SR, Ju T, Cummings RD. Protein glycosylation in cancer. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 473-510
- [7] Sun R, Kim AMJ, Lim SO. Glycosylation of immune receptors in cancer. *Cells*, 2021, 10: 1100
- [8] Zheng L, Yang Q, Li F, et al. The glycosylation of immune checkpoints and their applications in oncology. *Pharmaceuticals*, 2022, 15: 1451
- [9] Smith BAH, Bertozzi CR. The clinical impact of glycobiology: targeting selectins, Siglecs and mammalian glycans. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 217-43
- [10] Berois N, Pittini A, Osinaga E. Targeting tumor glycans for cancer therapy: successes, limitations, and perspectives. *Cancers (Basel)*, 2022, 14: 645
- [11] Sorieul C, Papi F, Carboni F, et al. Recent advances and future perspectives on carbohydrate-based cancer vaccines and therapeutics. *Pharmacol Ther*, 2022, 235: 108158
- [12] Mitchell PL, Quinn MA, Grant PT, et al. A phase 2, single-arm study of an autologous dendritic cell treatment against mucin 1 in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *J Immunother Cancer*, 2014, 2: 16
- [13] Gray H, Benigno B, Berek J, et al. Progression-free and overall survival in ovarian cancer patients treated with CVac, a mucin 1 dendritic cell therapy in a randomized phase 2 trial. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 34
- [14] Carmon L, Avivi I, Kovjazin R, et al. Phase I/II study exploring ImMucin, a pan-major histocompatibility complex, anti-MUC 1 signal peptide vaccine, in multiple myeloma patients. *Br J Haematol*, 2015, 169: 44-56
- [15] Gatti-Mays ME, Redman JM, Donahue RN, et al. A phase I trial using a multitargeted recombinant adenovirus 5 (CEA/MUC1/Brachyury)-based immunotherapy vaccine regimen in patients with advanced cancer. *Oncologist*, 2020, 25: 479-e899
- [16] Lin H, Hong H, Wang J, et al. Rhamnose modified bovine serum albumin as a carrier protein promotes the immune response against sTn antigen. *Chem Commun*, 2020, 56: 13959-62
- [17] Feng D, Shaikh AS, Wang F. Recent advance in tumor-associated carbohydrate antigens (TACAs)-based antitumor vaccines. *ACS Chem Biol*, 2016, 11: 850-63
- [18] Pifferi C, Ruiz-de-Angulo A, Goyard D, et al. Chemical synthesis and immunological evaluation of new generation multivalent anticancer vaccines based on a Tn antigen analogue. *Chem Sci*, 2020, 11: 4488-98
- [19] Song C, Zheng XJ, Guo H, et al. Fluorine-modified sialyl-Tn-CRM197 vaccine elicits a robust immune response. *Glycoconj J*, 2019, 36: 399-408
- [20] Wu X, McFall-Boegeman H, Rashidjahanabad Z, et al. Synthesis and immunological evaluation of the unnatural beta-linked mucin-1 Thomsen-Friedenreich conjugate. *Org Biomol Chem*, 2021, 19: 2448-55
- [21] Lee DH, Choi S, Park Y, et al. Mucin1 and Mucin16: therapeutic targets for cancer therapy. *Pharmaceuticals*, 2021, 14: 1053
- [22] Saad AA. Targeting cancer-associated glycans as a therapeutic strategy in leukemia. *All Life*, 2022, 15: 378-433
- [23] Berek J, Taylor P, McGuire W, et al. Oregovomab maintenance monoimmunotherapy does not improve outcomes in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 418-25
- [24] Berek JS, Taylor PT, Gordon A, et al. Randomized, placebo-controlled study of oregovomab for consolidation of clinical remission in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 3507-16
- [25] Brewer M, Angioli R, Scambia G, et al. Front-line chemoimmunotherapy with carboplatin-paclitaxel using oregovomab indirect immunization in advanced ovarian cancer: a randomized phase II study. *Gynecol Oncol*, 2020, 156: 523-9
- [26] Battaglia A, Buzzonetti A, Fossati M, et al. Translational immune correlates of indirect antibody immunization in a randomized phase II study using scheduled combination therapy with carboplatin/paclitaxel plus oregovomab in ovarian cancer patients. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69: 383-97
- [27] Olson MT, Wojtynek NE, Talmon GA, et al. Development

- of a MUC16-targeted near-infrared fluorescent antibody conjugate for intraoperative imaging of pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19: 1670-81
- [28] Thomas D, Sagar S, Liu X, et al. Isoforms of MUC16 activate oncogenic signaling through EGF receptors to enhance the progression of pancreatic cancer. *Mol Ther*, 2021, 29: 1557-71
- [29] Sharma SK, Mack KN, Piersigilli A, et al. ImmunoPET of ovarian and pancreatic cancer with AR9.6, a novel MUC16-targeted therapeutic antibody. *Clin Cancer Res*, 2022, 28: 948-59
- [30] Yankelevich M, Thakur A, Modak S, et al. Targeting GD2-positive refractory/resistant neuroblastoma and osteosarcoma with anti-CD3 x anti-GD2 bispecific antibody armed T cells. *Res Sq [Preprint]*, 2023: rs.3.rs-3570311
- [31] Posey AD Jr, Schwab RD, Boesteanu AC, et al. Engineered CAR T cells targeting the cancer-associated Tn-glycoform of the membrane mucin MUC1 control adenocarcinoma. *Immunity*, 2016, 44: 1444-54
- [32] Chekmasova AA, Rao TD, Nikhamin Y, et al. Successful eradication of established peritoneal ovarian tumors in SCID-Beige mice following adoptive transfer of T cells genetically targeted to the MUC16 antigen. *Clin Cancer Res*, 2010, 16: 3594-606
- [33] Koneru M, Purdon TJ, Spriggs D, et al. IL-12 secreting tumor-targeted chimeric antigen receptor T cells eradicate ovarian tumors *in vivo*. *Oncoimmunology*, 2015, 4: e994446
- [34] Li T, Wang J. Therapeutic effect of dual CAR-T targeting PDL1 and MUC16 antigens on ovarian cancer cells in mice. *BMC Cancer*, 2020, 20: 678
- [35] Pule MA, Savoldo B, Myers GD, et al. Virus-specific T cells engineered to coexpress tumor-specific receptors: persistence and antitumor activity in individuals with neuroblastoma. *Nat Med*, 2008, 14: 1264-70
- [36] Mount CW, Majzner RG, Sundaresh S, et al. Potent antitumor efficacy of anti-GD2 CAR T cells in H3-K27M⁺ diffuse midline gliomas. *Nat Med*, 2018, 24: 572-9
- [37] Chen Y, Sun C, Landoni E, et al. Eradication of neuroblastoma by T cells redirected with an optimized GD2-specific chimeric antigen receptor and interleukin-15. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 2915-24
- [38] Smith BA, Deutzmann A, Correa KM, et al. MYC-driven synthesis of Siglec ligands is a glycoimmune checkpoint. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120: e2215376120
- [39] Ernst B, Magnani JL. From carbohydrate leads to glycomimetic drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 661-77
- [40] Barbier V, Erbani J, Fiveash C, et al. Endothelial E-selectin inhibition improves acute myeloid leukaemia therapy by disrupting vascular niche-mediated chemoresistance. *Nat Commun*, 2020, 11: 2042
- [41] DeAngelo DJ, Jonas BA, Liesveld JL, et al. High E-selectin ligand expression contributes to chemotherapy-resistance in poor risk relapsed and refractory (R/R) acute myeloid leukemia (AML) patients and can be overcome with the addition of uproleselan. *Blood*, 2019, 134: 2690
- [42] Wang H, Deng H, Gao M, et al. Radiotherapy potentiates the P-selectin targeted cancer drug delivery based on a cisplatin and mitoxantrone coassembled fucoidan nanogel. *ACS Materials Lett*, 2023, 5: 2843-51
- [43] van de Wall S, Santegoets KC, van Houtum EJ, et al. Sialoglycans and siglecs can shape the tumor immune microenvironment. *Trends Immunol*, 2020, 41: 274-85
- [44] Angata T, Nycholat CM, Macauley MS. Therapeutic targeting of siglecs using antibody-and glycan-based approaches. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36: 645-60
- [45] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*, 2016, 375: 740-53
- [46] Spiegel JY, Patel S, Muffly L, et al. CAR T cells with dual targeting of CD19 and CD22 in adult patients with recurrent or refractory B cell malignancies: a phase 1 trial. *Nat Med*, 2021, 27: 1419-31
- [47] Castaigne S, Pautas C, Terré C, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2012, 379: 1508-16
- [48] Wang J, Sun J, Liu LN, et al. Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy. *Nat Med*, 2019, 25: 656-66
- [49] Shum E, Myint H, Shaik J, et al. 490 Clinical benefit through Siglec-15 targeting with NC318 antibody in subjects with Siglec-15 positive advanced solid tumors. *J Immunother Cancer*, 2021, 9: A520-1
- [50] Gray MA, Stanczak MA, Mantuano NR, et al. Targeted glycan degradation potentiates the anticancer immune response *in vivo*. *Nat Chem Biol*, 2020, 16: 1376-84
- [51] Jandus C, Boligan KF, Chijioke O, et al. Interactions between Siglec-7/9 receptors and ligands influence NK cell-dependent tumor immunosurveillance. *J Clin Invest*, 2014, 124: 1810-20
- [52] Hudak JE, Canham SM, Bertozzi CR. Glycocalyx engineering reveals a Siglec-based mechanism for NK cell immunoevasion. *Nat Chem Biol*, 2014, 10: 69-75
- [53] Daly J, Sarkar S, Natoni A, et al. Targeting hypersialylation in multiple myeloma represents a novel approach to enhance NK cell-mediated tumor responses. *Blood Adv*, 2022, 6: 3352-66
- [54] Ibarlucea-Benitez I, Weitzenfeld P, Smith P, et al. Siglecs-7/9 function as inhibitory immune checkpoints *in vivo* and can be targeted to enhance therapeutic antitumor immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e2107424118
- [55] Beatson R, Tajadura-Ortega V, Achkova D, et al. The mucin MUC1 modulates the tumor immunological microenvironment through engagement of the lectin Siglec-9. *Nat Immunol*, 2016, 17: 1273-81
- [56] Barkal AA, Brewer RE, Markovic M, et al. CD24 signalling through macrophage Siglec-10 is a target for cancer immunotherapy. *Nature*, 2019, 572: 392-6
- [57] Stanczak MA, Rodrigues Mantuano N, Kirchnerhammer N, et al. Targeting cancer glycosylation repolarizes tumor-associated macrophages allowing effective immune

- checkpoint blockade. *Sci Transl Med*, 2022, 14: eabj1270
- [58] Laderach DJ, Compagno D. Unraveling how tumor-derived galectins contribute to anti-cancer immunity failure. *Cancers*, 2021, 13: 4529
- [59] Girard A, Magnani JL. Clinical trials and applications of galectin antagonists. *Trends Glycosci Glycotechnol*, 2018, 30: SE211-20
- [60] Johannes L, Jacob R, Leffler H. Galectins at a glance. *J Cell Sci*, 2018, 131: jcs208884
- [61] Curti BD, Koguchi Y, Leidner RS, et al. Enhancing clinical and immunological effects of anti-PD-1 with belapectin, a galectin-3 inhibitor. *J Immunother Cancer*, 2021, 9: e002371
- [62] Tvaroška I. Glycosyltransferases as targets for therapeutic intervention in cancer and inflammation: molecular modeling insights. *Chem Pap*, 2022, 76: 1953-88
- [63] Yu R, Longo J, van Leeuwen JE, et al. Mevalonate pathway inhibition slows breast cancer metastasis via reduced N-glycosylation abundance and branching. *Cancer Res*, 2021, 81: 2625-35
- [64] Krawczyk M, Pastuch-Gawolek G, Mrozek-Wilczkiewicz A, et al. Synthesis of 8-hydroxyquinoline glycoconjugates and preliminary assay of their beta1,4-GalT inhibitory and anti-cancer properties. *Bioorg Chem*, 2019, 84: 326-38
- [65] Kamada Y, Yamamoto A, Fujiyoshi A, et al. Loss of core fucosylation reduces low-density lipoprotein receptor expression in hepatocytes by inducing PCSK9 production. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527: 682-8
- [66] Wang X, Gu J, Ihara H, et al. Core fucosylation regulates epidermal growth factor receptor-mediated intracellular signaling. *J Biol Chem*, 2006, 281: 2572-7
- [67] Wang M, Zhang Z, Chen M, et al. FDW028, a novel FUT8 inhibitor, impels lysosomal proteolysis of B7-H3 via chaperone-mediated autophagy pathway and exhibits potent efficacy against metastatic colorectal cancer. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 495
- [68] Videira PA, Marcelo F, Grewal RK. Glycosyltransferase inhibitors: a promising strategy to pave a path from laboratory to therapy [M]//Rauter AP, Lindhorst T, Queneau Y. *Carbohydrate chemistry: chemical and biological approaches*. London: Royal Society of Chemistry, 2017: 135-58