

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(4), 31-38
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review

SIALIC ACIDS - STRUCTURE AND PROPERTIES

Jakub Iwaszczuk*¹, Aneta Baj¹, Piotr Wałejko¹

¹ Katedra Chemii Organicznej, Wydział Chemii, Uniwersytet w Białymstoku, 15-245 Białystok, Polska.

* Correspondence, e-mail: kuba.iwaszczuk@gmail.com

Received: 01.07.2024 / Accepted: 29.07.2024 / Published: 21.10.24

ABSTRACT

Sialic acids (SA), derivatives of neuraminic acid (Neu), are 9-carbon monosaccharides featuring a carboxyl group at the anomeric carbon atom C-2. The term "sialic acid", derived from the Greek word "σάλιο" (saliva), was proposed by Gunnar Blix in 1952 to describe the product of acid hydrolysis of salivary mucins. SA are crucial components of many glycoproteins, glycolipids, and glycopeptides. Key properties of SA include imparting a negative charge to glycoconjugates, polarizing cell membranes, modifying the macromolecular structure of certain glycoproteins, and influencing cellular recognition of low- and high-molecular-weight chemical compounds. The most prevalent SA are *N*-acetylneuraminic acid (Neu5Ac) and *N*-glycolylneuraminic acid (Neu5Gc). Neu5Ac is widely present, whereas Neu5Gc is absent in physiological human tissues due to a mutation in the gene encoding CMAH (cytidine monophosphate-*N*-acetylneuraminic acid hydroxylase), which is responsible for converting Neu5Ac to Neu5Gc. The absence of Neu5Gc in humans, resulting from the inactive form of CMAH, may have significant implications for the biological roles of SA in the human body. This review aims to explore the current literature on the multifaceted roles of sialic acids, particularly in the context of their impact on human health and disease. Special attention is given to the influence of dietary sialic acids on the correlation between their intake and cancer development. By summarizing recent findings, this review highlights potential carcinogenic effects of dietary sialic acids, based on the latest research data.

KEYWORDS: sialic acids, Neu5Ac, Neu5Gc, cancer biomarker

Article is published under the CC BY license.

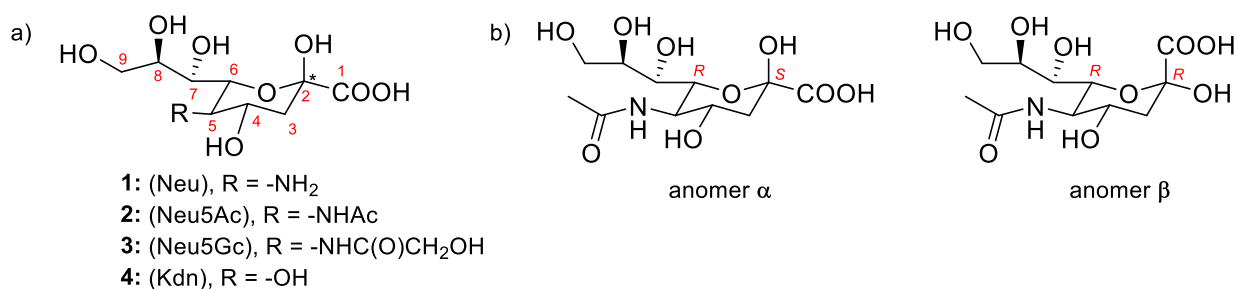
1. Wstęp

Pierwsze wzmianki o kwasie sjałowym pochodzą z 1936 r., kiedy to Gunnar Blix wyizolował z bydłowej mucyny ślinowej pewien krystaliczny związek. Zauważył, że w efekcie hydrolizy kwasowej mucyn powstaje czarny, nierozpuszczalny w wodzie osad, z którego w temp. 100°C przy pH w przedziale 2,5-3,5 krystalizowała nowa nieznana substancja. Blix ustalił wstępnie, że otrzymany związek posiada właściwości kwasowe. Mając na uwadze jego pochodzenie, nazwał go „kwasem sjałowym” (od greckiego słowa *σαλιο* [sálio] oznaczającego ślinę) [1]. W 1952 r. Blix oficjalnie wprowadził nazwę „kwas sjałowy” na forum międzynarodowe [1-4]. Natomiast w 1941 r. Ernst Klenk prowadząc niezależnie badania nad neuronami mózgowymi wykazał, że w efekcie obróbki gangliozydów kwasem solnym otrzymuje się nowy krystaliczny związek. Klenk, biorąc pod uwagę właściwości oraz źródło pochodzenia uzyskanego monosacharydu, nazwał go kwasem neuraminowym (Neu, 1, Rys.1) [3, 5, 6]. W wyniku dalszych badań Klenk ustalił, że odkryty przez Blixa „kwas sjałowy” był pochodną kwasu neuraminowego (1) z acetylowaną grupą aminową [4]. Z uwagi na rosnące zainteresowanie „kwasem sjałowym”

w latach 50. XX wieku rozpoczęto intensywne prace nad ustaleniem jego struktury [4]. W efekcie szeroko zakrojonych badań, w 1955 r. Gottschalk przypisał odkrytemu przez Blixa „kwasowi sjałowemu” strukturę chemiczną [4, 5, 7]. W celu uniknięcia nieporozumień w nazewnictwie, zespół Blixa i wsp. zaproponował obowiązujące do dziś zasady nazewnictwa [2]. Przyjęto, że kwasem neuraminowym (1) należy nazywać związek wyizolowany przez Klenka w 1941 r. a związek odkryty przez Blixa, pierwotnie nazwany „kwasem sjałowym”, należy nazywać kwasem *N*-acetylneuraminowym (2) (Rys.1). Natomiast terminem kwasy sjałowe (ang. *sialic acids*, SA) określono całą grupę związków będących pochodnymi kwasu neuraminowego (1). Dalsze prace Blixa i Klenka przyczyniły się do poszerzenia wiedzy o kwasach sjałowych, ich budowie i właściwościach [4].

2. Budowa kwasów sjałowych

Główni przedstawiciele kwasów sjałowych to pochodne kwasu neuraminowego (Neu, 1) – monocukru o 9-węglowym szkielecie z grupą aminową i karboksylową odpowiednio w pozycji C-5 oraz C-2 [3, 8, 9]. Związki te występują



Rysunek 1. a) Struktura chemiczna kwasu neuraminowego (1), kwasu *N*-acetylneuraminowego (2), kwasu *N*-glikoliloneuraminowego (3) i kwasu 3-deoksy-D-glicero-D-galakto-2-nonulozonowego (4); b) formy anomeryczne Neu5Ac (2)

w formie hemiketalowej w konformacji krzesłowej ²C₅ z ekwatorialnie położonym łańcuchem glicerolowym przy atomie węgla C-6, co przedstawiono na Rysunku 1 [3, 9]. W zależności od konfiguracji na atomie węgla C-2 możemy wyróżnić dwie formy anomeryczne SA, odpowiednio α i β. Zgodnie z nomenklaturą IUPAC [10], w D-heksozach anomerem α określamy izomer, w którym konfiguracja na C-1 jest przeciwna do konfiguracji na referencyjnym atomie węgla C-5, natomiast w anomerze β konfiguracje są identyczne. W kwasach sjałowych atomem referencyjnym jest węgiel C-6. Z uwagi na to izomery α i β mają konfigurację odpowiednio 2*S*, 6*R* i 2*R* i 6*R* (Rys.1) [6]. Wśród kwasów sjałowych wyróżnia się podgrupę tzw. 3-deoksymonocukrów, do których należą Neu5Ac (2), Neu5Gc (3) oraz kwas 3-deoksy-D-glicero-D-galakto-2-nonulozonowy (Kdn, 4), przy czym jest on całkowicie odrębnym analogiem Neu (1), który w pozycji C-5 zamiast podstawnika aminowego posiada grupę hydroksylową (Rys.1) [3, 11].

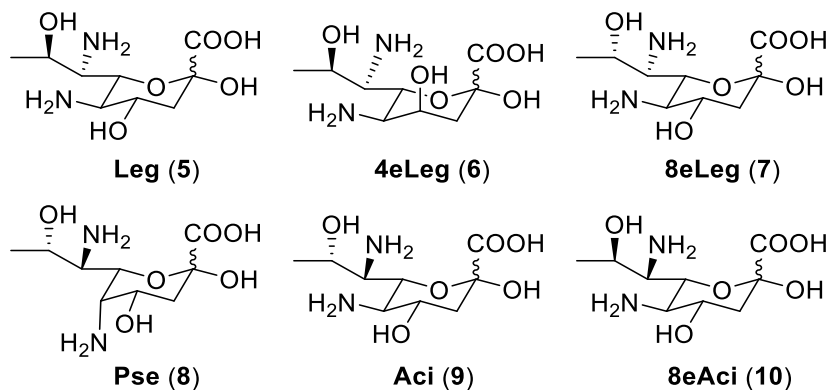
Druga podgrupa to tzw. 3,9-dideoksymonocukry, które dla zaznaczenia ich odrębności od typowych przedstawicieli kwasów sjałowych 1-4 nazywane są „związkami podobnymi do kwasów sjałowych” (ang. „*Sialic acid-like*”). Najważniejszymi przedstawicielami tej podgrupy są: Leg – kwas legionaminowy (5), 4eLeg (6) – kwas 4-*epi*-legionaminowy (6), 8eLeg – kwas 8-*epi*-legionaminowy (7), Pse – kwas pseudoaminowy (8) oraz Aci – kwas akinetaminowy (9) i jego epimer 8eAci – kwas 8-*epi*-akinetaminowy (10), których struktury chemiczne przedstawiono na Rysunku 2 [3, 11].

Charakterystyczną cechą budowy kwasów sjałowych z grupy 3,9-dideoksymonocukrów, odróżniającą je od 3-deoksymonocukrów, jest brak grupy hydroksylowej przy

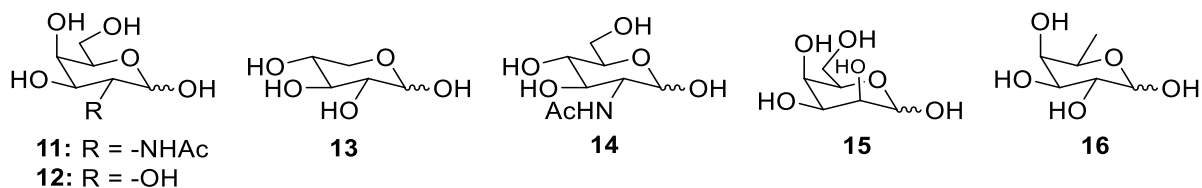
atomie węgla C-9 oraz obecność grupy aminowej w pozycji C-7 w miejscu grupy hydroksylowej. Obecność związków z grupy kwasów legionaminowych, tj.: Leg (5), 4eLeg (6) i 8eLeg (7), potwierdzono w glikokoniugatach błon komórkowych bakterii *Legionella pneumophila* [12]. Natomiast obecność kwasu pseudoaminowego (8) stwierdzono u bakterii *Pseudomonas aeruginosa*, z których związek ten został wyizolowany przez zespół Knirela i wsp. w 1984 r. [13, 14]. Natomiast kwasy akinetaminowe występują u bakterii typu *Acinetobacter baumannii*, a po raz pierwszy zostały odkryte w 2015 r. przez Halla i wsp. [12]. Bieżące dane literaturowe wskazują, że poznanych i opisanych zostało ponad 50 naturalnie występujących związków zaliczanych do kwasów sjałowych [4].

3. Właściwości i występowanie kwasów sjałowych

Cukry pełnią ważną rolę w organizmach żywych. Łącząc się w struktury polisacharydowe zwane glikanami, uczestniczą w licznych funkcjach biologicznych organizmów żywych [15]. Zbiór wszystkich glikanów produkowanych przez komórkę lub tkankę określamy mianem glikomu [16]. Praktycznie każda komórka ma zdolność produkowania glikanów w postaci krótkich, długich, liniowych lub rozgałęzionych struktur zbudowanych z różnych jednostek cukrowych. Glikany przytwierdzone są do błon komórkowych lub są wydzielane w postaci glikoprotein i glikolipidów [17]. W komórkach kręgowców glikany występują głównie wewnątrz siateczki śródplazmatycznej, aparatów Golgiego, jądra komórkowego, cytoplazmy oraz mitochondriów [16]. Enzymami odpowiedzialnymi za budowanie glikomu w tych organellach są glikozylotransferazy [18, 19]. Glikom odpowiada za regulację licznych procesów biologicznych, w tym za nadawanie istotnych właściwości fizycznych



Rysunek 2. Struktury chemiczne kwasów sjałowych z grupy 3,9-dideoksymonocukrów



Rysunek 3. Cukry wchodzące w skład glikokaliksu

i chemicznych białkom i lipidom. Pełni również istotną rolę w procesach adhezyjnych, komunikacyjnych i rozpoznawczych komórek przez układ odpornościowy.

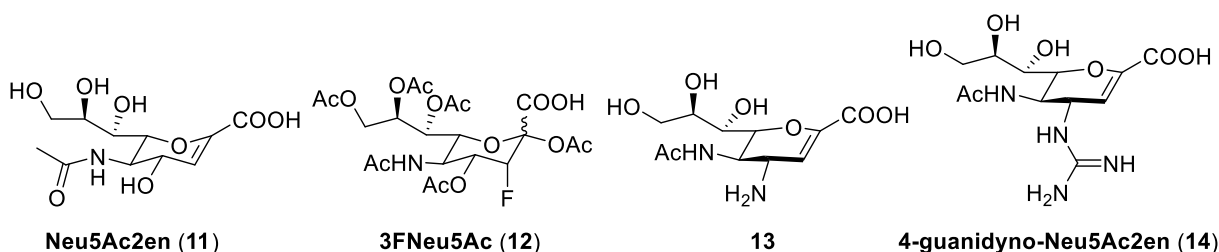
Jednymi z najważniejszych składowych glikanów, determinującymi ich funkcje biologiczne, są kwasy sjałowe (SA) powszechnie występujące w komórkach kręgowców, niektórych bezkręgowców i patogenów człowieka [17]. Stanowią one terminalne części glikokoniuatów, takich jak: glikoproteiny, glikolipidy i glikopeptydy budujące glikokaliks komórki, czyli węglowodanową warstwę pokrywającą powierzchnię błon komórkowych u człowieka, zwierząt, a także niektórych wirusów i bakterii. W skład glikokaliksu wchodzi: *N*-acetylglukozamina (11), galaktoza (12), ksyloza (13), *N*-acetylglukozaamina (14), mannoza (15), fukoza (16) (Rys.3) oraz kwasy sjałowe 1-4 [20].

Zazwyczaj kwasy sjałowe występują w postaci bezbarwnych, rozpuszczalnych w wodzie kryształów, a w przeciwieństwie do np. glukozy nie ulegają mutarotacji w roztworach wodnych [21]. Przy pH fizjologicznym grupa karboksylowa jest zdeprotonowana, a naturalne SA występują w formie anionowej, dzięki czemu nadają błonom komórkowym ładunek ujemny. Kwasy sjałowe działają również jako rodzaj biologicznej maski osłaniającej miejsca rozpoznawcze komórki (np. białka antygenowe), co ma szczególne znaczenie podczas ochrony komórek przed patogenami. Występując na wielu powierzchniach komórkowych oraz jako terminalne monosacharydy glikokoniuatów, są zaangażowane w interakcje pomiędzy komórkami gospodarza a wirusami na różnych etapach infekcji. SA pełnią rolę ligandów receptorów, np. lektynowych, rozmieszczonych na powierzchni drobnoustrojów [22]. Z uwagi na posiadanie ładunku ujemnego w warunkach fizjologicznych, mogą wiązać i transportować inne cząsteczki, np. kationy wapnia. Uczestniczą również w oddziaływaniach typu odpychania i przyciągania pomiędzy komórkami [9, 11]. Kwasy sjałowe występują też na powierzchni komórek nowotworowych, co uniemożliwia ich zwalczanie przez układ odpornościowy gospodarza [9]. Wykazano, że wiele wirusów, wiążąc się z SA gospodarza, wykorzystuje je jako główne receptory do zakażenia komórek [23].

U kręgowców ważną rolę w procesie ochrony przed wirusami pełnią powierzchnie śluzówkowe. Obecne w śluzie SA mogą wiązać wirusy, uniemożliwiając im dostęp do docelowych tkanek oraz usuwać związane wiriony w procesie transportu śluzowo-rzęskowego [24]. Ponadto polipeptydowe kombinacje kwasów sjałowych umożliwiają ochronę przed bakteriami i toksynami, zapobiegając przedostawaniu się patogenów do komórek błony śluzowej jelit w przewodzie pokarmowym [25].

W organizmach zwierzęcych SA są składnikami gangliozydów mózgowych, odpowiedzialnych za przekazywanie informacji pomiędzy synapsami. Z tego powodu przypisuje się im istotny wpływ na wspomaganie zapamiętywania (rozwój pamięci) i ogólny rozwój intelektualny [9]. Występowanie kwasów polisjałowych wewnątrz tkanek nerwowych łączy się z ich rolą w różnicowaniu komórek oraz rozwoju organów [26, 27]. Polisacharydowe formy SA uczestniczą przede wszystkim w: interakcjach komórkowych, procesach różnicowania komórkowego, rozwoju narządów, a także wspomagają regenerację i ochronę tkanek. Odgrywają istotną rolę w licznych procesach fizjologicznych (np. w embriogenezie układu nerwowego), jak również patologicznych (np. w metastazie). Uczestniczą też w procesach związanych z zapłodnieniem oraz reakcjami immunologicznymi organizmu, pełniąc rolę receptorów interakcji pomiędzy komórkami [9].

Kwasy sjałowe znalazły zastosowanie w różnych obszarach przemysłu spożywczego, jak też w medycynie [20]. W przemyśle spożywczym pełnią rolę np. suplementów diety dla niemowląt, a w medycynie stosowane są jako leki lub ich nośniki [28]. SA są również prekursorami syntetycznych leków selektywnie inhibujących działanie sjałidaz (inaczej neuraminidaz) [29], np.: DANA (kwas 2-deoksy-2,3-didehydro-*N*-acetylo-neuraminowy, 11) [30] lub estru metyloвого kwasu 2,4,7,8,9-penta-*O*-acetylo-*N*-acetylo-3-fluoro-β-D-neuraminowego (3FNeu5Ac, 12) (Rys.4) [31, 32]. DANA (11) ma szczególne znaczenie biologiczne ze względu na jego zdolność do wiązania się z miejscami aktywnymi sjałidaz bakterii, ssaków i wirusów.



Rysunek 4. Wybrane inhibitory neuraminidaz

Badania kompleksów DANA (11) ze sjalidazą wirusa grypy z wykorzystaniem dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego wykazały, że obecność w pozycji C-4 ugrupowań o charakterze zasadowym znacząco wpływa na właściwości inhibicyjne SA [33]. W 1993 r. zespół Von Itzsteina uściślił, że wprowadzenie w tej pozycji grupy aminowej skutkuje wzrostem selektywności oraz zdolności inhibicyjnych w stosunku do sjalidaz wirusowych [34]. W wyniku prac syntetycznych z aminopochodnej DANA 13 otrzymano kwas 4-guanidyno-2,3-didehydro-2,4-dideoksy-N-acetylneuraminy (4-guanidyno-Neu5Ac2en, 14) [35]. Związek ten znany jest pod nazwą handlową Zanamivir i znalazł zastosowanie w leczeniu i profilaktyce zakażeń wirusem grypy A i B. Z uwagi na niską biodostępność, Zanamivir jest aplikowany w postaci proszku do inhalacji [36]. Podsumowując można powiedzieć, że SA to grupa związków, która jest zaangażowana w szereg różnorodnych obszarów działania, takich jak [9]:

- modyfikowanie błon komórkowych – nadając ujemny ładunek błonom, wpływają na makromolekularną strukturę glikoprotein,
- działanie przeciwwirusowe – chronią przed zakażeniem wirusem grypy,
- działanie antyadhezyjne – wspomagają leczenie wstrząsu septycznego, reumatoidalnego zapalenia stawów oraz wrzodów dwunastnicy,
- modyfikowanie nośników leków – działają ochronnie w stosunku do leku oraz służą do ukierunkowywania nanonośników,
- suplementacja diety – są probiotykami o właściwościach przeciwutleniających, wspomagają również wzrost szkieletu oraz rozwój mózgu.
- leczenie nowotworów – szczególnie nowotworów płuc, mózgu.
- poprawa funkcji neurologicznych – leczenie choroby Parkinsona oraz niedokrwienia mózgu.

4. Formy kwasów sjalowych najliczniej występujące w organizmie człowieka

W porównaniu z cukrami prostymi, kwasy sjalowe (SA) mogą ulegać szeregowi naturalnych modyfikacji, będących najczęściej efektem substytucji grup hydroksylowych grupami metylowymi, octanowymi lub fosforanowymi. U człowieka, jak również u innych ssaków, wśród naturalnie występujących SA przeważają acetylowe pochodne kwasu neuraminowego (1). Wykazano, że za wprowadzanie grup acetylowych do tego kwasu odpowiadają enzymy, takie jak *O*-acetylotransferazy (SOAT, ang. *O*-acetyltransferase), natomiast za deacetylację *O*-acetyloesterazy (SIAE, ang. *O*-acetyl-esterases). Oba typy enzymów zostały wykryte zarówno u ssaków, jak też u bezkręgowców, bakterii i wirusów [17]. W Tabeli 1 przedstawiono dystrybucję acetylowanych form Neu (1) w poszczególnych narządach człowieka. Obecność Neu5,9Ac₂ (12) i Neu5,7,9Ac₃ (13) wykazano zarówno w mózgu, płucach, trzustce, śliniankach jak i jelitach. W układzie krwionośnym i nerkach występuje tylko kwas 12, natomiast obecność Neu5,8,9Ac₃ (14) wykazano jedynie w jelitach [17].

Pochodne acetylowe 12-14 wykazują specyficzne właściwości w porównaniu do kwasu neuraminowego (1). Wprowadzenie grup estrowych zwiększa hydrofobowy charakter glikokoniugatów utworzonych z udziałem kwasów 12-14, a przez to wpływają one na właściwości strukturalne i fizyczne błon komórkowych oraz śluzu. Najbardziej istotnym efektem *O*-acetylacji kwasów sjalowych jest modyfikacja funkcji ligandów sjalowych na terminalnych końcach glikanów, co uniemożliwia wiązanie reszt sjalowych przez wirusy [37]. Z pochodnych 12-14 forma Neu5,9Ac₂ (12) jest najlepiej scharakteryzowana. Występuje w siatkówce oka i komórkach rozwijającego się mózgu takich jak migrujące neuroblasty (komórki macierzyste neuronów), pełni również istotną rolę w fazie rozwoju embrionalnego [17]. Szacuje się, że w organizmie człowieka całkowita zawartość Neu5,9Ac₂ (12) jest od 100

Tabela 1. Dystrybucja acetylowanych form Neu (1) w organizmie człowieka [17].

nr	symbol	wzór	Mózg	Płuca	Trzustka	Ślinianki	Jelita	Nerki	Układ krwionośny
12	Neu5,9Ac ₂		X	X	X	X	X	X	X
13	Neu5,7,9Ac ₃		X	X	X	X	X	-	-
14	Neu5,8,9Ac ₃		-	-	-	-	X	-	-

„X” – wykazano obecność; „-” – nie stwierdzono obecności.

do 200 razy mniejsza w porównaniu do Neu5Ac (2), jakkolwiek obydwa kwasy są kluczowe dla funkcjonowania układu odpornościowego. Wykazują one działanie przeciwzapalne, uczestnicząc w procesach związanych ze zmniejszeniem migracji leukocytów oraz z tłumieniem określonych białek immunogennych takich jak interleukiny [38].

Szereg bieżących doniesień literaturowych łączy obecność acetylowanych kwasów sjałowych z: powstawaniem nowotworów, procesami autoimmunizacji i rozwojem infekcji. Obserwacje te stanowiły podstawę do prac nad opracowaniem selektywnych sensorów i inhibitorów enzymów katalizujących acetylację (SOAT) oraz deacetylację (SIAE) kwasów sjałowych [17]. Najnowsze doniesienia literaturowe sugerują również, że Neu5Ac (2) oraz Neu5,9Ac₂ (12) mogą być efektywnymi biomarkerami w diagnostyce chorób układu krwionośnego [38]. Ponadto zawartość SA może być związana z występowaniem pewnych jednostek chorobowych, a pomiary stężenia tych związków we krwi lub moczu są często wykorzystywane w ich diagnostyce [9].

Zwyczajowo kwasy sjałowe są traktowane jako pochodne kwasu neuraminowego (Neu, 1), spośród których najliczniejszymi i jednocześnie najlepiej poznanymi są Neu5Ac (2) oraz Neu5Gc (3). W błonach komórkowych zwierząt występuje zarówno Neu5Ac (2), jak i Neu5Gc (3), natomiast wolny kwas neuraminowy (1) nie występuje w organizmach żywych [37].

Zwierzęciem, u którego wykryto największą liczbę kwasów sjałowych, jest krowa. W jej gruczole podżuchwowym stwierdzono obecność 15 typów mucyn, w których składzie dominowały pochodne Neu5Ac (2) i Neu5Gc (3) [39, 40]. Obecność kwasów sjałowych wykazano również w produktach takich jak: jadalne gniazda ptaków [41, 42], mleko matki [43], jaja kurze [44-46] i mleko krowie [47, 48]. U większości ssaków występują znaczne ilości Neu5Ac (2) oraz Neu5Gc (3), a stosunek zawartości obu kwasów w tkankach różni się w zależności od gatunku zwierzęcia oraz rodzaju badanych tkanek. Interesującym jest fakt, że u ludzi i niektórych zwierząt występuje wyłącznie Neu5Ac (2), natomiast Neu5Gc (3) nie jest wykrywany w tkankach fizjologicznych [49]. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest mutacja w genie kodującym enzym hydroksylazy kwasu *N*-acetylneuraminowego monofosforanu cytydiny (ang. *cytidine monophosphate-N-acetylneuraminic acid hydroxylase*, CMAH), katalizujący przekształcanie Neu5Ac (2) do Neu5Gc (3) [50]. Uważa się, że obecność u ludzi inaktywowanej mutacji enzymu CMAH – niezdolnej do konwersji Neu5Ac (2) do Neu5Gc (3), a w konsekwencji brak endogennego Neu5Gc (3) – może wywoływać istotne implikacje w biologii kwasów sjałowych [51]. Natomiast w organizmach ssaków takich jak konie i świnie występuje aktywny gen CMAH, przez co ich tkanki charakteryzują się wysokim poziomem Neu5Gc (3) [49, 52]. Zasadniczo tylko kilka źródeł żywności pochodzenia zwierzęcego zawiera znaczne ilości Neu5Gc (3), wśród których należy wymienić czerwone mięso [53] oraz krowie mleko [47, 48].

Najwyższą zawartość Neu5Gc (3) ($3,6 \pm 0,5$ mg na 100 g mięsa) stwierdzono w wołowinie, podobnie jak Neu5Ac ($6,9 \pm 0,8$ mg na 100 g mięsa) [20, 54]. Mięso wołowe, wieprzowe, jagnięce, królicze oraz nabiał, szczególnie w postaci przetworzonej, charakteryzują się wysoką zawartością Neu5Gc (3). Kwas ten nie występuje natomiast

w drobiu i rybach [55], jak też w bakteriach [40]. Kura, indyk, kaczka to klasyczne przykłady zwierząt, które całkowicie utraciły gen CMAH, przez co nie mają zdolności do wytwarzania Neu5Gc (3). Z uwagi na powyższe, kury wykorzystuje się do produkcji przeciwciał anti-Neu5Gc [51, 56]. Inną grupą zwierząt nieposiadającą genu CMAH są gady z wyłączeniem jednego gatunku jaszczurek. Obecność tego genu była nieoczekiwana i zaprzeczala ogólnemu pogładowi, jakoby gen CMAH został utracony przez praprzodka wszystkich gadów i ptaków. Gen CMAH odgrywa również kluczową rolę w ksenotransplantacji i jest jednym z czynników determinujących przyjęcie lub odrzucenie danego organu. Podczas transplantacji organu posiadającego czynny gen CMAH, ciało ludzkie może negatywnie reagować na obecność Neu5Gc (3) i odrzucać organ [51].

Pomimo niezdolności do endogennej produkcji Neu5Gc (3), dieta bogata w czerwone mięso i produkty mleczne może powodować akumulację i wbudowywanie pewnych ilości Neu5Gc (3) do glikokaliksu komórek ludzkich [50]. W efekcie w organizmie dochodzi do produkcji przeciwciał anti-Neu5Gc, co może prowadzić do powstania przewlekłego stanu zapalnego, a nawet nowotworów [17]. Badania wstępne wykazały podwyższony poziom Neu5Gc (3) u pacjentów z chłoniakiem, białaczką, rakiem płuc, piersi, okrężnicy i skóry, natomiast w tkankach fizjologicznych jego zawartość była bardzo niska [50]. W badaniach na komórkach nowotworowych wykazano, że jedną z dominujących form zachodzącej w nich nieprawidłowej glikozylacji jest ekspresja Neu5Gc (3) [57-59]. Stwierdzono korelację pomiędzy wzrostem nadekspresji gangliozydów zakończonych Neu5Gc (3) (GM3(Neu5Ac)) u pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem a ich przeżywalnością w okresie 5 lat [60, 61]. Pozwala to sugerować, że Neu5Gc (3) może być użytecznym biomarkerem do monitorowania odpowiedzi organizmu na leczenie oraz może być czynnikiem prognozującym stopień przeżywalności w wyżej wymienionych nowotworach [62]. Sugeruje się, że poznanie mechanizmu ekspresji Neu5Gc (3) w komórkach nowotworowych oraz określenie wpływu egzogenego Neu5Gc (3), postulowanego przez niektórych badaczy, pozwoli na wykorzystanie tego kwasu sjałowego do monitorowania i przewidywania postępu chorób nowotworowych.

Przez dwie ostatnie dekady uważano, że obecność Neu5Gc (3) u ludzi podyktowana jest jedynie przyswajaniem go wraz z pożywieniem. Wykazano, że w efekcie doustnej suplementacji Neu5Gc (3) jego ilość w tkankach wzrasta, natomiast maleje po jej zaprzestaniu. Obserwacje te sugerują egzogenne pochodzenie Neu5Gc (3) w tkankach ludzi [62, 63]. Zdaje się zatem, że Neu5Gc (3) może służyć jako biomarker nowotworowy jedynie u osób, które spożywają ten kwas sjałowy w diecie. Rodzi to pytanie o sens takiego wykorzystania u osób stosujących dietę bezmięsną lub bezmleczną. Najnowsze doniesienia literaturowe wskazują, że ludzkie komórki nowotworowe w warunkach niedotlenienia mogą „de novo” biosyntezywać Neu5Gc (3). W 2018 r. Bousquet i wsp. [64] postawili hipotezę, że ludzki CMAH w komórkach nowotworowych może być „reaktywowany” do produkcji Neu5Gc (3). Proces taki może być efektem niedotlenienia mikrośrodowiska i zachodzi z wykorzystaniem białka komplementarnego do domeny katalitycznej CMAH (podjednostki B-kompleksu dehydrogenazy bursztynianowej). Niejasne pozostaje, dlaczego taka komplementacja

zachodzi wyłącznie w przypadku surowicy ludzkiej lub kurzej z niedoborem Neu5Gc (3) [62]. Argumentem potwierdzającym tę tezę jest przypuszczenie, że biorąc pod uwagę liczną grupę badanych pacjentów chorych na raka, w grupie badanej zapewne byli weganie lub wegetarianie, u których należy oczekiwać braku lub skrajnie niskiego poziomu Neu5Gc (3) [65]. Uzyskane wyniki wskazywały na niemal jednolity poziom Neu5Gc (3) w badanych grupach, co może potwierdzać hipotezę o występowaniu w komórkach nowotworowych unikalnych mechanizmów wytwarzania endogennego Neu5Gc (3). Pomimo możliwości aktywacji w komórkach nowotworowych CMAH (indukowanej niedotlenieniem) nie należy wykluczać obecności innych nieznanymi szlaków wyjaśniających ekspresję Neu5Gc (3) w tego typu komórkach.

5. Podsumowanie

Obecność kwasów sjałowych oraz ich acetylowanych pochodnych w tkankach jest niezwykle istotna dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Związki te odgrywają istotną rolę w procesach immunologicznych i nadają specyficzne właściwości błonom komórkowym. Ponadto wybrane pochodne, np. Neu5Gc (3), mogą posłużyć jako biomarkery różnych chorób człowieka. Bezspornie potrzebne są dalsze badania nad wpływem rodzaju spożywanej żywności oraz zawartych w niej kwasów sjałowych na procesy nowotworzenia.

Wkład autorski: Opracowanie koncepcji P.W., J.I.; źródła J.I., A.B.; przygotowanie oryginalnej wersji roboczej P.W., J.I.; nadzór nad projektem P.W., A.B.; wizualizacja J.I.; recenzja i edycja P.W., A.B. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję artykułu.

Finansowanie: Publikacja dofinansowana ze środków budżetu państwa w ramach programu Ministra Edukacji i Nauki pod nazwą „Nauka dla Społeczeństwa” nr projektu NdS/548575/2022/2022, kwota dofinansowania 431 250,00 zł, całkowita wartość projektu 431 250,00 zł.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Blix, G.; Svennerholm, L.; Werner, I.; Finsnes, E.; Sörensen, J.S.; Sörensen, N.A. The Isolation of Chondrosamine from Gangliosides and from Submaxillary Mucin. *Acta Chem. Scand.* **1952**, *6*, 358-362. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.06-0358.
2. Blix, F.G.; Gottschalk, A.; Klenk, E. Proposed Nomenclature in the Field of Neuraminic and Sialic Acids. *Nature* **1957**, *179(4569)*, Art. No: 1088. DOI: 10.1038/1791088b0
3. Essentials of Glycobiology – NCBI Bookshelf. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579918> (accessed on 13 June 2024).
4. Lundblad, A. Gunnar Blix and His Discovery of Sialic Acids. Fascinating Molecules in Glycobiology. *Ups. J. Med. Sci.* **2015**, *1-9*. DOI: 10.3109/03009734.2015.1027429
5. Carter, A.; Martin, N.H. Serum Sialic Acid Levels in Health and Disease. *J. Clin. Pathol.* **1962**, *15(1)*, 69-72. doi: 10.1136/jcp.15.1.69

6. Schauer, R.; Kamerling, J.P. Exploration of the Sialic Acid World. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **2018**, *75*, 1-213. DOI: 10.1016/bs.accb.2018.09.001
7. Gottschalk, A. Structural Relationship between Sialic Acid, Neuraminic Acid and 2-Carboxy-Pyrrole. *Nature* **1955**, *176(4488)*, 881-882. doi: 10.1038/176881a0
8. Von Itzstein, M.; Thomson, R.J. The Synthesis of Novel Sialic Acids as Biological Probes. In *Glycoscience Synthesis of Oligosaccharides and Glycoconjugates*; Driguez, H., Thiem, J., Eds.; Springer, Berlin, Heidelberg, **1997**; Volume 186, pp. 119-170. doi: 10.1007/BFb0119222
9. Yang, H.; Lu, L.; Chen, X. An Overview and Future Prospects of Sialic Acids. *Biotechnol. Adv.* **2021**, *46*, Art. No: 107678. doi: 10.1016/j.biotechadv.2020.107678
10. McNaught, A.D. Nomenclature of Carbohydrates (IUPAC Recommendations 1996). *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68(10)*, 1919-2008. DOI: 10.1351/pac199668101919
11. Lewis, A.L.; Toukach, P.; Bolton, E. et al. Cataloging Natural Sialic Acids and Other Nonulosonic Acids (NuLOs), and Their Representation Using the Symbol Nomenclature for Glycans. *Glycobiology* **2023**, *33(2)*, 99-103. DOI: 10.1093/glycob/cwac072
12. Pradhan, K.; Kulkarni, S.S. Synthesis of Nonulosonic Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020(44)*, 6819-6830. DOI: 10.1002/ejoc.202000250
13. Knirel, Y. A.; Vinogradov, E.V.; L'vov, V.L.; Kocharova, N.A.; Shashkov, A.S.; Dmitriev, B.A.; Kochetkov, N.K. Sialic Acids of a New Type from the Lipopolysaccharides of *Pseudomonas Aeruginosa* and *Shigella Boydii*. *Carbohydr. Res.* **1984**, *133(2)*, C5-C8. DOI: 10.1016/0008-6215(84)85213-1
14. Zamora, C.Y.; Schocker, N.S.; Chang, M.M.; Imperiali, B. Chemoenzymatic Synthesis and Applications of Prokaryote-Specific UDP-Sugars. In *Methods in Enzymology*; Elsevier, Amsterdam, Netherlands, **2017**; Volume 597, pp. 145-186. DOI: 10.1016/bs.mie.2017.06.003
15. Varki, A. Biological Roles of Glycans. *Glycobiology* **2017**, *27(1)*, 3-49. DOI: 10.1093/glycob/cww086
16. Lauc, G.; Pezer, M.; Rudan, I.; Campbell, H. Mechanisms of Disease: The Human N-Glycome. *BBA - Gen. Sub.* **2016**, *1860(8)*, 1574-1582. DOI: 10.1016/j.bbagen.2015.10.016
17. Visser, E. A.; Moons, S.J.; Timmermans, S.B.P.E.; De Jong, H.; Boltje, T.J.; Büll, C. Sialic Acid O-Acetylation: From Biosynthesis to Roles in Health and Disease. *J. Biol. Chem.* **2021**, *297(2)*, Art. No: 100906. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100906
18. Sumida, M.; Hane, M.; Yabe, U.; Shimoda, Y.; Pearce, O.M.T.; Kiso, M.; Miyagi, T.; Sawada, M.; Varki, A.; Kitajima, K.; Sato, C. Rapid Trimming of Cell Surface Polysialic Acid (PolySia) by Exovesicular Sialidase Triggers Release of Preexisting Surface Neurotrophin. *J. Biol. Chem.* **2015**, *290(21)*, 13202-13214. DOI: 10.1074/jbc.M115.638759
19. Lombard, V.; Golaconda Ramulu, H.; Drula, E.; Coutinho, P.M.; Henrissat, B. The Carbohydrate-Active Enzymes Database (CAZy) in 2013. *Nucleic Acids Res.* **2014**, *42(D1)*, D490-D495. DOI: 10.1093/nar/gkt1178

20. Ling, A.J.W.; Chang, L.S.; Babji, A.S.; Latip, J.; Koketsu, M.; Lim, S.J. Review of Sialic Acid's Biochemistry, Sources, Extraction and Functions with Special Reference to Edible Bird's Nest. *Food Chem.* **2022**, *367*, Art. No: 130755. DOI: 10.1016/j.foodchem.2021.130755
21. Gottschalk, A. *The Chemistry and Biology of Sialic Acids and Related Substances*, University Press, Cambridge, England, **1960**, pp. 12-44.
22. Kątnik-Prastowska, I. *Struktura i biologia kwasów sjalowych*, Adv. Clin. Exp. Med., **2003**, *12(5)*, 653-663
23. Stencel-Baerenwald, J.E.; Reiss, K.; Reiter, D.M.; Stehle, T.; Dermody, T.S. The Sweet Spot: Defining Virus-Sialic Acid Interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* **2014**, *12(11)*, 739-749. DOI: 10.1038/nrmicro3346
24. Wasik, B.R.; Barnard, K.N.; Parrish, C.R. Effects of Sialic Acid Modifications on Virus Binding and Infection. *Trends Microbiol.* **2016**, *24(12)*, 991-1001. DOI: 10.1016/j.tim.2016.07.005
25. Varki, A.; Gagneux, P. Multifarious Roles of Sialic Acids in Immunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2012**, *1253(1)*, 16-36. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06517.x
26. Petridis, A.K.; El Maarouf, A.; Rutishauser, U. Polysialic Acid Regulates Cell Contact-dependent Neuronal Differentiation of Progenitor Cells from the Subventricular Zone. *Dev. Dyn.* **2004**, *230(4)*, 675-684. DOI: 10.1002/dvdy.20094
27. Kiss, J.Z.; Rougon, G. Cell Biology of Polysialic Acid. *Curr. Opin. Neurobiol.* **1997**, *7(5)*, 640-646. DOI: 10.1016/S0959-4388(97)80083-9
28. Bode, L. Human Milk Oligosaccharides: Every Baby Needs a Sugar Mama. *Glycobiology* **2012**, *22(9)*, 1147-1162. DOI: 10.1093/glycob/cws074
29. Corfield, T. Bacterial Sialidases – Roles in Pathogenicity and Nutrition. *Glycobiology* **1992**, *2(6)*, 509-521. DOI: 10.1093/glycob/2.6.509
30. Chen, G.-Y.; Brown, N.K.; Wu, W.; Khedri, Z.; Yu, H.; Chen, X.; Van De Vlekkert, D.; D'Azzo, A.; Zheng, P.; Liu, Y. Broad and Direct Interaction between TLR and Siglec Families of Pattern Recognition Receptors and Its Regulation by Neu1. *eLife* **2014**, *3*, Art. No: e04066. DOI: 10.7554/eLife.04066
31. Heise, T.; Pijnenborg, J.F.A.; Büll, C.; Van Hilten, N.; Kers-Rebel, E.D.; Balneger, N.; Elferink, H.; Adema, G.J.; Boltje, T.J. Potent Metabolic Sialylation Inhibitors Based on C-5-Modified Fluorinated Sialic Acids. *J. Med. Chem.* **2019**, *62(2)*, 1014-1021. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01757
32. Heise, T.; Langereis, J.D.; Rossing, E.; De Jonge, M.I.; Adema, G.J.; Büll, C.; Boltje, T.J. Selective Inhibition of Sialic Acid-Based Molecular Mimicry in Haemophilus Influenzae Abrogates Serum Resistance. *Cell Chem. Biol.* **2018**, *25(10)*, 1279-1285. DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.05.018
33. Ikeda, K.; Sano, K.; Ito, M.; Saito, M.; Hidari, K.; Suzuki, T.; Suzuki, Y.; Tanaka, K. Synthesis of 2-Deoxy-2,3-Didehydro-N-Acetylneuraminic Acid Analogues Modified at the C-4 and C-9 Positions and Their Behaviour towards Sialidase from Influenza Virus and Pig Liver Membrane. *Carbohydr. Res.* **2001**, *330(1)*, 31-41. DOI: 10.1016/S0008-6215(00)00267-6
34. Von Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G.B.; Pegg, M.S.; Dyason, J.C.; Jin, B.; Van Phan, T.; Smythe, M.L.; White, H.F.; Oliver, S.W.; Colman, P.M.; Varghese, J.N.; Ryan, D.M.; Woods, J.M.; Bethell, R.C.; Hotham, V.J.; Cameron, J.M.; Penn, C.R. Rational Design of Potent Sialidase-Based Inhibitors of Influenza Virus Replication. *Nature* **1993**, *363(6428)*, 418-423. DOI: 10.1038/363418a0
35. Chandler, M.; Bamford, M.J.; Conroy, R.; Lamont, B.; Patel, B.; Patel, V.K.; Steeples, I.P.; Storer, R.; Weir, N.G.; Wright, M.; Williamson, C. Synthesis of the Potent Influenza Neuraminidase Inhibitor 4-Guanidino Neu5Ac2en. X-Ray Molecular Structure of 5-Acetamido-4-Amino-2,6-Anhydro-3,4,5-Trideoxy-D-Erythro-L-Gluco-Nononic Acid. *J. Chem. Soc. Perkin* **1995**, *1(9)*, Art. No: 1173. DOI: 10.1039/p19950001173
36. Wang-Jairaj, J.; Miller, I.; Joshi, A.; Jayabalan, T.; Peppercorn, A.; Zammit-Tabona, P.; Oliver, A. Zanamivir Aqueous Solution in Severe Influenza: A Global Compassionate Use Program, 2009-2019. *Influenza Other Respir. Viruses* **2022**, *16(3)*, 542-551. DOI: 10.1111/irv.12947
37. Schauer, R.; Srinivasan, G.V.; Wipfler, D.; Kniep, B.; Schwartz-Albiez, R. O-Acetylated Sialic Acids and Their Role in Immune Defense. In *The Molecular Immunology of Complex Carbohydrates-3*; Wu, A. M., Ed.; Springer, US, Boston, **2011**; Volume 705, pp 525-548. DOI: 10.1007/978-1-4419-7877-6_28
38. Cheeseman, J.; Badia, C.; Elgood-Hunt, G.; Gardner, R. A.; Trinh, D.N.; Monopoli, M. P.; Kuhnle, G.; Spencer, D.I.R.; Osborn, H.M.I. Elevated Concentrations of Neu5Ac and Neu5,9Ac2 in Human Plasma: Potential Biomarkers of Cardiovascular Disease. *Glycoconj. J.* **2023**, *40(6)*, 645-654. DOI: 10.1007/s10719-023-10138-3
39. Klein, A.; Diaz, S.; Ferreira, I.; Lamblin, G.; Roussel, P.; Manzi, A.E. New Sialic Acids from Biological Sources Identified by a Comprehensive and Sensitive Approach: Liquid Chromatography-Electrospray Ionization-Mass Spectrometry (LC-ESI-MS) of SIA Quinoxalinones. *Glycobiology* **1997**, *7(3)*, 421-432. DOI: 10.1093/glycob/7.3.421
40. Schauer, R. Sialic Acids: Fascinating Sugars in Higher Animals and Man. *Zoology* **2004**, *107(1)*, 49-64. DOI: 10.1016/j.zool.2003.10.002
41. Huang, X.; Li, Z.; Xiaobo, Z.; Shi, J.; Tahir, H.E.; Xu, Y.; Zhai, X.; Hu, X. Geographical Origin Discrimination of Edible Bird's Nests Using Smart Handheld Device Based on Colorimetric Sensor Array. *J. Food Meas. Charact.* **2020**, *14(1)*, 514-526. DOI: 10.1007/s11694-019-00251-z
42. Ling, J.W.A.; Chang, L.S.; Babji, A.S.; Lim, S.J. Recovery of Value-added Glycopeptides from Edible Bird's Nest (EBN) Co-products: Enzymatic Hydrolysis, Physicochemical Characteristics and Bioactivity. *J. Sci. Food Agric.* **2020**, *100(13)*, 4714-4722. DOI: 10.1002/jsfa.10530
43. Wang, H.-J.; Hua, C.-Z.; Ruan, L.-L.; Hong, L.-Q.; Sheng, S.-Q.; Shang, S.-Q. Sialic Acid and Iron Content in Breastmilk of Chinese Lactating Women. *Indian Pediatr.* **2017**, *54(12)*, 1029-1031. DOI: 10.1007/s13312-017-1206-z

44. Juneja, L.R.; Koketsu, M.; Nishimoto, K.; Kim, M.; Yamamoto, T.; Itoh, T. Large-Scale Preparation of Sialic Acid from Chalaza and Egg-Yolk Membrane. *Carbohydr. Res.* **1991**, *214*(1), 179-186. DOI: 10.1016/S0008-6215(00)90540-8
45. Koketsu, M.; Juneja, L.R.; Kawanami, H.; Kim, M.; Yamamoto, T. Preparation of *N*-Acetylneuraminic Acid from Delipidated Egg Yolk. *Glycoconj. J.* **1992**, *9*(2), 70-74. DOI: 10.1007/BF00731701
46. Sun, X.; Gänzle, M.; Field, C.J.; Wu, J. Effect of Proteolysis on the Sialic Acid Content and Bifidogenic Activity of Ovomucin Hydrolysates. *Food Chem.* **2016**, *212*, 78-86. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.05.153
47. Tang, K.-T.; Liang, L.-N.; Cai, Y.-Q.; Mou, S.-F. Determination of Sialic Acid in Milk and Products Using High Performance Anion-Exchange Chromatography Coupled with Pulsed Amperometric Detection. *Chin. J. Anal. Chem.* **2008**, *36*(11), 1535-1538. DOI: 10.1016/S1872-2040(09)60005-0
48. Wang, X.; Ma, T.; Yu, H.; Chen, Z.; Zhu, B.; Chen, W.; Sun, S.; Li, Z. Purification of Sialoglycoproteins from Bovine Milk Using Serotonin-Functionalized Magnetic Particles and Their Application against Influenza A Virus. *Food Funct.* **2020**, *11*(8), 6911-6920. DOI: 10.1039/D0FO01447H
49. Suzuki, T.; Horiike, G.; Yamazaki, Y.; Kawabe, K.; Masuda, H.; Miyamoto, D.; Matsuda, M.; Nishimura, S.-I.; Yamagata, T.; Ito, T.; Kida, H.; Kawaoka, Y.; Suzuki, Y. Swine Influenza Virus Strains Recognize Sialylsugar Chains Containing the Molecular Species of Sialic Acid Predominantly Present in the Swine Tracheal Epithelium. *FEBS Lett.* **1997**, *404*(2-3), 192-196. DOI: 10.1016/S0014-5793(97)00127-0
50. Sroga, J.M.; Wu, D.H.; Ma, F.; Teclé, E.; Ressler, I.B.; Maxwell, R.; Ferrari, R.; Whigham, L.; Gagneux, P.; Lindheim, S.R. Detection of the Dietary Xenoglycan *N*-Glycolylneuraminic Acid (Neu5Gc) and Anti-Neu5Gc Antibodies within Reproductive Tracts of Male and Female Infertility Subjects. *Clin. Obstet. Gynecol. Reprod. Med.* **2015**, *1*(3), 72-78. DOI: 10.15761/COGRM.1000120
51. Peri, S.; Kulkarni, A.; Feyertag, F.; Berninsone, P.M.; Alvarez-Ponce, D. Phylogenetic Distribution of CMP-Neu5Ac Hydroxylase (CMAH), the Enzyme Synthetizing the Proinflammatory Human Xenoantigen Neu5Gc. *Genome Biol. Evol.* **2018**, *10*(1), 207-219. DOI: 10.1093/gbe/evx251
52. Nemanichvili, N.; Spruit, C.M.; Berends, A.J.; Gröne, A.; Rijks, J.M.; Verheije, M.H.; De Vries, R.P. Wild and Domestic Animals Variably Display Neu5Ac and Neu5Gc Sialic Acids. *Glycobiology* **2022**, *32*(9), 791-802. DOI: 10.1093/glycob/cwac033
53. Alisson-Silva, F.; Kawanishi, K.; Varki, A. Human Risk of Diseases Associated with Red Meat Intake: Analysis of Current Theories and Proposed Role for Metabolic Incorporation of a Non-Human Sialic Acid. *Mol. Aspects Med.* **2016**, *51*, 16-30. DOI: 10.1016/j.mam.2016.07.002
54. Yao, H. L.; Conway, L. P.; Wang, M. M.; Huang, K.; Liu, L.; Voglmeir, J. Quantification of Sialic Acids in Red Meat by UPLC-FLD Using Indoxylsialosides as Internal Standards. *Glycoconj. J.* **2016**, *33*(2), 219-226. DOI: 10.1007/s10719-016-9659-1
55. Perota, A.; Galli, C. *N*-Glycolylneuraminic Acid (Neu5Gc) Null Large Animals by Targeting the CMP-Neu5Gc Hydroxylase (CMAH). *Front. Immunol.* **2019**, *10*, Art. No: 2396. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02396
56. Diaz, S. L.; Padler-Karavani, V.; Ghaderi, D.; Hurtado-Ziola, N.; Yu, H.; Chen, X.; Brinkman-Van Der Linden, E. C. M.; Varki, A.; Varki, N. M. Sensitive and Specific Detection of the Non-Human Sialic Acid *N*-Glycolylneuraminic Acid In Human Tissues and Biotherapeutic Products. *PLoS ONE* **2009**, *4*(1), Art. No: e4241. DOI: 10.1371/journal.pone.0004241
57. Shewell, L.K.; Wang, J.J.; Paton, J.C.; Paton, A.W.; Day, C.J.; Jennings, M.P. Detection of *N*-Glycolylneuraminic Acid Biomarkers in Sera from Patients with Ovarian Cancer Using an Engineered *N*-Glycolylneuraminic Acid-Specific Lectin SubB2M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2018**, *507*(1-4), 173-177. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.11.001
58. Hedlund, M.; Padler-Karavani, V.; Varki, N.M.; Varki, A. Evidence for a Human-Specific Mechanism for Diet and Antibody-Mediated Inflammation in Carcinoma Progression. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105*(48), 18936-18941. DOI: 10.1073/pnas.0803943105
59. Samraj, A.N.; Läubli, H.; Varki, N.; Varki, A. Involvement of a Non-Human Sialic Acid in Human Cancer. *Front. Oncol.* **2014**, *4*, Art. No: 33. DOI: 10.3389/fonc.2014.00033
60. Blanco, R.; Domínguez, E.; Morales, O.; Blanco, D.; Martínez, D.; Rengifo, C.E.; Viada, C.; Cedeño, M.; Rengifo, E.; Carr, A. Prognostic Significance of *N*-Glycolyl GM3 Ganglioside Expression in Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients: New Evidences. *Pathol. Res. Int.* **2015**, *2015*, 1-12. DOI: 10.1155/2015/132326
61. Hayashi, N.; Chiba, H.; Kuronuma, K.; Go, S.; Hasegawa, Y.; Takahashi, M.; Gasa, S.; Watanabe, A.; Hasegawa, T.; Kuroki, Y.; Inokuchi, J.; Takahashi, H. Detection of *N*-glycosylated Gangliosides in Non-small-cell Lung Cancer Using GMR 8 Monoclonal Antibody. *Cancer Sci.* **2013**, *104*(1), 43-47. DOI: 10.1111/cas.12027
62. Wang, J.; Shewell, L.K.; Day, C.J.; Jennings, M.P. *N*-Glycolylneuraminic Acid as a Carbohydrate Cancer Biomarker. *Transl. Oncol.* **2023**, *31*, Art. No: 101643. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101643
63. Tangvoranuntakul, P.; Gagneux, P.; Diaz, S.; Bardor, M.; Varki, N.; Varki, A.; Muchmore, E. Human Uptake and Incorporation of an Immunogenic Nonhuman Dietary Sialic Acid. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2003**, *100*(21), 12045-12050. DOI: 10.1073/pnas.2131556100
64. Bousquet, P.A.; Sandvik, J.A.; Jeppesen Edin, N.F.; Kregel, U. Hypothesis: Hypoxia Induces de Novo Synthesis of NeuGc Gangliosides in Humans through CMAH Domain Substitute. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2018**, *495*(1), 1562-1566. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.11.183
65. Guerrero-Flores, G.N.; Pacheco, F.J.; Boskovic, D.S.; Pacheco, S.O.S.; Zhang, G.; Fraser, G.E.; Miles, F.L. Sialic Acids Neu5Ac and KDN in Adipose Tissue Samples from Individuals Following Habitual Vegetarian or Non-Vegetarian Dietary Patterns. *Sci. Rep.* **2023**, *13*(1), Art. No: 12593. DOI: 10.1038/s41598-023-38102-z