

Karbohidrat Bazlı Terapotikler

Nebiye Pelin Türker^{1*} , Elvan Bakar² 

ÖZET

Yaşam bilimlerinde karbohidratların önemi giderek artmaktadır. Karbohidratlar çok farklı biyolojik rollere sahiptir. Bu rollerden bir tanesi de onların tedavideki etkinlikleridir. Karbohidrat bazlı terapötikler, enflamatuvar hastalıklar ve anti-trombotik tedavilerden yara iyileşmesine kadar değişen kardiyovasküler ve hematolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Heparin, en yaygın bilinen karbohidrat bazlı ilaçtır. Karbohidrat bazlı terapötikler; polisakarit ve oligosakarit içerikli anti-enflamatuvarlar, antikoagülan ve antitrombotik ajanları, doğal ve sentetik kaynakları içermektedir. Bu bileşiklerin bazıları, artrit ve anti-HIV aktiviteler gösteren biyolojik etkilere sahiptir. Son yıllarda hem doğal hem de sentetik monosakkaritler, in vivo anti- kardiyoprotektif ve enflamatuvar özellikleri açısından araştırılmaya başlanılmıştır. Bu derlemenin amacı karbohidrat bazlı terapötiklerin, hastalıkların tedavisindeki önemini vurgulamaktır.

MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş

05 Şubat 2021

Kabul

26 Nisan 2021

ANAHTAR KELİMELER

Karbohidrat, terapötik hastalık glikan

Carbohydrate Based Therapeutics

ABSTRACT

The importance of carbohydrates has been increased in life sciences. Carbohydrates have very different biological roles. One of these roles is their activities in therapy. Carbohydrate-based therapeutics are used in the treatment of cardiovascular and hematological diseases ranging from inflammatory diseases and anti-thrombotic therapies to wound healing. Heparin is the most widely known carbohydrate-based drug. Carbohydrate-based therapeutics include polysaccharide and oligosaccharide-containing anti-inflammatories, anticoagulant and antithrombotic agents, natural and synthetic sources. Some of these compounds have biological effects showing arthritic and anti-HIV activities. In recent years, both natural and synthetic monosaccharides have been investigated for in vivo anti-cardioprotective and inflammatory properties. The purpose of this review is to emphasize the importance of carbohydrate-based therapeutics in the treatment of diseases.

ARTICLE HISTORY

Received

05 February 2021

Accepted

26 April 2021

KEY WORDS

Carbohydrate, therapeutic, disease, glycan

Giriş

Karbohidratlar, pek çok hücrel moleküle veya hücre yüzeyi reseptörlerine sinyal gönderen hücrel etkileşimde önemli rol oynayan kompleks biyomoleküllerdir [1]. Glikoproteinler, glikolipidler ve glikosile doğal ürünler başta olmak üzere temel

¹ Trakya Üniversitesi, Teknoloji Araştırma Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi, Edirne, Türkiye

² Trakya Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Eczacılık Temel Bilimleri AD, Edirne, Türkiye

*Corresponding Author: Nebiye Pelin TÜRKER, e-mail: npelinturker@trakya.edu.tr

glikokonjugatlar oluşturmak için çok çeşitli monosakkarid ve oligosakkarid kalıntıları glikosidik bağlarla bağlanırlar. Hücre yüzeyi glikanlarının yapısındaki herhangi bir değişim, hastalığın ilerlemesi için gerekli olan bilgileri kodlamalarını sağlar. Bu nedenle, glikan aracılı etkileşimleri indükleyebilen karbohidratlar, çeşitli patolojik hastalıkları tedavi etmeyi amaçlayan farmasötik terapötik ajanlar olarak hedeflenmektedir [2]. Doğal olarak izole edilmiş birçok karbohidrat başlangıçta kanser teşhis araçlarının geliştirilmesi için kullanılmıştır. Zaman içerisinde bilim insanları, Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından, kanser prognozunun önemli biyobelirteçleri olarak kaydedilen, tümörle ilişkili karbohidrat antijenlerini (TACA) sentezlemeye yönelmiştir. Bazı durumlarda, TACA'ların tek başına zayıf bir şekilde immünojenik olduğu, T hücrelerine bağlı bir bağışıklık tepkisini indükleyemediği ve kanser terapisi için kritik olduğu sonucuna varılmıştır[3]. Başlangıçta, bu aşılarda tepkileri umut verici olmakla birlikte, daha ileri çalışmalarla, bu protein taşıyıcılarının kendi kendine immünojenik olarak hareket ettikleri ve antijene özgü immünojeniteyi baskıladıkları görülmüştür. Sonraki süreçte TACA'lar kısmen geliştirilerek zwitteriyonik polisakkarit, prostat spesifik antijen (PS A1), Toll benzeri reseptör 2 (TLR2) ligand, Pam3CysSerK4 ve T-hücreleri peptid epitopları ile birleştirilmiştir. Bu şekilde geliştirilen aşılarından bazıları, klinik deneylerin farklı aşamalarına ulaşabilmiştir, örneğin GM2, globo H, Ley, kümelenmiş Thomsen nouveau (Tn), kümelenmiş Thomsen-Friedenreich (TF) ve glikosile edilmiş müsin1 (MUC1) antijenleri, Faz II prostat kanseri hastalarının tedavisi için kullanılmıştır [4-7]. Karbohidrat bazlı tümör antijenlerinin yanı sıra, kanser hücreleri ayrıca membran yüzeylerinde sırasıyla karbohidrat kısımlarını taşıyabilen veya bağlayabilen artan sayıda glikoz taşıyıcıları (GLUT'lar) ve lektinleri içermektedir. Kanser hücrelerinin çoğalmasında artan enerji talebi, normal hücrelerden daha yüksek oranda glikoz alımının artmasına izin veren GLUT'lar tarafından karşılanır [8]. Karbohidrat dayalı hedefli ilaç dağıtımını pek çok bilim insanı tarafından tasarlanmıştır. Karbohidratlar, glufosamid, klorambusil, busulfan, dosetaksel, paklitaksel gibi çeşitli sitotoksik maddeler ile glikokonjuge edilmiş ve ana aglikonlara göre sağlıklı hücrelerde daha az toksik oldukları bulunmuştur. Bu şeker ön ilaçlarının çeşitli hücre içi glikosidazlar tarafından parçalandığı düşünülmektedir. Karbohidrat bazlı ön ilaçların çoğu farmakokinetik özellikleri iyileştirmek için kullanılmaktadır. Bu ilaçların glikosidaz etki bölgesi tipik olarak hücre dışıdır ve aktif ilaçların salınmasına izin vermektedir. Bununla birlikte, bu ilaçların

GLUT aracılı hücre sel alımı veya GLUT inhibisyonunu doğrulamak için daha fazla araştırma gereklidir. Değıştirilmiş glikosilasyon ile N-glikanlar gibi belirli glikanların biyosentezi de kanser ilerlemesi için iyi bilinen ayırt edici bir özellik olarak kabul edilmektedir. N-asetilglukosaminiltransferaz V gibi çeşitli glikosiltransferazların ekspresyonu, tümör hücrelerinde artan N-glikanlardan sorumludurlar [9-11].

Sonuç olarak, ilaç tasarımında uygun polivalent karbohidrat dizilerinin geliştirilmesi için yoğun çalışmalar sürdürölmektedir. Karbohidrat bazlı ilaç örnekleri arasında heparin bazlı antikoagölanlar, polisakkarit aşuları ve aminoglikozit antibiyotikler bulunmaktadır [12, 13].

Antikoagölan: Heparin

Heparin (veya heparin sülfat), (L-iduronat (α 1-4) GlcNAc2-6disülfat (α 14) ilk olarak 1935'te bir antikoagölan olarak kullanılan karbohidrat temelli bir ilaçtır. Proteoglikan heparinin etkinliği, pıhtı oluşumunu inhibe etme aktivitesi, yapısında basit bir pentasakkaritin varlığına dayanır. Diğer proteaz pıhtılaşma faktörlerini inhibe eden bir serin proteaz heparin bağlanması trombin ve Faktör Xa inaktivasyonunu hızlandırır [12, 14, 15].

Antidiyabetik: Azasugarlar

Diyabette, yemekten sonra bağırsak duvarından emilen glikoz akışının azaltılması amaçlanmaktadır. Glikoz emiliminin azaltılması, diyet karbohidratlarının glikoza dönüşümünü yavaşlatarak, diyabetik tedavide başarılı olduğunu kanıtlamış akarboza benzeyen azasugarlar gibi glikoz hidrolaz inhibitörleri ile gerçekleştirilebilir. Miglitol, maltaz ve sükrazın bir başlatıcısı olan 1-deuximmojirimisin türevidir ve diyabet tedavisinde de etkilidir [12, 15].

Diüretik: Mannitol

Mannitol, vücut tarafından metabolize edilen ve intravenöz olarak verildiğinde öncelikle böbrekler tarafından hızla atılan ve ağızdan alındığında zayıf bir şekilde emilen altı karbonlu, doğrusal, basit bir şekerdir. Mannitol; kafa içi basıncını ve beyin kütlesini azaltmak, göz içi basıncını düşürmek, akut böbrek yetmezliğini tedavisinde diürezi arttırmak ve toksik maddelerin ve metabolitlerin atılımını teşvik etmek için kullanılır [16].

Anemi tedavisi: Eritropoietin

Rekombinant glikoproteinin klasik bir örneği, eritroid progenitör hücrelerde kemik iliği baskılanmasının neden olduğu anemiyi tedavi etmek için uygulanan eritropoetindir.

Doğal olarak oluşan eritropoetin 4 sialil kompleks N-bağlı oligosakkarittir. Rekombinant eritropoetinde doğru glikolizasyon, biyolojik aktivite için gereklidir ve yanlış glikosile moleküller, tam biyolojik aktivitenin sadece %10'una sahiptir. Bunun nedeni, doğru glikosile olmayan moleküllerin hepatositler ve makrofajlarda Gal/GlcNAc/Man reseptörleri tarafından dolaşımdan ferentiasyon tropoietini hızla uzaklaştırmasıdır [17, 18].

Antibakteriyeller: Glikokonjugat antibiyotikler

Hücre yüzeyindeki karbohidratların aşı geliştirme için, optimal hedefler olduğu kanıtlanmıştır. Polisakaritlerin bir taşıyıcı proteine konjugasyonu, glikan kısmına T hüresine bağlı bir bağışıklık tepkisini tetikler. Ruhsatlı glikokonjugat aşılar, meningokok, pnömokok ve *Haemophilus influenzae tip b*'nin neden olduğu menenjit önlemek için kapsüler polisakaritlerin kimyasal konjugasyonu ile üretilmektedir. Bununla birlikte, O-antijenler, ekzopolisakaritler, hücre duvarı yapısında yer alan teikoik asit gibi biyomoleküller, aşuların geliştirilmesi için önemli hedefler olarak görülmektedir. Aşılama, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının azaltılmasına yardımcı olabilmekte ve aşılammamış bireylere de sürü bağışıklığı ile koruma sağlayabilmektedir [19]. Günümüzde birçok antibiyotik glikokonjugattır. Bunlar, aerobik Gram (-) basillere ve *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus spp.* Gram (+) bakterilere karşı etkili olan streptomisin, gentamisin, tobramisin, netilmisin ve abekasin gibi aminoglikozit türevi antibiyotikleri kapsamaktadır. Antibiyotiklerde molekül glikosilasyonunun değiştirilmesi daha faydalı veya zararlı etkilere yol açabilir. Antibiyotiklerin glikosilasyonunun değiştirilmesi, ortaya çıkan antibiyotik direnci karşısında yeni ve aktif bileşiklerin geliştirilmesi için yararlı bir yöntem olarak kanıtlanmıştır. Örneğin, vankomisin glikosilasyonunun değiştirilmesi, daha önce dirençli *Enterococcus* suşlarına etkili olan bir ürün ortaya koymuştur. Everninomisinler, metisiline dirençli *Staphylococcus* ve vankomisine dirençli *Enterococcus*'u tedavi etmek için kullanılan ortosomisin ailesine ait yeni glikokonjugat antibiyotiklerdir. Bazı glikozit antibiyotikler kanser tedavisinde anti-neoplastik ajanlar olarak da kullanılır. Daunorubisin ve doksorubisin, bir O-glikosidik bağ yoluyla tetrasikline bağlanan, alışılmadık bir amino şeker olan daunosamine kovalent olarak bağlı tetrasiklin halka yapıları içerir. Daunosamin, DNA bağlanmasında önemli bir rol oynar. Daunorubisin esas olarak hematolojik neoplazilerde etkilidir. Doksorubisin ayrıca akut lösemilerde ve lenfomalarda etkilidir ancak ek olarak bir dizi katı neo-

plazmada da (örn. meme kanseri, sarkomlar, akciğer kanseri, nöroblastomlar) aktiftir. Bleomisin ve türevleri aynı zamanda anti-kanser ajanlar olarak kullanılan antibiyotiklerdir. Bleomisinler suda çözünür glikopeptidlerdir. Farklı bleomisinler alternatif terminal amin bakiyeleri taşır. Hücre döngüsünü bloke ederler ve tedavi edilmesi zor olan bazı tümörlere, örneğin Jung'un yassı epitel hücreli karsinomuna ve baş ve boyun kanserlerine karşı etkilidirler. İstenmeyen bir yan etki olarak pulmoner fibrozise neden oldukları için akciğerler için toksiktirler. Mithramycin, kanser tedavisinde kullanılan başka bir antibiyotiktir. Bununla birlikte, ciddi yan etkileri kullanımını sınırlar. Birçok antibiyotik glikokonjugattır, bu antibiyotiklerin glikosilasyonlarını değiştirmek patojenik bakteriler tarafından geliştirilen antibiyotik direncinin üstesinden gelmek için yeni antibiyotikler üretmenin bir yolu olabilir. Bazı antibiyotikler anti-proliferatif ajanlar olarak işlev görürler ve bu nedenle anti-kanser ilaçları olarak da kullanılırlar [13].

Nörolojik bozuklukların tedavisinde glikokonjugatlar

Topiramet, geleneksel anti-konvülsan ilaçlar ile birlikte kullanılır ve epilepsinin tedavisinde etkili olan d-fruktozun bir türevidir. Gama aminobutiratın (GABA) nöronlar üzerindeki inhibitör seçilmesini artırır ve α -amino-3-hidroksi-metilzoksazol-4-propionik asit (AMP'A) tipi glutamat reseptörünün uyarıcı etkisini engeller. SygenTM adı verilen bir ilaç formülasyonu GM1 gangliosidine dayanır. İnme, omurilik yaralanması ve kronik nörolojik hastalıklar, örneğin Parkinson hastalığı gibi akut travmayı tedavi etmek için kullanılmakla birlikte etkinliği tam olarak bilinmemektedir [20, 21].

Hyaluronan ve diğer glikozaminoglikanların elasto-viskoz özellikleri

Hyaluronan, benzersiz fizyolojik özellikleri nedeniyle biyomedikal ve farmasötik uygulamalar için çekici bir biyomateryal olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Omurgalı glikozaminoglikanların bir bileşeni olan doğal olarak oluşan bir polisakkarittir ve elasto-viskoz özelliklere sahiptir. Hyaluronan, polimerin elastik ve kayganlaştırma özelliklerinin yararlı olduğu cerrahide başarıyla kullanılmıştır. Dehidrasyonu ve dolayısıyla doku hasarını önledikleri için göz cerrahisinde hyaluronik asit ürünleri kullanılmaktadır. Hyaluronan ve kolesterolit sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfat gibi diğer hücre dışı matris (ECM) bileşenlerinin kaybı, gözdeki osteoartrit ve maküler dejenerasyon gibi birçok kronik duruma yol açar. Bu gibi durumlarda, bileşenleri değiştirmeyi veya rejenerasyonlarını uyarmayı amaçlayan karbohidrat bazlı maddeler

kullanılabilir. Özellikle hyaluronan, normal diz eklemlerindeki sinoviyal sıvının önemli bir bileşenidir ve sinoviyal sıvıya viskoelastik özellikler sağlar. Osteoartrit eklemlerde sinoviyal sıvı, benzersiz viskoelastik ve kayganlaştırma özelliklerini kaybeder. Osteoartrit diz eklemlerine eklem içi HA enjeksiyonunun, sinoviyal sıvıya viskoelastisite ve yağlama yeteneklerini geri kazandırdığına inanılmaktadır [22].

Görüntüleme çalışmalarında karbohidratlar

Radyoetiketli 2-deoksi-2-floro-d-glikoz, pozitron emisyon tomografisi (PET taraması) için bir görüntüleme maddesi olarak kullanılır ve özellikle merkezi sinir sisteminin görüntülenmesinde yararlıdır. Maddenin kötüye kullanımından kaynaklananlar da dahil olmak üzere yaralanma bölgelerinin ve nörolojik bozuklukların teşhisini ve ayrıca beyin fonksiyonlarını araştırmayı sağlamaktadır. Nöronlar tarafından alınır. Glikoz yerine, metabolize edilmez ve böylece beynin yüksek düzeyde nöronal aktivitesinin olduğu bölgelerde birikir. Primer tümörleri ve metastazlarını görüntülemek için kanserlerin oligosakaritlerine karşı yönlendirilen monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Potansiyel hedef çalışmaları arasında Tn epitopu ve MUC1 müsin bulunmaktadır [23, 24].

İlaç dağıtımında karbohidratlar

Bağlayıcılar, dolgu maddeleri ve kaplamalar gibi polisakkaritler

En bol bulunan doğal polimerlerden biri olan polisakkaritler, hayvanlarda, bitkilerde ve mikroorganizmalarda yaygın olarak bulunmaktadır. Oligosakaritlerden farklı olarak, polisakkaritler genellikle glikosidik bağlarla bağlanan on veya daha fazla monosakkaritten oluşur. En yaygın bulunan polisakkaritler, selüloz, hemiselüloz, pektin, nişasta, kitosan, sodyum aljinattır. Farklı kategorilerine ve kaynaklarına bağlı olarak, polisakkaritler, kendilerine benzersiz biyolojik aktiviteler ve fonksiyonel özellikler sağlayan farklı monosakkarit bileşimlerine ve glikosidik bağlara sahiptir. Örneğin, kitosanın antibakteriyel özelliklerinden yapısında bulunan amino grupları sorumludur ve sülfat grupları, sodyum aljinatın antioksidan özelliğinin ana nedenini oluşturmaktadır [25, 26].

Yeni nesil ilaç uygulama bileşikleri

İlaç uygulama sisteminin, verimli ve kesin bir şekilde, gerekli miktarda ilacı, hedeflenen bölgeye, gerekli süre boyunca vermesi beklenir. İlaç moleküllerinin istenmeyen özelliklerinin aza indirilmesi için sürekli olarak farklı taşıyıcı malzemeler geliştirilmektedir [27]. Bunların arasında siklodekstrinler (CD), oluşum yoluyla konuk

moleküllerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini değiştirme kabiliyetleri nedeniyle potansiyel adaylar olarak bulunmuştur [28]. CD'ler kimyasal olarak, α -(1,4) glukosidik bağlarla bağlanmış en az 6D (+) glukopiranoz birimi içeren siklik oligosakaritlerdir. Lipofilik iç boşluklara ve hidrofilik dış yüzeylere sahip CD'ler, kovalent olmayan inklüzyon kompleksleri oluşturmak için çok çeşitli konuk moleküller ile etkileşime girebilirler. CD'ler ve bunların türevleri olan diğer sakkaritler, hidrofilik bir iç çekirdeğe sahip olan, çözünürlüğü arttıran, özellikle zayıf çözünürlüğü olan ilaçlar, yeni ilaç verme bileşikleri olarak ilacın kendisi ile kompleks oluşturmak için, büyük umut vaat etmektedir [29, 30].

Biyo yapışkan maddeler

Bir polisakkarit olan kitosan, α -(1-4) bağlı 2-asetomid-2-deoksi- β -D-glukopiranoz ve 2-amino- β -D-glikopiranoz birimlerinden oluşur. Sadece bir mukoadhesif polimer değil, aynı zamanda mukozal epitelyumda bir emilim arttırıcı fonksiyona sahiptir. Kitosanın N-deasetillenmiş türevleri de bu amaçla kullanılmaktadır [31]. Biyo-yapışkan vezikül olarak kullanılan bir başka polisakkarit, hyaluronattır (HA). Doğal olarak oluşan bir polisakkarit olan HA, mükemmel biyouyumluluk, viskoelastisite, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve higroskopik özellikleri nedeniyle bozulmamış haliyle eklem yağlama ve oküler tedavi için kullanılmaktadır. HA, karboksil ve hidroksil gruplarının kimyasal modifikasyonu yoluyla kolayca işlevselleştirilebilir. Son zamanlarda, HA'nın çeşitli biyolojik işlevleri ve HA ile biyolojik dokular arasındaki etkileşimin avantajlarından yararlanılarak bir dizi özelleştirilmiş uygulamalar üzerinde yoğunlaşmıştır. HA, vücuttaki HA reseptörlerine hedef spesifikliğı olan ilaçların kan dolaşım süresini arttırmak ve doku mühendisliğinde hidrojel iskeleleri hazırlamak için kullanılmaktadır [32]. Erken aşamada, HA insan göbek kordonundan ve horoz taraklarından izole edilmiştir. [33, 34]. HA, büyük ölçekli bir mikrobiyal fermentasyon süreci yoluyla verimli bir şekilde üretilebildiğinden , çeşitli biyomedikal alanlara kapsamlı bir şekilde uygulanmaktadır [35]. HA, göz cerrahisi sırasında vitreus takviyesi ve osteoartritik eklemlerin sinovyal sıvısına bir takviye olarak kullanılmaktadır Çeşitli terapötik uygulamalar için tıbbi ihtiyaçlara göre, HA türevleri, hidrojjeller, nanopartiküller, ilaç konjugatları ve benzerleri dahil olmak üzere farklı platformlar oluşturmak için geliştirilmiştir. HA'nın kimyasal olarak modifikasyonu ile polimerler, mikroküreler, süngerler, filmler gibi çeşitli formlarda mevcuttur. Günümüzde bu polimerlerin klinik etkinliğini göstermek için, (osteoporozu önlemek amacıyla

menopoz sonrası kadınlarda kalsitoninin vajinal yolla uygulanmasında olduğu gibi) tedavi edici ajanlar olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir [32].

Epitelyal hücre zarlarında taşıma

Vesikül aracılı transselüler taşıma veya basitçe "transitoz", lipoproteinler, antikorlar ve albümin gibi makromolekülleri polarize bir hücrenin bir yüzeyinden diğerine taşımak için kullanılan hücresel bir taşıma sistemidir. Bu mekanizma, alım, sitozol yoluyla difüzyon ve salım yoluyla meydana gelen anyonlar, katyonlar ve amino asitler gibi küçük moleküllerin geçişine zıttır ve ayrıca hücreler arasındaki paraselüler sızıntıdan farklıdır. Daha da önemlisi, transsitoz, makro molekülleri çok hücreli bir organizma içindeki komşu ancak benzersiz iki mikro ortam arasında seçici olarak hareket ettirmek için bir süreç olarak gelişmiştir. Lipoproteinlerin dolaşım sisteminden dokulara hareketi ve immünoglobulinlerin mukozal yüzeylere taşınması örnek olarak verilebilir. Taşınmanın endotelial veya epitelyal hücreler tarafından gerçekleştirilip gerçekleştirilmediğine bakılmaksızın, transitoz genellikle bir ligandın bir endositik vezikül içine reseptör aracılı alımını, taşıyıcının sitoplazma içinden düzenlenmiş geçişini ve bir ekzositik olay yoluyla yükün salınmasını içerir. İlaç emiliminde çok yaygın problemler arasında, birçok ilacın makromolekül olması, zayıf lipid ve ya kolayca bozunmaları sayılabilir. Bu yönler, onların hücre zarları gibi biyolojik bariyerler üzerinden taşınmasında sorun yaratır. Altın-karbohidrat kompleksler, hücre membran stabilizasyonu arttırıcı etkilerinden dolayı artrit tedavisinde kullanılmaktadırlar [36].

Lipozom hedefleme ve ilaç uygulamalarında lektinler

İlaçların, genellikle oral veya nazal yollarıyla başarılı bir şekilde uygulama girişimlerinde birçok yaygın sorunla karşılaşılmaktadır. En temel olanlardan biri, ilaç emilimi için mevcut zamanın çok kısa olabileceğidir. Bu gibi durumlarda, ilaç emilmeden önce bozulabilmekte veya mekanik olarak uzaklaştırılmaktadır. İlacın, hedef hücrenin membranına yapışan bir taşıyıcı moleküle bağlandığı geliştirilmiş biyo-yapışkan ilaç dağıtımını mümkün kılan bir yaklaşım sunabilir. Lektinler, hücre yüzeyinde bulunan glikokonjugatların tanınması yoluyla spesifik olarak bağırsak veya nazal mukoza hücrelerine bağlanmaktadır. Bu yapışma, ilacın plazma membranını başarılı bir şekilde geçmesine izin verebilmektedir. İlaç dağıtımını iyileştirmenin başarılı bir yolu ilacı bir lipozom içine dahil etmektir. Lipozomlar, bir lipid çift tabakasını (tek tabakalı lipozomlar) veya sulu bir boşluğu çevreleyen birkaç eş merkezli lipid çift tabakasını (çok tabakalı

lipozomlar) içerir. Hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçların verilmesi için kullanılabilirler. Lektine yönelik ilaç dağıtımı, lipozomların kullanımı ile de ittifak edilebilir. Bu durumda, lektin, bir proteo-lipozom üretmek için doğrudan lipozomun yüzeyine konjüge edilir. Bu, lektinlerin bağırsak veya burun mukozası gibi hedef hücrelerin sakkaritlerine spesifik bağlanma özelliğini kullanır [37]. Lektin-sakkarit etkileşimi, lipozomun plazma zarına bağlanmasını kolaylaştırır. Deneysel olarak, lektinler lipozomları tavuk kriyositleri, fare dalak hücreleri, HeLa hücreleri, fare fibroblastları ve bakteri hücreleri gibi bir dizi farklı hücre tipine hedeflemek için başarıyla kullanılmıştır. Lektinlerin bir başka uygulaması, ilaçları, hastalıklardan sorumlu bakterilerin yüzeyine yönlendirmektir. Gram (+) bakterilerin hücre duvarları peptidoglikanlar açısından, Gram (-) bakterilerin ise lipopolisakkaritler açısından zengindir. Bu hücre yüzeyi glikokonjugatları, lektinler için potansiyel bağlanma bölgeleridir ve bu nedenle hedefli bir ilaç dağıtımı olabilmektedirler. Lektinler çeşitli şekillerde ilaç tedavisi için yararlı olabilir. Biyo-yapışkanlar olarak bakteri hücre yüzeyi glikanlarını hedeflemek için proteolizozomlarda kullanılabilirler [37, 38].

Antienflamatuar tedaviler

Karbohidrat bazlı veya modifiye edilmiş terapötikler, enflamatuar hastalıklar ve anti-trombotik tedavilerden yara iyileşmesine kadar değişen kardiyovasküler ve hematolojik tedavilerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Karbohidrat bazlı terapötikler, polisakkarit ve oligosakarit anti-enflamatuarları, doğal ve sentetik kaynaklardan elde edilenler ile yapı-fonksiyonel ilişkilere göre tasarlanmış olan antikoagülan ve anti-trombotik ajanları içerir. Bu bileşiklerin bazıları, yapışma önleyici, anti-HIV ve artritlik aktiviteler gösteren çoklu biyolojik etkilere sahiptir. Kompleman inhibitörlerinin küçük molekülleri, türevleri veya mimetikleri, iskemi/reperfüzyon yaralanmalarının sınırlandırılmasında kullanılmak üzere detaylandırılmıştır. Hem doğal hem de sentetik monosakkaritler, in vivo anti-enflamatuar ve kardiyoprotektif özellikleri açısından araştırılmıştır. Doğal ürünlerin glikosilasyonu ile modifikasyon veya glikosilasyonu taklit eden modifikasyon, plazma yarı ömrünün artması ve istenen fonksiyonların iyileştirilmesi veya artırılması dahil olmak üzere ana molekül üzerinde önemli bir etkiye sahiptir [39].

Selektin-ligand etkileşiminin engellenmesi

Kanser metastazı, uzak dokulardaki kanser hücreleri ve endotel hücreleri arasındaki hücre-hücre etkileşimleriyle kolaylaştırılır. Ek olarak, trombositler ve lökositlerle kanser

hücreleri etkileşimleri, kanser hücreleri yapışmasına, ekstrasvazasyona ve metastatik lezyonların oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Selektinler, sialillenmiş, fukosile glikan yapılarına bağlanan ve endotel hücrelerinde, trombositlerde ve lökositlerde bulunan karbohidrat bağlayıcı moleküllerdir. Aktive trombositler ve endotel hücreleri üzerinde eksprese edilen P-selektin, lökositler üzerinde bulunan L-selektin ve aktive edilmiş endotel hücrelerinde eksprese edilen E-selektin olmak üzere selektin ailesinin üç üyesi vardır. Enflamasyon, immün yanıt ve hemostaz gibi fizyolojik süreçlerde selektinlerin kabul edilen rollerinin yanı sıra, selektinlerin kanser metastazı da dahil olmak üzere bir dizi patofizyolojik süreçte katkıda bulunma potansiyeline ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Selektinlerle kanser hücreleri etkileşimleri, karbohidrat belirleyicilerinin çeşitli kanser türlerinden tümör hücrelerinin hücre yüzeyindeki selektin ligandlarının mevcudiyeti nedeniyle mümkündür. Kanser hücreleri tarafından selektin ligand ekspresyonunun derecesi, kanser hastaları için metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Selektinlerle kolaylaştırılan kanser hücrelerinin ilk adhezyon olayları, integrinlerin aktivasyonu, kemokinlerin salımı ile sonuçlanır ve bu durum muhtemelen metastatik mikro ortamın oluşumu ile ilişkilidir. E-selektin, metastaz sırasında başlayan adhezyon olaylarından biri olarak değerlendirilirken, P-selektin ve L-selektin aracılı etkileşimlerin de bu süreçte önemli ölçüde katkıda bulunduğu bilinmektedir [40]. Lökosit alımına ve enflamatuvar yanıtta dahil olan her üç selektin (E-, P- ve L-selektin) ligand olarak tanınmaktadır ve bu nedenle inhibitör sakkaritler selektin aracılı etkileşim için umut verici görünmektedir. *sLe^x* türevleri, enflamatuvar yanıtın potansiyel inhibitörleri olarak test edilmiş ve düşük konsantrasyonlarda bile hem akut hem de kronik inflamasyonun hayvan modellerinde umut verici sonuçlar vermiştir. En iyi bilinenlerden biri Cylexin'dir (CYL). CYL, bir P-selektin ve E-selektin ligandı olan *sLe^x* oligosakaridinin sentetik bir analogudur. CYL, P-selektin için benzer afiniteyi paylaşarak, miyokardiyal reperfüzyon hasarı ve travmatik şokta nötrofillerin endotele yapışmasını engelleyebilmektedir. Hiperakut reddi, önceden duyarlı hale getirilmiş allogreft ve ksenograftlarda ana sorundur. Endotel hücreleri, hiperakut reddinde ana hedefdir [41, 42]. Bu nedenle CYL, klinik çalışmalarda hayal kırıklığı yaratan sonuçlar vermiştir ve kullanımı durdurulmuştur.

sLe^x gliko-mimetikleri

Gliko-mimetikler, bir sakkarit yapısının minimum fonksiyonel alanına dayanan küçük moleküllerdir. Gliko-mimetikler, potansiyel olarak, doğal olarak oluşan glikan üzerinde

gelişmiş stabiliteye veya serum yarılanma ömrüne sahiptir. E-selektin için doğal olarak oluşan oligosakkaritten daha yüksek afiniteye sahip bir gliko-mimetik geliştirilmiştir. Diğer sakaritlerin gliko-mimetikleri geliştirilme aşamasındadır ve çeşitli hastalıkların tedavisinde faydalı olacağı düşünülmektedir. sLe^x ve sLe^a gibi biyolojik olarak önemli oligosakaritlerin aktif özelliklerini işlevsel olarak taklit etmeye hizmet eden kimyasal ve fizyolojik olarak stabil glikomimikler veya glikoepitoplar formunda bir dizi bileşik sağlar. Bu yapısal Glikomimetiklerin, akut ve kronik hastalıkların tedavisinde ve ayrıca astım tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu bileşiklerden ayrıca enflamasyon, kanser, diyabet, obezite, akciğer vaskülit, kalp ve reperfüzyonhasarı, tromboz, doku reddi, artrit, enflamatuar bağırsak hastalığı ve pulmoner enflamasyon gibi selektin aracılı diğer bozuklukların tedavisinde de faydalanılmaktadır [43].

Glikosiltransferazların downregülasyonu

Kronik enflamatuar bozuklukların tedavisine alternatif bir yaklaşım, Fuc-TVII glikosiltransferaz gibi sLe^x sentezinde yer alan glikosiltransferaz enzimlerinin üretimini aşağı regüle etmektir.

Mannoz-6-fosfat

Mannoz-6-fosfat; artrit, sedef hastalığı, diyabet ve multipl skleroz tedavisi için bir anti-enflamatuar ajan olarak umut vermektedir. Lökositlerin vasküler baz membranlardan geçişini sağlayan ve bu nedenle enflamatuar durumların alevlenmesinde rol oynayan bozunur lizozom enzimlerini (örn. Heparanaz) inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu enzimler, mannoz-6-fosfat reseptörü yoluyla bazal membrana yapışabilmektedir ve bu nedenle çözünür mannoz-6-fosfat ile yer değiştirebilirler.

Bir anti-enflamatuar ajan olarak (β1-4)-D-Mannan

(β1-4)-D-Mannan, *Aloe vera* bitkisinden izole edilmiştir. Makrofaj mannan reseptörünün aktivasyonu yoluyla immün sistemi uyarıcı özelliklere sahiptir. Yara iyileşmesini teşvik etmek, ülseratif kolit ve enflamatuar bağırsak hastalığı gibi enflamatuar durumları tedavi etmek için kullanılır [43]. Canlı sistemler ve tıpta karbohidratların önemi konusundaki farkındalık, biyolojik ve farmakolojik uygunluklar ile artmaktadır [39]. Karbohidrat bazlı bazı terapotikler ve kullanım alanları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 Karbohidrat bazlı terapötikler ve kullanım alanları

Kullanım Alanı	Bazı Karbohidrat Bazlı Terapötikler
Antikoagülan	Heparin
Antidiyabetik	Miglitol
Diüretik	Mannitol
Anemi tedavisi	Eritropoietin
Antibakteriyel	Streptomisin, Gentamisin, Tobramisin, Netilmisin, Abekasin, Everninomisin, Daunorubisin, Doksorubisin, Bleomisin, Mithramycin
Anti-neoplastik	Daunorubisin, Doksorubisin, Bleomisin, Mithramycin, Etoposid, Siklofosamid, İzofosfotamid
Antienflamatuar	(β 1-4)-D-Mannan, Mannoz-6-fosfat, sLe ^x inhibitörleri
Nörolojik Hastalıklar	Topiramet
Görüntüleme Ajanı	2-deoksi-2-floro-d-glikoz (Tn epitopu ve MUC1 adaylar molekülleridir)
Artrit	Hyaluronan, n-glukozamin, kondroitin sülfat

Mikrobiyal, viral ve paraziter enfeksiyon inhibitörleri

Birçok bakteri ve virüs; hücre bağlanması, kolonizasyon veya istilaya aracılık etmek için sakkarit-reseptör etkileşimlerini kullanır. İstila ettikleri organların hücre yüzeyinde bulunan oligosakkarit yapılarını tanıyan, adhezinler adı verilen lektin benzeri moleküller üretirler. Birçok parazit tarafından da enfeksiyona lektin-sakkarit etkileşimleri aracılık eder [12]. Adhezinler tarafından tanınan ligandlarla özdeş veya benzer yapıdaki çözünebilir oligosakkaritler kullanılarak rekabetçi inhibisyon ile bakteriyel bağlanmanın engellenmesi mümkündür. Bununla birlikte, büyük miktarlarda glikokonjugatların izole edilmesinin zor olduğu kanıtlanmıştır. Yapışma önleyici farmasötik ajanları test etmek amacıyla çok büyük miktarlarda ilgili oligosakkaritlerin sentezini kolaylaştırmak için glikosiltransferazların bakteriyel hücrelerin içine klonlanması gelecek vaad eden bir tekniktir. Bir oligosakkaritin genellikle bu durumda etkinliğini arttırdığından oligodendromerlerin gelişimine çok ilgi duyulmaktadır [13, 44].

Viral proteinler üzerindeki glikanların en kritik işlevlerinden biri konağın bağışıklık sisteminin manipülasyonudur. Patojen adaptasyonu dinamik bir süreçtir ve yanıt olarak glikosilasyondaki değişiklikleri içerir. İlginç bir şekilde, yeni glikosilasyon bölgelerinin

eklenmesi, sadece uyumu iyileştirmekle kalmayacak, aynı zamanda dengeleyici bir mekanizma olarak giriş reseptörüne olan bağlanmayı modüle edecektir [45]. Viral fonksiyon için gerekli bölgeye özgü glikanlar sıklıkla korunur. Bu nedenle, hızlı mutasyon geçiren virüsler arasında korunmuş glikosilasyon şablonlarının tanımlanması, etkili aşuların geliştirilmesi için yüksek önceliğe sahiptir. Örneğin, influenza suşu H5'in kök bölgesindeki korunmuş glikozitlerin tanımlanmasıyla yeni aşı adayları oluşturulmuştur. Bazı korunmuş glikozitlerin mutasyonu, homolog, heterolog ve heterosubtipik virüslerin nötralizasyonunun artması ve B hücresi yanıtı ile sonuçlanan bir aşının geliştirilmesi mümkün olmuştur [46]. İmmünojenler üzerindeki glikan yoğunluğunu modüle etmek, aşı tasarımında kullanılan yaklaşımlardan biri olmuştur [47, 48]. N-glikan sayısının artışı, hepatit virüs küçük yüzey antijeninin immünojenitesini arttırmıştır [49]. Buna karşılık, HIV-1 zarflı glikoprotein trimer üzerindeki N'ye bağlı çoklu glikosilasyon alanlarının silinmesi, deneysel kanıtların önemini vurgulayarak glikan korumasının genel bütünlüğünü sağlamıştır [47].

Glikana bağımlı epitoplara tanıyan HIV-1'e karşı geniş ölçüde nötralize edici bir dizi antikör izole edilmiştir [50]. Sonuç olarak, bu tür antikörlerin indüksiyonu için sentetik karbohidrat antijenleri araştırılmıştır. Ne yazık ki, bu aşılama stratejileri gp120'ye karşı zayıf reaktiviteye yol açmış ve nötralizasyon sağlamamıştır [51, 52]. HIV envelo-1 zarf glikoproteininin doğal glikosilasyonu hakkında önemli kanıtlar olmasına rağmen az sayıda çalışma doğal trimerler ile aşılama odaklanmıştır [53, 54].

Grip insan influenza virüsü

İnsan influenza virüs A ve B, lipozomlar ve neoglikoproteinler dahil çok değerlikli siallenmiş glikokonjugatlar, insan solunum yollarının epiteline bağlanmalarını sağlayan Sia (α 2-6) Gal bağlayıcı hemagglutininler üretir.

Epitel doku hücrelerine viral bağlanmayı bloke edebilen polimerler, lipozomlar ve neoglikoproteinler dahil çok değerlikli sialile glikokonjugatlar geliştirilmiştir. Diğer benzer enfeksiyon işlemlerine uygulanabilecek bir yaklaşım, büyük ölçüde hidrofobik, karbohidrat olmayan yapılara ek olarak sialik asit kalıntıları ile süslenmiş polimer kütüphanelerinin üretilmesidir. Bunların, influenza virüsü bağlanmasını bloke etmede etkinlik açısından taranmış olması, virüsün bağlanma bölgesi ile ilgili olarak sialik asitlerin ve karbohidrat olmayan bileşenlerin düzenlenmesi nedeniyle, son derece etkili olduğu görülmüştür. Sialidaz inhibitörleri, viral replikasyonu önlediği ve enfeksiyonun

şiddetini/süresini azalttığı için influenza virüsü enfeksiyonuna karşı terapötik araçlardır. İnhalasyon maddesi olarak uygulanan sialik asit analogu Relenza™ (Glaxo SmithKline tarafından üretilir), sialidaz ve bağlanma yoluyla tanınır, influenzayı inaktive eder [12, 55].

Helicobacter pylori enfeksiyonu

Helicobacter pylori enfeksiyonu, kronik gastrit ve mide ülseri ile ilişkilidir. Bağlanma, *H. pylori* bakteriyel adezinin tanındığı gastrointestinal sistemin epitel hücreleri üzerindeki Lewis b (Le^b) antijeni aracılığıyla gerçekleşir. Çeşitli serbest şekerler ve sialilasyon ve fukosilasyon glikokonjugatları bakımından zengin olan anne sütü, bebeklerin enfeksiyondan korunmasında rol oynayabilir. *H. pylori* enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisi için karbohidrat bazlı profilaktikler geliştirme fikri bir olasılıktır, ancak klinik araştırmalar ikna edici faydalı sonuçlar verememiştir. Geçmişte, sadece bir insan patojeni olduğu ve hiçbir hayvan modeli bulunmadığı için *H. pylori* enfeksiyonunu incelemek zor olmuştur. Son zamanlarda, mide epitelinde insan Lewis α₁, 3/4 Fuc-T'yi eksprese eden transgenik fareler üretilmiştir. *H.pylori*, bu hayvanların mukozasına Le^b bağımlı bir şekilde bağlanır. Normal ve transgenik farelerin midesinden izole edilen *H. pylori* organizmalarının sayısı eşdeğerdir. Transgenik hayvanlarda *H. pylori* hem mukusta hem de mukozal hücrelerin yüzeyi ile ilişkili gastrik çukurda bulunmuştur ancak normal farelerde *H. pylori* sadece mukusla ilişkilendirilmiştir [12, 13, 55]. Bakterilerin hücresel bağlanması, *H. pylori* hücre yüzeyi Le^b yapılarına karşı yönlendirilmiş antikörlerin üretilmesi de dahil olmak üzere bir bağışıklık sisteminin aktivasyonu ile sonuçlanmıştır.

İnsan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV) enfeksiyonu

İnsan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1) çoğu hücrede CD4'ü tanımaktadır. Ek olarak, bazı CD4 negatif hücreler, örneğin nöronlar ve kolon epithelyum üzerinde bir sakkarit ligandını işaret etmektedir. Deneysel bir sistemde, bu sakkaridin yapı analogları, HIV enfeksiyonunu bloke edebilmektedir. Bunun, HIV enfeksiyonunun önlenmesi veya kontrol edilmesi için yeni yaklaşımların geliştirilmesinde gelecekteki araştırma çabaları için umut verici bir alan olacağı düşünülmektedir [56].

Antiviral ajanlar olarak imino şeker türevleri

İmino şekerler N-butildeoksinojirimisin (NB-DNJ) ve N-nonil-denxynojirimisin (DNJ), bazı proteinlerin yanlış katlanmasına ve endoplazmik retikulum içinde tutulmasına neden

olur. Bu ajanlar, sıgır viral ishal virüsü ve hepatit B virüsü de dahil olmak üzere çeşitli virüslere karşı antiviral bir etkiye sahiptir. Antiviral etkinin glikosilasyondaki dağılımdan kaynaklanıp kaynaklanmadığı konusunda tartışmalar vardır. Örneğin, hepatit B virüsü (HBV), enfeksiyöz virüs oluşumu için gerekli olan üç adet N-glikosile edilmiş yüzey proteini içerir. NB-DNJ'nin, kronik HBV enfeksiyonu olan bir dağ sıçanı modelinde antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [57].

Bakteriyel toksinler

Bakteriyel toksinlerin sakkarit tanıma yoluyla gastrointestinal epitelyuma bağlanması, kolera gibi hastalıkların ciddi semptomlarının temelini oluşturur. Karbohidrat bileşikleri, salgılanan toksinleri uzaklaştırmak için geliştirilme aşamasındadır ve antibiyotik tedavisi ile birlikte kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Antibiyotiklerle tedaviden sonra bakteri ölümü, normalde karbohidrat ilacına bağlanmasıyla zararsız hale getirilebilen bakteri toksinlerinin önemli ölçüde salınmasına neden olur. Bu, binlerce sentetik oligosakkaritten oluşan bir ürün kullanılarak hemolitik üremik sendromun tedavisinde uygulanmıştır. Toksinler taşıyıcı üzerinde mevcut olan oligosakkaritleri bağlar ve taşıyıcı matris, ürünün bağırsağa güvenli bir şekilde geçmesini, gastrointestinal sistemde tutulmasını ve enfeksiyon bölgesinde yüksek konsantrasyonlarda oligosakkaritlerin birikmesini sağlar. Benzer bir yaklaşım, bağırsak mikroflorası antibiyotik tedavisinden sonra değiştiğinde ortaya çıkan *Clostridium difficile* ilişkili ishalin tedavisine de uygulanmıştır. Karmaşık bir oligosakkaritin üç boyutlu yapısını inceleyen karbohidrat grupları taşıyan organik bir moleküler çekirdek olan bir 'karbohidrat' geliştirilmiştir. Aktif karbohidrat grupları kimyasal olarak bir taşıyıcıya bağlanmış ve böylece bakteriyel toksinlerin sakkarit tanıyan reseptörlerini bağlayarak, nötralize etmiştir. Ürün, doğal oligosakkarit ile uyumlu olarak benzerlik göstermiş ancak enzimatik hidrolize karşı daha iyi bir dirence sahip olmuştur. Böylece daha uzun bir yarı ömür ve daha iyi bir etki sağlamıştır [12, 13].

Bakteriyel enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlara karşı oligo ve polisakkarit aşılar, hastalığa neden olan mikroorganizmalara karşı bağışıklığı uyarmada büyük potansiyele sahiptir. Bazıları uzun zamandan bu yana başarıyla kullanılmaktadır. Bunlar *Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi* ve *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı aşıları içermektedir. Daha fazla antibiyotiğe dirençli bakteri suşunun giderek artan ve endişe verici şekilde ortaya çıkmasıyla birlikte bu yaklaşım gelecekte büyük klinik öneme sahip olacaktır. Karbohidrat bazlı aşılar

genellikle çok küçük çocuklarda ve bağışıklığı zayıflamış hastalarda etkisizdir. Bu durum, glikanın bir immünojenik polipeptit taşıyıcısına konjüge edilmesiyle aşılabilir. Bu tip yaklaşımın başarılı uygulamaları *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) ve *Streptococci pneumoniae*'ya karşı bir aşı geliştirilmesini içerir. *Shigella* enfeksiyonuyla (dizanteriye neden olan) mücadele etmek için tamamen sentetik bir glikan-peptit aşısı geliştirilmiştir [12, 13, 55].

Ameliyat sonrası enfeksiyonlar

β -glikan reseptörünü nötrofiller üzerine hedefleyerek bağışıklık sistemini uyaran karmaşık bir karbohidrat ürünü, kolorektal cerrahi hastalarında test edilmiş ve umut verici sonuçlar ile cerrahi sonrası enfeksiyonu önlemeye yeni bir yaklaşım oluşturmuştur.

Anti-fungal ajanlar

Karbohidratlar, fungusların hücre çeperi yapısında yer alırlar. *Candida* ve *C. neoformans* yüzey polisakkaritlerinin, aşağı akış immün yanıtlarını belirleyen PAMP-patojen tanıma reseptörü (PRR) etkileşimlerinde rol oynadıkları tespit edilmiştir [58]. Buna göre, *Candida* hücre duvarı ve *C. neoformans* kapsül türevi polisakkaritler, ilgili hastalıklara karşı olası aşı hedefleri olarak test edilmiştir. Bakteriyel polisakkarit aşılarının geçmişinden iyi bilindiği gibi, düz poliyor oligosakkaritler T hücresinden bağımsız antijenlerdir ve bebeklerde az olması, varsa immünojenliği, immünolojik hafızayı indükleyememe ve yüksek afiniteli antikorlar gibi ciddi dezavantajlardan yoksundur. Ayrıca tüm yaş sınıflarında uygulanabilirliğini sınırlar. Bu sınırlamalar, yüksek afiniteli antikor üreten plazma hücrelerinde ve bellek B hücrelerinde farklılaşmaları için polisakkaride özgü B hücrelerine T hücresi yardımını tetiklemek için gereken T hücresi epitoplarnı sağlayabilen protein taşıyıcılarına konjugasyon yoluyla çözülmüştür [59]. Buna göre, immünojenisiterini incelemek için birkaç fungal karbohidrat antijeni, seçilmiş protein taşıyıcılarına konjüge edilmiştir. Ayrıca sakkarit tabakasını bozarak ve sporların gelişmesini engelleyerek *Aspergillus*'u hedef almak için tasarlanmış mantar önleyici bir terapi geliştirilmiştir.

Kanser tanı ve tedavisinde glikanlar

Kanser erken teşhisi, risk tahmini ve tedavisi için yeni yaklaşımlara acilen ihtiyaç duyulmaktadır ve glikanlar, yeni invaziv olmayan biyobelirteçlerin gelişimi için umut vaat etmektedirler. Kanser tanısı ve malign ilerlemenin izlenmesi için klinik olarak en sık kullanılan serolojik markörlerin yanı sıra hastalık nüksünün prognostik biyomarkörlerden

bazıları glikoproteindir [60, 61]. Kanser türlerinin teşhisinde mevcut biyobelirteçler Tablo 2’de gösterilmiştir. Bu serolojik biyomarkörlerin hepsinin kanserde anormal bir glikosilasyona sahip oldukları gösterilmiş olsa da tarama stratejileri ve teşhis potansiyeli için kullanımlarını ortadan kaldırarak, düşük özgülükleri nedeniyle sınırlı uygulamaya sahiptirler. Kanserın erken tespiti için bu testlerin özgülüğünün ve duyarlılığının azalması, kanserin erken tespiti için daha yüksek spesifikliğı sahip bir biyomarkörün kurulmasına katkıda bulunabilecek belirli bir proteinin spesifik glikoformlarının saptanmasına ve ölçülmesine dayanan yeni biyobelirteçlerin araştırılmasına neden olmuştur. Bu konuda dikkat çekici örnek, karaciğer hastalıklarının tespiti için kullanılan bir gliko-biyomarkör olan hikâyesidir. AFP, (HCC)' un teşhisi için geniş ölçüde onaylanmış bir proteindir. Bununla birlikte serum AFP seviyeleri HCC ve iyi huylu karaciğer hastalıkları arasında ayırım yapılmasına izin vermez [62]. Bu nedenle, HCC hastalarında kronik karaciğer hastalıklarına kıyasla fukosilasyon indeksinde oldukça anlamlı bir artış gösteren glikosile edilmiş bir AFP formuna (AFP-L3 fraksiyonu) dayanan ek bir tümör markörü önerilmiştir. Fukozillenmiş AFP-L3 fraksiyonu, HCC'nin başlamasından hemen önce, karaciğerde siroz aşamasında, serumda görülen HCC'nin erken saptanması için bir işaretleyici olarak FDA tarafından onaylanmıştır, bu nedenle HCC olan hastalarda en iyi onaylanmış işaretleyici olarak kabul edilir [62].

GP73, kininojen ve haptoglobın gibi diğer karaciğer salgılanan proteinlerin, HCC'nin ve hastalık ilerlemesinin erken tespiti için ümit verici biyobelirteçler olarak işlev gören fukosil olduğu gösterilmiştir. Yeni teknolojilerin ve glikan analizi için yeni yöntemlerin ortaya çıkmasıyla, kanserle ilişkili birçok anormal glikan örneğı keşfedilmiştir [63]. Yüksek verimli kütle spektrometrisi yaklaşımları ile kombine edilen memeli hücre hatlarında son zamanlarda kesin ve stabil glikojen düzenlemesinin uygulanması, yeni biyolojik bilgileri açıklayan ve varsayılan hastalık biyomarkörleri üreten kanser hücrelerinin O-glikoproteomunun karakterizasyonuna katkıda bulunmuştur. Buna ek olarak, yeni geliştirilen yüksek verimli platform teknolojileri ayrıca büyük örnek gruplarının verimli bir şekilde analiz edilmesini sağlamıştır [63].

Son zamanlarda, mide kanseri olan hastalardan alınan serumda CD44 dolaşımında STn antijeni bulunmuştur [64]. Ek olarak, STn, bağırsak metaplazisi ve gastrik karsinomu olan hastalardan alınan serumdaki plazminojende bulunmuştur. Ek çalışmalar PSA'da prostat kanseri için spesifik benign prostat hiperplazisinden ayırt edebilen spesifik bir

biyobelirteç olarak glikosilasyonun (hem fukosilasyon hem de sialilasyon) değiştiğini göstermiştir [65]. Bu nedenle, glikanların protein omurgası ile kombinasyon halinde hedeflenmesinin, klinik uygulamalar için yeterli hassasiyet ve özgüllük ile daha büyük teşhis ve prognostik performans sağlayacağı muhtemeldir.

Ek olarak, bazı glikokonjugatlarda zenginleştirilmiş dolaşımdaki ekzomomlar, kanserin erken tespiti için büyük bir potansiyele sahiptir. Bu, dolaşımdaki pankreatik kanser ekzomomlarını tanımladığı ve bu kanserin erken saptanmasına izin verdiği gösterilen proteoglikan glifikan1 (GPC1) örneğidir.

Tablo 2 Kanser türü ve biyobelirteçler

Kanser Türü	Biyobelirteçler
Prostat	Prostat spesifik antijen (PSA)
Yumurtalık	Karsinom antijeni-125 (CA125), Musin-16 (MUC16)
Kolon	SLe ^a , CA19-9, Karsinoembriyonik antijen (CEA), Epidermal Büyüme Faktörü (EGFR)
Meme	MUC1 (CA15-3) ER / PR (östrojen reseptörü / progesteron reseptörü) HER-2 / neu
Mide	SLe ^a , CA19-9, CD44, STn, HER-2 / neu
Pankreas	SLe ^a , CA19-9
Hepatosellüler karsinom	α -fetoprotein (AFP), Fukosil
Gastrik karsinom	STn
Akciğer	EGFR, KRAS, EML4/ALK

Kemoterapi ilaçları

Doksorubisin, etoposid ve bleomisin gibi birçok kemoterapi ilacı gliko-konjugattır. Bazıları antibiyotiktir. Glikosilasyonun manipüle edilmesi, bu bileşiklerin daha etkili formlarını geliştirme potansiyeli ile ilişkilidir. Bu durum, ana bileşiğe dirençli tümörlere karşı etkili olan hem yarı sentetik doksorubisin analogları olan epirubisin ve MEN 10755 için geçerlidir.

Doğal olarak oluşan kemoterapötik ajanların glikosilasyonunun değiştirilmesi, örneğin toksisitelerini veya yan etkilerini azaltarak diğer özellikleri de etkileyebilir. Siklofosamid ve izofosfotamid gibi sitotoksik alkilleyici ajanlara dayanan glikosile edilmiş ön-ilaçlar, ya asit hidroliz ya da enzimatik labil glisidik bağlı in-vivo aktif ilaçlara

dönüştürülür. Glikozidik bağlantılar, kemoterapi ilaçlarının glikosilasyonunun değiştirilmesi etkilerini artırabilir.

Anti-kanser aşuları

Kanser hücreleri glikosilasyon bozulduğundan kaynaklanan, normalde sağlıklı yetişkin hücrelerde bulunmayan boyutta oligosakkarit zincirlerine sahiptirler. Bu nedenle, kansere bağlı glikotoplara karşı yönlendirilmiş anti-kanser aşuları geliştirme çabaları mevcuttur. Polisakkarit aşuların, özellikle modern konjuge aşuların, bazı hastalıkları önlemede çok etkili olduğu kanıtlanmıştır. Glikosfingolipidler, Tn epitopu (GalNAc-OSer / Thr), sialil Tn ve müsinle ilişkili oligosakkaritler, örneğin MUC1 gibi kesilmiş glikanlar, bu tip müsin yaklaşımı için özellikle güçlü adaylardır. Normal hücrelerden yoksun, ancak birçok kanser (kolon ve meme kanseri) tarafından üretilen bir sakkarit yapısı olan sialil Tn'den oluşan bir aşı, protein taşıyıcı anahtar deliği deniz salyongozu haemosiyanin ile kovalent olarak bağlandı ve meme, pankreas ve kolon kanseri çalışmalarında umut verici sonuçlar verdi. "Theratope" adı altında GMK adı verilen bir aşı, melanom hücrelerinin %95'inin yüzeyinde bulunan glikolit olan GM2 gangliosid kullanılarak geliştirilmiştir [55]. ActHIB/OmniHIB, *Haemophilus influenza* tip b'nin (HiB) neden olduğu çocukluk çağı menenjitini önlemek için kullanılan bir konjuge aşıdır. [66]. Prevnar, kulak ağrısı, menenjit, kan zehirlenmesi ve zatürreye neden olabilen pnömokok enfeksiyonlarını önlemek için kullanılmaktadır. *Typhim Vi*, hijyen ve sanitasyon standartlarının yetersiz olduğu, gelişmekte olan ülkelere seyahat edenler için tavsiye edilmektedir. Aşı, etken madde *Salmonella typhi*'den yapılmakta olup diğer *Salmonella* türleri veya diğer bakterilere karşı koruma sağlamamaktadır. Bu aşuların çoğu, çeşitli kanserlere karşı etkinlikleri açısından analiz edilmektedir ve bu çalışmalar tümörle ilişkili karbohidrat antijenlerine karşı monoklonal antikorların üretilmesi esasına dayanmaktadır [67-69]. Tümörle ilişkili karbohidrat antijenlerinin bağışıklık sistemi tarafından yabancı olarak tanınmasına rağmen, bağışıklık tepkisi nispeten zayıftır ve kanser hücrelerini yok etmede etkisizdir. Kanser hücresi glikanlarının kimyasal modifikasyonunun, karbohidrat antijenlerine karşı daha büyük bir bağışıklık tepkisini uyurabileceği ve dolayısıyla tümörlerin ortadan kaldırılmasını sağlayabileceği varsayılmıştır. Bu nedenle, belirli kanserlere karşı aşuların üretilmesi ve tasarlanması için bir dizi sentetik glikopeptid kullanılmaktadır. Tümörle ilişkili karbohidrat antijenlerinden üretilen monoklonal antikorlar (mAb'ler), anti-kanser ilaçlarını kendi spesifik etki bölgelerine ulaştırmak için

de kullanılabilir. Bu nedenle, lipozomal anti-kanser ilaçlarının ligand aracılı hedeflenmesi yoluyla anti-kanser ilaçlarının terapötik endekslerini arttırmanın mümkün olduğu kanıtlanmıştır. Bu lipozomlar veya fosfolipid iki tabakalı veziküller, hidrofilik sulu iç kısımlarında hapsolmuş veya hidrofobik çift tabakaları ile bağlantılı ilaçları taşımak için kullanılabilir. İlaç paketi, hedef hücrelerine homing antikoru kullanılarak gönderilir ve daha sonra, lipozom-ilaç ünitesinin lizozomal ve endozomal enzimler tarafından parçalanmasından önce aktif ilacı serbest bırakarak içselleştirilir. Doksorubisin ve vinkristin önemli ölçüde bu şekilde kullanılan etken maddelerdir. Son zamanlarda yapılan bir inceleme, ligand hedefli lipozomal terapötiklerdeki yeni gelişmeleri açıklamakta ve bu tür stratejilerde karşılaşılan muazzam avantajları ve birçok sorunu vurgulamaktadır [70, 71].

COVID-19'un karbohidrat bazlı teşhisi

Yeni Koronavirüs hastalığına (COVID-19), Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) neden olmaktadır [72, 73]. Alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) gibi dört ana tip koronavirüs tanımlanmış olup bunlar arasında sadece α - ve β -koronavirüsler insanlar için patojenik suşlardır [74]. COVID-19 semptomları arasında öncelikli olarak ateş, şiddetli solunum problemleri ve zatürre bulunmaktadır. Tüm dünyadaki COVID-19 salgını, bu tehlikeli enfeksiyonun hızlı teşhisi, profilaksisi ve iyileştirilmesinde birçok zorluk yaratmıştır. Yaygın olarak kabul edilen ve kullanılan tanı testi, yani gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yorucu ve pahalıdır. Ayrıca, SARS-CoV-2'ye karşı aşılar, antikorlar (Abs) ve ilaçlar dahil olmak üzere birleştirilmiş standart tedavi stratejisi henüz keşfedilmemiştir. Şu anda, bilim adamları, virüsü nötralize edebilen Abs üretmeye başlamak için bağışıklık sistemini uyaran çok amaçlı aşılar geliştirmeye çalışmaktadırlar. Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin genomik ve proteomik çeşitliliği, aşı geliştirme için bir zorluk haline gelmektedir [75]. Koronavirüsler, COVID-19 patogenezinde önemli bir rol üstlenen ve konakçı bağışıklık tepkilerini indükleyen sivri glikoprotein (S-proteini) içeren zarflı tek sarmallı RNA virüsleridir [75, 76]. SARSCoV-2'nin S-proteinin, her biri 10'a kadar farklı glikan tarafından işgal edilebilen 66 glikosilasyon bölgesi içerdiği bulunmuştur. Bu S-protein ve glikanların (karbohidratlar) yeni teşhis tekniklerinin yanı sıra öncelikle aşılar ve sonrasında küçük moleküllü ilaçlar veya biyolojik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde ana hedefler olduğu varsayılmaktadır[77]. Geleneksel Çin bitkisel tıbbında karbohidrat bazlı

biyomoleküllerin daha az toksik, biyo-uyumlu ve immünojenik olduğu bildirilmektedir. Virüs reseptörünü taklit eden sentetik glikan molekülleri, virüslerin teşhisinde umut verici olarak görülmektedir [78]. Kitosan (CS), glukanlar, dekstran, inülin gibi hem bitki hem de mikroorganizmalardan türetilmiş polisakkaritler, hem antikora dayalı hem de hücre sel bağışıklığın uyarılmasıyla immünojenik davranış göstermiştir, bu nedenle bunlar aşuların geliştirilmesinde yardımcı biyomoleküller olarak kullanılmaktadır [79]. CS, aljinat ve karragenan (CRG) gibi çok sayıda karbohidratın çeşitli virüslere karşı etkili olduğu ve antiviral ajanlar olarak kullanıldığı bulunmuştur. Ayrıca antiviral ilaçlar olarak glikan bazlı birçok molekül klinik deneme aşamasındadır [80]. María ve arkadaşları, insan influenza virüsü X31'in (H3N2) tespiti için glikan bazlı bir teknik geliştirmişlerdir. Glikonopartiküller tasarlayarak (tiyollü üç değerlikli α - 2,6-tiyo bağlantılı SA türevi ile işlevselleştirilmiş AuNP'ler), H3N2 virüsünü başarıyla tespit etmişlerdir [81]. Son zamanlarda, SARS-CoV-2 yüzeyinde bulunan glikanları hedefleyerek COVID-19 tanı yaklaşımı geliştirilmiş ve bu glikanlar mutasyon sırasında değişmeden kalmıştır [77]. Teşhis kitlerinde seçilen karbohidrat moleküllerinin özellikle hedef patojenler (influenza, COVID-19, vb.) tarafından tanındığı ve virüsü tespit etmeye yardımcı olduğunu açıklanmıştır. Bu teşhis tekniği şu anda klinik çalışmalar kapsamındadır. Geliştirilen kitte, yaklaşık 15 dakika içinde nazofarengeal sürüntü alınarak elde edilen bir örnekte viral enfeksiyonun varlığını göstermişlerdir. Böylece, virüsün insan hücreleri boyunca şekerlerle etkileşimini tespit eden doğru ve hızlı bir akış testi sağlanmıştır. Test kitlerinin ana bileşenleri, kağıt düzlemine veya altın nanopartiküllere yerleştirilmiş glikan içermektedir. Bu testin ana çalışma prensibi, virüsün varlığında pozitif sonuçlar gösteren kırmızı bir çizgi oluşturmak için altın NP'leri kaplayan kağıt yüzeyinde bulunan şekerlerle numuneyi bağlayan olmasıdır. Daha önceki birkaç çalışmada da virüslerin tespiti için karbohidratlar (glikan) kullanılmıştır. Hieu ve arkadaşları, virüsün reseptör taklidi olarak bir dizi sentetik glikan geliştirmişler ve daha sonra bu glikan kanallarını, küçük odaklanmış bir mikrodizi oluşturmak için bir ara parçanın ucundaki serbest bir amin aracılığıyla ticari bir cam slayta yazdırarak virüslerin tespitini sağlamışlardır. Bu mikro dizi ile, *Influenza A* virüsünün farklı türlerini tespit etmişlerdir [78].

Karbohidrat Bağlayıcı Ajanlar: COVID-19 Terapisi için Yeniden Kullanım Potansiyeli

SARS-CoV-2 tarafından tetiklenen atipik pnömoniyle mücadele etmek için yeni aday aşılarda ve potansiyel antiviraller geliştirme doğrultusunda yaşanan son artış, bu küresel pandemiye çözüme yeni ve keşfedilmemiş yaklaşımlara ihtiyaç duymaktadır. COVID-19'a karşı belirli antivirallerin veya aşılarda bulunamamasıyla, kendi kendine mesafe, sıkı hijyen, kendi kendine karantina, seyahat kısıtlamaları ve hasta izolasyonu gibi stratejik kontrol önlemleri, bu enfeksiyonun yayılmasını önlemek için mevcut birkaç seçenektir. Bu nedenle, mevcut ilaçların yeniden kullanılması bir kurtarıcı olarak ortaya çıkmaktadır. Bitki lektinleri gibi karbohidrat bağlayıcı ajanların (CBA'lar) ve lektin benzeri peptidik olmayan taklit Pradimisin-A'nın (PRM-A) koronavirüs dahil zarflı virüslere karşı antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [82-84]. Bitkiler, algler ve siyanobakteriler gibi çeşitli kaynaklardan saflaştırılan lektinlerin bu antiviral aktiviteyi sergilediği bilinmektedir. Daha spesifik olarak, *Hippeastrum hibrid lektin* (HHA), *Galanthus nivalis aglutinin* (GNA), *Allium porrum aglutinin* (APA) ve *Narcissus pseudonarcissus aglutinin* (NPA) gibi Mannoza (Man) bağlayıcı lektinlerin SARS-CoV'a karşı antiviral aktivite sergilediği gösterilmiştir. Benzer şekilde, *Urtica dioica aglutinin*'den (UDA) N-asetil glukozamin (GlcNAc) spesifik lektinler ve *Nicotiana tabacum*'un (Nictaba) da SARS-CoV'a karşı güçlü antiviral aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir [83]. CBA'ların gözlemlenen antiviral aktivitesinin, viral glikoproteinlerde Man açısından zengin N-bağlı glikanların varlığına bağlı olduğu bilinmektedir [85, 86].

Sonuç

Son yıllarda karbohidratların biyolojik rollerine ilgi giderek artmıştır ve sonuç olarak karbohidratların çok çeşitli hastalık süreçlerinde rol oynadığı yapılan birçok çalışma ile desteklenmiştir. Örneğin, düşük moleküler ağırlıklı heparin bazlı ürünlerdeki eğilim, ortopedik cerrahiden sonra venöz tromboembolizmi önlemek için sentetik bir pentasakkaridin onaylanmasıyla sonuçlanmıştır. 2019 yılından beri dünya çapında hızla yayılmaya devam eden şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) virüsünün vücuda girişi, Spike glikoproteininin, konak hücrelerde mevcut anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü aracılığıyla sağlanmaktadır. Spike glikoproteinini hem reseptör bağlanması hem de viral füzyon için gerekli olduğundan SARS-CoV-2 enfeksiyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle de antikorları nötralize

etmek için anahtar hedefdir. Spike glikoproteini, önemli rolü nedeniyle aşuların ve terapötiklerin geliştirilmesi için önemli bir hedef olarak durmaktadır. Spike glikoprotein, reseptör bağlanma alanını ve majör B hücresi ve T hücresi epitoplarını taşımaktadır. Bu yüzden, aşular ve terapötikler için potansiyel bir hedef olduğunu göstermektedir. COVID-19 için yaygın olarak kullanılan aşı platformları, alt birim, virüs benzeri parçacıklar (VLP'ler), DNA, RNA ve viral vektör tabanlı platformları içermektedir. Bu aşı adaylarının çoğu, etkili bir bağışıklık tepkisi sağlamak için Spike glikoproteini hedef almaktadır. Şu anda viral enfeksiyonun tedavisinde nöraminidazı bloke eden iki monosakkarit glikomimetik ilaç, grip tedavisi için kullanılmaktadır. Karbohidrat bazlı terapötiklerin öneminin ilaç keşfi için başarılı bir yaklaşım olduğunu gösteren detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Aynı şekilde, karbohidrat bazlı terapötiklerin ilaç keşfini nasıl hızlandırabileceğini gösteren örneklere de ihtiyaç vardır. Son on yıldaki karbohidrat bazlı terapötiklerin başarısı için en önemli faktör, glikobiyoloji ve karbohidrat kimyası alanlarında devam eden çalışmalardır ve bu çalışmalar önümüzdeki yıllara için umut vaad etmektedirler.

Kısaltmalar

GABA: Gama-aminobutirat; AMP'A: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropiyonik asit; ECM: Hücre dışı matris; HA: Hyluronan; sLe: Sialil Lewis; *H.pylori*: *Helicobacter pylori*; HIV-1: İnsan immün yetmezlik virüsü-1; NB-DNJ: N-butildeoksinojirimisin; HBV: Hepatit B virüsü; SARS-COV-2: Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2; ACE-2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2, CYL: Cylexin, CD: Siklodekstrinler, GlcNAc: N-asetil glukozamin, H3N2: *İnsan influenza virüsü X31*, TACA: Tümörle ilişkili karbohidrat antijeni

Kaynaklar

1. Brandley, B.K. and R.L. Schnaar, Cell-Surface Carbohydrates in Cell Recognition and Response. *Journal of Leukocyte Biology*, 1986. 40(1): p. 97-111.
2. Fernandez-Tejada, A., F.J. Canada, and J. Jimenez-Barbero, Glycans in Medicinal Chemistry: An Underexploited Resource. *Chemmedchem*, 2015. 10(8): p. 1291-1295.
3. Feng, D.Y., A.S. Shaikh, and F.S. Wang, Recent Advance in Tumor-associated Carbohydrate Antigens (TACAs)-based Antitumor Vaccines. *Acs Chemical Biology*, 2016. 11(4): p. 850-863.
4. Shi, M.C., et al., Sialyl-Tn Polysaccharide A1 as an Entirely Carbohydrate Immunogen: Synthesis and Immunological Evaluation. *Journal of the American Chemical Society*, 2016. 138(43): p. 14264-14272.
5. Lakshminarayanan, V., et al., Immune recognition of tumor-associated mucin MUC1 is achieved by a fully synthetic aberrantly glycosylated MUC1 tripartite vaccine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012. 109(1): p. 261-266.
6. Patronov, A. and I. Doytchinova, T-cell epitope vaccine design by immunoinformatics. *Open Biology*, 2013. p. 3: 120139.
7. Slovin, S.F., et al., A polyvalent vaccine for high-risk prostate patients: "are more antigens better?". *Cancer Immunology Immunotherapy*, 2007. 56(12): p. 1921-1930.

8. Calvaresi, E.C. and P.J. Hergenrother, Glucose conjugation for the specific targeting and treatment of cancer. *Chemical Science*, 2013. 4(6): p. 2319-2333.
9. de Freitas Junior, J.C. and J.A. Morgado-Diaz, The role of N-glycans in colorectal cancer progression: potential biomarkers and therapeutic applications. *Oncotarget*, 2016. 7(15): p. 19395-19413.
10. Wrodnigg, T.M., A.J. Steiner, and B.J. Ueberbacher, Natural and synthetic iminosugars as carbohydrate processing enzyme inhibitors for cancer therapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2008. 8(1): p. 77-85.
11. Hossain, F. and P.R. Andreana, *Developments in Carbohydrate-Based Cancer Therapeutics. Pharmaceuticals*, 2019. 12(2). p. 84-89.
12. Hakomori, S., New directions in cancer therapy based on aberrant expression of glycosphingolipids: anti-adhesion and ortho-signaling therapy. *Cancer Cells*, 1991. 3(12): p. 461-470.
13. Kuberan, B. and R.J. Lindhardt, Carbohydrate based vaccines. *Current Organic Chemistry*, 2000. 4(6): p. 653-677.
14. Jirmo, A.C., et al., Differential expression patterns of glycosphingolipids and C-type lectin receptors on immune cells in absence of functional regulatory T cells. *Immunity Inflammation and Disease*, 2020. 8(4): p. 512-522.
15. Liang, Y.J., et al., Differential expression profiles of glycosphingolipids in human breast cancer stem cells vs. cancer non-stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013. 110(13): p. 4968-4973.
16. Tenny, S., R. Patel, and W. Thorell, Mannitol, in *StatPearls*. 2021. StatPearls Publishing.
17. Inoue, N., et al., The production of recombinant human erythropoietin. *Biotechnol Annu Rev*, 1995. 1: p. 297-313.
18. Zhang, Y., et al., Erythropoietin action in stress response, tissue maintenance and metabolism. *Int J Mol Sci*, 2014. 15(6): p. 10296-10333.
19. Micoli, F., P. Costantino, and R. Adamo, Potential targets for next generation antimicrobial glycoconjugate vaccines. *FEMS Microbiol Rev*, 2018. 42(3): p. 388-423.
20. Schengrund, C.L., Glycoconjugates: roles in neural diseases caused by exogenous pathogens. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2006. 5(4): p. 381-389.
21. Freeze, H.H., et al., Neurology of inherited glycosylation disorders. *Lancet Neurol*, 2012. 11(5): p. 453-466.
22. Cai, Z.X., et al., Shear-thinning hyaluronan-based fluid hydrogels to modulate viscoelastic properties of osteoarthritis synovial fluids. *Biomaterials Science*, 2019. 7(8): p. 3143-3157.
23. Smith, E.A., et al., Surface plasmon resonance imaging studies of protein-carbohydrate interactions. *J Am Chem Soc*, 2003. 125(20): p. 6140-6148.
24. Yousefi, M., et al., Aptasensors as a new sensing technology developed for the detection of MUC1 mucin: A review. *Biosens Bioelectron*, 2019. 130: p. 1-19.
25. Li, Q., et al., The Application of Polysaccharides and Their Derivatives in Pigment, Barrier, and Functional Paper Coatings. *Polymers (Basel)*, 2020. 12(8) p. 1837.
26. de Jesus Raposo, M.F., A.M. de Moraes, and R.M. de Moraes, Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications. *Mar Drugs*, 2015. 13(5): p. 2967-3028.
27. Aggarwal, S., P.N. Singh, and B. Mishra, Studies on solubility and hypoglycemic activity of glioclazide beta-cyclodextrin-hydroxypropylmethylcellulose complexes. *Pharmazie*, 2002. 57(3): p. 191-193.
28. Agu, R.U., et al., Nasal absorption enhancement strategies for therapeutic peptides: an in vitro study using cultured human nasal epithelium. *Int J Pharm*, 2002. 237(1-2): p. 179-191.
29. Tiwari, G., R. Tiwari, and A.K. Rai, Cyclodextrins in delivery systems: Applications. *J Pharm Bioallied Sci*, 2010. 2(2): p. 72-79.

30. Challa, R., et al., Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *AAPS PharmSciTech*, 2005. 6(2): p. E329-57.
31. Issa, M.M., M. Koping-Hoggard, and P. Artursson, Chitosan and the mucosal delivery of biotechnology drugs. *Drug Discov Today Technol*, 2005. 2(1): p. 1-6.
32. Kim, H., et al., Hyaluronate and its derivatives for customized biomedical applications. *Biomaterials*, 2017. 123: p. 155-171.
33. Jeanloz, R.W. and E. Forchielli, Studies on hyaluronic acid and related substances. I. Preparation of hyaluronic acid and derivatives from human umbilical cord. *J Biol Chem*, 1950. 186(2): p. 495-511.
34. Swann, D.A., Studies on hyaluronic acid. I. The preparation and properties of rooster comb hyaluronic acid. *Biochim Biophys Acta*, 1968. 156(1): p. 17-30.
35. Burdick, J.A. and G.D. Prestwich, Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Adv Mater*, 2011. 23(12): p. 41-56.
36. Fung, K.Y.Y., G.D. Fair, and W.L. Lee, Transcellular vesicular transport in epithelial and endothelial cells: Challenges and opportunities. *Traffic*, 2018. 19(1): p. 5-18.
37. Ballut, S., et al., New strategy for targeting of photosensitizers. Synthesis of glycodendrimeric phenylporphyrins, incorporation into a liposome membrane and interaction with a specific lectin. *Chemical Communications*, 2009(2): p. 224-226.
38. Kimura, S., et al., A novel glycan targeting cancer therapy using lectin modified liposome. *Cancer Research*, 2019. 79(13) p. 2152.
39. Kilcoyne, M. and L. Joshi, Carbohydrates in therapeutics. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2007. 5(3): p. 186-197.
40. Laubli, H. and L. Borsig, Selectins promote tumor metastasis. *Semin Cancer Biol*, 2010. 20(3): p. 169-177.
41. Park, I.Y., et al., Cylexin: a P-selectin inhibitor prolongs heart allograft survival in hypersensitized rat recipients. *Transplant Proc*, 1998. 30(7): p. 2927-8.
42. Kerr, K.M., et al., The use of cylexin (CY-1503) in prevention of reperfusion lung injury in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. 162(1): p. 14-20.
43. Simard, R.D., et al., Synthesis of Sialyl Lewis(x) Glycomimetics Bearing a Bicyclic 3-O,4-C-Fused Galactopyranoside Scaffold. *Journal of Organic Chemistry*, 2019. 84(11): p. 7372-7387.
44. Joziase, D.H. and R. Oriol, Xenotransplantation: the importance of the Gal α 1,3Gal epitope in hyperacute vascular rejection. *Biochim Biophys Acta*, 1999. 1455(2-3): p. 403-418.
45. Kosik, I., et al., Correction: Influenza A virus hemagglutinin glycosylation compensates for antibody escape fitness costs. *PLoS Pathog*, 2018. 14(6): p. e1007141.
46. Liu, C.C., X.J. Zheng, and X.S. Ye, Broadly Neutralizing Antibody-Guided Carbohydrate-Based HIV Vaccine Design: Challenges and Opportunities. *Chemmedchem*, 2016. 11(4): p. 357-362.
47. Behrens, A.J., et al., Integrity of Glycosylation Processing of a Glycan-Depleted Trimeric HIV-1 Immunogen Targeting Key B-Cell Lineages. *J Proteome Res*, 2018. 17(3): p. 987-999.
48. Ingale, J., et al., Hyperglycosylated stable core immunogens designed to present the CD4 binding site are preferentially recognized by broadly neutralizing antibodies. *J Virol*, 2014. 88(24): p. 14002-14016.
49. Hyakumura, M., et al., Modification of Asparagine-Linked Glycan Density for the Design of Hepatitis B Virus Virus-Like Particles with Enhanced Immunogenicity. *J Virol*, 2015. 89(22): p. 11312-11322.
50. McCoy, L.E. and D.R. Burton, Identification and specificity of broadly neutralizing antibodies against HIV. *Immunol Rev*, 2017. 275(1): p. 11-20.
51. Astronomo, R.D., et al., A glycoconjugate antigen based on the recognition motif of a broadly neutralizing human immunodeficiency virus antibody, 2G12, is immunogenic but elicits

- antibodies unable to bind to the self glycans of gp120. *Journal of Virology*, 2008. 82(13): p. 6359-6368.
52. Wang, Z.Y., et al., Recent advances in synthetic carbohydrate-based human immunodeficiency virus vaccines. *Virologica Sinica*, 2016. 31(2): p. 110-117.
 53. Excler, J.L., M.L. Robb, and J.H. Kim, Prospects for a Globally Effective HIV-1 Vaccine. *Am J Prev Med*, 2015. 49(6 Suppl 4): p. S307-318.
 54. Rubens, M., et al., HIV Vaccine: Recent Advances, Current Roadblocks, and Future Directions. *J Immunol Res*, 2015. 2015: p. 560347.
 55. Mettu, R., C.Y. Chen, and C.Y. Wu, Synthetic carbohydrate-based vaccines: challenges and opportunities. *J Biomed Sci*, 2020. 27(1): p. 9.
 56. Lyu, Y., et al., Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection and Use of Illicit Substances Promote Secretion of Semen Exosomes that Enhance Monocyte Adhesion and Induce Actin Reorganization and Chemotactic Migration. *Cells*, 2019. 8(9): p. 1027.
 57. Chang, J., et al., Novel imino sugar derivatives demonstrate potent antiviral activity against flaviviruses. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. 53(4): p. 1501-1508.
 58. Brown, G.D., et al., Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. *J Exp Med*, 2003. 197(9): p. 1119-1124.
 59. Pollard, A.J., K.P. Perrett, and P.C. Beverley, Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*, 2009. 9(3): p. 213-220.
 60. Kumpulainen, E.J., R.J. Kesikuru, and R.T. Johansson, Serum tumor marker CA 15.3 and stage are the two most powerful predictors of survival in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2002. 76(2): p. 95-102.
 61. Locker, G.Y., et al., ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(33): p. 5313-5327.
 62. Sato, Y., et al., Early Recognition of Hepatocellular-Carcinoma Based on Altered Profiles of Alpha-Fetoprotein. *New England Journal of Medicine*, 1993. 328(25): p. 1802-1806.
 63. Adamczyk, B., T. Tharmalingam, and P.M. Rudd, Glycans as cancer biomarkers. *Biochim Biophys Acta*, 2012. 1820(9): p. 1347-1353.
 64. Campos, D., et al., Probing the O-glycoproteome of gastric cancer cell lines for biomarker discovery. *Mol Cell Proteomics*, 2015. 14(6): p. 1616-1629.
 65. Saldoval, R., et al., Core fucosylation and alpha2-3 sialylation in serum N-glycome is significantly increased in prostate cancer comparing to benign prostate hyperplasia. *Glycobiology*, 2011. 21(2): p. 195-205.
 66. Nilsson, M. and T. Norberg, Solid-phase synthesis of an analog of *Haemophilus influenzae* type B capsular polysaccharide. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 1998. 17(2): p. 305-316.
 67. Bitton, R.J., et al., Cancer vaccines: An update with special focus on ganglioside antigens (review). *Oncology Reports*, 2002. 9(2): p. 267-276.
 68. Cunto-Amesty, G., et al., Strategies in cancer vaccines development. *International Journal for Parasitology*, 2003. 33(5-6): p. 597-613.
 69. Vichier-Guerre, S., et al., Induction of carbohydrate specific antibodies in HLA-DR transgenic mice by a synthetic glycopeptide: a potential anti cancer vaccine for human use. *Journal of Peptide Research*, 2003. 62(3): p. 117-124.
 70. Sapra, P. and T.M. Allen, Ligand-targeted liposomal anticancer drugs. *Progress in Lipid Research*, 2003. 42(5): p. 439-462.
 71. Osborn, H.M.I., et al., Carbohydrate-based therapeutics. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2004. 56(6): p. 691-702.
 72. Zhou, P., et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin (vol 579, pg 270, 2020). *Nature*, 2020. 588(7836): p. E6-E6.
 73. Zhu, N., et al., A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 2020. 382(8): p. 727-733.

74. Hao, C., Yu G., He Y., Xu C., Zhang G., Marine glycan-based antiviral agents in clinical or preclinical trials. *Reviews in Medical Virology*, 2019. 29(3): e2043.
75. Liu, C., et al., Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *Acs Central Science*, 2020. 6(3): p. 315-331.
76. Anthony, S. J., et al., Further Evidence for Bats as the Evolutionary Source of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *Mbio*, 2017. 8(2): e00373-00417.
77. Freeman, B., et al., Validation of a SARS-CoV-2 spike protein ELISA for use in contact investigations and serosurveillance. *bioRxiv*, 2020.
78. Dinh, H., et al., Glycan based detection and drug susceptibility of influenza virus. *Anal Chem*, 2014. 86(16): p. 8238-44.
79. Petrovsky, N. and P.D. Cooper, Carbohydrate-based immune adjuvants. *Expert Rev Vaccines*, 2011. 10(4): p. 523-37.
80. Morokutti-Kurz, M., C. Graf, and E. Prieschl-Grassauer, Amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol, hexylresorcinol, or carrageenan lozenges as active treatments for sore throat. *Int J Gen Med*, 2017. 10: p. 53-60.
81. Marin, M.J., et al., Glyconanoparticles for the plasmonic detection and discrimination between human and avian influenza virus. *Org Biomol Chem*, 2013. 11(41): p. 7101-7.
82. Lokhande, K.B., et al., Sensing the interactions between carbohydrate-binding agents and N-linked glycans of SARS-CoV-2 spike glycoprotein using molecular docking and simulation studies. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 2020.
83. Keyaerts, E., et al., Plant lectins are potent inhibitors of coronaviruses by interfering with two targets in the viral replication cycle. *Antiviral Research*, 2007. 75(3): p. 179-187.
84. Mitchell, C.A., K. Ramessar, and B.R. O'Keefe, Antiviral lectins: Selective inhibitors of viral entry. *Antiviral Research*, 2017. 142: p. 37-54.
85. van der Meer, F.J.U.M., et al., The carbohydrate-binding plant lectins and the non-peptidic antibiotic pradimicin A target the glycans of the coronavirus envelope glycoproteins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007. 60(4): p. 741-749.
86. Gupta, R.K., et al., Carbohydrate-Binding Agents: Potential of Repurposing for COVID-19 Therapy. *Curr Protein Pept Sci*, 2020. 21(11): p. 1085-1096.