

综述

GALNT3 作为潜在肿瘤分子标志物及药物靶点的研究进展

高翌轩¹, 张亦弛¹, 戴鹭俨¹, 马 皎²

1. 上海交通大学医学院, 上海 200025; 2. 上海交通大学基础医学院生物化学与分子细胞生物学系, 上海 200025

[摘要] 黏蛋白型 O-糖基化是蛋白质中最常见的翻译后修饰之一, 可以改变蛋白质的空间构象与生物学功能, 在细胞信号转导、细胞黏附、免疫应答等生物学过程中发挥着关键作用。而多肽 N-乙酰半乳糖胺转移酶 3 (polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3, GALNT3) 作为黏蛋白型 O-糖基化的起始酶, 在维持人类细胞和组织的稳态中具有重要意义, 而其功能失调已被发现在钙磷代谢紊乱、动脉粥样硬化等多种疾病中发挥作用。此外, GALNT3 被发现在结直肠癌、肺癌、卵巢癌等多种肿瘤组织中异常表达, 且与患者的临床病理特征和较差预后相关, 可以作为肿瘤早期诊断和预后评估的潜在标志物。进一步研究表明, GALNT3 既可通过调控糖基化水平, 降低肿瘤细胞之间的黏附水平, 也可通过激活多条代谢相关通路, 促进肿瘤细胞的侵袭转移。该文就 GALNT3 在恶性肿瘤发生发展中的作用进行综述, 并分析了靶向 GALNT3 开发抗肿瘤药物的前景与挑战。

[关键词] 多肽 N-乙酰半乳糖胺转移酶 3; 黏蛋白 O-糖基化; 肿瘤标志物; 血液肿瘤

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.11.014 **[中图分类号]** R730.23 **[文献标志码]** A

Research progress of GALNT3 as a potential tumor molecular marker and drug target

GAO Yixuan¹, ZHANG Yichi¹, DAI Luyan¹, MA Jiao²

1. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Science, Shanghai 200025, China

[Abstract] Mucin-type O-glycosylation is one of the most common post-translational modifications in proteins, capable of altering protein conformation and biological functions. It plays a crucial role in biological processes such as cell signaling, cell adhesion, and immune responses. Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 (GALNT3), as the initiating enzyme of mucin-type O-glycosylation, is of paramount importance in maintaining the homeostasis of human cells and tissues. Dysfunction of GALNT3 has been found to play a role in various diseases, such as calcium-phosphorus metabolism disorders and atherosclerosis. Additionally, GALNT3 is abnormally expressed in several types of tumors, including colorectal cancer, lung cancer, and ovarian cancer. Its expression is associated with the clinical pathological features of patients and poor prognosis, making it a potential biomarker for early tumor diagnosis and prognosis evaluation. Further research shows that GALNT3 can both regulate glycosylation levels to reduce adhesion between tumor cells and activate multiple metabolism-related pathways, promoting tumor cell invasion and metastasis. This review summarizes the role of GALNT3 in the development of malignant tumors and discusses the prospects and challenges of developing anti-tumor drugs targeting GALNT3.

[Key words] polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3; mucin type O-glycosylation; tumor marker; hematologic malignancy

糖基化是指在酶的作用下, 在蛋白质、脂质或者糖类表面附着上糖类的过程, 是一种复杂且重要的蛋白质翻译后修饰, 主要发生在内质网和高尔基体。其在蛋白质折叠、细胞信号转导、增殖和分化等生物学过程中起着重要作用。根据糖链和蛋白质连接方式的

不同, 其可分为 N-糖基化和 O-糖基化^[1]。N-糖基化是在糖基化转移酶的作用下, 聚糖与天冬酰胺残基形成糖苷键的过程, 主要分为杂交型、复合型和高甘露糖型。N-糖基化对膜蛋白折叠、稳定性维持和其他细胞功能发挥着重要作用^[2]。O-糖基化则是聚糖与

[基金项目] 上海交通大学医学院大学生创新性训练计划 (1824081)。

[作者简介] 高翌轩 (2004—), 男, 本科生; 电子信箱: borisgao0219@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 马 皎, 电子信箱: drjiaoma@shsmu.edu.cn。

[Funding Information] Innovative Training Program for College Students of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (1824081)。

[Corresponding Author] MA Jiao, E-mail: drjiaoma@shsmu.edu.cn。

蛋白质表面的丝氨酸或苏氨酸残基形成糖苷键的过程;根据与蛋白质直接相连的起始单糖的种类不同,可分为黏蛋白的O-GalNAc修饰、细胞内核蛋白和细胞质蛋白的O-GlcNAc修饰、糖胺聚糖的O-xylose修饰、钙黏蛋白的O-mannosylation修饰等^[3]。O-糖基化在蛋白质的修饰中发挥着举足轻重的作用。其既可以维持蛋白质三级结构,帮助蛋白质稳定,调节酶活性,也能介导细胞的免疫识别、受体信号转导和组蛋白的表观遗传修饰等^[4]。异常的O-糖基化已被发现与癌症的发生发展密切相关,如改变免疫检查点逃避免疫应答,或调节信号通路增强细胞增殖^[5],并在细胞表面产生多种肿瘤相关的碳水化合物抗原。因此,关注肿瘤中的糖基化改变,对癌症的诊断、管理和预后具有重要意义^[6]。

O-糖基化能产生多种聚糖,其中以N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)为起始单糖的黏蛋白型O-聚糖是最常见的类型。其合成的第一步反应由多肽N-乙酰半乳糖胺转移酶家族(polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase, ppGalNAc-T, 简称GALNT)进行催化。在肿瘤中常常伴有异常的黏蛋白型O-糖基化,造成黏蛋白型O-聚糖结构和数量上的改变,从而形成肿瘤特异聚糖结构,如T抗原或Tn抗原,并降低细胞间黏附,促进肿瘤侵袭和转移。而作为催化黏蛋白O-聚糖合成第一步的酶,GALNT的表达也被证实许多癌症中出现异常。如在肝细胞癌中,GALNT1表达上调,而GALNT2表达下调^[7-8];在乳腺癌和结直肠癌中,GALNT6的表达出现异常^[9-10];在卵巢癌中,GALNT14的表达显著升高^[11]。这可能与异常的黏蛋白型O-聚糖水平导致细胞之间的黏附发生改变,或肿瘤细胞对某些生长因子的反应发生变化有关。由此可见,GALNT家族在肿瘤的发生发展中发挥着一定的作用。

在GALNT家族成员中,GALNT3参与多种生理过程,并且已发现其表达异常与人类癌症进展相关,如结肠癌、肺癌、胆囊癌、前列腺癌、胰腺癌等^[12-14]。但相比GALNT家族中的其他成员,目前对GALNT3在肿瘤中的研究相对较少,并且也没有综述系统归纳过GALNT3与肿瘤发生发展的关系。而本课题组近期发现,GALNT3在弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)中高表达,并且与DLBCL的预后密切相关,推测GALNT3不仅可以在实体瘤中发挥作用,也与血液肿瘤的发生发展

有关。该文综述了GALNT3在人体中主要发挥的生理功能,重点讨论了该分子与多种癌症预后的关系,以及影响肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的分子机制,并关注了GALNT3在DLBCL预后中发挥的作用。最后,该文介绍了目前靶向GALNT3的抗肿瘤药物研究,同时针对靶向糖基化在肿瘤治疗中的前景与挑战进行了探讨,并提出了未来新药研发的可行方向,以期多种癌症的临床治疗提供更有效的策略和手段。

1 GALNT3的结构和功能

1.1 GALNT3的结构

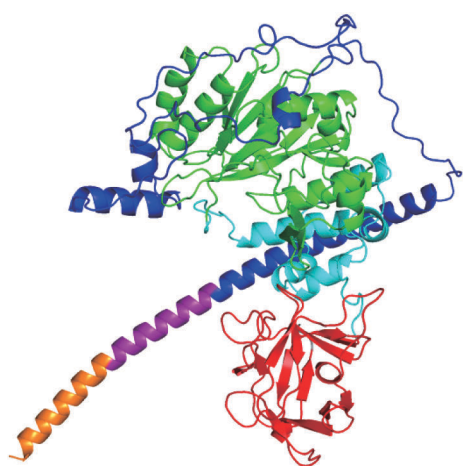
GALNT3基因位于2号染色体q24-q31,编码区内有9个内含子。其3' UTR中有3个多聚腺苷酸化位点,分别位于终止密码子下游2325、2857和3491位置,但仅第二个多聚腺苷酸化位点被利用参与mRNA的转录后调控。此外,其3' UTR在终止密码子下游2029区域含有一个快速降解序列——UUAUUUAU,可以介导原癌基因和细胞因子mRNA的降解,而去除该基序则可显著稳定FOS等原癌基因的mRNA^[15]。这提示GALNT3基因可能作为一种潜在的癌基因,受到快速降解序列的调控。

GALNT3蛋白是一种具有II型拓扑结构的跨膜蛋白,包含一个短的N端细胞质尾部、一个跨膜结构域、一个可变长度的茎区、一个催化结构域和一个C端蓖麻毒素样凝集素结构域。该结构域是GALNT家族特有的,能和GalNAc残基结合,并调节糖基化转移酶的动力学性质,也有助于改善邻近位点的O-GalNAc糖基化。凝集素结构域是GALNT家族成员具有不同底物特异性的结构基础(图1)。

相比于GALNT家族的其他成员,GALNT3的表达受到高度限制。研究^[4]表明GALNT3仅在人体的睾丸和胰腺中高表达,在肠道、肾脏和前列腺中低水平表达,而在其他器官中未检测到显著的转录水平。

1.2 GALNT3的生理功能

1.2.1 GALNT3对钙磷代谢的调节 在人类的骨细胞和成骨细胞中,GALNT3可保护成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)不被降解。FGF23是一种骨源性的嗜磷激素,可降低肾脏对磷酸盐的重吸收,促进磷酸盐排泄。GALNT3将O-GalNAc残基添加到FGF23的178位苏氨酸残基上,



Note: The orange part represents the N-terminal cytoplasm tail, the purple part represents the transmembrane domain, the blue part is the stem region, the green part is the catalytic domain, the cyan part is the linker region, the red part represents the lectin domain, and the grey part is the C-terminal residue. The figure was prepared using PyMOL software.

图1 GALNT3蛋白的结构示意图

Fig 1 Schematic diagram of structural conformation of GALNT3 protein

使其免受Furin蛋白酶的水解,进而使细胞分泌具有生物活性的完整FGF23^[16]。磷酸盐水平增加,便可促进GALNT3对FGF23的糖基化,抑制FGF23的降解,从而使肾脏对磷酸盐的重吸收减少,有助于维持体内正常的磷酸盐水平。而与之相关的GALNT3基因突变引起的病理表型包括家族性肿瘤样钙沉着症(familial tumor-like calcinosis, FTC)^[17]和高磷血症骨质增生综合征(hyperphosphatemia osteoplastic syndrome, HHS)^[18]等。此外,许多肾脏疾病也与GALNT3的功能失调密切相关。

1.2.2 GALNT3对心血管系统的调节 研究^[19]表明,GALNT3也在维持心血管系统的稳态中发挥重要作用,并与心血管疾病,尤其冠状动脉疾病的发生发展密切相关。在正常机体中,GALNT3维持血管内皮细胞的稳定状态,并可通过调控TNFR1/NF- κ B信号轴,降低血管平滑肌细胞的氧化应激、炎症反应和凋亡^[20]。而在动脉粥样硬化的病理发生过程中,GALNT3表达量降低,通过激活p38-MAPK信号通路,促进基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和MMP-14的表达,并诱导血管内皮细胞凋亡^[21]。此外,GALNT3也在血管钙化的调控中起到重要作用。

1.2.3 GALNT3的其他功能 GALNT3可负责多种蛋白质的O-GalNAc糖基化^[22],包括E-钙黏蛋白(E-cadherin)。而GALNT3基因缺失造成E-钙黏蛋白在细胞内滞留,降低细胞间黏附,导致上皮-间充质转化。尤其是在胚胎干细胞、囊胚滋养层外胚层和

人乳腺上皮细胞中,GALNT3在维持其上皮表型中发挥着关键的生物学作用^[23]。

也有研究^[24]报道GALNT3是唾液腺分泌细胞中主要表达的O-糖基转移酶,主要负责MUC10黏蛋白的糖基化。鉴于黏蛋白及其O-聚糖与多种口腔微生物相互作用,GALNT3或在维持口腔微生物组结构的稳定性中发挥重要作用。此外,GALNT3在精子赤道板和人类表皮皮肤细胞中高表达,可促进精子的正常成熟以及表皮皮肤细胞的角质形成^[25-26]。

2 GALNT3在肿瘤发生发展中的作用

2.1 GALNT3与实体肿瘤

GALNT3已被发现在多种实体瘤中发挥作用,并与肿瘤的分化程度以及不良预后相关。2003年的一项研究^[27]分析了117例胃癌患者GALNT3表达与预后的关系,发现59例(50.4%)表达GALNT3;59例分化型胃癌中有38例(64.4%)强表达,58例未分化型胃癌中有21例(36.2%)强表达,表明GALNT3的表达与肿瘤分化有显著相关性($P=0.0023$),且GALNT3高表达患者的5年总生存率显著高于低表达患者($P=0.0197$)。2013年,一项针对254例肾癌患者样本的研究发现GALNT3在其中138例样本中高表达,这些样本具有更高的Fuhrman分级,并表现出更差的预后^[28]。2014年,WANG等^[29]基于103例上皮性卵巢癌(epithelial ovarian cancer, EOC)中GALNT3表达量的分析,构建Kaplan-Meier生存曲线,发现高GALNT3表达水平的EOC患者的生存期较短。此外,GALNT3也被报道在肺腺癌中表达,促进肿瘤的分化和浸润^[30];在分化不良的结直肠癌^[31]和甲状腺癌^[32]中也发现GALNT3有较高的表达水平。这些研究表明,GALNT3可能作为多种癌症潜在的预后指标。但上述研究均没有深入探讨影响肿瘤分化的具体机制。而2018年的一项研究^[33]发现,在胰腺癌中,GALNT3可以通过调节癌症干细胞标志物参与维持胰腺癌干细胞的分化状态。这或能为肿瘤的治疗提供新的靶点。

GALNT3也在肿瘤的恶性进展过程中发挥重要作用。首先,GALNT3的异常表达可通过影响MUC1的糖基化,促进肿瘤细胞克服细胞之间的黏附,使其侵入周围组织及血液中发生转移。如在EOC中,GALNT3可以上调MUC1的表达,进而调控上皮细胞

黏附蛋白 E-cadherin 和 β -catenin 的表达而影响 EOC 细胞的侵袭^[29]。其次,除了发挥糖基化作用外,GALNT3 本身也可激活一些代谢相关通路,促进肿瘤的生长和侵袭。多项研究发现 GALNT3 能激活下游的 PI3K/AKT 通路,增加代谢通量,从而促进肿瘤增殖和转移。该作用似乎还受到上游多种非编码 RNA 的调控。如在结肠癌中,GALNT3 可由 LINC01296/miR-26a/GALNT3 轴,催化调节 PI3K/AKT 通路的活性,促进结直肠癌的发生、肝转移和化学治疗抗性^[34]。miR-885-5p 在肝内胆管癌中过表达,进而上调 GALNT3 表达,最终上调 PI3K/AKT/MMP 信号通路,促进肿瘤转移^[35]。此外,有研究^[36]发现 GALNT3 阳性的胃癌细胞更易出现淋巴结转移,具体机制还待进一步阐明。

虽然 GALNT3 在多数情况下都表现为促肿瘤作用,但一项针对 GALNT3 与非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 关系的研究^[37]表明,GALNT3 可以抑制 NSCLC 细胞的自我更新,从而抑制肿瘤生长。上述结论也表明,在不同的肿瘤类型中,GALNT3 的表达与肿瘤的发生、发展以及分化的关系也不完全一致。

2.2 GALNT3 与血液肿瘤

血液肿瘤中也存在异常的黏蛋白 O-糖基化。MUC1 的异常黏蛋白 O-糖基化形式,如分化依赖和肿瘤相关的糖形 (glycoform),已在多种恶性血液肿瘤中被报道^[38],包括急性髓系白血病^[39]、T 细胞淋巴瘤、B 细胞淋巴瘤和骨髓瘤。其中淋巴瘤细胞中表达的 MUC1 在 T 细胞受体连接后被磷酸化,导致 T 细胞活化^[40]。此外,黏蛋白 O-聚糖异常截短形成的 Tn 抗原被发现慢性淋巴细胞白血病中强表达^[41]。

虽然糖基化在恶性血液肿瘤发生发展中的机制已经被广泛研究,但有关 GALNT 家族,尤其 GALNT3 在恶性血液肿瘤中的作用尚未有研究报道。GALNT3 被发现在 DLBCL 患者中高表达,在来自 TCGA (The Cancer Genome Atlas) 数据库的 48 例样本和来自 GEO (Gene Expression Omnibus) 数据库的 223 例样本中 GALNT3 高表达的患者均表现出更差的预后。这表明 GALNT3 可能在 DLBCL 中发挥癌基因的作用,并与不良预后相关,可以作为潜在的 DLBCL 预后的分子标志物。但具体机制还待进一步阐明。

3 靶向 GALNT3 的转化研究

糖基化转移酶相关基因的突变和肿瘤相关聚糖的产生在癌症发生发展中起着关键作用。在肿瘤细胞中,异常表达的 GALNT3 通过多种机制促进肿瘤的增殖、侵袭和转移。因此,将 GALNT3 作为靶点,开发抑制 GALNT3 功能或阻断其介导的黏蛋白型 O-糖基化的药物,有望成为治疗癌症的有效策略。

3.1 选择性阻断 GALNT3

目前已知苄基-N-乙酰基- α -半乳糖胺是黏蛋白型 O-糖基化抑制剂,其可阻断糖链的延伸,但可能产生细胞毒性,并缺乏特异性^[42]。尽管高通量化合物库筛选的出现大大提高了寻找拥有治疗潜力化合物的效率,但由于缺乏适当的动物模型,以及不可预测的化合物毒性,目前这种方法只研发了极少数药物。2017 年的一项研究^[43]使用高通量细胞筛选,成功筛选出了一种可选择性阻断 GALNT3 的化合物 T3Inh-1,并成功降低了在体内和体外培养的小鼠 HEK 细胞中的 FGF23 水平,而没有引起任何毒性作用。该分子也被证实在体外能够抑制乳腺癌细胞的迁移。因此,通过 T3Inh-1 选择性阻断肿瘤中 GALNT3 介导的糖基化有望成为治疗慢性肾病和乳腺癌的新的治疗策略,并为设计靶向 GALNT 家族其他同工酶的药物提供了方向。

3.2 靶向 RNA 间接影响 GALNT3 水平

近年来,靶向 RNA 作为一种新型的药物开发模式^[44],受到越来越多的重视。与传统小分子和生物分子药物相比,其具有成本较低、制造相对简单、对靶点成药的局限性更小等特点。其中,LINC01296、miR-885-5p 等非编码 RNA^[34]已被发现可调控 GALNT3 上游的多条代谢通路,这为基于 GALNT3 的肿瘤治疗提供了多个靶点。此外,2024 年的一项研究^[45]发现 circ-RAPGEF5 在结直肠癌中高表达,并可通过激活 miR-545-5p-GALNT3 信号轴促进结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭;在体外实验中,抑制 circ-RAPGEF5 的表达则显著降低了结直肠癌细胞的恶性行为。该研究也进一步表明,靶向 GALNT3 上游多种非编码 RNA,对于结直肠癌等肿瘤的治疗具有巨大的潜力。

另外,鉴于 GALNT3 在 NSCLC 等肿瘤中低表

达, 通过注射 mRNA 使其递送至靶细胞内, 翻译出功能性的 GALNT3, 提高这些肿瘤细胞内 GALNT3 水平, 或许能有效发挥抑癌作用。这种基于 mRNA 的蛋白质替代疗法已经广泛应用在心血管系统疾病、血液系统疾病和癌症等领域^[46-48]。然而, 若想保证这些药物的靶向性与稳定性, 开发合适的药物递送系统是不可或缺的。自脂质体被用作药物和蛋白质的载体以来, 药物递送系统的开发取得了长足的进展^[49-50]。尤其随着纳米技术的发展, 纳米药物因其循环时间长、生物利用度高、毒性作用低、靶向性强等特点, 使此类递送系统已经成为肿瘤治疗中的热点应用^[51]。然而, 由于复杂的生理因素干扰, 如蛋白质在纳米载体上的黏附、免疫细胞的吞噬等, 药物递送系统的开发从实验室向临床转化仍面临许多阻碍。因此, 这些问题的解决仍需要纳米材料学、医学和生物学等学科的进一步发展。

4 总结与展望

GALNT3 在多种肿瘤组织中高表达, 并且已被证实与患者的不良预后相关, 可以作为肿瘤早期评估的一种生物标志物。GALNT3 影响癌症发生发展的机制包括降低细胞黏附、促进肿瘤侵袭、影响肿瘤生长与分化等。这些调控机制复杂而多样: GALNT3 既可以通过糖基化修饰直接影响肿瘤细胞的聚糖结构, 也可以参与下游多种信号通路, 调控肿瘤的侵袭和转移。这表明 GALNT3 虽然作为一种糖基化转移酶, 但实

际参与的生物学过程更为复杂。

虽然越来越多的研究揭示了 GALNT3 在多种癌症中的预后价值, 但由于糖基化本身的复杂性以及肿瘤的异质性和耐药性, 将 GALNT3 作为靶点开发相关药物依然面临诸多挑战。比如, 新药对非恶性细胞具有未知的毒性作用, 且缺乏对于靶向糖基化治疗的具体研究方法等。然而, 技术的发展也带来新的机遇。随着 CRISPR/Cas9 的广泛应用, 一项针对人类糖基化转移酶的 gRNA 文库已经构建^[52], 其适用于人类糖基转移酶基因的单独和组合靶向, 并提供了人类糖基转移酶预测功能的全局视图, 这也为深入探索 GALNT3 未知的生物学功能提供了有力帮助。未来还需要进一步探究 GALNT3 影响肿瘤发生发展的分子机制, 并寻找更为有效的肿瘤治疗方案。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All the authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

高翌轩、张亦弛、戴鹭俨负责论文的写作和修改, 马皎指导文章的写作并参与论文的修改。所有作者均阅读并同意最终稿件的提交。GAO Yixuan, ZHANG Yichi and DAI Luyan were responsible for writing and revision of the paper; MA Jiao was responsible for guiding article writing and participated in paper revision. All the authors have read the final manuscript and agreed to the submission.

- Received: 2024-03-31
- Accepted: 2024-07-16
- Published online: 2024-11-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] VAN DEN STEEN P, RUDD P M, DWEK R A, et al. Concepts and principles of O-linked glycosylation[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 1998, 33(3): 151-208.
- [2] ESMAIL S, MANOLSON M F. Advances in understanding N-glycosylation structure, function, and regulation in health and disease[J]. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100(7/8): 151186.
- [3] WANDALL H H, NIELSEN M A I, KING-SMITH S, et al. Global functions of O-glycosylation: promises and challenges in O-glycobiology[J]. *FEBS J*, 2021, 288(24): 7183-7212.
- [4] GARAY Y C, CEJAS R B, LORENZ V, et al. Polypeptide N-acetylgalactosamine transferase 3: a post-translational writer on human health[J]. *J Mol Med*, 2022, 100(10): 1387-1403.
- [5] ČAVAL T, ALISSON-SILVA F, SCHWARZ F. Roles of glycosylation at the cancer cell surface: opportunities for large scale glycoproteomics[J]. *Theranostics*, 2023, 13(8): 2605-2615.
- [6] MAGALHÃES A, DUARTE H O, REIS C A. The role of O-glycosylation in human disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 79: 100964.
- [7] LI S D, QI Y, HUANG Y R, et al. Exosome-derived SNHG16 sponging miR-4500 activates HUVEC angiogenesis by targeting GALNT1 via PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(4): 667-682.
- [8] LIU S Y, SHUN C T, HUNG K Y, et al. Mucin glycosylating enzyme GALNT2 suppresses malignancy in gastric adenocarcinoma by reducing MET phosphorylation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(10): 11251-11262.
- [9] LIU C, LI Z, XU L, et al. GALNT6 promotes breast cancer metastasis by increasing mucin-type O-glycosylation of $\alpha 2M$ [J]. *Aging*, 2020, 12(12): 11794-11811.
- [10] PENG X D, CHEN X R, ZHU X T, et al. GALNT6 knockdown inhibits the proliferation and migration of colorectal cancer cells and increases the sensitivity of cancer cells to 5-FU[J]. *J Cancer*, 2021, 12(24): 7413-7421.
- [11] LI H W, LIU M B, JIANG X, et al. GALNT14 regulates ferroptosis and apoptosis of ovarian cancer through the EGFR/mTOR pathway[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(2): 149-161.
- [12] MARIMUTHU S, BATRA S K, PONNUSAMY M P. Pan-cancer analysis of altered glycosyltransferases confers poor clinical

- outcomes[J]. Clin Transl Discov, 2022, 2(2): e100.
- [13] MAO C Z, ZHUANG S M, XIA Z J, et al. Pan-cancer analysis of GALNTs expression identifies a prognostic of GALNTs feature in low grade glioma[J]. J Leukoc Biol, 2022, 112(4): 887-899.
- [14] RODRIGUEZ E, BOELAARS K, BROWN K, et al. Analysis of the glyco-code in pancreatic ductal adenocarcinoma identifies glycan-mediated immune regulatory circuits[J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 41.
- [15] MEIJLINK F, CURRAN T, MILLER A D, et al. Removal of a 67-base-pair sequence in the noncoding region of protooncogene *fos* converts it to a transforming gene[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985, 82(15): 4987-4991.
- [16] HO B B, BERGWITZ C. FGF23 signalling and physiology[J]. J Mol Endocrinol, 2021, 66(2): R23-R32.
- [17] HASSAN N, GREGSON C L, TANG H T, et al. Rare and common variants in GALNT3 may affect bone mass independently of phosphate metabolism[J]. J Bone Miner Res, 2023, 38(5): 678-691.
- [18] ITO N, FUKUMOTO S. Congenital hyperphosphatemic conditions caused by the deficient activity of FGF23[J]. Calcif Tissue Int, 2021, 108(1): 104-115.
- [19] GUO L W, LI D, LI M T, et al. Variant in *GALNT3* gene linked with reduced coronary artery disease risk in Chinese population[J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(7): 529-534.
- [20] WANG Y K, LI S J, ZHOU L L, et al. GALNT3 protects against vascular calcification by reducing oxidative stress and apoptosis of smooth muscle cells[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 939: 175447.
- [21] GUO L W, WANG L Y, LI H F, et al. Down regulation of GALNT3 contributes to endothelial cell injury via activation of p38 MAPK signaling pathway[J]. Atherosclerosis, 2016, 245: 94-100.
- [22] BENNETT E P, MANDEL U, CLAUSEN H, et al. Control of mucin-type O-glycosylation: a classification of the polypeptide GalNAc-transferase gene family[J]. Glycobiology, 2012, 22(6): 736-756.
- [23] RAGHU D, MOBLEY R J, SHENDY N A M, et al. GALNT3 maintains the epithelial state in trophoblast stem cells[J]. Cell Rep, 2019, 26(13): 3684-3697. e7.
- [24] PELUSO G, TIAN E, ABUSLEME L, et al. Loss of the disease-associated glycosyltransferase Galnt3 alters Muc10 glycosylation and the composition of the oral microbiome[J]. J Biol Chem, 2020, 295(5): 1411-1425.
- [25] NYGAARD M B, HERLIHY A S, JEANNEAU C, et al. Expression of the O-glycosylation enzyme GalNAc-T3 in the equatorial segment correlates with the quality of spermatozoa[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 2949.
- [26] BAGDONAITI I, PALLESEN E M, YE Z L, et al. O-glycan initiation directs distinct biological pathways and controls epithelial differentiation[J]. EMBO Rep, 2020, 21(6): e48885.
- [27] ONITSUKA K, SHIBAO K, NAKAYAMA Y, et al. Prognostic significance of UDP-N-acetyl- α -D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-3 (GalNAc-T3) expression in patients with gastric carcinoma[J]. Cancer Sci, 2003, 94(1): 32-36.
- [28] KITADA S, YAMADA S, KUMA A, et al. Polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase 3 independently predicts high-grade tumours and poor prognosis in patients with renal cell carcinomas[J]. Br J Cancer, 2013, 109(2): 472-481.
- [29] WANG Z Q, BACHVAROVA M, MORIN C, et al. Role of the polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 in ovarian cancer progression: possible implications in abnormal mucin O-glycosylation[J]. Oncotarget, 2014, 5(2): 544-560.
- [30] LUO D, FANG M Y, SHAO L, et al. The EMT-related genes *GALNT3* and *OAS1* are associated with immune cell infiltration and poor prognosis in lung adenocarcinoma[J]. Front Biosci, 2023, 28(10): 271.
- [31] SHIBAO K, IZUMI H, NAKAYAMA Y, et al. Expression of UDP-N-acetyl- α -D-galactosamine-polypeptide galNAc N-acetylgalactosaminyl transferase-3 in relation to differentiation and prognosis in patients with colorectal carcinoma[J]. Cancer, 2002, 94(7): 1939-1946.
- [32] MOCHIZUKI Y, ITO K, IZUMI H, et al. Expression of polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase-3 and its association with clinicopathological factors in thyroid carcinomas[J]. Thyroid, 2013, 23(12): 1553-1560.
- [33] BARKEER S, CHUGH S, KARMAKAR S, et al. Novel role of O-glycosyltransferases GALNT3 and B3GNT3 in the self-renewal of pancreatic cancer stem cells[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1157.
- [34] LIU B, PAN S M, XIAO Y, et al. LINC01296/miR-26a/GALNT3 axis contributes to colorectal cancer progression by regulating O-glycosylated MUC1 via PI3K/AKT pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 316.
- [35] SUN L X, SUN W, SONG H B, et al. MiR-885-5p inhibits proliferation and metastasis by targeting IGF2BP1 and GALNT3 in human intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Mol Carcinog, 2020, 59(12): 1371-1381.
- [36] ISHIKAWA M, KITAYAMA J, NARIKO H, et al. The expression pattern of UDP-N-acetyl- α -D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase-3 in early gastric carcinoma[J]. J Surg Oncol, 2004, 86(1): 28-33.
- [37] PARK M S, YANG A Y, LEE J E, et al. GALNT3 suppresses lung cancer by inhibiting myeloid-derived suppressor cell infiltration and angiogenesis in a TNFR and c-MET pathway-dependent manner[J]. Cancer Lett, 2021, 521: 294-307.
- [38] PANG X C, LI H J, GUAN F, et al. Multiple roles of glycans in hematological malignancies[J]. Front Oncol, 2018, 8: 364.
- [39] OLIVEIRA T, ZHANG M F, JOO E J, et al. Glycoproteome remodeling in MLL-rearranged B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. Theranostics, 2021, 11(19): 9519-9537.
- [40] SUPRUNIUK K, RADZIEJEWSKA I. MUC1 is an oncoprotein with a significant role in apoptosis (Review)[J]. Int J Oncol, 2021, 59(3): 68.
- [41] ALOBAIDI N K, ALWAN A F, AL-REKABI A N. Assessment of *LAG3* and *GALNT11* gene expression in patients with chronic lymphocytic leukemia and their impact on disease progression[J]. Biochem Cell Arch, 2021, 21(1): 809-818.
- [42] PATSOS G, HEBBE-VITON V, ROBBE-MASSELOT C, et al. O-glycan inhibitors generate aryl-glycans, induce apoptosis and lead to growth inhibition in colorectal cancer cell lines[J]. Glycobiology, 2009, 19(4): 382-398.
- [43] SONG L N, LINSTEDT A D. Inhibitor of ppGalNAc-T3-mediated O-glycosylation blocks cancer cell invasiveness and lowers FGF23 levels[J]. eLife, 2017, 6: e24051.
- [44] KIM Y K. RNA therapy: current status and future potential[J]. Chonnam Med J, 2020, 56(2): 87-93.
- [45] CHENG D, CHU F F, LIANG F, et al. Downregulation of circ-RAPGEF5 inhibits colorectal cancer progression by reducing the expression of polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 (GALNT3)[J]. Environ Toxicol, 2024, 39(8): 4249-4260.
- [46] ZHANG X Y, XIE K, ZHOU H H, et al. Role of non-coding RNAs and RNA modifiers in cancer therapy resistance[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 47.
- [47] TAHERIAZAM A, BAYANZADEH S D, HEYDARI FARAHANI M, et al. Non-coding RNA-based therapeutics in cancer therapy: an emphasis on Wnt/ β -catenin control[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 951: 175781.
- [48] ROBINSON E L, PORT J D. Utilization and potential of RNA-based therapies in cardiovascular disease[J]. JACC Basic Transl Sci, 2022, 7(9): 956-969.
- [49] PAUNOVSKA K, LOUGHREY D, DAHLMAN J E. Drug delivery systems for RNA therapeutics[J]. Nat Rev Genet, 2022, 23(5): 265-280.
- [50] PARK H, OTTE A, PARK K. Evolution of drug delivery systems: from 1950 to 2020 and beyond[J]. J Control Release, 2022, 342: 53-65.
- [51] KHAN M I, HOSSAIN M I, HOSSAIN M K, et al. Recent progress in nanostructured smart drug delivery systems for cancer therapy: a review[J]. ACS Appl Bio Mater, 2022, 5(3): 971-1012.
- [52] NARIMATSU Y, JOSHI H J, YANG Z, et al. A validated gRNA library for CRISPR/Cas9 targeting of the human glycosyltransferase genome[J]. Glycobiology, 2018, 28(5): 295-305.