

MUC20与肿瘤关联性研究

严 励¹, 许文浩¹, 和新瑜¹, 陈若冰², 刘为青¹

¹昆明医科大学附属第一医院肿瘤内科, 云南 昆明

²昆明医科大学附属第一医院肿瘤外科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年10月29日; 录用日期: 2024年11月23日; 发布日期: 2024年12月3日

摘 要

MUC20是由上皮组织分泌的高分子量糖蛋白, 是粘蛋白的一种。作为新近被发现的粘蛋白, MUC20在结肠、食管、胆囊、肾脏、膀胱等正常组织中均有表达, 而相关研究表明其参与组织器官的保护、信号传递等活动。另外, 随着对该粘蛋白的研究逐渐增加, 目前已证实其在多种病变的器官、组织中存在, 且与相应器官肿瘤的发生发展密切相关, 如胰腺癌、结直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、卵巢癌、膀胱癌等。本文将介绍MUC20的蛋白结构、功能位点、组织表达情况, 此外还将分系统综述MUC20粘蛋白及与MUC20密切相关的粘蛋白和各系统器官恶性肿瘤之间的关联, 并提出一定的见解, 为以后的相关研究提供相关思路。

关键词

粘蛋白, MUC20, 肿瘤学, 肿瘤细胞

Study on MUC20 and Tumor Association

Li Yan¹, Wenhao Xu¹, Xinyu He¹, Ruobing Chen², Weiqing Liu¹

¹Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Oct. 29th, 2024; accepted: Nov. 23rd, 2024; published: Dec. 3rd, 2024

Abstract

MUC20 is a high-molecular-weight glycoprotein secreted by epithelial tissues and is a type of mucin.

文章引用: 严励, 许文浩, 和新瑜, 陈若冰, 刘为青. MUC20 与肿瘤关联性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 33-46.
DOI: 10.12677/acm.2024.14123045

As a newly discovered mucin, MUC20 is expressed in normal tissues such as the colon, esophagus, gallbladder, kidney, and bladder, and related studies have shown that it is involved in the protection of tissues and organs, signaling and other activities. In addition, with the gradual increase of research on mucin, it has been found that mucin exists in a variety of diseased organs and tissues, and is closely related to the occurrence and development of tumors in corresponding organs, such as pancreatic cancer, colorectal cancer, gastric cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, bladder cancer, etc. In this article, we will introduce the protein structure, functional sites, and tissue expression of MUC20, and systematically review the association between MUC20 and mucins closely related to MUC20 and malignant tumors of various systems and organs, and put forward some insights to provide relevant ideas for future related research.

Keywords

Mucins, MUC20, Oncology, Tumor Cell

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

粘蛋白是一种高分子量上皮糖蛋白，具有高含量的簇状寡糖，这些寡糖通过糖苷键与富含苏氨酸、丝氨酸和脯氨酸的串联重复肽连接[1]，这也导致粘蛋白具有多分散特性[2]。而串联重复结构域是所有粘蛋白共有的结构特征，串联重复的具体序列和数量在不同的粘蛋白之间以及来自不同物种的直系同源粘蛋白之间是高度可变的，这些结构域的丝氨酸和苏氨酸残基高度 O-糖基化，为细胞提供了在其上构建寡糖结构的支架[3]。粘蛋白单体代表由粘蛋白 mRNA 编码并由粘液细胞合成的整个分泌肽。完整的粘蛋白为细长的棒状分子，其中心核心是一种线性多肽(100~250 kDa)，称为 apomucin [4]。

粘蛋白构成了覆盖上皮器官腔表面的粘液的很大一部分，其充当细胞外环境与质膜和细胞内部之间的选择性物理屏障，能够保护和润滑人体内的导管和管腔[3]。粘蛋白聚合物还能结合大量的水，参与粘膜表面的水合[2] [5]。除此之外，粘蛋白还有多种功能，其可以作为细菌或病毒的受体，参与细胞或细胞-基质相互作用以及信号转导，并介导多种过程，例如伤口愈合、免疫反应的调节和转移过程[3] [6]。也有人发现某些粘蛋白还可与细胞的增殖分化有关[7]。

人类粘蛋白家族由 24 个成员(MUC1 至 MUC24)组成[8] (如表 1)，可分为跨膜粘蛋白和分泌粘蛋白。分泌型粘蛋白具有高分子量、高比例糖苷以及形成凝胶的能力等，而跨膜粘蛋白则不形成凝胶[2]。跨膜粘蛋白包括 MUC1、MUC3A/B、MUC4、MUC11-13、MUC15-17、MUC20、MUC21 和 MUC22 等，分泌的粘蛋白包括形成凝胶的 MUC2、MUC5AC/B、MUC6 和 MUC19，以及不形成凝胶的 MUC7 [6]-[9] (表 1)。粘蛋白不仅在正常组织中表达，还在多种肿瘤组织中存在异常表达情况，如结直肠癌、肺癌、胃癌等[3] [8] [10]。其中，作为较晚被发现的粘蛋白，MUC20 mRNA 在肾脏中表达最高，在胎盘、结肠、肺、前列腺和肝脏中表达中等[11]，有报道称其在胰腺癌、结直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、卵巢癌、膀胱癌等肿瘤中均有异常表达。我们将对近 20 年有关 MUC20 粘蛋白的研究进行总结，对 MUC20 基因与蛋白的基本结构和功能进行阐述，并且将重点关注其在各种肿瘤发生发展中的作用与相关机制，以及对临床诊断、治疗方面可能存在的意义。

Table 1. Members of the mucin family
表 1. 粘蛋白家族成员

基因	基因位置	性质
MUC1	1q22	膜结合型
MUC2	11p15.5	分泌型
MUC3a	7q22.1	膜结合型
MUC3b	7q22	膜结合型
MUC4	3q29	膜结合型
MUC5ac	11p15.5	分泌型
MUC5b	11p15.5	分泌型
MUC6	11p15.5	分泌型
MUC7	4q13.3	分泌型
MUC8	12q24.33	分泌型
MUC9	1p13.2	分泌型
MUC11/12	7q22.1	膜结合型
MUC13	3q21.2	膜结合型
MUC14	4q24	膜结合型
MUC15	11p14.2	膜结合型
MUC16	19p13.2	膜结合型
MUC17	7q22.1	膜结合型
MUC18	11q23.3	膜结合型
MUC19	12q12	分泌型
MUC20	3q29	膜结合型
MUC21	6p21.33	膜结合型
MUC22	6p21.33	膜结合型
MUC24	6q21	膜结合型

2. MUC20 基因与蛋白结构及功能

MUC20 是由 Motonao Nakamura 团队首次鉴定出来并命名[11]。MUC20 基因定位于人类染色体 3q29 上靠近 MUC4 基因的位置，共 12,574 个碱基对，含有 4 个外显子。其编码的蛋白为一种膜蛋白，该蛋白含有由 19 个氨基酸组成的三个串联重复序列，主要是苏氨酸、丝氨酸和脯氨酸残基，可能被广泛 O-糖基化[12]。这些特点与已发现的粘蛋白非常相似，于是该蛋白被命名为 MUC20。此外，人 10 周全胚胎中还存在 MUC20 另一个转录体：AK027314 (hMUC20-L)，此蛋白与此前所分离出的 cDNA 编码的 MUC20 (Hmuc20-s)蛋白的差异就是其 N 末端增加了一个含有 35 个氨基酸的疏水肽。故此人类 MUC20 含有至少两种转录变体，但在小鼠体内仅发现一种。

目前对 MUC20 蛋白的解析不多，已知该蛋白含有 709 个氨基酸，总质量约为 71,982 Da。从 MUC20 的蛋白结构来看，MUC20 蛋白中的 173~400 位点包含有 12 个相同的可变数目串联重复片段(variable number of tandem repeats, VNTR) [11]，450~656 位点是其参与低聚反应的区域，而 657~709 位点是 MUC20

蛋白与 c-MET 蛋白结合的重要区域,该区域内与 c-MET 原癌基因的对接位点关联后可导致 c-MET 信号通路失活,如影响细胞的正常增殖,迁移及细胞周期等进程[13]。此外,Rui Cao 等人还对气道中的 MUC20 进行了研究,发现该蛋白具有 42 个可用的胰酶切割位点,从这些位点可以在 C 末端的蛋白序列中识别大约出三个肽,但只检测到了⁶⁶⁷LSVASPEDLTDPR⁶⁷⁹这一个肽[14]。

MUC20 蛋白的具体功能尚不完全清楚,可能参与不同组织中的许多生物过程,例如物理保护、免疫调节和细胞信号传导等。一些研究表明,它可能与肝细胞生长因子受体(MET)信号通路有关[13]。MET 基因位于染色体 7q21~q31,其编码的 MET 多肽经糖基化后形成糖蛋白,起到跨膜受体酪氨酸激酶的作用[15]。MET 受体可以与 HGF 结合激活 MET,进而激活下游 RAS/ERK/MAPK、PI3K-AKT、Wnt/b-catenin 和 STAT 等信号通路,从而调节细胞的增殖、迁移、分化和存活[15]-[17]。MUC20 的末端可以在没有配体激活的情况下与 MDS 结合,从而阻止下游的 Grb-2 募集到 MET 上,以此减弱 HGF 诱导的细胞增殖和 MMP 表达来减少 HGF 诱导的瞬时 MAPK 激活[13]。所以,MUC20 可能是参与调节 MET 信号通路的一个因子,对 Grb-2/Ras 途径起到抑制作用,通过此方式对细胞进行调节。

3. MUC20 的表达情况

正常组织:有报道研究发现 MUC20 蛋白在胆囊、肾脏、膀胱、结肠、食管等器官中均有较高表达,在胃、小肠、肺、前列腺上也有一定量的表达,而在其他器官组织上表达量则较低[18]。

病变组织:MUC20 的基因组改变也在许多癌症中被发现,比如在肾透明细胞癌、子宫内膜癌、卵巢癌等疾病中均发现了 MUC20 甲基化的改变[19]。也有较多报道称 MUC20 蛋白表达量的变化与人类癌症相关,我们将对此进行阐述。

4. MUC20 与各系统恶性肿瘤的关系

4.1. 消化系统

4.1.1. 胃癌

最近,日本 Takatsugu Ishimoto 等人对 MUC20 在胃癌尤其是胃的印戒细胞癌中的作用进行了报道[20]。他们发现 MUC20 在胃癌组织中的表达显著高于正常组织,而且 K-M 曲线表明 MUC20 mRNA 高表达与较差的预后有关。此外,MUC20 的表达量与组织学类型也显著相关,即印戒细胞癌(SRCC)中表达 MUC20,非印戒细胞癌中则不表达。他们还发现在胞内含有 MUC20 的 SRCC 细胞相较非 SRCC 细胞来说,对顺铂的耐受力明显升高,这也进一步佐证了前面关于治疗预后的观点。而通过对 SECC 细胞程序性死亡的研究发现,将 MUC20 通过干扰 RNA 进行沉默后,细胞的死亡率增加,并证实 MUC20 的沉默可以激活 SRCC 细胞的凋亡和焦亡,但与细胞的铁死亡无关。随后,他们对 MUC20 的变异体 MUC20v2 进行了鉴定和研究,发现在顺铂和紫杉醇存在的前提下,过表达 MUC20v2 的细胞有着更强的活力。他们对此进行了更加深入的研究,发现在有顺铂的情况下,MUC20v2 表达的细胞有着更低的钙载量,且有着很好的维持能力,即能够维持细胞线粒体稳态。而对 MUC20 进行沉默后的钙离子进行测定也证实了这一观点。

此外,MUC4/MUC16/MUC20 联合高表达也能作为胃癌患者预后不良的标志[21]。

4.1.2. 结直肠癌

Xiang Du 等是目前唯一一个专门针对 MUC20 在结直肠癌中的作用进行研究并发表论文的团队[22]。他们首先对 150 个患者的石蜡包埋组织进行了 IHC 分析,发现 MUC20 的表达在 CRC 组织中显著高于 ANCT 组织中,且 MUC20 高表达和患者的死亡、复发和年龄显著相关,但与患者的性别、肿瘤大小、位

置,包括 TNM 分期等均无关。随后,他们选择两株细胞株分别进行 MUC20 过表达和干扰实验,然后进行相关表型验证。一系列的结果均证明 MUC20 过表达可以显著促进结直肠癌细胞在体外的迁移和侵袭能力。此外,还针对 CRC 中重要的相关转移蛋白 MMP-2、MMP-3 和 E-钙粘蛋白进行了表达分析,表明 MUC20 过表达可以影响相关转移蛋白的表达,进而影响 CRC 细胞的侵袭和迁移能力。

Pavel Vodicka 团队的研究也提示 MUC20 与结直肠癌患者较短的 OS 与 EFS 相关,而且携带了 mirRSNP 变异 GG 基因型的结直肠癌患者尤其是结肠癌患者的生存率很差[23]。Mohammad Azhar Aziz 等人的报道却提示 MUC20 在结直肠癌组织中的表达下调,但没有统计学意义($P = 0.207$) [24]。此外,Zhipeng Jiang 等人发现在结直肠癌中 MUC20 的甲基化水平降低,而且甲基化降低的 MUC20 基因与结直肠癌中的表达量呈负相关[25]。最近又有研究团队提出 MUC20 的突变可能与结肠腺癌患者较短的 OS 有关[26]。

4.1.3. 食管癌

Hui Wang 等人是对 MUC20 在食管癌中作用研究最多的团队。他们首先于 2015 年率先对此进行了研究[27]。他们对 186 例 ESCC 患者中的蛋白表达进行了研究,发现其中 38.2% 的患者组织中 MUC20 呈现高表达,而且 MUC20 的高表达与患者的肿瘤分化、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、病理肿瘤淋巴结转移(pTNM)分期、肿瘤消退等级(TRG)、淋巴管侵犯(LVI)显著正相关。进一步通过单变量分析发现 MUC20 高表达的患者生存时间低于低表达患者,而联合 MUC13 进行单因素生存分析后发现,MUC13 低表达/MUC20 高表达组患者的中位生存时间显著低于 MUC13 高表达/MUC20 低表达组患者。经过 COX 比例风险模型分析后,作者提出 MUC13/MUC20 组合是接受新辅助化疗后手术的 ESCC 患者的独立预后因素(风险比 = 0.531, 95%置信区间: 0.299~0.944, $P = 0.031$)。

此后,该团队进一步确定 MUC20 可以作为预测食管鳞癌患者进行术前新辅助化疗效果的潜在生物标志物。通过对患者切除的病理标本进行蛋白表达测定,发现 38.2% (71/186) 的病例中发现阳性表达,且标本中 MUC20 的表达与肿瘤消退等级(TRG)存在显著相关性,即 MUC20 低表达的患者 TRG 较好。而通过对耐药细胞系 KYSE510 中 MUC20 的敲低,他们发现该细胞系凋亡率增加且细胞对药物更加敏感[28]。

2023 年,王辉等人又对紫杉醇对食管癌细胞凋亡的影响与 MUC20 的关系进行了阐述[29]。他们对 ECA-109 细胞采用 10 μ M 紫杉醇处理 48 h 后,发现细胞凋亡明显增加($P < 0.05$),且 MUC20 显著上调。他们将过表达质粒转染到该细胞系后,确认细胞活力显著下降,且凋亡率显著增加,随后用雷帕霉素处理细胞,发现细胞活力下降被逆转,凋亡率减少,证明 MUC20 可以通过激活 mTOR 信号导致 ECA-109 细胞凋亡。接着他们进一步确认 MUC20 的过表达可以促进 PKM2 的表达。上述结果同样在小鼠体内获得了证实。

此外,Chen Wu 和 Dongxin Lin 等人通过单细胞转录组分析发现 MUC20 于 ESCC 患者的生存时间显著相关($P < 0.05$),且提出 AGR2/CXCL17/MUC20 可以共同预测 ESCC 上皮粘膜活动[30]。

4.1.4. 胰腺癌

目前已发现多种粘蛋白参与胰腺肿瘤的进展过程,如 MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC、MUC13、MUC17 等[31]-[33]。有人提出粘蛋白家族可以作为预测胰腺癌患者预后的潜在生物分子[34]。2018 年,Min-Chuan Huang 等人提出 MUC20 的敲低可部分通过抑制 HGF/MET 通路来抑制胰腺导管腺癌(PDAC)细胞的恶性表型,而且 MUC20 可作为潜在的治疗靶点[35]。通过对 MUC20 敲低的 PDAC 细胞在体外和体内实验的研究,发现敲低后细胞的活力被显著抑制,免疫小鼠成瘤组织的大小和重量也显著降低。此外,他们还发现在缺少血清、缺氧以及酸性环境下,PDAC 细胞的 MUC20 表达会升高,其中在 RNA 水平上,细胞在低血清中 MUC20 上调 1~4 倍,在低氧中上调 1~15 倍,在低 PH 中上调了 1~3 倍($P < 0.05$),

蛋白水平上也呈现同样的趋势。由于胰腺星状细胞(PSC)参与 PDAC 外致密基质的形成,他们便进而加入了与 PSC 的相关研究,发现在与 PSC 共培养后, MUC20 的敲低反而可以抑制 PDAC 的迁移和侵袭。并且,人磷酸化-RKT 阵列和 WB 的结果显示, MUC20 的敲低可以降低相应细胞的磷酸化 MET 和 AKT 的表达水平,过表达 MUC20 后发现其又升高,而 MUC20 的敲低还能抑制 HGF 诱导的细胞表型,过表达则增强,即 MUC20 可增强 PDAC 细胞中的 HGF/MET 通路。

同年, Nicolas Jonckheere 等通过使用 TCGA 和 CCLE 研究 MUC4 时,发现 MUC4、MUC16 和 MUC20 三种粘蛋白的组合与胰腺癌、结肠癌等癌症的总体生存率显著降低和风险比增加具有统计学意义,他们提出可以将 MUC4/MUC16/MUC20^{high} 特征作为胰腺癌、结肠癌和胃癌预后不良的标志[21]。

4.1.5. 口腔鳞癌

Tadaaki Kirita 团队在研究转运和高尔基体组织蛋白 1 (TANGO, 也叫 MIA3)在口腔鳞癌中的作用时,发现 MUC20 对 OSCC 细胞产生了一些生物学效应[36]。他们调查了两种 TANGO 相关信号转导因子: MUC20 和 SPRR1B。在他们的研究中发现下调 MUC20 的 HSC3 细胞的增殖、迁移和侵袭能力受到抑制,而过表达 MUC20 的 HSC4 细胞则相反。而且,由于 MUC20 的下调,细胞裂解物中的 MET 磷酸化、MMP-2 以及培养上清中的 E-钙粘蛋白均减少。通过对血管内皮细胞(EC)的实验,发现 MUC20 过表达 HSC4 细胞的条件培养基可以促进 EC 细胞的增殖,而且 MUC20 的上调可以促进 OSCC 细胞向 EC 的迁移。这些均说明 MUC20 的过表达可能对 OSCC 的发生发展起到促进作用。而在口腔鳞癌组织中,他们发现 MUC20 的表达显著高于不典型增生组织($P = 0.048$)和癌旁正常组织($P = 0.0013$)。此外,在临床病例中,他们也发现 MUC20 表达不仅与临床分期以及淋巴结转移显著相关($P = 0.0036$ 、 $P = 0.0024$),也与较短的 DFS 显著相关($P < 0.0001$)。

在人体各大系统中,针对消化系统内 MUC20 的研究最多,得出的结论也最为完善。总的来说,在消化系统实体瘤中, MUC20 大多处于高表达状态,这种高表达往往与肿瘤细胞的高恶性程度密切相关,尤其是在结直肠癌中,研究人员用充分的细胞学功能实验证明了 MUC20 的高表达可以促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭等能力。另外还能通过调节转移蛋白的表达来增强细胞自身的肿瘤学特性。临床方面,在结直肠癌、食管癌口腔鳞癌等三种癌症中, MUC20 表达量与肿瘤分期、淋巴结转移以及治疗预后相关联,如 OS、DFS 等。另外,在胃癌、结直肠癌、胰腺癌和食管癌等肿瘤疾病中, MUC20 可能能够与其它粘蛋白一起作为预测癌症预后的标志物。这种联合生物指标的实际作用效果尚未可知,但对于胰腺癌、胃癌这种肿瘤标志物特异性较差的肿瘤却不失为一种可待继续研究的目标。

4.2. 生殖系统

4.2.1. 子宫内膜癌

在子宫内膜相关研究中,涉及到粘蛋白的部分很少,其中对 MUC1 的研究较为深入[37]-[39]。之后又有团队对 MUC5B、MUC8 等粘蛋白在子宫内膜癌(EC)中的作用进行了研究[40] [41]。2012 年, Min-Chuan Hang 等人提出 MUC20 过表达可以预测子宫内膜癌的不良预后[42]。子宫内膜癌存在两组类型, 1 型为子宫内膜样腺癌, 2 型为非子宫内膜样癌[43]。Min-Chuan Hang 团队通过对正常和癌变子宫内膜组织进行免疫组化,发现癌变组织存在 MUC20 异常高表达而正常组织则不存在。此外,他们还发现 MUC20 在子宫内膜样 EC 和非子宫内膜样 EC 中存在差异表达(36% VS. 58%, $P = 0.044$),且 MUC20 的高表达与 EC 的高组织学分级相关。随后进行的体外、体内实验证实 MUC20 的高表达对细胞的增殖、迁移、侵袭以及肿瘤在体内的增长均有增强作用。为了明确 MUC20 在 EC 细胞信号转导中的作用,在证实 HGF 无法促进无血清条件下 EC 细胞的增殖与迁移后,他们使用 EGFR 抑制剂厄洛替尼处理细胞,发现 EC 细胞在 10% FBS 条件下由 MUC20 高表达促进的增殖迁移被阻断,且进一步发现厄洛替尼可以降低

EGFR/Y845、EGFR/Y1068、Src、STRT3 的磷酸化,表明 MUC20 过表达可以激活 EC 细胞中的 EGFR-STAT3 信号通路,进而增强表皮生长因子(EGF)诱导 EC 细胞的恶性表型。

后来,Fei Zheng 等人在此基础上提出 MUC20 高表达与 EC 患者不良临床病理特征相关,比如腹膜细胞学阳性、淋巴结转移、老年患者和晚期等。他们通过生存分析证实 MUC20 高表达与较短的生存时间和较差的 OS 相关。此外,该团队还发现 EC 中 MUC20 高表达表型与 ROS 途径、干扰素 α/γ 反应、细胞间粘附和 O-聚糖加工受到了相应调节,证明了 MUC20 高表达可能是识别预后不良患者的独立预后标志物,并可能作为 EC 的潜在治疗靶点[44]。

4.2.2. 卵巢癌

除了子宫内膜癌外,Min-Chuan Hang 团队还对 MUC20 在上皮性卵巢癌(EOC)中的作用进行了研究[45]。他们通过对患者卵巢癌组织微阵列进行免疫组化分析发现 MUC20 蛋白同样会在 EOC 标本中过度表达,这与在 EC 中的发现类似[42]。同时对样品中的 MUC20 的染色强度进行评分,整体而言,KM 曲线提示 MUC20 高表达与预后不良相关性无统计学意义($P = 0.099$),而晚期患者(III、IV 期)的样品中,MUC20 高表达与较差的总生存率低显著相关(0.018)。随即团队对 MUC20 过表达对 EOC 细胞产生的作用进行了分析。他们挑选了 MUC20 表达较低的 ES-2 细胞进行过表达实验,并进行了验证。而后细胞学实验提示,MUC20 过表达显著增强了 ES-2 细胞的运动能力和侵袭性,但对细胞的增殖活性没有影响。

除此之外,Huang 等[46]还研究了 MUC20 是否能够调节细胞与 ECM 蛋白的粘附以及评估整合素 $\beta 1$ 在 MUC20 介导的侵袭表型中的作用。他们发现在过表达 MUC20 的情况下,ES-2 细胞与 ECM 的黏附增强,此时整合素 $\beta 1$ 、pFAK、pAkt 和 pSrc 的水平也会升高。使用整合素 $\beta 1$ 功能阻断抗体后发现 MUC20 过表达诱导的细胞迁移和黏附被有效抑制($P < 0.01$)。随后,为了佐证该发现,他们对高表达 MUC20 的两株 EOC 细胞中进行了敲低表达,而后得到了与此前正好相反的结果,进一步证实了 MUC20 在 EOC 细胞中过表达,并通过激活整合素 $\beta 1$ 及其下游信号传导来促进 EOC 细胞的恶性行为的结论。而在 EOC 中,最常见的组织学亚型为高级别浆液性卵巢癌(HGSC),占了晚期(III、IV 期)病例的 90%以及所有卵巢癌病例的 70%。

Taymaa May 等在研究新辅助化疗(NACT)对铂敏感和耐药的 HGSC 患者体细胞突变状态的影响的过程中发现 MUC20 为发生突变的基因之一,且仅出现在铂耐药的病例中,提示其可能在预测计划接受 NACT 患者的化疗反应中发挥作用,并强调可能需要更大规模的研究来验证这些基因[47]。

4.2.3. 宫颈癌

X. Kong 等人是唯一对宫颈癌中 MUC20 的表达进行了相关研究的团队。他们发现在慢性宫颈炎 - 宫颈上皮内瘤变(CIN)-宫颈鳞状细胞癌(SCC)的过程中,MUC20 的表达量逐渐增加,且有统计学意义($P < 0.05$),而且 MUC20 经常在低分化癌症($P = 0.001$)和晚期癌症($P = 0.002$)中被发现,但其表达与年龄、浸润深度、区域、肿瘤大小、淋巴结转移均无关($P > 0.05$) [48]。

目前来说,针对男性生殖系统肿瘤内 MUC20 的研究尚欠缺,这可能与男性生殖系统肿瘤发病率总体相对较低有关[49],尤其是与女性相比。同消化系统类似,在女性生殖系统的三种肿瘤中,MUC20 的表达量均随着肿瘤细胞恶性程度的增加而增加,并且与更差的诊断分期、预后相关。不同的是,在子宫内膜癌和卵巢癌中,研究人员更进一步探究了 MUC20 作用机制的相关问题。与已知的 MUC20 参与 Grb2-RAS 通路的调节不同,人们发现在子宫内膜癌中 MUC20 参与的是 EGFR-STAT3 信号通路,而在卵巢癌中,MUC20 的过表达则可以激活整合素 $\beta 1$ 及其下游信号分子来促进 EOC 细胞的黏附和迁移。由此可知,尽管作用的信号通路不尽相同,但均涉及到了 MUC20 这个关键分子,对于 MUC20 的抑制作为一种补充治疗手段可能有利于患者的预后,增加患者的生存时间。

4.3. 泌尿系统

4.3.1. 肾癌

虽然 MUC20 是在肾脏的疾病中首次被鉴定出来[11], 但其与肾脏疾病尤其是肾癌之间是否存在某种关系却鲜有报道。直到 2022 年, Dong Wen-Wang [50] 等人在研究肿瘤微环境(TME)在肾透明细胞癌(ccRCC)发生发展中的作用时, 发现 MUC20 可以作为预测手段, 可能具有对 ccRCC 患者预后评估的价值。他们研究发现与其它实体瘤不同的是, ccRCC 患者中 MUC20 的表达显著低于正常人, 而将患者分为 MUC20 高表达组和低表达组后, 发现高表达组的 ccRCC 患者比低表达组的生存期更长, 由此提出 MUC20 表达下调可能预示着 ccRCC 患者预后不良、病理分级高以及 TNM 临床分期为晚期。在进一步应用 GSEA 研究后, 他们发现 MUC20 低表达组的相关基因主要富集于免疫相关活性、炎症和 EMT, 而 MUC20 高表达组中则没有明显的基因富集情况, 故此该团队认为 MUC20 表达量的变化可能有助于 ccRCC 的免疫状态调节。而后他们在此基础上又发现静息肥大细胞和 CD8⁺ T 细胞与 MUC20 表达量呈正相关, 激活的 CD4⁺ 记忆 T 细胞、调节性 T 细胞(Treg)和浆细胞与 MUC20 表达则呈负相关, 证明了 MUC20 能够影响 ccRCC 中 TME 的免疫活性。在肾透明细胞癌中, MUC20 的下调、抗肿瘤 TIC 的减少与 TME 免疫逃逸相关的 TIC 的增加呈现出一致性, 说明 MUC20 可能在肾癌中起到拮抗肿瘤发展的作用。

4.3.2. 膀胱癌

目前尚无膀胱癌中关于 MUC20 的研究, 但对于 MUC20 所编码的长非编码 RNA——Inc-MUC20-9, Ranran Dai 等人研究了其在 BC 肿瘤生长和恶性行为中的作用[51]。Dai 通过 RNA 测序发现并经过 Qrt-pcr 确定了 Inc-MUC20-9 在癌组织中的表达量较正常组织显著降低。对膀胱癌细胞株 5637 和 T24 进行过表达 Inc-MUC20-9 后, 发现细胞的活力、增殖、迁移和克隆等特性与能力均显著下降, 而凋亡率则显著升高, 而将过表达 T24 细胞注入裸鼠皮下 30 天后, 发现过表达组的皮下肿瘤以及肿瘤的尺寸和质量均显著低于低表达组。而对于 Inc-MUC20-9 的 RNA 结合蛋白的研究发现, 在过表达 Inc-MUC20-9 的两种细胞中, ROCK1 表达量下降, 作者认为 Inc-MUC20-9 介导的肿瘤抑制可能与此有关。

目前 MUC20 在泌尿系统中的研究极少, 唯一直接相关的研究便是 Dong Wen-Wang 等人所提出的 MUC20 可以作为肾透明细胞癌中的一种新型预后生物标志物, 而由 MUC20 基因所编码的 IncRNA 则可以和 ROCK1 结合, 在膀胱癌中起到抑制肿瘤生长与增殖的作用。与上述所提到的其他系统肿瘤不太一样的是, 在泌尿系统已有研究的两种癌症中, 随着肿瘤的发展, MUC20 的表达量均呈下降趋势, 即 MUC20 在其中扮演着正面的角色。故此, 从临床的角度来说, 促进 MUC20 的表达有助于肿瘤的预后。并且在肾透明细胞癌中, 通过对抗癌药物的试验发现高表达 MUC20 的患者对某些药物的反应性可能更好, 提示增加 MUC20 的表达量可能能够为癌症的治疗提供新线索。

4.4. 循环系统

4.4.1. 套细胞淋巴瘤

蛋白酶抑制剂(PI)是套细胞淋巴瘤(MCL)的重要治疗方式, 但 PI 耐药是治疗过程中一个亟待解决的问题。Huihan Wang 等对 MCL 耐药机制进行了探索, 他们利用卡非佐米进行耐药细胞系的开发以及后续研究。在他们的研究中发现 CR MCL 细胞中的 MUC20 转录物显著减少, 且与蛋白表达相关, 而暴露于卡非佐米中的 MCL 细胞 MUC20 表达也同样减少, 二者相互印证。在对 CR 细胞进行 MUC20 过表达时发现其对卡非佐米的敏感性增加, 体外实验同样支持了这一观点。由于 MUC20 可以与 c-MET 通路相联系, 于是他们对该通路进行了研究, 发现 CR MCL 细胞表现出了更高的 MET、ERK1/2 激活水平, 而且 HGF 可以保护 WT MCL 细胞不受卡非佐米的影响, 提示抑制 c-MET 可以恢复 CR 细胞对卡非佐米的敏

感性[52]。

4.4.2. 多发性骨髓瘤

Huihan Wang [53]等人在研究多发性骨髓瘤(MM)对蛋白酶抑制剂(PI)药物出现耐药的机制中同样发现 MUC20 可能是确定患者是否存在 PI 耐药的生物标志物。他们在 PI 耐药的 MM 细胞系以及复发/难治性 MM 患者的骨髓浆细胞中均发现 MUC20 出现了表达量的下调。而临床研究也证实,相比较 MUC20 低表达组,高表达组患者有着更高的总缓解率(ORR)和更低的疾病进展(PD)可能性以及更长的中位无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。为了探索 MUC20 降低 MM 细胞对 PI 耐药性的机制,他们借助铜死亡对此进行了进一步研究。他们发现 MUC20 可以抑制 CDKN2A 的表达以及阻止存在 PI 抗性的 MM 细胞中 MET 的激活以此来触发铜死亡,而铜死亡则可以减弱 MM 细胞对 PI 的耐药性。而 MM 细胞中的染色体外环状 DNA (eccDNA)可以通过扩增一种致癌基因——KIF3C 来诱导细胞的 PI 耐药性。

同泌尿系统所述两种癌症一样,在这两种血液系统肿瘤中,MUC20 同样起着积极的作用。由前所述,MUC20 可以通过阻止 Grb-2 募集到 MET 来减少 HGF 诱导的瞬时 MAPK 激活来调节 c-MET 通路,而对套细胞淋巴瘤 PI 耐药研究的结果提示 c-Met 通路的激活与抑制可以反向调节 PI 的敏感性,这种调节的一个重要节点正是 MUC20,即通过药物或遗传方法改变 MUC20 的表达能够调节细胞对 PI 的敏感性。在多发性骨髓瘤中,研究人员更是首次揭示了 MUC20 通过铜死亡来调节 PI 耐药性的机制。总的来说,MUC20 在蛋白酶抑制剂耐药领域可能是一个非常重要的标志物,对于预测患者的治疗效果可能有着比较不错的作用。

4.5. 呼吸系统

肺癌

MUC20 在存在于呼吸道的粘蛋白中属于占据主导地位的 7 种粘蛋白之一,其主要定位于呼吸道纤毛细胞[54]。目前尚没有明确针对 MUC20 在肺癌等呼吸道肿瘤中的作用的研究,仅有少许研究对肺癌中 MUC20 的表达与突变等情况进行了阐述。在肺癌患者中,非小细胞肺癌患者占了绝大部分,而其中又以肺腺癌和肺鳞状细胞癌两种亚型居多[55]。Songqing Fan 团队对从 UCSC Xena 下载的相关数据分析发现不论是肺腺癌还是肺鳞癌组织中 MUC20 的表达均升高,而基于 cBioportal 的突变分析的结果证明在肺鳞癌患者中,31%出现了 MUC20 的扩增突变[56]。Yong Huang 团队也对此进行了类似的阐述。除了同样的发现 MUC20 在两种亚型中表达升高外,他们还发现这种升高与患者的不良 DFS 与 OS 并无相关性。而在非小细胞肺癌特异性 MUC 遗传性突变中,他们发现 MUC20 的占比达到了 14%,且突变类型同样主要为扩增[57]。

定植于呼吸道的 7 种主要粘蛋白为分泌但不聚合形成凝胶的 MUC7、分泌且聚合形成凝胶的 MUC5AC 和 MUC5B 以及具有跨膜结构域并与细胞表面相关的 MUC1、MUC4、MUC16、MUC20。在与肺癌相关的粘蛋白研究中,涉及 MUC1 的最多,人们发现 MUC1 的表达量的改变与肺癌的发生具有密切联系[57][58],而免疫微环境的破坏是其中一个重要因素[59]。此外,这种变化与患者的 OS 与 DFS 之间也存在关联[60]。在 MUC20 的研究中,研究人员发现了与 MUC1 类似的现象,但不同的是,MUC20 在肺癌中的高表达与患者的生存预后似乎并无直接关系。

4.6. 内分泌系统

甲状腺癌

在研究去分化甲状腺癌再分化的机制的过程中,Jian Tan 团队发现 MUC20 在 I¹³¹ 治疗无效的群体中容易发生突变,且相较于对照组,其在去分化甲状腺癌组织中显著高表达,他们推测 MUC20 可能与分化型

甲状腺癌去分化有关。而在抑制 miR-146b-3p 后, 他们发现 MUC20、MET 以及 MET 磷酸化(p-MET)均被显著抑制, 而且此举还可提高同向转运蛋白 NIS 所介导的摄碘能力。故此, Tan 等人提出 miR-146b-3p/MUC20/MET 信号通路的靶向关系可能在碘难治性甲状腺癌的再分化中发挥作用[61]。

MicroRNA(miRNA)是由内源基因编码的可调节转录后基因表达的小 RNA⁶² [62]。此前一些研究已表明, miR-146b 与甲状腺癌的发生发展有关[60], miR-146b-3p 可直接与碘代谢相关蛋白 PAX8 和 NIS 的 3'-UTR 结合, 导致 NIS 表达和碘摄取降低[63]。在该研究中, 研究者通过实验证明了 miR-146b-3p 参与了 DTC 去分化过程, 其中, 通过靶向 MUC20 来调控 c-MET 通路是关键的一环, 所以抑制 c-MET 通路可能治疗去分化甲状腺癌产生些许帮助。

5. 总结与展望

粘蛋白是一种糖蛋白, 在人体各器官组织均有广泛分布。起初, 人们单纯地认为粘蛋白作为粘液的主要成分之一, 就是在上皮表面起到润滑和水合的作用, 对体内空腔器官提供了保护, 比如: 胃肠道、呼吸道以及肝脏的分泌上皮表面等。但随着研究的深入, 被发现的粘蛋白数量逐渐增多, 发现其涉及的作用也愈来愈复杂。迄今为止, 已有 24 种粘蛋白基因被发现。而根据粘蛋白的结构以及在细胞中的定位一般可被分为两种类型: 跨膜型和分泌型。其中, 分泌型粘蛋白在正常人体的整个消化道均有分布, 此类粘蛋白更多地与粘液形成与粘膜上皮保护有关; 而跨膜型粘蛋白, 顾名思义就是与细胞膜结合后产生生物学效应的一类粘蛋白, 其与细胞的信号转导、黏附、免疫调节、生长与繁殖有关。粘蛋白的一大特点便是含有大量复杂的 O-型寡聚糖链, 这些糖链在粘蛋白的结构形成及功能的发挥上起着关键的作用。对于胃肠道而言, 有研究认为粘蛋白糖基化的程度决定了粘膜的保护能力[64] [65]。

除了上述的生理性作用外, 人们渐渐发现粘蛋白与癌症的发生和发展之间存在着较为密切的关系。通过已有的研究证实粘蛋白可以劫持相关信号通路, 改变下游的信号传导, 进而改变正常或异常细胞的某些特性, 导致肿瘤的发生或恶性进展[66]。比如 MUC1 可以通过调节基因转录、阻断细胞的凋亡和死亡以及减弱死亡受体的激活来促进细胞的恶性表型, 其在乳腺癌、肺癌等多种癌症中均有发现[67] [68]。MUC13 被发现在卵巢癌中可以激活 JNK (Jun N-terminal kinase)通路来促进细胞的运动, 并且还细胞的增殖和肿瘤的发生有关[69]。而 MUC5AC 还可通过多种方式促进胰腺癌、肺癌和结肠癌的转移[70]-[72]。

作为较晚发现的新型粘蛋白, Motonao Nakamura 等人在 2003 年首次发现 MUC20 蛋白并对其命名。他们对该蛋白的基本结构、基因组结构以及人体内表达情况进行了研究, 还对小鼠体内的同源蛋白进行了解析。随后陆陆续续的研究证实 MUC20 同 MUC 家族其他成员一样, 与人体众多肿瘤的发生发展有关, 比如结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌等等。在这些肿瘤中, MUC20 通过过表达或低表达的方式促进肿瘤的发生发展。并且, 在部分肿瘤疾病中, MUC20 的表达量的高低与疾病的预后也存在某种关联, 可以作为一种预后观测因子发挥一定的作用。而除了肿瘤外, 非肿瘤疾病中也有对于 MUC20 的研究, 比如 Jesús K. Yamamoto-Furusho 团队发现缓解期溃疡性结肠炎(UC)患者的 MUC20 表达量相较活动期 UC 以及正常组织来说有显著升高, 而且在 UC 患者中发现 MUC20 基因表达与组织学缓解之间存在关联(OR = 0.37) [73]。在已研究过的这些肿瘤中, MUC20 所参与的机制并不尽相同, 比如在子宫内膜癌中, MUC20 是通过 EGFR-STAT3 通路介导肿瘤的发展, 在上皮性卵巢癌中则是通过激活整合素 $\beta 1$ 来增强其恶性行为, 而在多发性骨髓瘤中 MUC20 还能通过激活铜死亡来降低细胞对蛋白酶抑制剂的耐药性。此外, MUC20 还能作为 MET 信号级联的新型调节剂参与该通路, 并能抑制 Grb2-Ras 途径, 此途径最早是在有关 IgA 肾病的研究中被发现。

自 MUC20 被发现以来, 对该粘蛋白的研究已逐渐深入, 但相较于此前早已发现的粘蛋白, 关于 MUC20 的研究仍较少, 虽然涉及到了诸多系统, 但具体到每个系统内肿瘤中有关 MUC20 的数量并不多,

即使放大到非肿瘤性疾病,与 MUC20 相关的研究也极少。然而,从已有的研究中我们已经知道,这个粘蛋白涉及到了多条信号通路,且被证实与蛋白酶抑制剂的耐药密切相关,所作用的机制也是以往未曾发现的,证明 MUC20 依然有着不为人知的功能与作用。此外,除了极个别研究对 MUC20 相关分子如胃癌的 MUC20 变体——MUC20v2、膀胱癌的 Inc-MUC20-9 进行了研究外,有关 MUC20 基因突变的研究聊胜于无。但作为一个在诸多癌症中均有较为重要影响的蛋白, MUC20 基因突变可能会是一个不错的研究方向,即 MUC20 本身的变化可能会对其自身的表达、上下游分子的改变产生一定的影响,进而对肿瘤的发生发展产生作用。

总的来说, MUC20 是一种在诸多肿瘤细胞中异常表达的粘蛋白,且往往与肿瘤的恶性程度、患者的预后相关,能够作为一种可能的生物标志物来预测相关肿瘤的发展情况以及患者的治疗效果。目前相关研究更多地还是处于实验室水平,距离临床应用可能还有相当长的一段距离,需要更大规模的临床病例来检验其效果。

参考文献

- [1] Byrd, J.C. and Bresalier, R.S. (2004) Mucins and Mucin Binding Proteins in Colorectal Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **23**, 77-99. <https://doi.org/10.1023/a:1025815113599>
- [2] Corfield, A.P. and Shukla, A.K. (2003) Mucins: Vital Components of the Mucosal Defensive Barrier. *Genomic/Proteomic Technology*, **3**, 20-22.
- [3] Hollingsworth, M.A. and Swanson, B.J. (2004) Mucins in Cancer: Protection and Control of the Cell Surface. *Nature Reviews Cancer*, **4**, 45-60. <https://doi.org/10.1038/nrc1251>
- [4] Bansil, R., Stanley, E. and Lamont, J.T. (1995) Mucin Biophysics. *Annual Review of Physiology*, **57**, 635-657. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.57.030195.003223>
- [5] Govindarajan, B. and Gipson, I.K. (2010) Membrane-Tethered Mucins Have Multiple Functions on the Ocular Surface. *Experimental Eye Research*, **90**, 655-663. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.02.014>
- [6] Kim, Y.S. and Gum, J.R. (1995) Diversity of Mucin Genes, Structure, Function, and Expression. *Gastroenterology*, **109**, 999-1001. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90412-3](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90412-3)
- [7] Smagghe, B.J., Stewart, A.K., Carter, M.G., Shelton, L.M., Bernier, K.J., Hartman, E.J., et al. (2013) MUC1* Ligand, NM23-H1, Is a Novel Growth Factor That Maintains Human Stem Cells in a More Naïve State. *PLOS ONE*, **8**, e58601. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058601>
- [8] Cox, K.E., Liu, S., Lwin, T.M., Hoffman, R.M., Batra, S.K. and Bouvet, M. (2023) The Mucin Family of Proteins: Candidates as Potential Biomarkers for Colon Cancer. *Cancers*, **15**, Article 1491. <https://doi.org/10.3390/cancers15051491>
- [9] Demouveau, B., Gouyer, V., Gottrand, F., Narita, T. and Desseyn, J. (2018) Gel-forming Mucin Interactome Drives Mucus Viscoelasticity. *Advances in Colloid and Interface Science*, **252**, 69-82. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.12.005>
- [10] Verma, M. and Davidson, E.A. (1994) Mucin Genes: Structure, Expression and Regulation. *Glycoconjugate Journal*, **11**, 172-179. <https://doi.org/10.1007/bf00731215>
- [11] Higuchi, T., Orita, T., Nakanishi, S., Katsuya, K., Watanabe, H., Yamasaki, Y., et al. (2004) Molecular Cloning, Genomic Structure, and Expression Analysis of MUC20, a Novel Mucin Protein, Up-Regulated in Injured Kidney. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 1968-1979. <https://doi.org/10.1074/jbc.m304558200>
- [12] Waga, I., Yamamoto, J., Sasai, H., Munger, W.E., Hogan, S.L., Preston, G.A., et al. (2003) Altered mRNA Expression in Renal Biopsy Tissue from Patients with Iga Nephropathy. *Kidney International*, **64**, 1253-1264. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00220.x>
- [13] Higuchi, T., Orita, T., Katsuya, K., Yamasaki, Y., Akiyama, K., Li, H., et al. (2004) MUC20 Suppresses the Hepatocyte Growth Factor-Induced Grb2-Ras Pathway by Binding to a Multifunctional Docking Site of Met. *Molecular and Cellular Biology*, **24**, 7456-7468. <https://doi.org/10.1128/mcb.24.17.7456-7468.2004>
- [14] Cao, R., Wang, T.T., DeMaria, G., Sheehan, J.K. and Kesimer, M. (2012) Mapping the Protein Domain Structures of the Respiratory Mucins: A Mucin Proteome Coverage Study. *Journal of Proteome Research*, **11**, 4013-4023. <https://doi.org/10.1021/pr300058z>
- [15] Skead, G. and Govender, D. (2015) Gene of the Month: MET. *Journal of Clinical Pathology*, **68**, 405-409. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203050>

- [16] Liu, Y. (1998) The Human Hepatocyte Growth Factor Receptor Gene: Complete Structural Organization and Promoter Characterization. *Gene*, **215**, 159-169. [https://doi.org/10.1016/s0378-1119\(98\)00264-9](https://doi.org/10.1016/s0378-1119(98)00264-9)
- [17] Organ, S.L. and Tsao, M. (2011) An Overview of the C-MET Signaling Pathway. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **3**, S7-S19. <https://doi.org/10.1177/1758834011422556>
- [18] Fagerberg, L., Hallström, B.M., Oksvold, P., Kampf, C., Djureinovic, D., Odeberg, J., et al. (2014) Analysis of the Human Tissue-Specific Expression by Genome-Wide Integration of Transcriptomics and Antibody-Based Proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics*, **13**, 397-406. <https://doi.org/10.1074/mcp.m113.035600>
- [19] King, R.J., Yu, F. and Singh, P.K. (2017) Genomic Alterations in Mucins across Cancers. *Oncotarget*, **8**, 67152-67168. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17934>
- [20] Fu, L., Yonemura, A., Yasuda-Yoshihara, N., Umemoto, T., Zhang, J., Yasuda, T., et al. (2022) Intracellular MUC20 Variant 2 Maintains Mitochondrial Calcium Homeostasis and Enhances Drug Resistance in Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **25**, 542-557. <https://doi.org/10.1007/s10120-022-01283-z>
- [21] Jonckheere, N. and Van Seuningen, I. (2018) Integrative Analysis of the Cancer Genome Atlas and Cancer Cell Lines Encyclopedia Large-Scale Genomic Databases: MUC4/MUC16/MUC20 Signature Is Associated with Poor Survival in Human Carcinomas. *Journal of Translational Medicine*, **16**, Article No. 259. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1632-2>
- [22] Xiao, X., Wang, L., Wei, P., Chi, Y., Li, D., Wang, Q., et al. (2013) Role of MUC20 Overexpression as a Predictor of Recurrence and Poor Outcome in Colorectal Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **11**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-151>
- [23] Vymetalkova, V., Pardini, B., Rosa, F., Jiraskova, K., Di Gaetano, C., Bendova, P., et al. (2016) Polymorphisms in MicroRNA Binding Sites of Mucin Genes as Predictors of Clinical Outcome in Colorectal Cancer Patients. *Carcinogenesis*, **38**, 28-39. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw114>
- [24] Aziz, M.A., AlOtaibi, M., AlAbdulrahman, A., et al. (2014) Mucin Family Genes Are Downregulated in Colorectal Cancer Patients. *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*, **2014**, 1-7.
- [25] Jiang, Z., Wang, H., Li, L., Hou, Z., Liu, W., Zhou, T., et al. (2019) Analysis of TCGA Data Reveals Genetic and Epigenetic Changes and Biological Function of MUC Family Genes in Colorectal Cancer. *Future Oncology*, **15**, 4031-4043. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0363>
- [26] Chen, M., Zhang, X., Ming, Z., Feng, X., Han, Z., et al. (2024) Characterizing and Forecasting Neoantigens-Resulting from MUC Mutations in Coad. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 315. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05103-z>
- [27] Chen, K., Wang, H., Shen, L., Lin, Y., Shi, Q. and Yang, Y. (2015) The Expression and Prognostic Significance of Mucin 13 and Mucin 20 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **11**, C74-C79. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.163846>
- [28] Shen, L., Wang, H., Dong, B., Yan, W., Lin, Y., Shi, Q., et al. (2015) Possible Prediction of the Response of Esophageal Squamous Cell Carcinoma to Neoadjuvant Chemotherapy Based on Gene Expression Profiling. *Oncotarget*, **7**, 4531-4541. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6554>
- [29] Li, M., Feng, Z., Han, R., Hu, B., Zhang, R. and Wang, H. (2023) Paclitaxel Promotes mTOR Signaling-Mediated Apoptosis in Esophageal Cancer Cells by Targeting muc20. *Thoracic Cancer*, **14**, 3089-3096. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15091>
- [30] Zhang, X., Peng, L., Luo, Y., Zhang, S., Pu, Y., Chen, Y., et al. (2021) Dissecting Esophageal Squamous-Cell Carcinoma Ecosystem by Single-Cell Transcriptomic Analysis. *Nature Communications*, **12**, Article No. 5291. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25539-x>
- [31] Yonezawa, S., Higashi, M., Yamada, N., Yokoyama, S. and Goto, M. (2009) Significance of Mucin Expression in Pancreatobiliary Neoplasms. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, **17**, 108-124. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0174-7>
- [32] Rachagani, S., Torres, M.P., Moniaux, N. and Batra, S.K. (2009) Current Status of Mucins in the Diagnosis and Therapy of Cancer. *BioFactors*, **35**, 509-527. <https://doi.org/10.1002/biof.64>
- [33] Komatsu, H., Tanji, E., Sakata, N., Aoki, T., Motoi, F., Naitoh, T., et al. (2014) A GNAS Mutation Found in Pancreatic Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms Induces Drastic Alterations of Gene Expression Profiles with Upregulation of Mucin Genes. *PLOS ONE*, **9**, e87875. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087875>
- [34] Xu, W., Zhang, M., Liu, L., Yin, M., Xu, C. and Weng, Z. (2022) Association of Mucin Family Members with Prognostic Significance in Pancreatic Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **17**, e0269612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269612>
- [35] Chen, S., Kuo, T., Liao, Y., Lin, M., Tien, Y. and Huang, M. (2018) Silencing of MUC20 Suppresses the Malignant Character of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cells through Inhibition of the HGF/MET Pathway. *Oncogene*, **37**,

- 6041-6053. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0403-0>
- [36] Sasahira, T., Kurihara-Shimomura, M., Shimomura, H., Bosserhoff, A.K. and Kirita, T. (2021) Identification of Oral Squamous Cell Carcinoma Markers MUC2 and SPRR1B Downstream of Tango. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **147**, 1659-1672. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03568-9>
- [37] Aplin, J.D., Seif, M.W., Graham, R.A., Hey, N.A., Behzad, F. and Campbell, S. (1994) The Endometrial Cell Surface and Implantation. Expression of the Polymorphic Mucin MUC-1 and Adhesion Molecules during the Endometrial Cycle. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **734**, 103-121. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb21739.x>
- [38] Horne, A.W., White, J.O., Margara, R.A., Williams, R., Winston, R.M. and Lalani, E. (2001) MUC 1: A Genetic Susceptibility to Infertility? *The Lancet*, **357**, 1336-1337. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04502-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04502-5)
- [39] Sivridis, E., Giatromanolaki, A., Koukourakis, M.I., Georgiou, L. and Anastasiadis, P. (2002) Patterns of Episialin/MUC1 Expression in Endometrial Carcinomas and Prognostic Relevance. *Histopathology*, **40**, 92-100. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.01316.x>
- [40] Hebbar, V., Damera, G. and Sachdev, G.P. (2005) Differential Expression of MUC Genes in Endometrial and Cervical Tissues and Tumors. *BMC Cancer*, **5**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-124>
- [41] Morrison, C., Merati, K., Marsh, W.L., De Lott, L., Cohn, D.E., Young, G., et al. (2007) The Mucin Expression Profile of Endometrial Carcinoma and Correlation with Clinical-Pathologic Parameters. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*, **15**, 426-431. <https://doi.org/10.1097/01.pai.0000213117.73720.89>
- [42] Chen, C., Wang, S., Chen, C., Huang, M., Hung, J., Huang, H., et al. (2013) MUC20 Overexpression Predicts Poor Prognosis and Enhances EGF-Induced Malignant Phenotypes via Activation of the EGFR-STAT3 Pathway in Endometrial Cancer. *Gynecologic Oncology*, **128**, 560-567. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.12.012>
- [43] Dedes, K.J., Wetterskog, D., Ashworth, A., Kaye, S.B. and Reis-Filho, J.S. (2011) Emerging Therapeutic Targets in Endometrial Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **8**, 261-271. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.216>
- [44] Zheng, F., Yu, H. and Lu, J. (2019) High Expression of MUC20 Drives Tumorigenesis and Predicts Poor Survival in Endometrial Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 11859-11866. <https://doi.org/10.1002/jcb.28466>
- [45] Chen, C., Shyu, M., Wang, S., Chou, C., Huang, M., Lin, T., et al. (2016) MUC20 Promotes Aggressive Phenotypes of Epithelial Ovarian Cancer Cells via Activation of the Integrin B1 Pathway. *Gynecologic Oncology*, **140**, 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.11.025>
- [46] Cannistra, S.A. (2004) Cancer of the Ovary. *New England Journal of Medicine*, **351**, 2519-2529. <https://doi.org/10.1056/nejmra041842>
- [47] Marchocki, Z., Tone, A., Virtanen, C., de Borja, R., Clarke, B., Brown, T., et al. (2022) Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Somatic Mutation Status in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. *Journal of Ovarian Research*, **15**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-00983-5>
- [48] Kong, X., Ding, L.J. and Wang, Z.X. (2017) Mucin Expression Profile of Benign and Malignant Cervical Tissues and Correlation with Clinical-Pathologic Parameters. *European Journal of Gynaecological Oncology*, **38**, 350-355.
- [49] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [50] Xue, B., Guo, W.M., Jia, J.D., et al. (2022) MUC20 as a Novel Prognostic Biomarker in ccRCC Correlating with Tumor Immune Microenvironment Modulation. *American Journal of Cancer Research*, **12**, 695-712.
- [51] Dai, R., Zhou, Y., Chen, Z., Zou, Z., Pan, Z., Liu, P., et al. (2020) Lnc-MUC20-9 Binds to ROCK1 and Functions as a Tumor Suppressor in Bladder Cancer. *Journal of Cellular Biochemistry*, **121**, 4214-4225. <https://doi.org/10.1002/jcb.29626>
- [52] Wang, X., Shirazi, F., Yan, W., Liu, X., Wang, H., Orlowski, R.Z., et al. (2021) Mucin 20 Modulates Proteasome Capacity through C-Met Signalling to Increase Carfilzomib Sensitivity in Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 10164-10174. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16953>
- [53] Wang, X., Shi, Y., Shi, H., Liu, X., Liao, A., Liu, Z., et al. (2024) MUC20 Regulated by Extrachromosomal Circular DNA Attenuates Proteasome Inhibitor Resistance of Multiple Myeloma by Modulating Cuproptosis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-02972-6>
- [54] Ma, J., Rubin, B.K. and Voynow, J.A. (2018) Mucins, Mucus, and Goblet Cells. *Chest*, **154**, 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.008>
- [55] Molina, J.R., Yang, P., Cassivi, S.D., Schild, S.E. and Adjei, A.A. (2008) Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clinic Proceedings*, **83**, 584-594. <https://doi.org/10.4065/83.5.584>
- [56] Ning, Y., Zheng, H., Zhan, Y., Liu, S., Yang, Y., Zang, H., et al. (2020) Comprehensive Analysis of the Mechanism and Treatment Significance of Mucins in Lung Cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, Article No. 162. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01662-3>

- [57] Tu, J., Tang, M., Li, G., Chen, L., Wang, Y. and Huang, Y. (2022) Expression of Mucin Family Proteins in Non-Small-Cell Lung Cancer and Its Role in Evaluation of Prognosis. *Journal of Oncology*, **2022**, Article ID: 4181658. <https://doi.org/10.1155/2022/4181658>
- [58] Giatromanolaki, A., Koukourakis, M.I., Sivridis, E., *et al.* (2000) Coexpression of MUC1 Glycoprotein with Multiple Angiogenic Factors in Non-Small Cell Lung Cancer Suggests Coactivation of Angiogenic and Migration Pathways. *Clinical Cancer Research*, **6**, 1917-1921.
- [59] Yao, M., Zhang, W., Zhang, Q., Xing, L., Xu, A., Liu, Q., *et al.* (2011) Overexpression of MUC1 Enhances Proangiogenic Activity of Non-Small-Cell Lung Cancer Cells through Activation of Akt and Extracellular Signal-Regulated Kinase Pathways. *Lung*, **189**, 453-460. <https://doi.org/10.1007/s00408-011-9327-y>
- [60] Yu, C., Zhang, L., Luo, D., Yan, F., Liu, J., Shao, S., *et al.* (2018) microRNA-146b-3p Promotes Cell Metastasis by Directly Targeting NF2 in Human Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid*, **28**, 1627-1641. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0626>
- [61] Hou, S., Xie, X., Zhao, J., Wu, C., Li, N., Meng, Z., *et al.* (2021) Downregulation of Mir-146b-3p Inhibits Proliferation and Migration and Modulates the Expression and Location of Sodium/Iodide Symporter in Dedifferentiated Thyroid Cancer by Potentially Targeting MUC20. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 566365. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.566365>
- [62] Lu, T.X. and Rothenberg, M.E. (2018) MicroRNA. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **141**, 1202-1207. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.034>
- [63] Riesco-Eizaguirre, G., Wert-Lamas, L., Perales-Patón, J., Sastre-Perona, A., Fernández, L.P. and Santisteban, P. (2015) The miR-146b-3p/PAX8/NIS Regulatory Circuit Modulates the Differentiation Phenotype and Function of Thyroid Cells during Carcinogenesis. *Cancer Research*, **75**, 4119-4130. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-3547>
- [64] McGuckin, M.A., Lindén, S.K., Sutton, P. and Florin, T.H. (2011) Mucin Dynamics and Enteric Pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, **9**, 265-278. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2538>
- [65] Linden, S.K., Sutton, P., Karlsson, N.G., Korolik, V. and McGuckin, M.A. (2008) Mucins in the Mucosal Barrier to Infection. *Mucosal Immunology*, **1**, 183-197. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.5>
- [66] Pedram, K., Shon, D.J., Tender, G.S., Mantuano, N.R., Northey, J.J., Metcalf, K.J., *et al.* (2023) Design of a Mucin-Selective Protease for Targeted Degradation of Cancer-Associated Mucins. *Nature Biotechnology*, **42**, 597-607. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01840-6>
- [67] Kufe, D.W. (2009) Functional Targeting of the MUC1 Oncogene in Human Cancers. *Cancer Biology & Therapy*, **8**, 1197-1203. <https://doi.org/10.4161/cbt.8.13.8844>
- [68] Agata, N., Ahmad, R., Kawano, T., Raina, D., Kharbanda, S. and Kufe, D. (2008) MUC1 Oncoprotein Blocks Death Receptor-Mediated Apoptosis by Inhibiting Recruitment of Caspase-8. *Cancer Research*, **68**, 6136-6144. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0464>
- [69] Chauhan, S.C., Vannatta, K., Ebeling, M.C., Vinayek, N., Watanabe, A., Pandey, K.K., *et al.* (2009) Expression and Functions of Transmembrane Mucin MUC13 in Ovarian Cancer. *Cancer Research*, **69**, 765-774. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-08-0587>
- [70] Krishn, S.R., Ganguly, K., Kaur, S. and Batra, S.K. (2018) Ramifications of Secreted Mucin MUC5AC in Malignant Journey: A Holistic View. *Carcinogenesis*, **39**, 633-651. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy019>
- [71] Lakshmanan, I., Rachagani, S., Hauke, R., Krishn, S.R., Paknikar, S., Seshacharyulu, P., *et al.* (2016) MUC5AC Interactions with Integrin B4 Enhances the Migration of Lung Cancer Cells through FAK Signaling. *Oncogene*, **35**, 4112-4121. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.478>
- [72] Pothuraju, R., Rachagani, S., Krishn, S.R., Chaudhary, S., Nimmakayala, R.K., Siddiqui, J.A., *et al.* (2020) Molecular Implications of MUC5AC-CD44 Axis in Colorectal Cancer Progression and Chemoresistance. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01156-y>
- [73] Yamamoto-Furusho, J.K., Ascaño-Gutiérrez, I., Furuzawa-Carballeda, J. and Fonseca-Camarillo, G. (2015) Differential Expression of MUC12, MUC16, and MUC20 in Patients with Active and Remission Ulcerative Colitis. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID: 659018. <https://doi.org/10.1155/2015/659018>