

## СЕЛЕКТИНЫ КЛЕТОК ОПУХОЛИ И СОСУДИСТОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аронов Д.А.<sup>1</sup>, Шубернецкая О.С.<sup>1</sup>, Семушина С.Г.<sup>1</sup>, Моисеева Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, e-mail: [evmoise@gmail.com](mailto:evmoise@gmail.com)

Таргетная терапия является перспективным направлением для лечения злокачественных новообразований. На сегодняшний день одним из наиболее распространенных подходов для направленной доставки лекарств является нацеливание цитотоксического агента на антигены мембраны опухолевых клеток, однако внутриопухолевая гетерогенность является существенным ограничением для препаратов такого рода. Поиск перспективных мишеней для разработки цитотоксических препаратов с направленной доставкой остается актуальной задачей для современной фармакологии. В данном обзоре мы рассматриваем селектины на поверхности клеток опухоли в качестве потенциальных мишеней для разработки препаратов направленной доставки с использованием специфического лиганда – тетрасахарида sialyl Lewis X (SiaLe<sup>x</sup>). Экспрессия как селектинов, так и их лиганда SiaLe<sup>x</sup> повсеместно встречается в организме в норме и при патологии. В обзоре обсуждается экспрессия селектинов в тканях опухоли при раке молочной железы, раке поджелудочной железы и раке толстого кишечника. Во всех рассмотренных видах рака наблюдается высокая экспрессия P- и E-селектинов не только на мембране опухолевых клеток, но и на поверхности клеток возникающей *de novo* сосудистой сети опухоли, что позволяет предполагать проявление терапевтического эффекта у препаратов направленной доставки активного вещества с помощью вектора SiaLe<sup>x</sup> вследствие как прямого, так и опосредованного механизма вследствие подавления сосудистой сети. Тем не менее, высокая экспрессия селектинов в органах с очагами хронического воспаления раковых пациентов может являться ограничением для применения препаратов такого рода.

Ключевые слова: селектины, SiaLe<sup>x</sup>, таргетная терапия, онкология.

## SELECTINS OF TUMOR CELLS AND VASCULAR MICROENVIRONMENT AS TARGETS FOR ANTI-CANCER DRUG DELIVERY

Aronov D.A.<sup>1</sup>, Shubernetskaya O.S.<sup>1</sup>, Semushina S.G.<sup>1</sup>, Moiseeva E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shemyakin-Ovchinnikov Institute of bioorganic chemistry, Moscow, e-mail: [evmoise@gmail.com](mailto:evmoise@gmail.com)

Targeted therapy is promising for the treatment of malignant neoplasms. To date, one of the most common approaches for targeted drug delivery is the targeting of a cytotoxic agent to tumor cell membrane antigens; however, intratumoral heterogeneity is a significant limitation for these drugs. The search for promising targets for the development of targeted delivery of cytotoxic drugs remains an urgent task for modern pharmacology. In this review, we consider selectins on the surface of tumor cells as potential targets for the targeted drugs development using a specific ligand, sialyl Lewis X tetrasaccharide (SiaLe<sup>x</sup>). The expression of both selectins and their ligand SiaLe<sup>x</sup> is ubiquitous in normal tissues and in pathology. Here we review the expression of selectins in breast cancer, pancreatic cancer, and colon cancer tissues. In these types of cancer, a high expression of P- and E-selectins is observed not only on the membrane of tumor cells, but also on the surface of the *de novo* tumor vasculature cells, which suggests the therapeutic effect of targeted delivery drugs using the SiaLe<sup>x</sup> vector due to both direct and indirect mechanisms of tumor destruction. However, the high expression of selectins in tissues with chronic inflammation in cancer patients may be a limitation to apply this type of drugs to all patients.

Keywords: selectins, SiaLe<sup>x</sup>, target therapy, oncology.

Таргетная доставка препаратов на протяжении многих лет считается одним из наиболее перспективных подходов для терапии онкологических заболеваний благодаря высокой

эффективности при минимизации побочных эффектов. Одним из наиболее распространенных способов обеспечения направленности доставки активных молекул служит нацеливание токсического препарата с помощью моноклональных антител на один рецептор, наиболее высокоэкспрессированный на поверхности опухолевых клеток данного вида рака. Существенным ограничением такого подхода является феномен внутриопухолевой гетерогенности, при котором различные клоны клеток, присутствующие в пределах одного опухолевого узла, несут на своей поверхности разные наборы антигенов и, следовательно, могут не распознаваться таргетированным к определенному рецептору препаратом [1]. Поиск универсальных мишеней на опухолевых клетках, клетках микроокружения сосудистой сети опухоли для направленной терапии является актуальной задачей для разработки новых лекарств. Примером мишени такого рода могут служить селектины – молекулы клеточной адгезии, способные распознавать и специфически связывать тетрасахарид Sialyl Lewis X (SiaLe<sup>x</sup>). SiaLe<sup>x</sup> был предложен в качестве потенциального вектора для наночастиц, содержащих активный в отношении раковых клеток препарат [2]. Нацеливание цитотоксических липосом с помощью SiaLe<sup>x</sup> привело к замедлению роста рака молочной железы и увеличению выживания как по сравнению с интактным цитотоксическим препаратом, так и по сравнению с ненацеленными липосомами в мышинной модели, однако механизм терапевтического эффекта не был раскрыт [3].

В данном обзоре мы рассмотрим перспективы применения SiaLe<sup>x</sup> в качестве системы доставки для таргетной терапии трех видов рака – рака молочной железы, рак поджелудочной железы и рака толстого кишечника.

### **Селектины в норме и при патологии**

Описаны три вида селектинов, широко представленных на поверхности клеток и тканей. L-селектины экспрессированы на поверхности лимфоцитов и отвечают за их хоуминг в лимфоидные органы (в том числе лимфатические узлы) путем взаимодействия с лигандом на эндотелии сосудов, а также представлены на поверхности нейтрофилов и моноцитов, обеспечивая их миграцию в участки воспаления [4]. P-селектины встречаются на поверхности эндотелия сосудов, обеспечивая рекрутинг лейкоцитов в место воспаления [5], а также на поверхности тромбоцитов, где участвуют в процессе тромбообразования [6]. При онкологии P-селектины обеспечивают взаимодействие раковых клеток с тромбоцитами, способствуя метастазированию [7]. E-селектины обнаруживаются на поверхности эндотелия сосудов, обеспечивая рекрутинг лейкоцитов в место воспаления [8]. Роль E-селектинов в метастазировании заключается в обеспечении взаимодействия клеток эндотелия с углеводными лигандами на циркулирующих опухолевых клетках (ОК) и проникновения ОК из сосудов в ткани [9]. Экспрессия селектинов

увеличивается при воспалительных заболеваниях внутренних органов: увеличение концентрации растворимых селектинов в сыворотки крови, а также повышенная экспрессия селектинов в тканях отмечаются при воспалении кишечника [10], печени [11], почек [12]. Также при некоторых видах рака в сыворотке крови пациентов наблюдается повышенная концентрация растворимого E-селектина, что ассоциировано с плохим прогнозом [13, 14].

Лиганд селектинов SiaLe<sup>x</sup> также повсеместно встречается на поверхности различных типов клеток как в норме, так и при патологии. SiaLe<sup>x</sup> экспрессируется на 99% гранулоцитов, 20–40% натуральных киллеров в крови, до 10% макрофагов в невоспаленной ткани [15, 16]. Показано, что в ткани воспаленного аппендикса (удаленного у пациента с аппендицитом) около 50% макрофагов имели высокую экспрессию SiaLe<sup>x</sup>. При этом экспрессия SiaLe<sup>x</sup> была меньше выражена в макрофагах при аутоиммунных (а не инфекционных) воспалительных заболеваниях (таких как ревматоидный артрит, псориаз, хронический дерматит) [15]. У пациентов с ревматоидным артритом уровень IgG, гликозилированных SiaLe<sup>x</sup>, существенно превышал таковой у здоровых доноров [17]. Другие сывороточные белки также могут быть гликозилированы SiaLe<sup>x</sup> (например, церулоплазмин при раке поджелудочной железы [18]).

Таким образом, как в норме, так и при воспалении экспрессия селектинов и их лиганда SiaLe<sup>x</sup> в тканях и крови встречается повсеместно.

### **Селектины и SiaLe<sup>x</sup> при раке молочной железы**

Ряд публикаций демонстрируют наличие клеток, экспрессирующих SiaLe<sup>x</sup> в тканях рака молочной железы (РМЖ), полученных от пациентов, и в клеточных линиях РМЖ [19–22] и экспрессию селектинов на сосудистой сети опухоли [23, 24], наличие селектинов на поверхности самих опухолевых клеток было выявлено отдельными авторами [25]. С точки зрения использования селектинов при РМЖ в качестве молекул-мишеней для направленной доставки лекарств, критически важно оценивать их локализацию и уровень экспрессии как непосредственно на раковых клетках молочной железы, так и на опухолевом микроокружении (сосудах и лейкоцитах, инфильтрирующих опухоль). В таблице 1 представлены данные об экспрессии селектинов и их лиганда SiaLe<sup>x</sup> в хирургическом материале пациентов с РМЖ и клеточных культурах РМЖ человека и лабораторных мышей.

Таблица 1

Данные, свидетельствующие об экспрессии селектинов и SiaLe<sup>x</sup> в раковой опухоли молочной железы (РМЖ)

Источник материала	Метод*	Результат	Ссылка
Хирургический материал пациентов с РМЖ	ИГХ**	Экспрессия Р-селектина на опухолевых клетках и клетках сосудов	[25]
Хирургический материал пациентов с РМЖ	ИГХ	Высокая экспрессия Р- и Е-селектинов и их лиганда SiaLe <sup>x</sup> в эндотелии сосудов опухоли. В клетках РМЖ – высокая экспрессия SiaLe <sup>x</sup> , причем в метастазах экспрессия была выше, чем в первичной опухоли	[23]
Хирургический материал пациентов с РМЖ	ИГХ	Экспрессия Е- и Р-селектинов на сосудах повышена в раковой опухоли молочной железы по сравнению с доброкачественной и отсутствует в нормальной ткани	[24]
Хирургический материал пациентов с РМЖ	ИГХ	Экспрессия SiaLe <sup>x</sup> на опухолевых клетках РМЖ была выше при инвазивной микропапиллярной карциноме по сравнению с протоковым раком	[21]
Хирургический материал и клеточные линии: MDA-MB-231, BT-20 и ZR-75-1	ИГХ + ПЦР***	Экспрессия SiaLe <sup>x</sup> была более выражена в ER-раке. При этом в ER+ раке высокая экспрессия SiaLe <sup>x</sup> была связана с метастазированием в кости. В клеточных линиях ZR-75-1 (ER+) и BT20 (ER-) выявлена экспрессия SiaLe <sup>x</sup> . Примечательно, что BT-20 не связывались с Е-селектином, лигандом SiaLe <sup>x</sup>	[22]
Клеточная линия BT-20	FACS****	Экспрессия SiaLe <sup>x</sup> на клетках BT-20, а также способность связываться BT-20 с Е-селектином	[19]
Клеточные линии: MCF10A, ZR-75.1,	FACS	В клеточных линиях MCF10A, ZR-75.1, BT-549, MDA-MB-231 была выявлена экспрессия SiaLe <sup>x</sup> , при этом в линиях MCF-7, T47D, CAL-51 – экспрессия не выявлена	[20]

BT-549, MDA-MB-231, MCF-7, T47D, CAL-51			
---	--	--	--

\*Метод дифференцировки опухолевых клеток от клеток микроокружения (эндотелия и инфильтрующих опухоль лейкоцитов), \*\*ИГХ – иммуногистохимический метод исследования, визуальная дифференцировка. \*\*\*ПЦР – полимеразная цепная реакция, \*\*\*\*FACS – проточная цитометрия

Таким образом, в большинстве работ приводятся данные об экспрессии Р- и Е-селектинов на клетках сосудистой сети опухоли, в то время как сами опухолевые клетки рака молочной железы экспрессируют лиганд SiaLe<sup>x</sup>. По-видимому, взаимодействие SiaLe<sup>x</sup> опухолевых клеток с селектинами опухоль-ассоциированных *de novo* прорастающих в опухоль сосудов является одним из ключевых механизмов метастазирования. Следовательно, цитотоксические препараты, обеспечивающие направленную доставку цитотоксических агентов с использованием SiaLe<sup>x</sup> в качестве вектора, могут обладать терапевтическим эффектом в основном за счет подавления сосудистой сети опухоли, что приводит как к замедлению роста самой опухоли, так и метастазирования независимо от выраженности гетерогенности опухоли.

#### Селектины и SiaLe<sup>x</sup> при раке поджелудочной железы

В тканях рака поджелудочной железы (РПЖ), полученных от пациентов хирургическим путем, а также в клеточных линиях РПЖ была обнаружена экспрессия SiaLe<sup>x</sup> на поверхности клеток опухоли [26–30]. На клетках сосудистого окружения опухоли была обнаружена высокая экспрессия Р-селектина [31, 32], что делает возможным его использование в качестве мишени для направленной терапии. Данные об экспрессии Р-селектина и SiaLe<sup>x</sup> на поверхности клеток РПЖ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Данные, свидетельствующие об экспрессии селектинов и SiaLe<sup>x</sup> в опухоли поджелудочной железы

Источник материала	Метод*	Результат	Ссылка
Хирургический материал пациентов с РПЖ	ИГХ**	Высокая экспрессия Р-селектина на сосудах опухоли	[31]

Клеточная линия SUII-2	ИГХ	Экспрессия Р-селектина на опухолевых клетках линии, изначально полученной из печеночного метастаза РПЖ человека	[32]
Хирургический материал пациентов с РПЖ	ИГХ	Показана экспрессия SiaLe <sup>x</sup> на опухолевых клетках РПЖ	[30]
Хирургический материал пациентов с РПЖ	ИГХ	Экспрессия SiaLe <sup>x</sup> на опухолевых клетках РПЖ	[26]
Хирургический материал пациентов с РПЖ	ИГХ	Экспрессия SiaLe <sup>x</sup> на опухолевых клетках РПЖ. Высокий уровень экспрессии SiaLe <sup>x</sup> коррелировал с наличием печеночных метастазов	[27]
Хирургический материал пациентов с РПЖ	ИГХ	Показана экспрессия SiaLe <sup>x</sup> на опухолевых клетках РПЖ при отсутствии экспрессии в нормальной ткани	[28]
Клеточная линия ASPC1, MiaPaCa-2, и первичная культура из РПЖ человека	ИГХ, FACS	Экспрессия SiaLe <sup>x</sup> на клетках культуры РПЖ, способность SiaLe <sup>x</sup> активировать дифференцировку макрофагов	[29]

\*Метод дифференцировки опухолевых клеток от клеток микроокружения (эндотелия и инфильтрующих опухоль лейкоцитов), \*\*ИГХ – иммуногистохимический метод исследования, визуальная дифференцировка. \*\*\*FACS – проточная цитометрия

Таким образом, в большинстве работ показана экспрессия SiaLe<sup>x</sup> на опухолевых клетках РПЖ из ткани пациентов и клеточных культур, а экспрессия селектинов – на клетках сосудистой сети опухоли. Следовательно, действие препаратов для лечения РПЖ, использующих SiaLe<sup>x</sup> в качестве вектора, может быть в основном опосредовано разрушением сосудистой сети опухоли.

## Селектины и SiaLe<sup>x</sup> при раке толстого кишечника

Многочисленные данные, полученные на хирургическом материале пациентов с раком толстого кишечника (РТК) и клеточных линиях РТК человека (HT29, KM12) и мыши (СТ26), свидетельствуют об экспрессии SiaLe<sup>x</sup> на поверхности клеток опухоли [33–35]. Экспрессия Е- и Р-селектинов была обнаружена как непосредственно на раковых клетках, так и на сосудистом микроокружении [36–38]. Данные об экспрессии селектинов и их лиганда SiaLe<sup>x</sup> в тканях при РТК представлены в таблице 3.

Таблица 3

Данные, свидетельствующие об экспрессии селектинов и SiaLe<sup>x</sup> при РТК

Источник материала	Метод*	Результат	Ссылка
Хирургический материал	ИГХ**, ПЦР***	Экспрессия Е-селектина на клетках РТК, которая повышается по мере прогрессии опухоли	[36]
Клеточная линия СТ26	Вестерн-блот, ПЦР	Экспрессия Р-селектина на опухолевых клетках и их способность связываться с тромбоцитами	[37]
Мышиная модель РТК (клеточная линия HT29)	ФМ****	Высокая экспрессия Р-селектина на сосудах опухоли при незначительной экспрессии в сосудах нормальной ткани кишечника	[38]
Хирургический материал: ткани вокруг печеночных метастазов	ИГХ	Высокая экспрессия Р- и Е-селектинов и их лиганда SiaLe <sup>x</sup> в эндотелии сосудов печени после обработки IL-2b. Клеточная линия РТК KM2, экспрессирующая SiaLe <sup>x</sup> , связывается с клетками эндотелия из ткани печени	[33]
Хирургический материал	ИГХ	Экспрессия SiaLe <sup>x</sup> в тканях РТК была выше, чем в здоровой слизистой, и возрастала по мере прогрессии опухоли при максимуме в печеночных метастазах	[34]
Хирургический материал и клеточная линия KM12	ИГХ	Экспрессия SiaLe <sup>x</sup> в тканях РТК была связана с плохим прогнозом. <i>In vitro</i> связывание Siale <sup>x</sup> на клетках KM12 с селектинами на клетках эндотелия (линия HUVEC).	[35]

\*Метод дифференцировки опухолевых клеток от клеток микроокружения (эндотелия и инфильтрующих опухоль лейкоцитов), \*\*ИГХ – иммуногистохимический метод исследования, визуальная дифференцировка, \*\*\*ПЦР – полимеразная цепная реакция, \*\*\*\*ФМ – флуоресцентная микроскопия

Проведенный анализ литературы показал, что на опухолевых клетках пациентов с РТК, в мышинной модели с использованием клеточной линии РТК человека HT29 и в клеточной линии РТК мыши СТ26 обнаруживается экспрессия Р- и Е-селектинов, а также их лиганда SiaLe<sup>x</sup>, который ассоциирован с плохим прогнозом и играет ключевую роль в метастазировании за счет связывания с селектинами эндотелия.

### **Заключение**

Таким образом, анализ литературы показал, что многокомпонентные ткани опухоли при РМЖ, РПЖ и РТК, которые состоят как из разных клонов опухолевых клеток, так и из микроокружения (стромы, эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, опухоль-ассоциированных лейкоцитов), экспрессируют Р- и Е-селектины, а также их лиганд SiaLe<sup>x</sup>, который обеспечивает взаимодействие между клетками опухоли и микроокружения и играет важную роль в метастазировании. Экспрессия селектинов на клетках опухоли может свидетельствовать о терапевтическом потенциале таргетной доставки цитотоксических препаратов с использованием SiaLe<sup>x</sup> в качестве вектора на поверхности липосомы. Такие препараты, испытанные пока только в лабораторных условиях и на мышинных моделях РМЖ [3], могут быть активны и в клинике за счет воздействия на сосудистую сеть опухоли и непосредственно на раковые клетки. Ограничением для терапии такого рода является повсеместная экспрессия селектинов в нормальных тканях организма, особенно при воспалительных процессах в различных органах. Несмотря на воодушевляющие результаты таргетной доставки цитотоксических препаратов с использованием SiaLe<sup>x</sup> в качестве вектора в ряде исследований с использованием мышинной модели РМЖ, для выявления терапевтического потенциала такого подхода потребуются дополнительные эксперименты. В мышинных моделях необходимо адекватно воспроизвести возраст-ассоциированные изменения и хронические воспалительные процессы онкологических пациентов и разработать простые тесты, позволяющие измерять индивидуальный уровень воспаления. На таких моделях следует продемонстрировать целевую доставку векторного препарата в опухоль, а не в очаг хронического воспаления. Если это окажется невозможным, нужно разработать систему предсказания, определяющего максимальный уровень хронического воспаления для каждого пациента, который позволяет назначить ему данный вид терапии.

### **Список литературы**

1. Fisher R., Pusztai L., Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Br. J. Cancer*. 2013. Vol. 108. № 3. P. 479–485.
2. Jin F., Wang F. The physiological and pathological roles and applications of sialyl Lewis x, a common carbohydrate ligand of the three selectins. *Glycoconj J*. 2020. Vol. 37. № 2. P. 277–291.
3. Vodovozova E.L. et al. Antitumour activity of cytotoxic liposomes equipped with selectin ligand SiaLeX, in a mouse mammary adenocarcinoma model. *European Journal of Cancer*. 2000. Vol. 36. № 7. P. 942–949.
4. Ivetic A., Hoskins Green H.L., Hart S.J. L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10.
5. Rossaint J., Margraf A., Zarbock A. Role of Platelets in Leukocyte Recruitment and Resolution of Inflammation. *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 2712.
6. Diaz J.A. et al. P-selectin Inhibition Therapeutically Promotes Thrombus Resolution and Prevents Vein Wall Fibrosis Better than Enoxaparin and an Inhibitor to von Willebrand Factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015. Vol. 35. № 4. P. 829–837.
7. Fabricius H.-Å., Starzonek S., Lange T. The Role of Platelet Cell Surface P-Selectin for the Direct Platelet-Tumor Cell Contact During Metastasis Formation in Human Tumors. *Frontiers in Oncology*. 2021. Vol. 11.
8. Silva M., Videira P.A., Sackstein R. E-Selectin Ligands in the Human Mononuclear Phagocyte System: Implications for Infection, Inflammation, and Immunotherapy. *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 1878.
9. Häuselmann I. et al. Monocyte induction of E-selectin-mediated endothelial activation releases VE-cadherin junctions to promote tumor cell extravasation in the metastasis cascade. *Cancer Res*. 2016. Vol. 76. № 18. P. 5302–5312.
10. Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016. Vol. 70. P. 305–312.
11. Rodrigues R.M. et al. E-Selectin-Dependent Inflammation and Lipolysis in Adipose Tissue Exacerbate Steatosis-to-NASH Progression via S100A8/9. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. 2022. Vol. 13. № 1. P. 151–171.
12. Zhang L. et al. P-selectin blockade ameliorates lupus nephritis in MRL/lpr mice through improving renal hypoxia and evaluation using BOLD-MRI. *Journal of Translational Medicine*. 2020. Vol. 18. № 1. P. 116.

13. Kang S.-A. et al. The effect of soluble E-selectin on tumor progression and metastasis. *BMC Cancer*. 2016. Vol. 16. № 1. P. 331.
14. Bulska-Będkowska W. et al. The Predictive Role of Serum Levels of Soluble Cell Adhesion Molecules (sCAMs) in the Therapy of Advanced Breast Cancer-A Single-Centre Study. *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol. 58. № 2. P. 153.
15. Radovani B., Gudelj I. N-Glycosylation and Inflammation; the Not-So-Sweet Relation. *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 893365.
16. Matsumura R. et al. Novel Antibodies Reactive with Sialyl Lewis X in Both Humans and Mice Define Its Critical Role in Leukocyte Trafficking and Contact Hypersensitivity Responses. *J. Biol. Chem*. 2015. Vol. 290. № 24. P. 15313–15326.
17. Ząbczyńska M., Link-Lenczowski P., Pocheć E. Glycosylation in Autoimmune Diseases. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2021. Vol. 1325. P. 205–218.
18. Balmaña M. et al. Identification of potential pancreatic cancer serum markers: Increased sialyl-Lewis X on ceruloplasmin. *Clin Chim Acta*. 2015. Vol. 442. P. 56–62.
19. Hughes A.D. et al. Differential drug responses of circulating tumor cells within patient blood. *Cancer Letters*. 2014. Vol. 352, № 1. P. 28–35.
20. Breiman A. et al. Carcinoma-associated fucosylated antigens are markers of the epithelial state and can contribute to cell adhesion through CLEC17A (Prolectin). *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. № 12. P. 14064–14082.
21. Song Y. et al. sLex expression in invasive micropapillary breast carcinoma is associated with poor prognosis and can be combined with MUC1/EMA as a supplementary diagnostic indicator. *Cancer. Biol. Med*. 2021. P. j.issn.2095-3941.2020.0422.
22. Julien S. et al. Selectin ligand sialyl-Lewis x antigen drives metastasis of hormone-dependent breast cancers. *Cancer Res*. 2011. Vol. 71. № 24. P. 7683–7693.
23. Renkonen J., Paavonen T., Renkonen R. Endothelial and epithelial expression of sialyl Lewis(x) and sialyl Lewis(a) in lesions of breast carcinoma. *Int. J. Cancer*. 1997. Vol. 74. № 3. P. 296–300.
24. Nguyen M. et al. Vascular expression of E-selectin is increased in estrogen-receptor-negative breast cancer: a role for tumor-cell-secreted interleukin-1 alpha. *Am J. Pathol*. 1997. Vol. 150. № 4. P. 1307–1314.
25. Gunningham S. et al. The angiogenic factor thymidine phosphorylase up-regulates the cell adhesion molecule P-selectin in human vascular endothelial cells and is associated with P-selectin expression in breast cancers. *The Journal of Pathology*. 2007. Vol. 212. № 3. P. 335–344.

26. Guerrero P.E. et al. Microfibril associated protein 4 (MFAP4) is a carrier of the tumor associated carbohydrate sialyl-Lewis x (sLex) in pancreatic adenocarcinoma. *J. Proteomics*. 2021. Vol. 231. P. 104004.
27. Takahashi S. et al. Overexpression of sialyl Lewis x antigen is associated with formation of extratumoral venous invasion and predicts postoperative development of massive hepatic metastasis in cases with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pathobiology*. 2001. Vol. 69. № 3. P. 127–135.
28. Doi N. et al. Clinicopathological significance of core 3 O-glycan synthetic enzyme,  $\beta$ 1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 6 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One*. 2020. Vol. 15. № 11. P. e0242851.
29. Rodriguez E. et al. Sialic acids in pancreatic cancer cells drive tumour-associated macrophage differentiation via the Siglec receptors Siglec-7 and Siglec-9: 1. *Nat Commun*. Nature Publishing Group. 2021. Vol. 12. № 1. P. 1270.
30. Balmaña M. et al. Analysis of sialyl-Lewis x on MUC5AC and MUC1 mucins in pancreatic cancer tissues. *Int. J. Biol. Macromol*. 2018. Vol. 112. P. 33–45.
31. Ruscetti M. et al. Senescence-Induced Vascular Remodeling Creates Therapeutic Vulnerabilities in Pancreas Cancer. *Cell*. 2020. Vol. 181. № 2. P. 424-441.e21.
32. Iwamura T. et al. P-selectin expression in a metastatic pancreatic tumor cell line (SUIT-2). *Cancer Res*. 1997. Vol. 57. № 6. P. 1206–1212.
33. Matsushita Y. et al. Selectins induced by interleukin-1beta on the human liver endothelial cells act as ligands for sialyl Lewis X-expressing human colon cancer cell metastasis. *Cancer Lett*. 1998. Vol. 133. № 2. P. 151–160.
34. Hoff S.D. et al. Increased expression of sialyl-dimeric LeX antigen in liver metastases of human colorectal carcinoma. *Cancer Res*. 1989. Vol. 49. № 24 Pt 1. P. 6883–6888.
35. Nakamori S. et al. Involvement of carbohydrate antigen sialyl Lewis(x) in colorectal cancer metastasis. *Dis Colon Rectum*. 1997. Vol. 40. № 4. P. 420–431.
36. Li N. et al. SELE gene as a characteristic prognostic biomarker of colorectal cancer. *J. Int. Med. Res*. 2021. Vol. 49. № 4. P. 3000605211004386.
37. Yan J. et al. Decreasing P-selectin and ICAM-1 via activating Akt: a possible mechanism by which PARG inhibits adhesion of mouse colorectal carcinoma CT26 cells to platelets: 9. *Cancer Gene Ther*. Nature Publishing Group, 2013. Vol. 20. № 9. P. 487–492.
38. Bessa X. et al. Leukocyte recruitment in colon cancer: role of cell adhesion molecules, nitric oxide, and transforming growth factor beta1. *Gastroenterology*. 2002. Vol. 122. № 4. P. 1122–1132.