

LO AMARGO DE LA DULCE VIDA EN CÁNCER

Dra. Lorena Milflores Flores
e.M.C. Lilian Álvarez Domínguez
lorena.milflores@correo.buap.mx

LOS GLICANOS EN EL LENGUAJE CELULAR

Cuando pensamos en la palabra azúcar, generalmente lo relacionamos con dulces, postres, refrescos o hasta en calorías que nos pueden brindar energía para poder realizar nuestras actividades en nuestro día a día. Sin embargo, en el mundo de la biología, los azúcares se encuentran en el interior y exterior de cada célula (unidad estructural y funcional de todos los organismos vivos), conocidos técnicamente como “glicanos”, cuya función es muy diferente a como la conocemos.

Los glicanos, permiten que las células se comuniquen, peguen y reconozcan entre sí, así como a otras células o moléculas como bacterias, toxinas, anticuerpos, hormonas y virus por medio de un lenguaje coordinado (Figura 1).

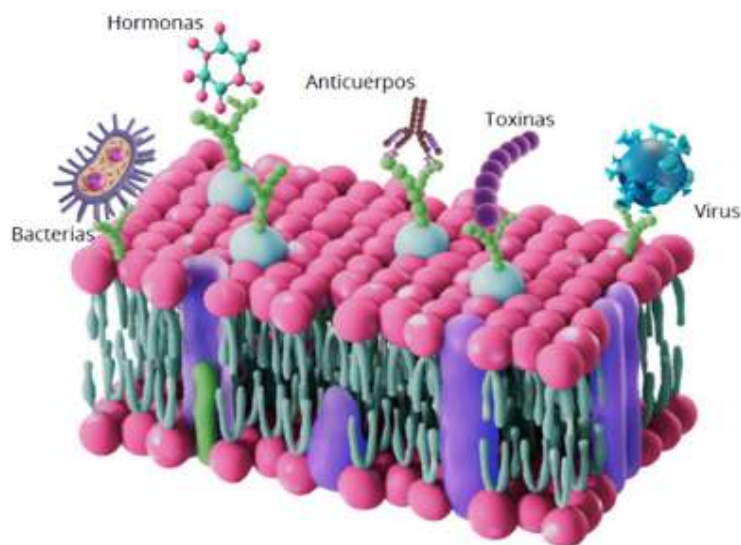


Figura 1. Representación esquemática de las interacciones mediadas por glicanos en la membrana celular. Se ilustra los componentes de la bicapa lipídica (lípidos y proteínas) con cadenas de carbohidratos (glicanos, en color verde) que funcionan como parte del reconocimiento de bacterias, hormonas, anticuerpos, toxinas y virus.

Imagen creada en <https://Canva.com> y <https://Biorender.com>

A través de los glicanos la célula realiza sus funciones antes mencionadas de forma normal. Cuando la célula pierde el control (cuando esta se vuelve maligna) y se transforma a una célula cancerosa, ese lenguaje coordinado cambia en las células tumorales realizando una reestructuración de esa comunicación, haciendo que los glicanos favorezcan su crecimiento (aumento celular, en masa, volumen y componentes estructurales), engañen al sistema inmune (sistema que protege a la célula de patógenos y células cancerosas) y colonicen otras partes de nuestro cuerpo (proceso conocido como metástasis); este proceso es conocido como glicosilación aberrante, y hoy en día sabemos que es un distintivo del cáncer (Pienkowski et al., 2025).

Para continuar, primero definiremos la palabra glicosilación, la cual es el proceso en el que las proteínas y los lípidos que forman parte de la estructura celular, se les transfiere cadenas de azúcares durante o después de su síntesis (Peric et al., 2022). Este proceso se lleva a cabo dentro de la célula, en los organelos (estructuras especializadas delimitadas por una membrana para la realización de funciones específicas): del retículo endoplasmático y en el aparato de Golgi (Figura 2).

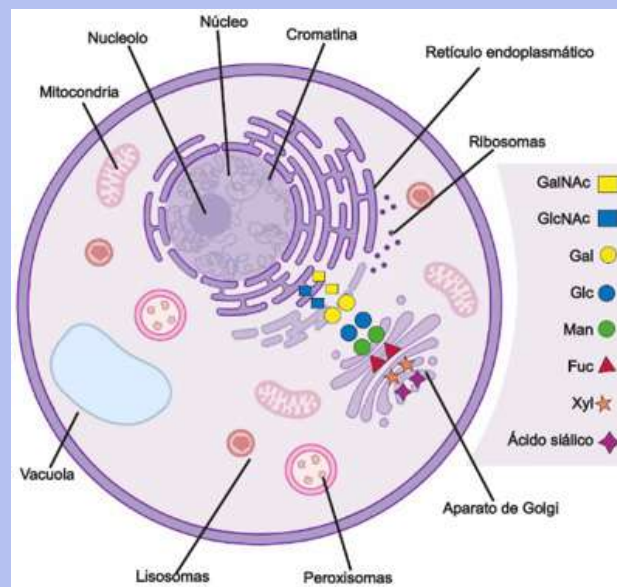


Figura 2. Compartimentalización celular y los azúcares que se adicionan en el Retículo endoplasmático y en el aparato de Golgi. El esquema muestra los principales aparato de Golgi. (GalNAc: N-acetilgalactosamina; GlcNAc: N-acetilglucosamina; Gal: Galactosa; Glc: Glucosa; Man: Manosa; Fuc: Fucosa; Xyl: Xilosa) organelos celulares, destacando el flujo de adición y modificación de azúcares desde el Retículo endoplásmico hasta el aparato de Golgi. En el recuadro derecho se desglosan los principales residuos de azúcares involucrados. Abreviaturas: GalNAc: N-acetilgalactosamina; GlcNAc: N-acetilglucosamina; Gal: galactosa; Glc: glucosa; Man:manosa; Fuc: fucosa; Xyl: xilosa.

Imagen creada en <https://Canva.com> y <https://Biorender.com>

Este proceso inicia en el retículo endoplasmático por la adición de azúcares a las proteínas o los lípidos y continúa en el aparato de Golgi que termina de perfeccionar la incorporación de los azúcares a las proteínas (Wang y Chen, 2023). Para poder entender este proceso, imaginemos que las proteínas son maniqués y la glicosilación serán las prendas de vestir que debe usar dependiendo del evento al que debe presentarse.

Entonces, la proteína, dependiendo de los glicanos que tenga, le permitirá realizar diferentes procesos biológicos, además de que influye en su estructura y estabilidad.

Cuando la célula está sana, la glicosilación se realiza de forma precisa y muy regulada, en cambio, cuando la célula se vuelve cancerígena, se desata un caos: los glicanos cambian su forma, pueden ser más largos o cortos de lo que deberían, más ramificados o hasta incorporar moléculas inusuales, que de forma paradójica les sirven como camuflaje para beneficiar a la célula tumoral y desarrollarse libremente.

Existen diferentes tipos de glicosilación, es decir, como son añadidos los azúcares. Sin embargo, entre los más importantes tenemos a la O-glicosilación, donde participa un azúcar llamado N-acetilgalactosamina (O-GalNAc) y este es el primer azúcar que se debe de añadir de una forma específica a la proteína, o sea, a un oxígeno de un aminoácido específico (los aminoácidos son unidades que forman a las proteínas), ya sea de serina (Ser) o treonina (Thr).

También existe la N-glicosilación, que involucra la unión inicial de una N-acetilglucosamina (N-GlcNAc) como azúcar inicial a un aminoácido de asparagina (Asn), pero ahora unido al nitrógeno del aminoácido, en lugar del oxígeno.



Ambos tipos de glicosilación son regulados por la presencia de varias enzimas llamadas glicosiltransferasas y su expresión se ve afectada por las condiciones celulares (Pienkowski et al., 2025).

Estas glicosiltransferasas son las encargadas de unir los azúcares a las proteínas, agrupadas en varias familias, ya que hay una específica para cada tipo de azúcar. No debemos olvidar las enzimas encargadas de quitar los azúcares, estas son las glucosidasas, las cuales forman parte de las modificaciones que sufren los glicanos en las proteínas y/o lípidos (Wang y Chen, 2023).

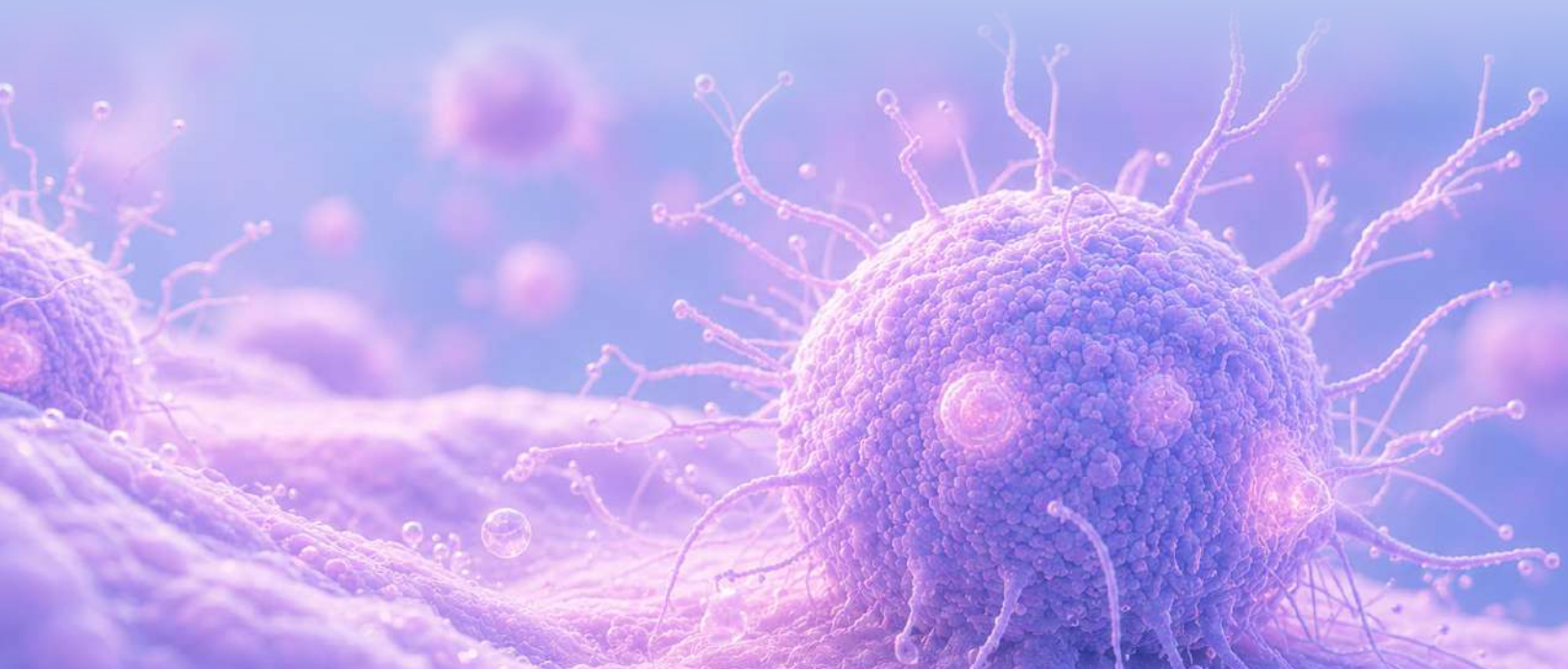
ALTERACIÓN DE LOS GLICANOS EN LAS CÉLULAS CANCEROSAS

En muchas células cancerígenas se ha observado que las proteínas que participan en los puntos clave de la regulación del proceso del ciclo celular y en la regulación de nuestro material genético (ADN, ácido desoxirribonucleico), sufren una modificación en la O-glicosilación excesiva con el azúcar llamada N-acetilglucosamina (O-GlcNAc), de esta forma estas se vuelven hiperactivas.

Entonces se manda una señal directa al núcleo con un mensaje: “hay suficientes nutrientes, sigue dividiéndote sin parar”. De este modo, la célula se divide ignorando los controles normales que impedirían su proliferación desenfrenada.

Los cambios en la síntesis de los O-glicanos y los N-glicanos pueden contribuir a la supervivencia, proliferación (aumento en el número de células), e invasión a otros sitios. Cuando se modifican estos azúcares en la superficie de las células cancerosas, estas adquieren mayor facilidad para desprenderse del tumor original, invadir tejidos cercanos y establecerse en otros lugares, como por ejemplo el colon, el pulmón y el cervix, entre otros.

Además, estos cambios pueden ayudarles a pasar desapercibidas frente al sistema inmunitario, lo que favorece el avance del cáncer (Krug et al., 2023).



En las células cancerosas una de las características más común es la hipersialilación esto significa un aumento de la presencia de ácido siálico en los extremos de los glicanos. El ácido siálico favorece dos funciones en la progresión del tumor (proceso en el cual un tumor aumenta su tamaño, agresividad y capacidad de moverse a otros sitios):

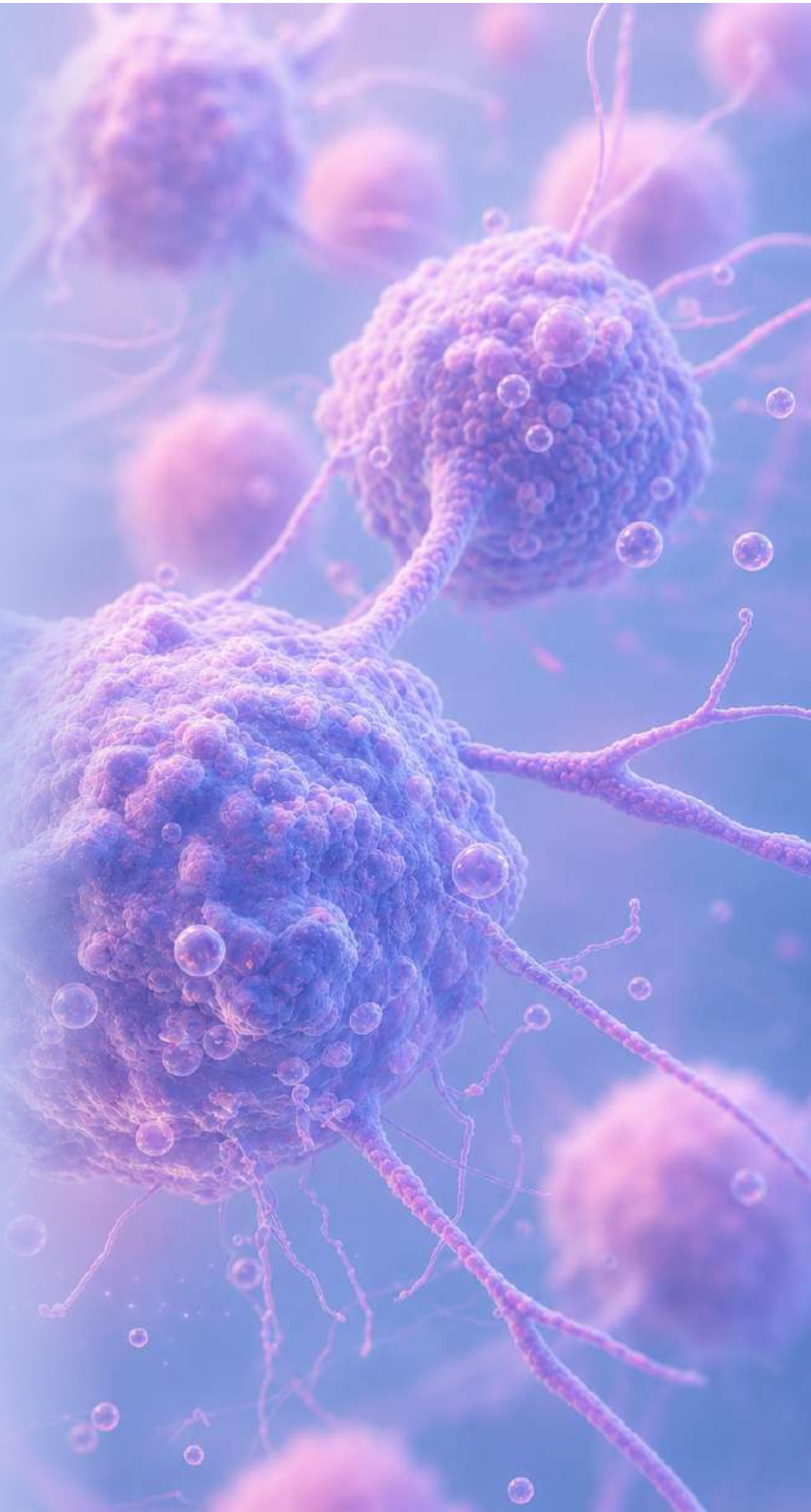
1 **Repulsión física:** como el ácido siálico tiene carga negativa, las células tumorales se repelen entre sí, lo que las ayuda a desprenderse del tumor primario, es decir, de la zona donde se originaron, y permitir que se muevan con facilidad a otros tejidos del cuerpo, este proceso se le denomina metástasis.

2 **Inmunoevasión:** nuestro sistema inmune se comunica a través de señales que emiten las células, estas poseen algunos receptores llamados Siglecs (proteínas de membrana celular), que, al estar en contacto con el ácido siálico, se interpreta como una señal de “no atacar”, es decir, que las células cancerosas se disfrazan de una célula sana y por tanto, no se activan señales de eliminación (Mereiter et al., 2019).

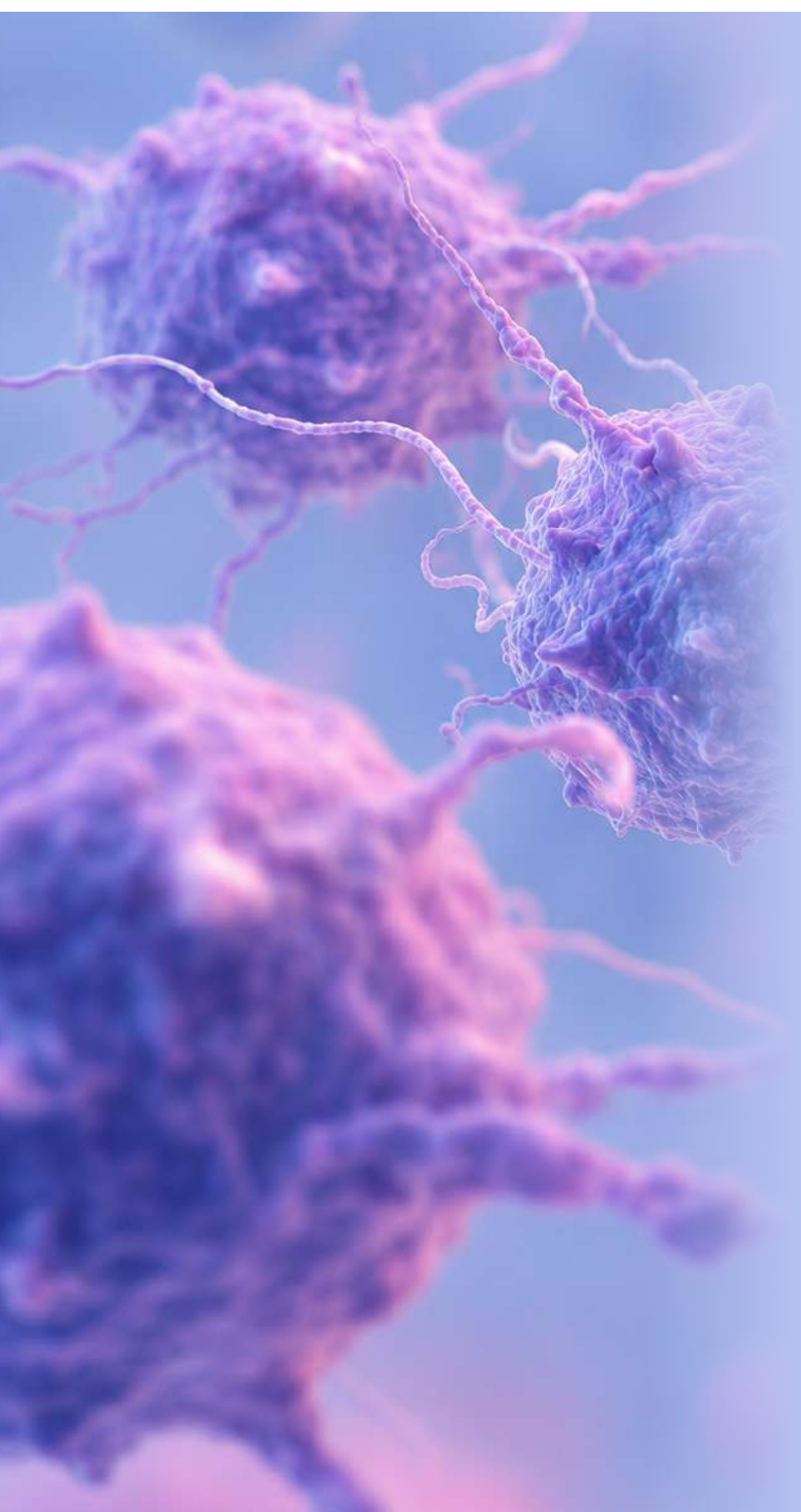
De este modo, la célula cancerosa usa a los azúcares para detener la actividad de nuestras células de defensa como a los linfocitos y macrófagos cercanos para evitar detener su progresión tumoral y sigan creciendo.

Las células tumorales presentan múltiples cambios que les permiten sobrevivir y expandirse en nuestro organismo. Uno de ellos es la alteración en la glicosilación, es decir, en la manera en que se van añadiendo azúcares a las proteínas o lípidos. Mencionaremos uno en particular, el aumento en las ramificaciones de los N-glicanos con alto contenido de manosa favorece la proliferación, invasión y migración de las células cancerosas.

Aunque se sabe que estos procesos son clave en el desarrollo tumoral, aún falta comprender a profundidad.



Los glicanos pueden funcionar como etiquetas moleculares que guían a las células tumorales hacia sitios distantes del cuerpo. Actúan como un GPS (Sistema de Posicionamiento Global) que facilita la adhesión a vasos sanguíneos y contribuyen al proceso de metástasis. Además, las células cancerosas no actúan solas: modifican su entorno secretando glicoproteínas alteradas que generan un ambiente favorable para su crecimiento.



Proteínas del entorno extracelular, como el colágeno y la fibronectina, también sufren cambios de glicosilación durante la neoplasia. Estas modificaciones aumentan la rigidez del tejido, un signo que puede detectarse en exploraciones médicas.

Pero más allá de lo físico, esa rigidez transmite señales mecánicas que vuelven a las células más agresivas y alteran su adhesión. Otro mecanismo importante son los exosomas, pequeños paquetes liberados por las células tumorales que contienen glicanos anormales. Se pueden imaginar como “botellas con mensajes” que viajan por la sangre preparando otros órganos para recibir a las células malignas. Este proceso se conoce como formación del nicho pre-metastásico (Della Rosa 2021).

En algunos tipos de cáncer, como la leucemia mieloide aguda, se han identificado genes que favorecen la progresión debido a defectos en la glicosilación de proteínas clave, como la FLT3 (Williams et al., 2012). En tumores digestivos, la glicosilación aberrante modifica el microambiente tumoral (moléculas que rodean a las células cancerosas) y afecta la respuesta a terapias.

En el cáncer de mama, se observa la expresión del antígeno Tn (antígeno de Thosen-nouveau, monosacárido de N-acetilgalactosamina unida a un aminoácido de serina o treonina), ausente en células normales, pero asociado a mayor agresividad, menor supervivencia y mayor riesgo de recurrencia (Rajesh y Radhakrishnan, 2023).

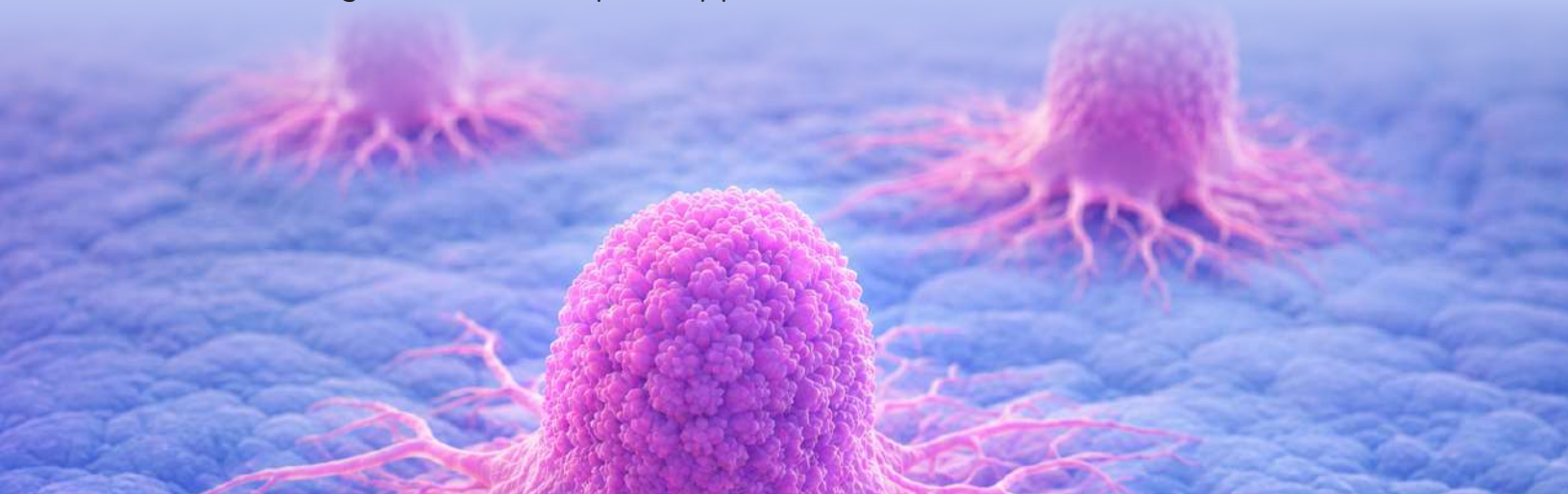
En conjunto, estas evidencias muestran que la glicosilación no es un detalle menor, sino un proceso central en la biología del cáncer. Comprender cómo los azúcares modifican las proteínas y tejidos abre la puerta a nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento.

GLICOSILACIÓN: UNA NUEVA FRONTERA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER.

El estudio y comprensión de la glicosilación ha permitido visualizar y abrir nuevas oportunidades para su aplicación en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Para el área de diagnóstico existen muchos biomarcadores tumorales tradicionales que se usan hoy en día, los cuales son glicoproteínas que, si se encuentran alteradas, es un indicador de cáncer, como por ejemplo el PSA (Antígeno Prostático Específico) para el cáncer de próstata, el CA125 (Antígeno de cáncer 125) para cáncer de ovario, o el CA 19-9 (Antígeno carbohidrato 19-9) para cáncer de páncreas (Mereiter et al., 2019; Pienkowski et al., 2025).

En la actualidad los investigadores se enfocan no solo en la proteína o en la cantidad de estos marcadores, sino en los azúcares específicos pegados a ella, ya que nos pueden indicar con precisión, la presencia o ausencia del tumor, la agresividad, así como la probabilidad de generar metástasis, permitiendo tener diagnósticos más tempranos y precisos.



En el caso de las terapias, se están realizando muchas investigaciones para el desarrollo de fármacos que presentan diferentes estrategias para ensayos clínicos, como el desarrollo de enzimas que “cortan” el exceso de ácido siálico en la superficie tumoral, quitando la capa de invisibilidad para que el sistema inmune pueda verlas y detener su progresión o hacer uso de inhibidores de glicosilación (contra galectinas tipo 1 y 3, que reconocen glicanos).

Otro de los tratamientos en desarrollo es el uso de anticuerpos dirigidos a glicanos aberrantes que están presentes en las células tumorales, así como inhibidores de la generación de glicoproteínas (contra algunos gangliósidos o antígenos Lewis) y vacunas basadas en glicanos tumorales (contra algunos glicolípidos o ácido polisialico). Para la elección de cada tratamiento se debe tomar en cuenta las características moleculares del tumor, el estado general de salud del paciente, así como los posibles beneficios o riesgos del uso de estas terapias (Diniz et al., 2022).

Estos avances en las terapias dirigidas representan una innovación más prometedora en la oncología. Se ha logrado identificar sialiltransferasas (enzimas que transfieren ácido siálico) como $\alpha 2$ -6 sialiltransferasa y $\alpha 2,3$ sialiltransferasa como potenciales blancos terapéuticos y biomarcadores en cáncer de mama ya que son enzimas críticas en el proceso de glicosilación de proteínas y lípidos. Si estos últimos sufren en una hipersialilación pueden facilitar la evasión inmune, la supervivencia del tumor, su invasión y metástasis (Peric et al., 2022).

Conclusión

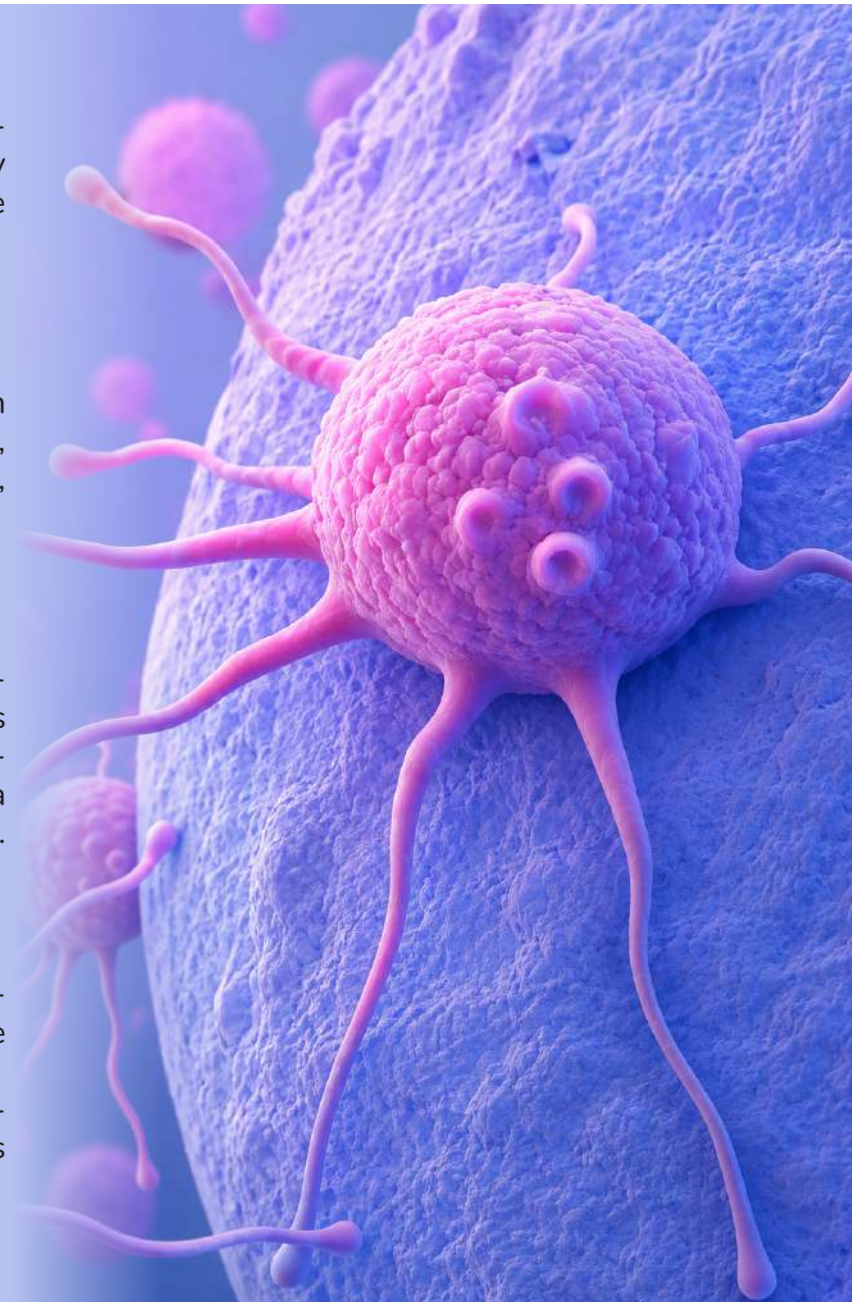
En cáncer, la glicosilación funciona como un código secreto que define el destino de las células tumorales:

1 Sobrevive: las modificaciones en glicanos protegen a la célula tumoral de la apoptosis y del ataque inmunitario, creando una capa de resistencia.

2 Viaja: los cambios en glicosilación alteran la adhesión celular y facilitan la metástasis, permitiendo que las células se desprendan, circulen y colonicen otros órganos.

3 Se esconden: patrones de glicosilación enmascaran epítopos (parte de una molécula que es reconocida por el sistema inmunológico) y engañan al sistema inmune, disfrazando a la célula cancerosa como “propia” y evitando su eliminación.

La glicosilación en tumores es un lenguaje molecular que les da escudo, pasaporte y camuflaje para persistir, expandirse y evitar defensas. Comprender esto permite desarrollar un diagnóstico más preciso y tratamientos más selectivos para los pacientes.



REFERENCIAS

- Della Rosa, G., Ruggeri, C., & Aloisi, A. (2021). From Exosome Glycobiology to Exosome Glyco technology, the Role of Natural Occurring Polysaccharides. *Polysaccharides*, 2(2), 311-338. doi.org/10.3390/polysaccharides2020021
- Diniz, F., Coelho, P., Duarte, H. O., Sarmiento, B., Reis, C. A., & Gomes, J. (2022). Glycans as Targets for Drug Delivery in Cancer. *Cancers*, 14(4), 911. doi.org/10.3390/cancers14040911
- Krug, J., Rodrian, G., Petter, K., Yang, H., Khoziainova, S., Guo, W., Bénard, A., Merkel, S., Gellert, S., Maschauer, S., Spermann, M., Waldner, M., Bailey, P., Pilarsky, C., Liebl, A., Tripal, P., Christoph, J., Naschberger, E., Croner, R., Schellerer, V.S., Becker, C., Hartmann, A., Tüting, T., Prante, O., Grützmann, R., Grivennikov, S.I., Stürzl, M. & Britzen-Laurent, N. (2023). N-glycosylation Regulates Intrinsic IFN- Resistance in Colorectal Cancer: Implications for Immunotherapy. *Gastroenterology*, 164(3):392-406.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2022.11.018.
- Mereiter, S., Balmaña, M., Campos, D., Gomes, J., & Reis, C. A. (2019). Glycosylation in the Era of Cancer-Targeted Therapy: Where Are We Heading?. *Cancer cell*, 36(1), 6–16. doi.org/10.1016/j.ccell.2019.06.006
- Peric, L., Vukadin, S., Petrovic, A., Kuna, L., Puseljic, N., Sikora, R., Rozac, K., Vcev, A. & Smolic, M. (2022). Glycosylation Alterations in Cancer Cells, Prognostic Value of Glycan Biomarkers and Their Potential as Novel Therapeutic Targets in Breast Cancer. *Biomedicines*, 10(12):3265. doi: 10.3390/biomedicines10123265.
- Pienkowski, T., Wawrzak-Pienkowska, K., Tankiewicz-Kwedlo, A., Ciborowski, M., Kurek, K. & Pawlak, D. (2025). Leveraging glycosylation for early detection and therapeutic target discovery in pancreatic cancer. *Cell Death Dis*, 16, 227. doi.org/10.1038/s41419-025-07517-z
- Rajesh, C. & Radhakrishnan P. (2023). The (Sialyl) Tn antigen: Contributions to immunosuppression in gastrointestinal cancers. *Front. Oncol.* 12:1093496. doi: 10.3389/fonc.2022.1093496
- Williams, A.B., Li, L., Nguyen, B., Brown, P., Levis, M. & Small, D. (2012). Fluvastatin inhibits FLT3 glycosylation in human and murine cells and prolongs survival of mice with FLT3/ITD leukemia. *Blood*, 120, 3069-3079
- Wang, Y. & Chen, H. (2023). Protein glycosylation alterations in hepatocellular carcinoma: function and clinical implications. *Oncogene*, 42(24):1970-1979. doi: 10.1038/s41388-023-02702-w

