

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2019.01.02

## GALNT14 与肿瘤

吕依侶<sup>#</sup>, 张红飞<sup>#</sup>, 张伟<sup>\*</sup>

(南京医科大学基础医学院, 南京 211166)

**摘要** 在过去的一个多世纪,许多肿瘤标志物被发现,其中包括多肽 *N*-乙酰半乳糖胺基转移酶 (polypeptide *N*-acetylgalactosaminyltransferase, ppGALNAc-T, 简称 GALNT) 家族中的多个成员。GALNT 家族是催化黏蛋白 *O*-糖基化修饰的起始酶,其能够影响黏蛋白的 *O*-糖基化,从而影响肿瘤细胞的发生、预后、增殖与迁移等。GALNT14 是该家族中最新发现的成员之一,近年的研究发现, GALNT14 在多种肿瘤中表达异常,并与肿瘤细胞的发生、侵袭、转移和凋亡等有关。本文主要对 GALNT14 蛋白的结构特点及其在肿瘤中的作用进行综述,为进一步研究 GALNT14 与肿瘤发病机制的关系以及作为潜在的药物靶点提供参考。

**关键词** 多肽 *N*-乙酰半乳糖胺基转移酶 14; 肿瘤; 黏蛋白型 *O*-糖基化; 肿瘤转移

**中图分类号** R34;R730.4

## GALNT14 and Tumor

LV Yi-Lv<sup>#</sup>, ZHANG Hong-Fei<sup>#</sup>, ZHANG Wei<sup>\*</sup>

(School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

**Abstract** Over the past century, many tumor markers have been identified, including several members of the polypeptide *N*-acetylgalactosaminyltransferase (GALNT) family. The GALNT family is the initial enzyme that catalyzes the modification of mucin *O*-glycosylation, which can affect the *O*-glycosylation of mucin, thereby affecting the occurrence, prognosis, proliferation and migration of tumor cells, etc. GALNT14 is a newest member of the GALNT family. Recent studies have found that GALNT14 is abnormally expressed in a variety of tumors and involved in a variety of biological functions, including the occurrence, invasion, metastasis and apoptosis of tumor cells. This review summarizes the structural features of GALNT14 and its role in various tumors, which will help to provide new insights for its potential as a drug target in cancer.

**Key words** polypeptide *N*-acetylgalactosaminyltransferase 14 (GALNT14); tumor; mucin type *O*-glycosylation; tumor metastasis

糖基化修饰是一种重要的蛋白质翻译后修饰形式,生物体内蛋白质分子尤其是细胞膜表面蛋白质及分泌型蛋白质多数为糖基化修饰的蛋白质<sup>[1]</sup>。根据糖链和蛋白质连接方式的不同,糖基化修饰主要分为 *N*-糖基化和 *O*-糖基化两种。*O*-糖基化修饰共有 7 种形式<sup>[2,3]</sup>,其中最为丰富的 *O*-糖基化修饰是黏蛋白型 (mucin-type) *O*-糖基化,因为其在哺乳动物颌下腺分泌的黏蛋白中广泛存在,故其产物被称为黏蛋白型 (mucin-type) *O*-聚糖<sup>[4]</sup>。在肿瘤中,常伴随着黏蛋白型 *O*-聚糖在结构和数量上的改变,形成肿瘤特异聚糖结构 (cancer-associated glycans),如肿瘤 Tn 和 T 抗原等,使肿瘤细胞的抗原性和黏

收稿日期: 2018-05-20; 修回日期: 2018-07-04; 接受日期: 2018-07-18

国家自然科学基金 (No.81803644)、江苏省大学生创新创业训练计划 (No.201710312049Y) 和江苏省高校自然科学基金 (No.15KJB310004) 资助

<sup>\*</sup> 通讯作者 Tel: 025-86869431; E-mail: zhangwei16@njmu.edu.cn

<sup>#</sup> 共同第一作者

Received: May 20, 2018; Revised: July 4, 2018; Accepted: July 18, 2018

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81803644), Jiangsu Training Programs of Innovation and Entrepreneurship for Undergraduates (No.201710312049Y) and Jiangsu Provincial University Natural Science Foundation (No.15KJB310004)

<sup>\*</sup> Corresponding author Tel: 025-86869431; E-mail: zhangwei16@njmu.edu.cn

<sup>#</sup> Co-first author

附能力发生改变,促进肿瘤细胞的恶性增殖与迁移。而这些肿瘤特异聚糖结构,也为肿瘤的诊断与抗肿瘤药物或疫苗开发提供了理论基础<sup>[5-8]</sup>。

多肽 *N*-乙酰半乳糖胺基转移酶 (polypeptide *N*-acetylgalactosaminyltransferase, ppGALNAc-T, 简称 GALNT) 家族是催化黏蛋白型 *O*-糖基化修饰的起始酶,它以尿苷二磷酸-半乳糖酰胺 (UDP-GalNAc) 为供体底物,以黏蛋白为受体底物,将肽链中的丝氨酸 (Ser) 或苏氨酸 (Thr) 通过其侧链羟基和糖链还原末端的 *N*-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 连接而形成黏蛋白型 *O*-聚糖<sup>[9]</sup>。因此, GALNT 会影响黏蛋白的 *O*-糖基化,从而影响肿瘤细胞的发生、预后、增殖与迁移等<sup>[10]</sup>。例如, Galnt3 影响结肠癌细胞的分化和预后,可作为结肠癌可靠的诊断指标<sup>[11, 12]</sup>;也可帮助临床评估前列腺癌患者的病情<sup>[13]</sup>。Galnt6 可作为用于乳腺癌细胞扩散的分子诊断标志物,并且认为 Galnt6 是乳腺癌发病的早期事件,可以作为乳腺癌的诊断指标<sup>[14, 15]</sup>。另有研究发现, Galnt6 在 79% 的胃癌患者中均有不同程度表达,其表达水平与胃癌静脉浸润相关,可作为静脉浸润型胃癌的免疫标志物<sup>[16]</sup>。Galnt13 与骨髓神经母细胞瘤的发生和预后高度相关,可作为诊断骨髓神经母细胞瘤的分子标志物<sup>[17]</sup>。2003 年, Wang<sup>[18]</sup> 等首次从人胃癌细胞系的 cDNA 中扩增并鉴定获得了该酶家族的新成员—GALNT14。研究发现, GALNT14 在肿瘤的发生、发展、侵袭、迁移和凋亡等多种生物学活动中发挥重要作用。本文就 GALNT14 的结构与分布特点及其与肿瘤的相关性等几个方面的研究进展进行阐述。

## 1 多肽 *N*-乙酰半乳糖胺基转移酶 14 简介

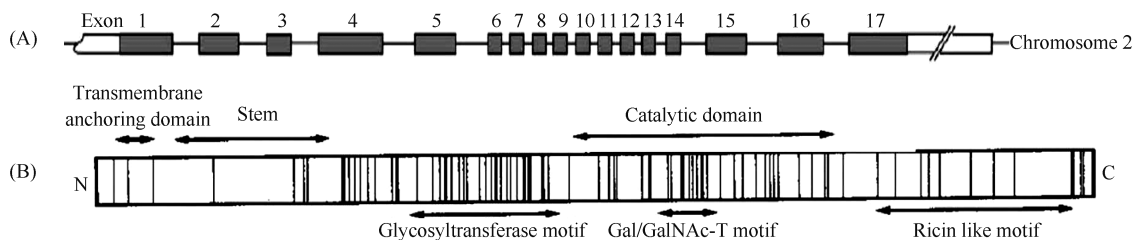
自 1967 年, McGuire 等<sup>[19]</sup>在绵羊的颌下腺中首

次发现了 GALNT 家族的第 1 个成员 GALNT1 以来,越来越多的 GALNT 被发现并被克隆。截至目前,人类的 GALNT 家族成员已发现了 20 个亚型,分别命名为 Galnt1~20<sup>[9, 20]</sup>, 2003 年, Wang 等<sup>[18]</sup>从人类胃癌细胞系 MKN45 中克隆了 GALNT14, 由于此时已经发现并鉴定了 13 种该酶家族基因,因此该酶命名为 GALNT14; 该酶的 EC 编码为 2.4.1.41, 是一种广泛表达的基因,在脑、小脑、胎脑、胸腺、胎胸腺、肺、胎肺、乳腺、肝、胎肝、胃、小肠、胎小肠、结肠、胰腺、脾、胎脾、膀胱、子宫、胎盘、睾丸、卵巢、骨骼肌、胎骨骼肌、白细胞、B 细胞、骨髓中均有表达,但表达量较低,仅仅在肾和胎肾中呈现高表达<sup>[18]</sup>。与家族中其他成员进行比较, GALNT14 的亚细胞定位于高尔基体膜上<sup>[21]</sup>。

## 2 多肽 *N*-乙酰半乳糖胺基转移酶 14 的结构特征

GALNT14 基因在染色体上定位于 2 号染色体 p23.1, 基因长度为 228 kb, 至少包括 17 个外显子 (Fig. 1A)。GALNT14 的 cDNA 含有 1 659 个碱基, 编码 552 个氨基酸残基<sup>[18]</sup>。Wang 等<sup>[18]</sup>根据该酶家族成员的氨基酸序列绘制了 GALNT 家族的亲缘关系树状图。结果显示, GALNT14 与该家族另一分布广泛的重要成员 GALNT2 亲缘关系最近, 在氨基酸序列上有 49.9% 的同源性。

GALNT14 蛋白属于单向 II 型膜蛋白质, 其拥有 GALNT 家族蛋白质的基本模式 (Fig. 1B): 蛋白质的 N 端含有 4~22 个氨基酸处于胞质中; 继以 15~25 个氨基酸的穿膜锚定结构域, 通过一个长短不一的茎部与 C 侧伸入高尔基体管腔内大于 450 个氨基酸的催化区相连接<sup>[18]</sup>。在胞质中的 N 端的功能尚不清楚; 锚定结构域被认为与糖基转移酶的定位有关; 催化区包括 3 个部分: 第 1 个是 GT1



**Fig.1 The structural figure of GALNT14 gene (A) and GALNT protein (B)** The GALNT14 gene is located on the chromosome 2 and includes at least 17 exons (Fig. 1A). The GALNT family proteins possess the same basic pattern (Fig. 1B): the N-terminus of the protein containing 4 to 22 amino acids and locates in the cytoplasm; a 15 to 25 amino acids transmembrane anchor, and a catalytic region of more than 450 amino acids by a stem. The catalytic region consists of three parts: a glycosyltransferase motif 1 (GT1), a Gal/GalNAc-T (Galnt) motif and a ricin like motif<sup>[18]</sup>

(glycosyltransferase motif 1), 能整合活性必需的  $Mn^{2+}$  离子, 并通过  $Mn^{2+}$  离子和供体底物 GalNAc 或糖核结合, 是该酶家族的催化中心; 第2个是 Gal/GalNAc-T (即 GALNT) 结构域, 该结构域中 E<sup>319</sup> 或者 E<sup>322</sup> 其中一个突变为 G, 则导致酶活性丧失 98% 以上; 第3个是蓖麻蛋白样结构域 (ricin like motif), 包括  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  的3个重复序列, 它与酶的底物的转移性结合有关<sup>[9]</sup>。目前人们正在研究 GALNT 家族的晶体结构, 但仍未获得 GALNT14 确切的晶体结构。

### 3 多肽 *N*-乙酰半乳糖胺基转移酶 14 与肿瘤

#### 3.1 GALNT14 与乳腺癌

乳腺癌的发病和预后与 GALNT14 的表达密切相关。Wu 等<sup>[22]</sup> 对乳腺癌患者的 GALNT14 的表达进行分析, 结果显示: 在 83.9% 的乳腺癌组织中 GALNT14 的表达是阳性的, 而正常的乳腺组织中仅有 14.6% 是阳性的; 并且 GALNT14 的表达与乳腺癌的组织学分级有关 (组织学分级越高, GALNT14 的表达越低); 该结果表明, GALNT14 有可能成为乳腺癌患者预后效果的预测和评价指标。多个研究发现, GALNT14 与乳腺癌细胞的侵袭转移也有关。2016 年, Song 等<sup>[23]</sup> 通过对已公布的芯片数据进行 Kaplan-Meier 生存分析, 发现只有 GALNT14 的表达与远处无转移生存 (distant metastasis-free survival, DMFS) 显著负相关 ( $P=0.0002$ )。进一步的研究发现, GALNT14 能够促进乳腺癌的肺转移, 其机制包括两个部分: (1) GALNT14 通过调控骨成型蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 1 型受体的 *O*-糖基化, 阻断抗转移因子 BMP 的作用, 从而启动乳腺癌细胞在肺部微环境中转移; (2) GALNT14 能够将巨噬细胞招募至转移部位, 转移的乳腺癌细胞可以利用巨噬细胞产生的成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF), 促进肿瘤细胞的生长; 除此之外, 还发现 KRAS-PI3K-c-JUN 信号通路是 GALNT14 介导乳腺癌细胞肺转移的上游信号通路。另有研究发现, 在乳腺癌细胞 MCF-7 中高表达的 GALNT14, 可促进癌细胞的增殖和上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 从而促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[24]</sup>。为了进一步研究 GALNT14 影响乳腺癌细胞侵袭和转移的机制, 2002 年, Jin 等<sup>[25]</sup> 利用酵母双杂交技术、Co-IP 及 GST pull-down 方法发现了 GALNT14 的一个相互作用蛋白质——金属硫蛋白-2A (metallothionein 2A,

MT2A)。MT2A 在乳腺癌组织中表达升高, 并且和乳腺癌细胞的增殖和组织分级呈正相关, 但是对于 GALNT14 是否是通过调控 MT2A 基因影响乳腺癌的发生、侵袭和迁移, 还有待进一步的研究。最近的研究发现, 在乳腺癌细胞 MCF-7 和 MBA-MD-231 中, GALNT14 能够通过直接调控 EFEMP-2 (EGF containing fibulin-like extracellular matrix protein 2) 的 *O*-糖基化和稳定性, 从而影响癌细胞的转移<sup>[26]</sup>。

GALNT14 也与乳腺癌细胞的化疗敏感性有关, Wu 等<sup>[27]</sup> 研究发现, 过表达 osterix 能够通过上调 GALNT14 的表达, 降低乳腺癌细胞对阿霉素和紫杉醇的化疗敏感性。作者还分析了 129 例组织芯片, 发现 GALNT14 在 83 个 (64.3%) 肿瘤组织中高表达, 且 GALNT14 的表达与人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的表达呈显著正相关 ( $P=0.038$ )。此外, GALNT14 的表达也与乳腺癌的临床分期呈显著正相关 ( $P<0.001$ ), 而与无病生存率 (disease-free survival, DFS) 呈显著负相关 ( $P=0.029$ )。以上的研究表明, GALNT14 与乳腺癌的发生、发展、侵袭与转移、治疗和预后评价等方面密切相关。这些结果为乳腺癌的诊断和治疗提供了一个很重要的靶点。

#### 3.2 GALNT14 与卵巢癌

GALNT14 与卵巢癌的转移密切相关。研究发现, 在卵巢癌中, GALNT14 的表达量显著升高<sup>[28, 29]</sup>。利用 siRNA 干扰 GALNT14 的表达, 会抑制卵巢癌细胞的转移, 并能改变细胞的形态。其机制与 GALNT14 直接调控黏蛋白 13 (mucin13, Muc13) 的 *O*-糖基化有关<sup>[29]</sup>。Yang 等<sup>[30]</sup> 研究发现, 在卵巢癌组织中, GALNT14 的表达升高而 miR-125a 表达降低。利用荧光素报告基因等方法检测发现, GALNT14 直接受 miR-125a 负调控。过表达 miR-125a 或干扰 GALNT14 表达, 均能够抑制基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloprotein 2, MMP-2) 和 MMP-9 的活性。这表明, 在卵巢癌中, miR-125a 表达降低, 引起 GALNT14 的表达升高, 导致 MMP-2 和 MMP-9 的活性降低, 从而抑制了细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分的降解, 最终导致 ECM 成分的沉积, 有利于肿瘤细胞的转移。

#### 3.3 GALNT14 与非小细胞肺癌

Wagner 等<sup>[31]</sup> 研究发现, 非小细胞肺癌细胞 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中, GALNT14 的表达与肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体/凋亡素 2 配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing



ligand, TRAIL/Apo2L) 的表达呈正相关。过表达 *GALNT14* 会增加 TRAIL/Apo2L 敏感性,进而通过调控死亡受体 4 (death receptor 4, DR4) 和 DR5 的 *O*-糖基化,促进肿瘤细胞的凋亡<sup>[31-33]</sup>。Stern 等<sup>[34]</sup> 研究发现, *GALNT14* 可以作为一个 NSCLC 的肿瘤治疗标记物,用来评估和帮助患者选择临床药物 Dulanermin (人重组 TRAIL/Apo2L) 和 Drozitumab (DR5 激活剂抗体) 的依据<sup>[31]</sup>。除此之外研究还发现, *GALNT14* 能够激活 Wnt 信号通路,增加  $\beta$ -联蛋白的稳定性,然后诱导 HOXB9 (homeobox genes B9) 的表达,从而促进 NSCLC 细胞的侵袭和转移<sup>[35]</sup>。这些研究结果提示, *GALNT14* 在肺癌细胞的凋亡、侵袭和转移,以及肿瘤治疗中发挥重要作用,可以作为基于 TRAIL/Apo2L 的肿瘤治疗的分子标志物,也可以作为抑制肺癌转移的一个重要靶点。

### 3.4 GALNT14 与神经母细胞瘤

神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 是儿童期最常见的外周神经系统恶性肿瘤<sup>[36]</sup>,其发病原因与一些基因表达异常和突变有关<sup>[37-40]</sup>。De Mariano 等<sup>[41]</sup> 研究发现,神经母细胞瘤患者中的 *GALNT14* 的高表达与其不良预后相关,且有可能增加患神经母细胞瘤的总体风险。其主要是因为 *GALNT14* 本身定位在染色体 2p23.1 上,其与 2p23.1 上的间变型淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 联系紧密,而 ALK 的错义突变是诱发神经母细胞瘤的主要原因<sup>[37-39]</sup>。

*GALNT14* 的突变也与神经母细胞瘤的发病有关。De Mariano 等<sup>[41]</sup> 在具有遗传性神经母细胞瘤的 9 个家族中的 2 个家族 (22%) 中,分离出 *GALNT14* 的 R268C (*GALNT14* c.802C > T) 突变,提示 *GALNT14* 的突变可能参与神经母细胞瘤的发病机制,并且 *GALNT14* 突变的 2 个复发性神经母细胞瘤家族中,仅有 1 个伴随着 ALK 突变。De Mariano 等又认为, *GALNT14* 应该是一个独立的神经母细胞瘤遗传决定因子,而不是 ALK 的修饰子。虽然神经母细胞瘤复发频率较低, *GALNT14* 的突变频率也较低。但是,个性化治疗也必须考虑到每个患者的整个基因组背景,同时考虑到甚至是最为罕见的突变。

以上的研究表明,不管 *GALNT14* 是否与 ALK 相关, *GALNT14* 与神经母细胞瘤的发病等密切相关,其有可能是一种潜在神经母细胞瘤倾向的新基因。

### 3.5 GALNT14 与消化系统恶性肿瘤

*GALNT14* 的单核苷酸多态性 (single

nucleotide polymorphisms, SNP) 与多种消化系统恶性肿瘤的放化疗的反应和预后等有关。早期的研究通过对人类白细胞中 50 万个 SNP 位点的全基因组关联方法 (genome wide association method, GWAS) 检测<sup>[42]</sup> 和随后的预期<sup>[43]</sup>,以及回顾性验证<sup>[44, 45]</sup> 发现, *GALNT14*-rs9679162 的 SNP 已被证明为晚期肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者同步放化疗 (concurrent radiochemotherapy, CCRT) 反应的有效预测因子,含有 *GALNT14*-rs9679162 的“TT+TG”患者,对 CCRT 具有良好的治疗反应性。进一步的研究发现, *GALNT14*-rs9679162 的基因型也是中期肝细胞癌患者经导管动脉化疗栓塞治疗 (TACE) 的有效预后指标<sup>[46]</sup>。Liang 等<sup>[47]</sup> 对 112 名肝内或肝周围胆管癌患者进行回顾性招募研究发现, *GALNT14*-rs9679162 的 TT 基因型与神经周围浸润、淋巴结转移、以及切除胆管癌患者的总生存期不利有关。他们还对 108 名接受同步放化疗的晚期食管鳞状细胞癌 (ESCC) 患者进行研究,发现 *GALNT14*-rs9679162 基因型是晚期食管鳞状细胞癌患者同步放化疗反应的有效预测因子。*GALNT14*-rs9679162 的“TT+TG”基因型对同步放化疗治疗具有较高的反应性,而同步放化疗治疗的完全/部分反应的存在,对于晚期食管鳞状细胞癌患者来说是至关重要的,它能够提高患者的总体存活率<sup>[48]</sup>。

### 3.6 GALNT14 与其他肿瘤

肿瘤的发生通常与细胞表面的糖链结构改变有关。*GALNT14* 在肾和胚肾中高表达,这表明, *GALNT14* 可能与肾中相关蛋白质的糖基化和肾的疾病有关。有研究表明,肾癌组织中 *GALNT14* 的表达明显高于癌旁正常组织<sup>[49]</sup>;而干扰 *GALNT14* 表达能够增加胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 诱导的肾癌细胞的凋亡<sup>[50]</sup>。这表明, *GALNT14* 能够抑制肾癌细胞的凋亡,其机制很可能与 *GALNT14* 调控凋亡相关蛋白质的 *O*-糖基化有关。但目前这方面研究还非常少,具体机制仍需进一步研究。

在胰腺癌细胞中,过表达 *GALNT14* 能够通过调控 DR4 和 DR5 的 *O*-糖基化,而 *O*-糖基化修饰促进了配体诱导的 DR4 和 DR5 的聚集,进而增加死亡诱导信号复合物 (death-inducing signaling complex, DISC) 的形成,激活胱天蛋白酶 8 和胱天蛋白酶 3,从而促进癌细胞的凋亡<sup>[31]</sup>。

## 4 问题与展望

*GALNT14* 是黏蛋白 *O*-糖基化的起始酶,参与黏

蛋白的 O-糖基化修饰。近期研究发现, GALNT14 在多种肿瘤中表达异常, 并与肿瘤细胞的发生、侵袭、转移和凋亡等密切相关。进一步的研究表明, GALNT14 能够通过调控 BMPs、FGFs、KRAS-PI3K-c-JUN、EMT、DR4 的糖基化与 IGFBP-3 等多条信号传导途径调控肿瘤演变。然而, GALNT14 的许多特异性底物及其具体的生理功能尚不清楚, 且 GALNT14 与肿瘤的相关性也有待进一步探索。随着对 GALNT14 的具体生物学功能的深入和全面了解, 将有助于揭示多种疾病的发病机制, 可为疾病的诊断和治疗提供新的思路和途径。

## 参考文献 (References)

- [1] Moremen KW, Tiemeyer M, Nairn AV. Vertebrate protein glycosylation: diversity, synthesis and function[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, **13**(7): 448-462
- [2] Wopereis S, Lefeber DJ, Morava E, et al. Mechanisms in protein O-glycan biosynthesis and clinical and molecular aspects of protein O-glycan biosynthesis defects: A review[J]. Clin Chem, 2006, **52**(4): 574-600
- [3] 王培培, 于广利, 郝杰杰. 与 2 型糖尿病相关糖复合物中糖链结构变化[J]. 中国生物化学与分子生物学报 (Wang PP, Yu GL, Hao JJ. Type 2 diabetes mellitus-associated structural alteration of glycans in glycoconjugates[J]. Chin J Biochem Mol Biol), 2010, **26**(10): 898-902
- [4] Hanisch FG. O-glycosylation of the mucin type[J]. Biol Chem, 2001, **382**(2): 143-149
- [5] Burchell JM, Mungul A, Taylor-Papadimitriou J. O-linked glycosylation in the mammary gland: Changes that occur during malignancy[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2001, **6**(3): 355-364
- [6] Reis CA, Osorio H, Silva L, et al. Alterations in glycosylation as biomarkers for cancer detection[J]. J Clin Pathol, 2010, **63**(4): 322-329
- [7] Liu CL, Wu SL. Mucin-type O-glycans in human cancer: altered structures and biological functions[J]. Prog Biochem Biophys, 2010, **37**(5): 475-483
- [8] Baldus SE, Engelmann K, Hanisch FG. MUC1 and the MUCs: a family of human mucins with impact in cancer biology[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2004, **41**(2): 189-231
- [9] Bennett EP, 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
- [10] Beaman EM, Brooks SA. The extended ppGalNAc-T family and their functional involvement in the metastatic cascade[J]. Histol Histopathol, 2014, **29**(3): 293-304
- [11] Inoue M, Takahashi S, Yamashina I, et al. High density O-glycosylation of the MUC2 tandem repeat unit by N-acetylgalactosaminyltransferase-3 in colonic adenocarcinoma extracts[J]. Cancer Res, 2001, **61**(3): 950-956
- [12] Shibao K, Izumi H, Nakayama Y, et al. Expression of UDP-N-acetyl-alpha-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
- [13] Bennett EP, Hassan H, Mandel U, et al. Cloning and characterization of a close homologue of human UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase- T3, designated GalNAc-T6. Evidence for genetic but not functional redundancy[J]. J Biol Chem, 1999, **274**(36): 25362-25370
- [14] Berois N, Mazal D, Ubillos L, et al. UDP-N-acetyl-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase-6 as a new immunohistochemical breast cancer marker[J]. J Histochem Cytochem, 2006, **54**(3): 317-328
- [15] Banford S, Timson DJ. UDP-N-acetyl-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyl transferase- 6 (pp-GalNAc-T6): Role in Cancer and Prospects as a Drug Target[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2017, **17**(1): 53-61
- [16] Gornes J, Marcos NT, Berois N, et al. Expression of UDP-N-acetyl-D-galactosamine: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase-6 in gastric mucosa, intestinal metaplasia, and gastric carcinoma[J]. J Histochem Cytochem, 2009, **57**(1): 79-86
- [17] Berois N, Blanc E, Ripoché H, et al. ppGalNAc-T13: A new molecular marker of bone marrow involvement in neuroblastoma[J]. Clin Chem, 2006, **52**(9): 1701-1712
- [18] Wang H, Tachibana K, Zhang Y, et al. Cloning and characterization of a novel UDP-GalNAc: polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase, pp-GalNAc-T14[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, **300**(3): 738-744
- [19] McGuire EJ, Roseman S. Enzymatic synthesis of the protein-hexosamine linkage in sheep submaxillary mucin[J]. J Biol Chem, 1967, **242**(16): 3745-3747
- [20] Ten Hagen KG, Fritz TA, Tabak LA. All in the family: the UDP-GalNAc: polypeptide N-acetyl galactosaminyltransferases[J]. Glycobiology, 2003, **13**(1): 1R-16R
- [21] Wu C, Wang YY, Zou M, et al. Prokaryotic expression, purification, and production of polyclonal antibody against human polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 14[J]. Protein Expr Purif, 2007, **56**(1): 1-7
- [22] Wu C, Guo X, Wang W, et al. N-Acetylgalactosaminyltransferase-14 as a potential biomarker for breast cancer by immunohistochemistry[J]. BMC Cancer, 2010, **10**: 123
- [23] Song KH, Park MS, Nandu TS, et al. GALNT14 promotes lung-specific breast cancer metastasis by modulating self-renewal and interaction with the lung microenvironment[J]. Nat Commun, 2016, **7**: 13796
- [24] Tian HN, Zuo T, Wang XF, et al. GALNT14 mediates tumor invasion and migration in breast cancer cell MCF-7[J]. Mol Carcinog, 2015, **54**(10): 1159-1171
- [25] Jin RX, Chow VT, Tan PH, et al. Metallothionein 2A expression is associated with cell proliferation in breast cancer[J]. Carcinogenesis, 2002, **23**(1): 81-86
- [26] Zuo T, Shan J, Liu Y, et al. EFEMP2 Mediates GALNT14-Dependent Breast Cancer Cell Invasion[J]. Transl Oncol, 2018, **11**(2): 346-352
- [27] Wu J, Chen X, Bao Q, et al. Osterix decreases the chemosensitivity of breast cancer cells by upregulating GALNT14[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, **44**(3): 998-1010
- [28] Sheta R, Bachvarova M, Plante M, et al. Altered expression of different GalNAc-transferases is associated with disease progression and poor prognosis in women with high-grade serous ovarian cancer[J]. Int J Oncol, 2017, **51**(6): 1887-1897
- [29] Wang R, Yu C, Zhao D, et al. The mucin-type glycosylating enzyme polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 14 promotes the migration of ovarian cancer by modifying mucin 13[J]. Oncol Rep, 2013, **30**(2): 667-676
- [30] Yang J, Li G, Zhang K. MiR-125a regulates ovarian cancer proliferation and invasion by repressing GALNT14 expression[J]. Biomed Pharmacother, 2016, **80**: 381-387
- [31] Wagner KW, Punnoose EA, Januario T, et al. Death-receptor O-glycosylation controls tumor-cell sensitivity to the proapoptotic ligand Apo2L/TRAIL[J]. Nat Med, 2007, **13**(9): 1070-1077
- [32] Kischkel FC, Lawrence DA, Chuntharapai A, et al. Apo2L/TRAIL-dependent recruitment of endogenous FADD and caspase-8 to death receptors 4 and 5[J]. Immunity, 2000, **12**(6): 611-620
- [33] Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis[J]. Nat Rev Cancer, 2002, **2**(4):

- 277-288
- [34] Stern HM, Padilla M, Wagner K, *et al.* Development of immunohistochemistry assays to assess GALNT14 and FUT3/6 in clinical trials of dulanermin and drozitumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, **16**(5): 1587-1596
- [35] Kwon OS, Oh E, Park JR, *et al.* GalNAc-T14 promotes metastasis through Wnt dependent HOXB9 expression in lung adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, **6**(39): 41916-41928
- [36] Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, *et al.* Neuroblastoma[J]. *Lancet*, 2007, **369**(9579): 2106-2120
- [37] Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugieres L, *et al.* Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma[J]. *Nature*, 2008, **455**(7215): 967-970
- [38] George RE, Sanda T, Hanna M, *et al.* Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma[J]. *Nature*, 2008, **455**(7215): 975-978
- [39] Chen Y, Takita J, Choi YL, *et al.* Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma [J]. *Nature*, 2008, **455**(7215): 971-974
- [40] White PS, Thompson PM, Gotoh T, *et al.* Definition and characterization of a region of 1p36.3 consistently deleted in neuroblastoma[J]. *Oncogene*, 2005, **24**(16): 2684-2694
- [41] De Mariano M, Gallezio R, Chierici M, *et al.* Identification of GALNT14 as a novel neuroblastoma predisposition gene [J]. *Oncotarget*, 2015, **6**(28): 26335-26346
- [42] Liang KH, Lin CC, Yeh CT. GALNT14 SNP as a potential predictor of response to combination chemotherapy using 5-FU, mitoxantrone and cisplatin in advanced HCC [J]. *Pharmacogenomics*, 2011, **12**(7): 1061-1073
- [43] Yeh CT, Liang KH, Lin CC, *et al.* A single nucleotide polymorphism on the GALNT14 gene as an effective predictor of response to chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2014, **134**(5): 1214-1224
- [44] Liang KH, Yang PC, Yeh CT. Genotyping the GALNT14 gene by joint analysis of two linked single nucleotide polymorphisms using liver tissues for clinical and geographical comparisons [J]. *Oncol Lett*, 2014, **8**(5): 2215-2220
- [45] Lin WR, Hsu CW, Chen YC, *et al.* GALNT14 genotype, alpha-fetoprotein and therapeutic side effects predict post-chemotherapy survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, **2**(4): 630-640
- [46] Liang KH, Lin CL, Chen SF, *et al.* GALNT14 genotype effectively predicts the therapeutic response in unresectable hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization [J]. *Pharmacogenomics*, 2016, **17**(4): 353-366
- [47] Liang KH, Yeh TS, Wu RC, *et al.* GALNT14 genotype is associated with perineural invasion, lymph node metastasis and overall survival in resected cholangiocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, **13**(6): 4215-4223
- [48] Tsou YK, Liang KH, Lin WR, *et al.* GALNT14 genotype as a response predictor for concurrent chemoradiotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(17): 29151-29160
- [49] 李鑫, 郭剑明, 徐凯, 等. 冬凌草甲素下调 N-乙酰氨基半乳糖转移酶 14(pp-GalNAc-T14)表达对肾癌细胞的体外抑制作用[J]. *复旦学报(医学版)* (Li X, Guo JM, Xu K, *et al.* The inhibitory mechanism of down-regulation expression of pp-GalNAc-T14 by oridonin on human renal carcinoma cells in vitro [J]. *Fudan Univ J Med Sci*), 2012, **39**(3): 273-276
- [50] Wu C, Shan Y, Liu X, *et al.* GalNAc-T14 may be involved in regulating the apoptotic action of IGFBP-3[J]. *J Biosci*, 2009, **34**(3): 389-395