

Glykány ako potenciálny biomarker pri nádorovej transformácii prostaty (systematický prehľad)

Dávid Kocan^{1,2*}, Pavol Janega^{1,3,4}

¹Ústav patologickej anatómie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského v Bratislave

²Klinika diagnostickej a intervenčnej rádiológie LF SZU a NÚSCH, a. s.

³Ústav normálnej a patologickej fyziológie, Centrum experimentálnej medicíny, Slovenská akadémia vied, Bratislava

⁴MEDIREX GROUP ACADEMY, Trnava, n. p. o.

Cieľom tohto prehľadového článku je zhodnotiť súčasné postavenie a potenciál glykánov ako diagnostických a prognostických markerov pri nádoroch prostaty. Zároveň korelujeme úlohu glykánov ako biomarkerov v nádoroch pľúc a kolorektálneho karcinómu, kde sa ukazuje, že hladiny vybraných glykoproteínov môžu byť považované aj za markery predikcie terapeuticko-odpovede. V súčasnosti používané markery nádorov prostaty nevykazujú dostatočnú špecifickosť a senzitivitu pri stanovení diagnózy, a to hlavne s ohľadom na diferenciálnu diagnostiku benígnych a malígnych chorôb. Diagnostická biopsia predstavuje často jedinou možnosť spoľahlivo odlíšiť dignitu zmien. Z tohto dôvodu predstavuje výskum glykokonjugátov pri nádorovej transformácii potenciálne novú nádej na zjednodušenie diagnostického procesu s využitím menej invazívnych, pacientom lepšie tolerovaných diagnostických metód. Realizované výskumy sa sústreďujú prevažne na odlíšenie tumorov s indolentným priebehom od invazívnych agresívnych tumorov. Hodnotenie glykoproteínov môže v budúcnosti zmeniť náš pohľad na diagnostiku, ale aj terapiu karcinómov prostaty.

Kľúčové slová: glykozylácia, nádory prostaty, prostatický špecifický antigén, kyselina sialová, biomarker, prognoza

Glycans as potential markers in malignant prostate transformation

This review article aims to evaluate glycans' current position and potential as diagnostic and prognostic markers in prostate tumours. We also compare the role of the glycans as biomarkers in lung and colorectal carcinoma, where the levels of selected glycoproteins are shown to be considered the therapeutic markers. Currently used prostate tumour markers do not show sufficient specificity and sensitivity to determine the diagnosis, mainly concerning the differential diagnosis of benign and malignant disease. The diagnostic biopsy is often the only opportunity to reliably distinguish the dignity of changes. For this reason, represents the research of glycoconjugates in the tumour transformation potentially new hope to simplify the diagnostic process using less invasive and by patients better tolerated diagnostic method. Current research is focused mainly on distinguishing tumours with indolent behaviour from aggressive invasive tumours. Glycoproteins can change our view of diagnosis, but also therapy of prostate cancer in the future.

Keywords: Glycosylation, Prostate Cancer, Prostate-Specific Antigen, Sialic Acid, Biomarker, Prognosis

NewsLab, 2021; roč. 12 (1): 23 – 26

Úvod

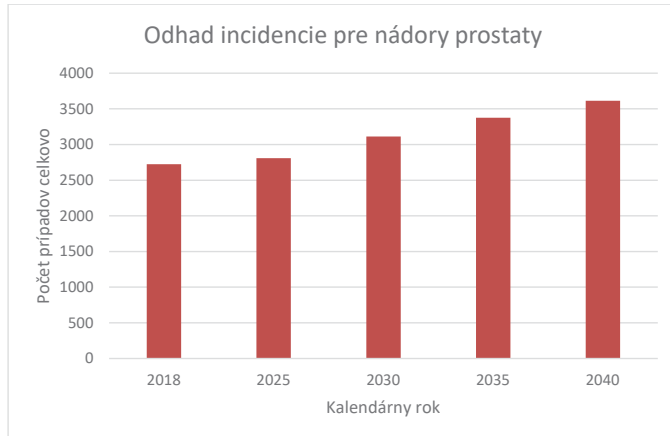
Nádory prostaty (PCa) predstavujú významnú skupinu onkologických ochorení u mužov, pričom ich incidencia a mortalita v populácii neustále narastá vzhľadom na predlžujúcu sa strednú dĺžku života. Uvedený trend potvrdzujú aj údaje z Global Cancer Observatory (**graf 1**), kde v rámci predikcie incidencie odhadujú nárast novodiagnostikovaných prípadov v Slovenskej republike v roku 2040 na 3 614 oproti 2 724 prípadom zaznamenaným v roku 2018. Odhadovaný nárast bude teda viac ako 32 %.

PCa predstavujú heterogénnu skupinu chorôb a preto vzniká otázka potreby viacerých biomarkerov pri rozhodovaní o stratégii terapie. Glykány sa ukazujú ako sľubné biomarkery nádorovej transformácie, pričom dostupné dáta ukazujú, že zmeny v glykóme môžu byť nápomocné pri stratifikácii

pacientov. Aberantná glykozylácia je typickou črtou nádorových buniek a glykány asociované s nádorom môžu pomôcť identifikovať malignitu. V rámci nádorov prostaty nachádzame široké spektrum alterácií glykánov, ako je glykozylácia prostatického špecifického antigénu (PSA), zvýšená sialyzácia, fukozylácia jadra, zvýšená O-GlcN-acylácia, zmeny galektínov a proteoglykánov⁽¹⁾.

Cieľom tohto prehľadového článku je zhrnutie aktuálnych poznatkov o glykánoch ako potenciálnych diagnostických a prognostických markeroch. Výsledky prebiehajúceho výskumu naznačujú, že analýza glykánov by mohla byť realizovaná v budúcnosti v tzv. liquid based minimálne invazívnych odberoch z moču, respektíve krvi pacienta. Ak sa preukáže dostatočná senzitivita a špecifickosť týchto metód, majú potenciál zjednodušiť diagnostiku nádorových chorôb prostaty.

Graf 1. Predikcia vývoja incidence pre nádory prostaty do roku 2040



Zdroj: vlastné spracovanie podľa <<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>>

Glykány a ich postavenie v rámci nádorovej transformácie

Glykány hrajú kľúčovú úlohu v rámci základných bunkových molekulárnych dejov vrátane bunkovej signalizácie, ovplyvňujú invazivitu nádorových buniek, metastázovanie, imunomoduláciu, angiogénu a interakcie s bunkovým matrixom⁽¹⁾.

Zmeny glykozylácie sú charakteristickou črtou malígnej transformácie a progresie ochorenia. Je známe, že nádorové bunky nesú výrazne zmenené glykánové profily v porovnaní s nemalígnymi bunkami. Glykoproteíny môžu mať glykány viazané na proteíny prostredníctvom N-glykozylácie (tzv. N-glykány, glykány viazané na -NH₂ of Asn) alebo prostredníctvom O-glykozylácie (tzv. O-glykány, glykány viazané na -OH of Ser/Thr). Zmeny v glykozylácii sú často výsledkom pozmenenej aktivity glykozyltransferáz a glykozidáz, čo je zrejmé zo zastúpenia glykokonjugátov na bunkách nádoru⁽³⁾. Často opísanou zmenou glykozylácie pri nádorovej transformácii je zvýšená α 2,3-sialyzácia a fukozylácia, hlavne fukozylácia jadra⁽²⁾. Nejde však o jediné zmeny, vzhľadom na variabilitu sacharidového reťazca môžu byť nádorové vzory pomerne komplexné.

PSA glykozylácia a sialyzácia glykánov

PSA je glykoproteín produkovaný epiteliálnymi bunkami prostaty. Gén pre PSA patrí do rodiny kalikreínových génov kódujúcich serínové proteázy. V súčasnosti je tento marker používaný na detekciu a monitorovanie chorôb prostaty. Zvýšené sérové hladiny PSA sú spôsobené disrupciou membrán postihnutých prostatických buniek, resp. jeho zvýšenou produkciou. Väčšina epiteliálnych buniek prostaty vrátane hyperplastických a nádorovo transformovaných produkuje PSA. Preto sérové hladiny PSA nemajú dostatočnú špecifitu a neodiferencujú zmeny prostaty spôsobené nádorom, benígnou hyperpláziou prostaty (BPH) či prostatitídou, keďže pri všetkých dochádza k elevácii hodnôt PSA v krvi⁽⁴⁾.

PSA je teda všeobecne používaný ako biomarker nádorov prostaty, ktorý však má pre svoju nízku špecifitu zároveň nízku prognostickú hodnotu. Viaceré dostupné práce sa zaoberajú skúmaním glykozylovaných foriem PSA a ich asociáciou s nádorovou transformáciou. Cieľom je nájsť vhodnejší marker na identifikáciu agresívnych invazívnych foriem PCa, respektíve odlíšiť agresívne od indolentných foriem malignít.

Celkovo bolo opísaných vyše 50 glykoforiem PSA, ale iba niektoré typy sú detegované pri invazívnych formách karcinómov. Realizované výskumy ukazujú, že práve komplexy PSA s naviazanou 2,3-kyselinou sialovou sú úzko spojené s invazívnymi formami nádorov. V kombinácii Prostate Health Index (PHI) a detekcie glykoforiem PSA s 2,3-kyselinou sialovou v kohorte 79 pacientov bola preukázaná 100 % senzitivita a 94,7 % špecifita pri odlíšení high-risk nádorov od low-risk a benígnych foriem⁽¹⁾.

Súčasný výskum sa zameriava práve na identifikáciu PCa biomarkerov z jednotlivých izoforiem s cieľom vyvinúť čo najpresnejšiu metodiku testovania. V práci Yoneyama a kol. publikovali vývoj imunotestu na báze magnetických mikrogulôčok s detekciou α 2,3-asociovannej sialyzácie na voľnej PSA (s2,3-PSA). Senzitivita, respektíve špecifita testu bola 95 %, respektíve 72 % napriek limitácii štúdie nízkym počtom zahrnutých pacientov. Výsledky však ukazujú, že detekcia alterovaných glykánov asociovaných s nádorom vrátane s2,3-PSA zvyšuje presnosť odhalenia včasných štádií PCa a redukuje tak riziko nevyťažnosti biopsie prostaty⁽⁵⁾.

Gratacós-Mulleras a kol. vo svojej štúdií identifikovali významné sialyzované PSA glykoformy z krvného séra u pacientov s pokročilým PCa a porovnávali ich so štandardným PSA zo seminálnej plazmy od zdravých jedincov. Výsledky ukázali, že krvné séra s obsahom sialyzovaných PSA glykoforiem s obsahom GalNAc zvyškov sa vyskytovali u pacientov s invazívnym PCa, zatiaľ čo zvýšené α 2,6-SAPSA glykoformy vyskytujúce sa u zdravých jedincov boli asociované s výrazne nižším rizikom invazívneho PCa. Preto detekcia týchto špecifických alterovaných PSA glykoforiem pri invazívnom PCa je cestou lepšej stratifikácie pacientov z hľadiska rizikovosti ochorenia⁽⁶⁾.

Podobná publikovaná práca Pihikova a kol. vyvinula imunotest na báze lektínov, charakterizujúci glykozylačný status PSA zo séra. Kľúčová bola diferenciácia medzi -2,3- a -2,6-viazanou kyselinou sialovou. Výsledky preukázali významný nárast 2,3-viazanej kyseliny sialovej na PSA rozpoznateľnej lektínom MAA – *Maackia amurensis leucoaglutinínom* a nevýznamný nárast 2,6-viazanej kyseliny sialovej na PSA detegovanej pomocou SNA lektínu – *Sambucus nigra aglutinínu*. Tieto konštatovania sú v súlade s predošlými publikovanými štúdiami, kde nárast 2,6-viazanej kyseliny sialovej na PSA vo vzorkách pacientov s PCa v porovnaní so vzorkami zdravých jedincov bol spájaný so zvýšenou mierou väzby glykánov na PSA v diagnostikovaných prípadoch. Zvýšená sialyzácia PSA je pritom výsledkom upregulácie enzýmov 2,3- a -2,6-sialyltransferáz u pacientov s PCa⁽⁷⁾.

Kammeijer a kol. uverejnili tzv. PSA Glycomics Assay (PGA), teda test umožňujúci diferenciáciu 2,6- a 2,3-sialyzovaných izomérov z moču jedincov, teda markerov asociovaných s invazívnym typom PCa. Imunotest na báze lektínov bol použitý celkovo v 25 vzorkách moču pacientov so suspektným výskytom PCa. Celkovo 67 N-glykopeptidov bolo identifikovaných z PSA, pričom konštatovali, že išlo v tomto prípade o prvý test, ktorý umožnil kvantifikáciu jednotlivých PSA foriem z moču. Túto PGA metodiku teda považujú za sľubný nástroj odhalovania glykomarkerov v rámci diferenciácie medzi invazívnymi, respektíve indolentnými formami a BPH⁽⁸⁾.

Sialyzácia je proces, keď sú zvyšky kyseliny sialovej (kyseliny N-acetylneuraminovej) nadväzované na glykány ako koncový monosacharid. Zdá sa, že práve nadmerná sialyzácia je asociovaná so zlou prognózou choroby a s metastázovaním. Realizované experimentálne analýzy ukazujú, že zvýšené hladiny kyseliny sialovej sú zaznamenávané na sérových glykoproteínoch u pacientov s nádorom prostaty na rozdiel od benígnej prostatickej hyperplázie (BPH). Môžu tak predikovať Gleasonovo skóre s vyššou senzitivitou a špecificitou ako PSA. Zároveň vyššie sérové hladiny kyseliny sialovej sú spojené s vyšším gradingom nádoru, môžu súčasne predikovať výskyt kostných metastáz⁽¹⁾.

Ferrer-Batallé a kol. porovnávali PHI s vyvinutou metódou pre glykoformy PSA založenou na stanovení percentuálneho zastúpenia sérovej 2,3-sialovej kyseliny v sére (%2,3-SA) v skupine 79 pacientov. Kohorta zahŕňala 50 pacientov s PCa a 29 pacientov s BPH. Publikované výsledky ukázali, že 2,3-SA môže odlíšiť pacientov s vysokorizikovým karcinómom prostaty od zvyšku pacientov lepšie ako PHI, hoci PHI lepšie koreluje s Gleasonovým skóre oproti % 2,3-SA. Kombinácia oboch determinantov však významne zvyšuje senzitivitu a špecificitu diferenciácie high-risk pacientov od low a intermediate-risk pacientov či pacientov s benígnou hyperpláziou prostaty. Z uvedeného vyplýva, že oba sérové markery sú navzájom komplementárne a zvyšujú presnosť diagnostiky v prípade identifikácie high-risk PCa⁽⁹⁾.

Fukozylácia jadra

Llop a kol. prezentovali dve metodiky na analýzu fukozylácie jadra a kyseliny sialovej viazaných PSA N-glykánov v sérach 29 pacientov s BPH a 44 pacientov s PCa s rôznym štádiom ochorenia. Zaznamenali významný nárast jadrovej fukózy a nárast percenta α 2,3-sialyzovaného PSA pri high-risk PCa na rozdiel od BPH a low-risk PCa, resp. high-risk PCa pacientov. Pri cut-off hodnote pomeru PSA k jadrovej fukóze 0,86, môžu odlíšiť high-risk PCa pacientov od BPH s vyše 90 % senzitivitou a 95 % špecificitou. V prípade α 2,3-sialyzovanej PSA, pri cut-off hodnote na úrovni 30 % odlišoval test medzi high-risk PCa a skupinou pacientov s BPH, low- a intermediate-risk PCa so senzitivitou 85,7 % a špecificitou 95,5 %. Túto metódu teda možno do budúcnosti použiť na diferenciáciu medzi invazívnymi a neinvazívnymi formami PCa⁽¹¹⁾. Uvedené poznatky konštatuje aj Munkley a kol., že zvýšená fukozylácia jadra je zaznamenávaná v sérach pacientov s PCa na rozdiel od zdravej kontroly⁽¹²⁾.

Fujita a kol. skúmali, či fukozylovaná PSA (Fuc-PSA) v moči môže byť použitá pri detekcii PCa s vysokým Gleasonovým skóre. Vzorky moču zbierali u pacientov abnormálnym digitálnym rektálnym vyšetrením alebo u pacientov so zvýšenou hladinou sérového PSA. ELISA s lektínovou protilátkou bola použitá na identifikáciu Lewis-typu alebo core-typu fukozylovanej PSA (PSA-AAL) a core-typu fukozylovanej PSA (PSA-PhoSL) vo vzorkách moču. Hladiny oboch typov Fuc-PSA boli významne znížené u pacientov s PCa oproti tým, u ktorých biopsia nakoniec preukázala negativitu PCa. Oba typy Fuc-PSA boli výrazne asociované s vysokým Gleasonovým skóre v biopsovaných vzorkách. Teda PSA-AAL a PSA-PhoSL boli identifikované ako nezávislé prediktory pokročilých PCa⁽¹³⁾.

Štúdiom fukozylovannej PSA v sére pacientov s invazívnym PCa sa zaoberal aj Wang a kol. Použitím PSA imunitného testu na báze lektínov *Lens culinaris agglutinin* (LCA) a *Aleuria aurantia lectin* (AAL) boli zaznamenávané hladiny fukozylovaných glykoforiem vo vzorkách séra pacientov s PCa a rôznym Gleasonovým skóre. Výsledky meraní ukázali, že LCA aj AAL testy zaznamenali zvýšene hladiny fukozylovannej PSA, ale iba v prípade AAL metodiky výsledky korelovali s vyšším Gleasonovým skóre. Výsledkom štúdie bolo, že kvantitatívne imunitné testy na báze lektínov na stanovenie percenta fukozylovannej PSA s použitím lektínu AAL môžu byť efektívnym biomarkrom na diferenciáciu invazívnych PCa, obzvlášť tých s Gleasonovým skóre > 7, od neinvazívnych⁽¹³⁾.

Význam hodnotenia zmien glykánov pri nádorovej transformácii aj v iných orgánoch

Problematike glykozylácie a fukozylácie ako známej modifikácii glykoproteínov sa venujú mnohé výskumy aj u iných nádorov. Ako uvádza Jia a kol., aberantná aktivita a1,6-fukozyltransferázy pri over-expresii FUT-8 génu bola pozorovaná u pacientov v I. štádiu nemalobunkového karcinómu pľúc (NSCLC). Práve inhibícia FUT8 môže znamenať inhibíciu rastu nádoru a metastázovania bez zásahu do proliferácie normálneho epitelu. Existuje teda silná asociácia over-expresie FUT8 a celkového prežívania u pacientov s NSCLC a zároveň s potenciálnym terapeutickým cieľom⁽¹⁴⁾.

Fukozylovaným α 1-glykoproteínom ako biomarkrom pre predikciu efektu imunoterapie u pacientov s nádorom pľúc sa zaoberala práca Yokobori a kol. Zaznamenali výraznú zmenu v glykánovej štruktúre sérového α 1-glykoproteínu (AGP) a zvýšené hladiny α 1,3-fukozylovaného AGP (fAGP), ktoré boli u pacientov asociované s progresiou ochorenia a so zníženou odpoveďou na chemoterapiu. Boli analyzované hladiny fAGP v sére u 39 pacientov s pokročilým nádorom pľúc s imunoterapiou nivolumabom. Celkovo 23 pacientov malo zvýšenú hladinu jeden mesiac po začatí liečby a u 20 pacientov v skupine, kde nedošlo k zmenšeniu nádoru, boli zaznamenané vysoké hladiny fAGP s následným úmrtím v tejto skupine. Šestnásť pacientov, u ktorých došlo k zníženiu hladiny fAGP alebo k jej stagnácii, preživalo v ďalšom 2-ročnom sledovanom období. Z uvedeného vyplýva, že hladina fAGP môže byť považovaná za zaujímavý marker pre odhad klinickej efektivity imunoterapie nivolumabu⁽¹⁵⁾.

Štúdia publikovaná Doherty a kol. sa snažila objasniť N-glykozyláciu plazmy medzi pacientmi s kolorektálnym karcinómom (CRC) a so zdravou kontrolnou skupinou. Zahŕnuli 633 prípadov CRC (rozdelených do 4 štádií) a 478 zdravých kontrol. Štatisticky signifikantný rozdiel v N-glykóme plazmy pozorovali v rámci všetkých štyroch štádií CRC, pričom v prvom štádiu bol na rozdiel od štádií 2 až 4 zaznamenaný výrazný pokles fukozylovaných glykánov F(6)A2G2 a F(6)A2G2S(6)1. Výsledkom je teda konštatovanie, že N-glykómové biomarkery môžu byť súčasťou klinického hodnotenia štádia ochorenia a zároveň potenciálnym terapeutickým cieľom⁽¹⁶⁾.

Pilotná štúdia de Freitas Junior a kol. potvrdila, že α 2,3-sialyzované povrchové glykolipidy, O-glykány a N-glykány boli exprimované najmä na histopatologických vzorkách asociovaných s malígnou transformáciou CRC, obzvlášť pri podtypoch s tendenciou k metastázovaniu do regionálnych lymfatických uzlín. Preto analýza glykánov má svoje postavenie

pri stratégii detekcie CRC s výrazným metastatickým potenciálom⁽¹⁷⁾.

Zmenami N-glykozylácie asociovanými s CRC malignitami sa zaoberala aj Sethi a kol. štúdiou na bunkových líniách CRC (LIM1215, LIM1899, and LIM2405). Detegovali výraznú prítomnosť manózových a α 2,6-sialyzovalých N-glykánov, pričom β 1,4-GlcNAcyliácia a α 2,3-sialyziácia boli identifikované v rámci metastatickej (LIM1215) a invazívnej (LIM2405) CRC bunkovej línie. Zároveň sa ukázala silná asociácia s expresiou receptora epidermálneho rastového faktora (EGFR)⁽¹⁸⁾.

Záver

Význam hodnotenia glykokonjugátov ako potenciálnych biomarkerov pri nádorovej transformácii v tkanive prostaty neustále narastá. Dôkazom je viacero publikovaných

postupov a laboratórnych metód založených na báze lektínov, ktoré naznačili svoj praktický potenciálny význam pre klinickú prax. Práve ich detekcia v moči, resp. krvnom sére môže priniesť nové menej invazívne diagnostické postupy. Primárnym cieľom je identifikácia a odlíšenie vysokomaligných agresívnych foriem nádorov prostaty od tých indolentných. Očakáva sa ďalšie spresňovanie metodík na báze lektínov a ich zaradenie do štandardného diagnostického algoritmu prinesie nové poznatky s významom nielen pre diagnostiku a posúdenie prognózy nádorov prostaty, ale identifikuje aj nové terapeutické ciele.

Podakovanie

Prehľadový článok vznikol s podporou projektu VEGA 1/0684/21.

LITERATÚRA

1. Scott E, Munkley J. Glycans as Biomarkers in Prostate Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6). doi:10.3390/ijms20061389
2. Tkac J, Bertok T, Hires M, et al. Glycomics of prostate cancer: updates. *Expert Rev Proteomics.* 2019;16(1):65-76. doi:10.1080/14789450.2019.1549993
3. Kluková L, Bertok T, Tkáč J. Glykomika ako nástroj na diagnostiku rôznych chorôb. *Chemické listy.* 2014;108(10):942-948.
4. Llop E, Ferrer-Batallé M, Barrabés S, et al. Improvement of Prostate Cancer Diagnosis by Detecting PSA Glycosylation-Specific Changes. *The-ranostics.* 2016;6(8):1190-1204. doi:10.7150/thno.15226
5. Hatakeyama S, Yoneyama T, Tobisawa Y, Ohyama C. Recent progress and perspectives on prostate cancer biomarkers. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(2):214-221. doi:10.1007/s10147-016-1049-y
6. Gratacós-Mulleras A, Duran A, AsadiShehni A, et al. Characterisation of the main PSA glycoforms in aggressive prostate cancer. *SciRep.* 2020;10. doi:10.1038/s41598-020-75526-3
7. Pihikova D, Kasak P, Kubanikova P, et al. Aberrant sialylation of a prostate-specific antigen: Electrochemical label-free glycoprofiling in prostate cancer serum samples. *Anal Chim Acta.* 2016;934:72-79. doi:10.1016/j.aca.2016.06.043
8. Kammeijer GSM, Nouta J, de la Rosette JJMCH, et al. An In-Depth Glycosylation Assay for Urinary Prostate-Specific Antigen. *Anal Chem.* 2018;90(7):4414-4421. doi:10.1021/acs.analchem.7b04281
9. Ferrer-Batallé M, Llop E, Ramírez M, et al. Comparative Study of Blood-Based Biomarkers, α 2,3-Sialic Acid PSA and PHI, for High-Risk Prostate Cancer Detection. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4). doi:10.3390/ijms18040845
10. Llop E, Ferrer-Batallé M, Barrabés S, et al. Improvement of Prostate Cancer Diagnosis by Detecting PSA Glycosylation-Specific Changes. *The-ranostics.* 2016;6(8):1190-1204. doi:10.7150/thno.15226
11. Munkley J, Mills IG, Elliott DJ. The role of glycans in the development and progression of prostate cancer. *Nature Reviews Urology.* 2016;13(6):324-333. doi:10.1038/nrurol.2016.65
12. Fujita K, Hayashi T, Matsuzaki K, et al. Decreased fucosylated PSA as a urinary marker for high Gleason score prostate cancer. *Oncotarget.* 2016;7(35):56643-56649. doi:10.18632/oncotarget.10987
13. Wang C, Höti N, Lih T-SM, et al. Development of a glycoproteomic strategy to detect more aggressive prostate cancer using lectin-immunoassays for serum fucosylated PSA. *Clin Proteomics.* 2019;16. doi:10.1186/s12014-019-9234-4
14. Jia L, Zhang J, Ma T, et al. The Function of Fucosylation in Progression of Lung Cancer. *Front Oncol.* 2018;8. doi:10.3389/fonc.2018.00565
15. Yokobori T, Yazawa S, Asao T, et al. Fucosylated α 1-acid glycoprotein as a biomarker to predict prognosis following tumor immunotherapy of patients with lung cancer. *SciRep.* 2019;9. doi:10.1038/s41598-019-51021-2
16. Doherty M, Theodoratou E, Walsh I, et al. Plasma N-glycans in colorectal cancer risk. *SciRep.* 2018;8. doi:10.1038/s41598-018-26805-7
17. de Freitas Junior JCM, Morgado-Díaz JA. The role of N-glycans in colorectal cancer progression: potential biomarkers and therapeutic applications. *Oncotarget.* 2015;7(15):19395-19413. doi:10.18632/oncotarget.6283
18. Sethi MK, Hancock WS, Fanayan S. Identifying N-Glycan Biomarkers in Colorectal Cancer by Mass Spectrometry. *Acc Chem Res.* 2016;49(10):2099-2106. doi:10.1021/acs.accounts.6b00193



MUDr. Dávid Kocan
Klinika diagnostickej a intervenčnej rádiológie LF SZU a NÚSCH, a. s.
Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s.
Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava
e-mail: david.kocan@nusch.sk