

# MYEOV参与肿瘤生物学过程及促癌机制的研究进展

宋禄红<sup>1,2</sup>, 王 晔<sup>3</sup>, 张春玲<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>康复大学附属青岛市中心医院呼吸与危重症医学科, 山东 青岛

<sup>3</sup>康复大学附属青岛市中心医院检验科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年8月29日; 录用日期: 2024年9月23日; 发布日期: 2024年10月8日

## 摘 要

骨髓瘤过表达基因(Myeloma overexpressed gene, MYEOV)近年来在肿瘤研究中受到广泛关注。MYEOV在多种恶性肿瘤中高表达, 能够激活TGF- $\beta$ 、TNF、NF- $\kappa$ B等信号通路, 促进肿瘤细胞的侵袭、增殖及迁移等, 在促癌方面发挥关键作用。MYEOV还参与肿瘤微环境的构建, 与细胞免疫密切相关。尽管该基因与肿瘤发病密切相关, 但MYEOV介导肿瘤发生的分子机制、蛋白表达及免疫相关性仍不明确, 因此我们将MYEOV在不同肿瘤中的生物学过程及促癌机制等方面进行总结, 并探讨了MYEOV与肿瘤微环境和免疫系统的关系, 为肿瘤的治疗提供新的思路。

## 关键词

骨髓瘤过表达基因, 增殖, 转化生长因子- $\beta$ , 甲基化, 免疫微环境

# Research Progress on the Involvement of MYEOV in Tumor Biological Processes and Cancer-Promoting Mechanisms

Luhong Song<sup>1,2</sup>, Ye Wang<sup>3</sup>, Chunling Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Medical Science Center of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qingdao Central Hospital Affiliated to University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Shandong

<sup>3</sup>Department of Clinical Laboratory, Qingdao Central Hospital Affiliated to University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Shandong

Received: Aug. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Sep. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Oct. 8<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 宋禄红, 王晔, 张春玲. MYEOV参与肿瘤生物学过程及促癌机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 175-180. DOI: 10.12677/acm.2024.14102636

## Abstract

Myeloma overexpressed gene (MYEOV) has attracted widespread attention in recent tumor research. MYEOV is highly expressed in multiple malignancies and can activate signaling pathways such as TGF- $\beta$ , TNF and NF- $\kappa$ B, promoting the invasion, proliferation, and migration of tumor cells, playing a key role in carcinogenesis. MYEOV is also involved in the construction of the tumor microenvironment and is closely related to cellular immunity. Although the gene is closely related to tumorigenesis, the molecular mechanism, protein expression, and immune correlation mediated by MYEOV in tumorigenesis are still unclear. Therefore, we summarize the biological processes and carcinogenic mechanisms of MYEOV in different tumors, and discuss the relationship between MYEOV and the tumor microenvironment and the immune system, providing new ideas for tumor treatment.

## Keywords

MYEOV, Proliferation, TGF- $\beta$ , Methylation, Immune Microenvironment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

到目前为止，癌症依然是世界范围内的重大公共卫生问题，也是造成全球疾病负担的首要因素。放眼全球，具体分析了 185 个国家中 36 种癌症类型后，世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)总结得到“2022 年三大癌症类型”分别为肺癌、乳腺癌和结直肠癌。有趣的是，三者中 MYEOV 均有涉及，但其促癌研究尚不明确。MYEOV 是灵长类动物的后天基因，最初是通过成瘤实验在胃癌中发现的，定位于 11 号染色体 11q13 区域，这是各种癌症和 B 细胞肿瘤中染色体重排的常见位点，该基因定位于周期蛋白 D1 (Cyclin D1, CCND1)的着丝粒区 360 kb 上，与 CCND1 共扩增[1]。CCND1 是重要的致癌性基因，是参与细胞周期过程中的中心调节因子，也是肿瘤治疗中的常见靶点[2]。MYEOV 在乳腺癌、口腔癌、食管癌、肺癌、结直肠癌等多种癌细胞中均高表达[3]。MYEOV 与多种肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移及临床预后密切相关，但目前对 MYEOV 调控多种肿瘤的分子机制、蛋白表达及免疫调控机制尚不清楚，本文拟通过对 MYEOV 相关研究进行总结，为癌症的防治和治疗提供新的理论依据。

## 2. MYEOV 与不同肿瘤

### 2.1. MYEOV 与胰腺癌

在众多肿瘤中，MYEOV 在胰腺癌中的研究相对较多，其作为一种致癌基因，参与胰腺癌的发生发展[1]。在胰腺癌细胞中，通过 siRNA 敲除 MYEOV 可明显抑制肿瘤增殖及迁移，并诱导细胞凋亡。MYEOV 敲低后下调多条信号通路，包括肿瘤坏死因子(TNF)、NF- $\kappa$ B、STAT3 等，其中抑制了 TNF 信号通路中趋化因子配体 1 (CXCL1)、中性粒细胞趋化因子(CXCL2)和趋化因子配体 3 (CXCL3)的表达[2] [4] [5]。Hongjin Wu 等人将 MYEOV 敲低后进行转录组分析发现，siRNA 敲低 MYEOV 抑制了细胞周期相关基因的表达，并显著影响了 PDAC 细胞的免疫反应，MYEOV 与致癌转录因子 SOX9 (SRY—Box Transcription

Factor 9)相互作用,增加了 SOX9 的转录活性,从而促进肿瘤的发生发展[4]。MYEOV 的表达受 DNA 甲基化的严格调控,然而在胰腺癌细胞中却出现了去甲基化的现象,导致该基因在肿瘤中过度表达。Zihan Zhang 等人,进行联合生存分析证明 MYEOV 的低甲基化和高表达表明存活率低。对其甲基化位点进行分析发现:MYEOV 的基因表达与不同位点的甲基化程度呈负相关[6]。值得注意的是,MYEOV 的敲低会导致 c-Myc 和 mTORC1 通路以及包含其靶基因的叶酸代谢下调[7],从而抑制肿瘤生长。MYEOV 作为胰腺癌的促癌基因且与氨基酸合成相关,抑制该基因的表达,可能成为胰腺癌治疗的新策略。

## 2.2. MYEOV 与食管癌、胃癌、结直肠癌

在 T1bN0M0 期食管鳞癌(ESCC)患者中,MYEOV 基因的改变可能与不良预后有关[8]。Keisuke Sugahara 等人发现,MYEOV 的拷贝数扩增与颈部的淋巴结转移(LNM)显著相关( $P=0.0035$ )。J. Leyden 等发现,在体外下调 MYEOV 基因可以抑制肿瘤细胞的增殖与侵袭。此外,有研究证明,炎症是促进胃癌发生发展的关键因素,实验中白细胞介素-1b(IL-1b)、TNF- $\alpha$  和地塞米松处理癌症细胞,但遗憾的是,在胃癌细胞中,MYEOV 与炎症介质并无关联[9]。

MYEOV 被认为是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的独立危险因素[10]。为了确定 MYEOV 在结直肠癌细胞迁移中的作用,Garrett Lawlor 等人,将结直肠癌细胞的 T84 细胞使用 siRNA 进行了靶向敲除。结果发现 MYEOV 敲除导致 T84 结直肠癌癌细胞迁移减少。同时为研究 MYEOV 的上游效应物,将 CRC 中一种公认的介体——前列腺素 E2 联合研究发现:MYEOV 刺激 CRC 细胞迁移,其表达可能依赖于 PGE2 [11]。这一发现为 MYEOV 促癌机制的研究提供了新的思路。

## 2.3. MYEOV 与肺癌

在 2017 年首次证明 MYEOV 在肺癌细胞中高表达,是肺癌预后相关的基因[12],但其在肺癌发生发展中的作用尚不清楚。目前有 Lishan Fang [13]、Masafumi Horie [12]等人的团队证明,MYEOV 在非小细胞肺癌中高表达,促进其增殖、迁移及侵袭,其机制可能是:通过激活 TGF- $\beta$  通路促进肿瘤转移。MYEOV 高表达与 NSCLC 的总体生存率较差密切相关,可作为判断 NSCLC 预后的生物标志物。

Masafumi Horie 等人研究证明,MYEOV 过表达与 KRAS 突变相关的致癌机制之间可能存在联系。Liexi Xu 等人将 MYEOV 纳入 DNA 甲基化特征预后模型,结合细胞实验验证在 LUAD 细胞中 MYEOV 表现出低甲基化和高 mRNA 表达,异常 DNA 甲基化不仅可以用作肿瘤治疗的靶点,还可以用作诊断和预后的生物标志物[14]。

其中,一个有趣的现象是,Lishan Fang 团队研究发现,在多株 NSCLC 中进行 WB 实验,均无 MYEOV 蛋白的表达,提示 MYEOV 可能作为一种扩增的竞争性内源性 RNA,通过激活 TGF- $\beta$  通路促进转移。之前有文章报道:用去甲基化药物 5-氮杂-2-脱氧胞苷处理食管鳞状细胞癌(ESC)后,MYEOV 的表达在部分细胞系中恢复,这表明 MYEOV 细胞系中通过 DNA 甲基化机制转录沉默[15]。这种现象在考虑去甲基化剂用于治疗 NSCLC 时具有提示意义,去甲基化治疗可能激活致癌基因。

## 2.4. MYEOV 与乳腺癌、多发性骨髓瘤及头颈部肿瘤

MYEOV 基因在乳腺肿瘤中高表达[16]。Jerome Moreaux 等研究发信息,171 例初诊的多发性骨髓瘤(MM)患者中 MYEOV 显著高表达。MYEOV 在 MM 患者中的高表达与预后不良有关[17]。此外 MYEOV 在头颈部肿瘤中高表达的基因,且其突变频率越高,患者的预后越差。在口腔原位肿瘤模型中发现,MYEOV 在头颈部肿瘤中发挥癌基因作用,其通过促进肿瘤细胞集落的形成、侵袭和迁移,以及促进肿瘤生长和转移[18]。

## 2.5. MYEOV 与神经母细胞瘤

神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)是儿童中最常见的来源于神经嵴的颅外实体瘤。已有研究表明, MYEOV 是调控神经母细胞瘤发生发展的重要分子, 其靶基因位于 11q13 区域[19]。Jinfeng Wang 等人发现, miR-490-5p 通过靶向抑制 MYEOV 在 NB 中发挥抑癌作用[20], 这可能为 NB 的治疗提供新的途径。

## 3. MYEOV 与免疫细胞的联系

免疫微环境与癌症的发生和发展密切相关。目前免疫治疗已成为多种肿瘤非手术治疗的要点。免疫治疗的疗效多取决于免疫细胞, 其中在 LUSC 中, MYEOV 的表达与 CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞, 树突状细胞和中性粒细胞呈正相关。其中中性粒细胞通过颗粒成分的脱颗粒、ROS 的产生和精氨酸酶的释放以及 PD-L1 的表达来抑制抗肿瘤 CD8<sup>+</sup>T 细胞反应[21][22]。此外, MYEOV 也在葡萄膜黑色素瘤(UM)中与中性粒细胞有相互作用, CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润呈正相关[23], 这可能为肿瘤患者提供个性化的治疗及预后预测。

Ziang Li 等人分析发现, MYEOV 高表达在 T 淋巴细胞亚群降低的前列腺肿瘤中预后较差。MYEOV 与免疫调节剂的相关性分析表明, MYEOV 可能在胰腺癌症免疫治疗中具有潜在价值[24]。

这些发现表明, 抑制这些癌基因可能减少癌症细胞的转移, 并抑制癌症细胞的免疫抑制能力[4]。因此, 这种机制可能是通过触发趋化因子在肿瘤细胞中的激活表达, 并促进中性粒细胞的募集和浸润, 从而在肿瘤细胞与免疫细胞之间产生一种复杂而关键的相互作用。这一现象表明, 它有潜力在未来的肿瘤治疗中发挥重要作用, 成为潜在的药物治疗靶标, 为癌症患者带来新的希望。

Pingfei Tang 等人在胰腺癌研究中发现七个与酸中毒相关的基因(ARNTL2、DKK1、CEP55、CTSV、MYEOV、DSG2 和 GBP2)。并在 GSE62452 中进一步验证发现, 酸中毒相关高危组患者的生存率低。且低风险组显示出更高丰度的 CD8<sup>+</sup>T 细胞和活化的自然杀伤细胞, 并且与高风险组相比, 预测其具有更高比例的免疫治疗应答者[25]。

针对目前免疫治疗存在的毒副作用, 因此在使用免疫检查点抑制剂前多进行 TMB、PD-1、PD-L1 的检测, 在胰腺癌中, MYEOV 与其他 5 个基因来计算代谢评分, 先前的研究表明, 基因通路富集分析(GSEA)结果表明, MYEOV 的高表达促进 PDAC 中肿瘤细胞的糖酵解, 并在细胞实验中得到验证[26]。糖酵解与某些癌症中的肿瘤突变负荷(TMB)具有显著相关性[27]。同时, 建立了高 TMB 与检查点阻断免疫治疗之间的潜在关系, TMB 可以作为免疫治疗中敏感的生物标志物来预测治疗反应[28]。现有研究阐述 TMB 可显著影响 PC 的预后, 并与肿瘤微环境中免疫细胞有关[29]。然后, 该作者发现 PC 患者的代谢评分与 TMB 呈正相关, 并且低 TMB 和低代谢评分相结合的患者预后最好。因此, 这些发现可能表明高代谢评分组和低代谢评分组之间免疫治疗反应的潜在差异。在胰腺癌中, MYEOV 参与免疫评分的计算, 且免疫评分与 TMB 呈正相关, 由此推断, MYEOV 与 TMB 是否具有相关性, 值得进一步研究。如果 MYEOV 在胰腺癌中被用来预测 TMB, 那么针对 MYEOV 高表达的患者我们是否可以 ICI 的预测用药, 值得我们通过对 MYEOV 目前研究的现况进行总结来指导对其进一步的探索。

## 4. MYEOV 蛋白表达的沉默效应

MYEOV 在胰腺癌、食管鳞癌等多种肿瘤中均可表达其蛋白。有趣的是, 在肺癌细胞中, A549、Calu-3、H1975、H1299 等多株肺癌细胞均无 MYEOV 蛋白的表达[26], 这可能是由于 MYEOV 蛋白表达受到表观遗传学机制的抑制, 在食管鳞状细胞癌 KYSE-510、790、1170 细胞以及部分 MMC 中使用去甲基化药物 5-氮杂-2-脱氧胞苷处理后, MYEOV 表达显著恢复[17][30]。综上所述 MYEOV 蛋白表达受多因素调控。针对 MYEOV 在多种肿瘤中高表达, 但其蛋白表达与 DNA 扩增却不呈正比这种现象, 目前并无

确切的机制可以解释，但大致可以总结为：一、可能是通过激活调控 MYEOV 转录的反式作用因子的表达间接诱导；二、可能是通过组蛋白去乙酰化来调节 MYEOV 基因的转录而不依赖于其基因组拷贝数(但目前已有实验进行了否认)；三、也有研究认为它作为一种扩增的竞争性内源性 RNA，因此无蛋白的表达；四、MYEOV 基因的翻译可能受到 IRES 序列的调节，且肺癌研究中发现 MYEOV 蛋白的翻译受到 5-UTR 中 uAUGs 的严格调控，uAUGs 的存在减弱了 MYEOV 的翻译[30]。因此 MYEOV 沉默表达机制及其生物学功能的调控值得进一步关注。

## 5. 总结与展望

MYEOV 作为一种促癌基因，为预测肿瘤患者的 OS 提供了临床价值，其不仅促进肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭，参与多种肿瘤细胞的代谢等，还与多种恶性肿瘤的免疫细胞相关，例如通过招募中性粒细胞以及诱导介导免疫细胞的趋化因子，从而抑制 CD8<sup>+</sup>T 抗肿瘤反应。因此，虽然其表观遗传学效应已经得到证实，但 MYEOV 的蛋白表达调节机制、MYEOV 的促癌机制，及其与免疫治疗方面的联系值得进一步研究与探讨。相信随着研究的进一步深入，MYEOV 结合免疫治疗可能会为肿瘤治疗带来新的希望。

## 基金项目

国家自然科学基金项目计划(82072927)。

## 参考文献

- [1] Feng, Z., Chen, P., Li, K., Lou, J., Wu, Y., Li, T., *et al.* (2021) A Novel Ferroptosis-Related Gene Signature Predicts Recurrence in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 650264. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.650264>
- [2] Xiong, D., Zhang, L. and Sun, Z. (2023) Targeting the Epigenome to Reinvigorate T Cells for Cancer Immunotherapy. *Military Medical Research*, **10**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00496-2>
- [3] Specht, K., Haralambieva, E., Bink, K., Kremer, M., Mandl-Weber, S., Koch, I., *et al.* (2004) Different Mechanisms of Cyclin D1 Overexpression in Multiple Myeloma Revealed by Fluorescence *in Situ* Hybridization and Quantitative Analysis of mRNA Levels. *Blood*, **104**, 1120-1126. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-11-3837>
- [4] Wu, H., Tian, W., Tai, X., Li, X., Li, Z., Shui, J., *et al.* (2021) Identification and Functional Analysis of Novel Oncogene DDX60L in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *BMC Genomics*, **22**, Article No. 833. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-08137-5>
- [5] 曹丽君, 张行行, 张月, 等. 下调 MYEOV 抑制胰腺癌细胞 PaTu8988 增殖、迁移、侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(10): 1794-1799.
- [6] Liang, E., Lu, Y., Shi, Y., Zhou, Q. and Zhi, F. (2020) MYEOV Increases HES1 Expression and Promotes Pancreatic Cancer Progression by Enhancing SOX9 Transactivity. *Oncogene*, **39**, 6437-6450. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01443-4>
- [7] Tange, S., Hirano, T., Idogawa, M., Hirata, E., Imoto, I. and Tokino, T. (2023) MYEOV Overexpression Induced by Demethylation of Its Promoter Contributes to Pancreatic Cancer Progression via Activation of the Folate Cycle/c-Myc/mTORC1 Pathway. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10433-6>
- [8] Oshima, K., Kato, K., Ito, Y., Daiko, H., Nozaki, I., Nakagawa, S., *et al.* (2022) Prognostic Biomarker Study in Patients with Clinical Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Jcog0502-a1. *Cancer Science*, **113**, 1018-1027. <https://doi.org/10.1111/cas.15251>
- [9] Leyden, J., Murray, D., Moss, A., Arumuguma, M., Doyle, E., McEntee, G., *et al.* (2006) Net1 and MYEOV: Computationally Identified Mediators of Gastric Cancer. *British Journal of Cancer*, **94**, 1204-1212. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603054>
- [10] Zhang, Z., Huang, L., Li, J. and Wang, P. (2022) Bioinformatics Analysis Reveals Immune Prognostic Markers for Overall Survival of Colorectal Cancer Patients: A Novel Machine Learning Survival Predictive System. *BMC Bioinformatics*, **23**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1186/s12859-022-04657-3>
- [11] Lawlor, G., Doran, P.P., MacMathuna, P. and Murray, D.W. (2010) MYEOV (Myeloma Overexpressed Gene) Drives Colon Cancer Cell Migration and Is Regulated by PGE2: Clinical Cancer Research. *Journal of Experimental & Clinical*

- Cancer Research*, **29**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-29-81>
- [12] Horie, M., Kaczkowski, B., Ohshima, M., Matsuzaki, H., Noguchi, S., Mikami, Y., *et al.* (2017) Integrative CAGE and DNA Methylation Profiling Identify Epigenetically Regulated Genes in NSCLC. *Molecular Cancer Research*, **15**, 1354-1365. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-17-0191>
- [13] Fang, L., Wu, S., Zhu, X., Cai, J., Wu, J., He, Z., *et al.* (2018) MYEOV Functions as an Amplified Competing Endogenous RNA in Promoting Metastasis by Activating TGF- $\beta$  Pathway in NSCLC. *Oncogene*, **38**, 896-912. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0484-9>
- [14] Xu, L., Huang, Z., Zeng, Z., Li, J., Xie, H. and Xie, C. (2022) An Integrative Analysis of DNA Methylation and Gene Expression to Predict Lung Adenocarcinoma Prognosis. *Frontiers in Genetics*, **13**, Article ID: 970507. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.970507>
- [15] Janssen, J.W.G., Imoto, I., Inoue, J., Shimada, Y., Ueda, M., Imamura, M., *et al.* (2002) MYEOV, a Gene at 11q13, Is Coamplified with CCND1, but Epigenetically Inactivated in a Subset of Esophageal Squamous Cell Carcinomas. *Journal of Human Genetics*, **47**, 460-464. <https://doi.org/10.1007/s100380200065>
- [16] Janssen, J.W.G., Cuny, M., Orsetti, B., Rodriguez, C., Vallés, H., Bartram, C.R., *et al.* (2002) MYEOV: A Candidate Gene for DNA Amplification Events Occurring Centromeric to *ccnd1* in Breast Cancer. *International Journal of Cancer*, **102**, 608-614. <https://doi.org/10.1002/ijc.10765>
- [17] Moreaux, J., Hose, D., Bonnefond, A., Reme, T., Robert, N., Goldschmidt, H., *et al.* (2010) MYEOV Is a Prognostic Factor in Multiple Myeloma. *Experimental Hematology*, **38**, 1189-1198.e3. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2010.09.002>
- [18] Ou, D., Wu, Y., Zhang, J., Liu, J., Liu, Z., Shao, M., *et al.* (2023) MYEOV with High Frequencies of Mutations in Head and Neck Cancers Facilitates Cancer Cell Malignant Behaviors. *Biochemical Genetics*, **62**, 1657-1674. <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10484-9>
- [19] Takita, J., Chen, Y., Okubo, J., Sanada, M., Adachi, M., Ohki, K., *et al.* (2011) Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in Neuroblastoma. *Cancer Science*, **102**, 1645-1650. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01995.x>
- [20] Wang, J., Zhang, X., Yao, H., Le, Y., Zhou, W., Li, J., *et al.* (2020) Mir-490-5p Functions as Tumor Suppressor in Childhood Neuroblastoma by Targeting MYEOV. *Human Cell*, **33**, 261-271. <https://doi.org/10.1007/s13577-019-00302-z>
- [21] Shafqat, A., Khan, J.A., Alkachem, A.Y., Sabur, H., Alkattan, K., Yaqinuddin, A., *et al.* (2023) How Neutrophils Shape the Immune Response: Reassessing Their Multifaceted Role in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 17583. <https://doi.org/10.3390/ijms242417583>
- [22] Zhang, R. and Ma, A. (2021) High Expression of MYEOV Reflects Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Gene*, **770**, Article ID: 145337. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145337>
- [23] Luo, H. and Ma, C. (2020) Identification of Prognostic Genes in Uveal Melanoma Microenvironment. *PLOS ONE*, **15**, e0242263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242263>
- [24] Li, Z., Hu, C., Yang, Z., Yang, M., Fang, J. and Zhou, X. (2021) Bioinformatic Analysis of Prognostic and Immune-Related Genes in Pancreatic Cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2021**, Article ID: 5549298. <https://doi.org/10.1155/2021/5549298>
- [25] Tang, P., Qu, W., Wu, D., Chen, S., Liu, M., Chen, W., *et al.* (2021) Identifying and Validating an Acidosis-Related Signature Associated with Prognosis and Tumor Immune Infiltration Characteristics in Pancreatic Carcinoma. *Journal of Immunology Research*, **2021**, Article ID: 3821055. <https://doi.org/10.1155/2021/3821055>
- [26] Tang, R., Ji, J., Ding, J., Huang, J., Gong, B., Zhang, X., *et al.* (2020) Overexpression of MYEOV Predicting Poor Prognosis in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cell Cycle*, **19**, 1602-1610. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1757243>
- [27] Jiang, Z., Liu, Z., Li, M., Chen, C. and Wang, X. (2019) Increased Glycolysis Correlates with Elevated Immune Activity in Tumor Immune Microenvironment. *EBioMedicine*, **42**, 431-442. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.068>
- [28] van den Bulk, J., Verdegaal, E.M. and de Miranda, N.F. (2018) Cancer Immunotherapy: Broadening the Scope of Targetable Tumours. *Open Biology*, **8**, Article ID:180037. <https://doi.org/10.1098/rsob.180037>
- [29] Tang, R., Liu, X., Wang, W., Hua, J., Xu, J., Liang, C., *et al.* (2021) Role of Tumor Mutation Burden-Related Signatures in the Prognosis and Immune Microenvironment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01900-4>
- [30] Malumbres, M. and Barbacid, M. (2009) Cell Cycle, Cdks and Cancer: A Changing Paradigm. *Nature Reviews Cancer*, **9**, 153-166. <https://doi.org/10.1038/nrc2602>