

肿瘤机制研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000586

MUC1与肿瘤:信号通路和临床研究

易守会¹, 犖伟奇¹, 吴志鵑¹, 杨文影², 陈晓品², 赵启成¹, 王东林¹

(1. 重庆市肿瘤医院肿瘤科, 重庆 400011; 2. 重庆医科大学附属第一医院肿瘤科, 重庆 400010)

【摘要】MUC1 是一种异源二聚体跨膜糖蛋白, 由氮端亚单位(MUC1-N)和碳端亚单位(MUC1-C)组成。MUC1 在多种上皮来源的肿瘤组织中异常表达, 其与肿瘤的发生发展密切相关。MUC1-N 可与细胞间黏附分子-1、E-选择素和半乳凝素-3 相互作用并且通过 MUC1-C 调节信号传导, MUC1-C 可与表皮生长因子受体家族和其他酪氨酸激酶受体相互作用并且参与 PI3K→AKT、MAP、NF-κB、Wnt、STAT、P53 和 Erα 信号通路, 因此 MUC1 与肿瘤的增殖、侵袭转移和化疗耐药密切相关。本研究阐述了 MUC1-N 和 MUC1-C 与其他分子相互作用以及在激活肿瘤相关信号通路中的作用, 最后回顾了 MUC1-N 单抗、MUC1-C 小分子肽和 MUC1 疫苗在临床试验阶段的研究情况。

【关键词】MUC1-N; MUC1-C; 肿瘤; 信号通路; 靶向治疗

【中图分类号】R730.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-9-26

MUC1 and tumor: signaling pathways and clinical research

Yi Shouhui¹, Nian Weiqi¹, Wu Zhijuan¹, Yang Wenying², Chen Xiaopin², Zhao Qicheng¹, Wang Donglin¹

(1. Department of Oncology, Chongqing Cancer Hospital; 2. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】MUC1 is a heterodimeric transmembrane glycoprotein formed by two subunits(N terminal and C terminal). MUC1 is aberrantly overexpressed in the epithelium originated tumor and is closely related to tumor development. MUC1-N interacts with ICAM-1, E-selectin and Galectin-3 and mediates signal transduction through MUC1-C; MUC1-C interacts with ErbB and other receptor tyrosine kinases and engages in the PI3K→AKT, MAP, NF-κB, Wnt, STAT, P53 and Erα pathways, resulting in tumor proliferation, invasion and migration and chemoresistance. We review the role of MUC1-N and MUC1-C in interacting with other molecules and activating signaling pathways. Finally, we review the clinical trials of the therapies of MUC1-N monoclonal antibodies, MUC1-C small molecule peptides and MUC1 vaccines.

【Key words】MUC1-N; MUC1-C; tumor; signaling pathways; targeted therapy

1 MUC1 的结构特征

黏蛋白(Mucin)家族是一组高分子量的糖蛋白, 在生理情况下具有保护和润滑上皮细胞的功能。根据其亚细胞定位, 黏蛋白可被分为膜结合型黏蛋白(11种)和分泌型黏蛋白(7种)^[1]。MUC1 是 I 型跨膜糖蛋白, 其编码基因定位于 1q21, 由 7 个外显子组成。MUC1 多肽翻译后在 SEA 区域经历自发水解产生 2 个亚单位: 氮端亚单位(MUC1-N)和碳端亚单位(MUC1-C)。MUC1-N 和 MUC1-C 通过非共价键形成异源二

聚体复合物锚定于细胞膜上。MUC1-N 含有黏蛋白的核心部分, 该核心部分由 20~120 个可变量数目的串联重复序列构成(various number of tandem repeat, VNTR)。每个 VNTR 包含 20 个氨基酸(即 PDTRPAPGSTAPPAGHGVTS), 且富含丝氨酸、苏氨酸和脯氨酸残基, 这些氨基酸可被高度 O-糖基化。MUC1-C 包含由 58 个氨基酸组成的细胞外结构域(MUC1-C/ED)、28 个氨基酸组成的跨膜结构域(MUC1-C/TM)和 72 个氨基酸组成的细胞内结构域(MUC1-CD)。MUC1-C 胞内部分富含可被磷酸化的酪氨酸和丝氨酸残基^[2-3]。

正常情况下 MUC1 呈低水平表达, 极性分布于乳腺、呼吸道、胃肠道及泌尿生殖道的分泌上皮细胞的近管腔面。在上皮细胞肿瘤中, MUC1 呈异常过表达, 并失去极性, 遍布于整个细胞表面, 使其在激活肿瘤相关信号通路中具有重要作用(图 1)。同时由于 MUC1 在肿瘤组织中的异常表达, 使其成为一种潜在的肿瘤生物学标志物和治疗靶点。近年 MUC1-N 单抗、MUC1-C 小分子肽和 MUC1 疫苗在临床前实验阶段以及临床试验阶段已被广泛研究。

作者简介: 易守会, Email: yi_shouhui@126.com,

研究方向: 消化道肿瘤。

通信作者: 王东林, Email: donglinw@21.com。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目(编号: 81172262); 重庆市科委资助项目(编号: 2011BB5120)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150403.0916.007.html>
(2015-04-03)

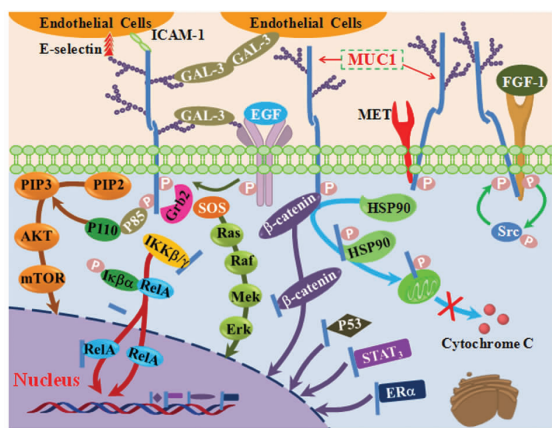


图1 MUC1与信号通路

Fig.1 MUC1 and signaling pathways

2 MUC1 与信号通路

2.1 MUC1-N 与信号通路

由于 MUC1-N 串联重复区糖基化的改变,使得 MUC1 核心蛋白暴露,进而导致 MUC1 与跨膜受体和细胞外基质成分之间相互作用,特别是与涉及细胞-细胞粘附分子相互作用。然而这种相互作用又使得 MUC1-C 与其他蛋白的作用增强,从而利于相关信号通路的激活。

2.1.1 MUC1-N 与细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1) ICAM-1 是存在于血管内皮细胞和肿瘤周围间质细胞表面的一种黏附受体。ICAM-1 是第一个被发现的 MUC1 的配体^[4]。MUC1-N 端串联重复结构域与 ICAM-1 结构域 1 区相结合,促使循环肿瘤细胞与血管内皮细胞的黏附,减缓循环肿瘤细胞的速度,从而有利于循环肿瘤细胞穿出血管促进转移^[5]。研究表明,MUC1 与 ICAM-1 介导的肿瘤细胞迁移,依赖于非受体酪氨酸激酶 Src。MUC1 与 ICAM-1 的相互作用,增强 MUC1-CD 与 Src 的 SH3 区域结合,形成 MUC1-Src-CrkL-Rac1/Cdc42 信号级联,调控细胞骨架的重排,进而调节细胞在迁移过程中的运动性^[6-7]。

2.1.2 MUC1-N 与 E-选择素 E-选择素(E-selectin)是存在于内皮细胞表面的一个受体。MUC1-N 端的 Sialy-Lewisx 表位可以作为 E-selectin 的配体,进而导致上皮细胞与血管内皮细胞相互作用,使肿瘤细胞易与血管壁黏附,穿过血管,促进肿瘤细胞的转移^[8]。此外,MUC1 和 E-selectin 之间的相互作用还可以增强 MUC1 与 ICAM-1 之间的相互作用^[4]。

2.1.3 MUC1-N 与半乳凝素-3 半乳凝素-3(Galectin-3)是半乳凝素家族的一员,在多种肿瘤中表达,与肿瘤进展相关。肿瘤细胞表面的 MUC1 可与血清 Galectin-3 相互作用,使肿瘤细胞强力附着在内皮细胞表面,从而促进肿瘤细胞的转移。在人结肠癌细胞中,MUC1-N 端的癌胚抗原 TF (Thomsen-Friedenreich) 与肿瘤患者血清中升高的 galectin-3 结合^[9],使 MUC1 在循环肿瘤细胞表面的分布区域化,被其掩盖的细胞表面的黏附分子因此而暴露出来,促进肿瘤细胞黏附和聚集^[10],进而使肿瘤细胞逃避失巢凋亡^[11]。此外,在转染 MUC1 的鼠

成纤维细胞 3T3 中发现,Galectin-3 与 MUC1-N 端结合,促进 β -连环蛋白(β -catenin)与 MUC1-CD 的结合,从而有利于 Wnt 信号通路的激活^[12]。

2.2 MUC1-C 与信号通路

MUC1-C 在不同种属间高度保守,具有 7 个潜在的酪氨酸磷酸化位点和几个丝氨酸/苏氨酸磷酸化位点,其被磷酸化后,产生信号转导级联。此外,MUC1-C 端近膜部位的 CQC 序列可以使 MUC1-CD 二聚体化,二聚体化的 MUC1-CD 入核后作为转录辅助因子调节基因的表达。

2.2.1 MUC1-C 与表皮生长因子受体家族 表皮生长因子受体酪氨酸激酶(ErbB)家族包括 EGFR (也称为 ErbB1 或 HER1),ErbB2(也称为 HER2),ErbB3(也称为 HER3)和 ErbB4 (也称为 HER4)。受体与相应配体如表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)、转化生长因子 α (transforming growth factor alpha,TGF α)、肝素结合表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor,HB-EGF)和外调蛋白(epiregulin,EPR)结合后导致受体二聚体化,进而使胞内段酪氨酸磷酸化,激活下游效应分子 Src、PI3k 和 Grb2 等,导致肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移。HER2 没有确定的可溶配体,其通过与 ErbB 其它家族成员形成异源二聚体被激活。除了通过典型的配体激活,ErbB 受体还可被蛋白质激活,包括黏蛋白 MUC1 和 MUC4,其中 MUC4 含有 EGF 样结构域^[1]。

MUC1-C 可以与 4 种 ErbB 受体相互作用,其中与 EGFR 之间的相互作用最具代表性。正常情况下,MUC1 分布在上皮细胞的顶端,EGFR 定位于上皮细胞的基底面^[3],这样使得 MUC1 和 EGFR 在空间阻隔,随着上皮细胞极化结构的丧失,MUC1 和 EGFR 重新定位并在整个细胞膜上表达,为 MUC1 与 EGFR 之间的相互作用创造了条件。MUC1-C 端胞外结构域 36 位天冬氨酸(ASP-36)被糖基化后,可作为 Galectin-3 的结合位点,由此 Galectin-3 作为桥梁,使 MUC1-C 与 EGFR 在细胞膜相连接^[13]。MUC1 和 EGFR 之间的相互作用,使 MUC1-CDY46EKV 区酪氨酸被磷酸化,MUC1-CDY46EKV 区酪氨酸的磷酸化增强 MUC1 与 c-Src 的 SH2 结构域和 β -连环蛋白的结合,利于 MUC1-CD 的核定位。另外,MUC1 和 EGFR 之间的相互作用可增加表皮生长因子受体的内化和再循环,使表皮生长因子受体定位于细胞核^[14-15]。MUC1 通过 EGFR 途径还可以促进苯并芘二醇环氧化物诱导的永生化人支气管上皮细胞的转化^[16]。此外,在子宫内膜腺癌和胰腺癌细胞,激活 EGFR 促使 MUC1 的高水平表达,当加入表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 AG1478 后,MUC1 的表达水平被抑制^[17]。最近研究发现在 H1975/EGFR (L858R/T790M) 细胞中沉默 MUC1-C 的表达后导致 EGFR 信号通路的抑制,首次证实了 MUC1 在 EGFR 突变信号传导中的作用^[18]。

对于其他 ErbB 家族成员,免疫共沉淀发现 MUC1-C 可与 ErbB2 相互作用,调蛋白(HRG,也称为神经调节蛋白 1)可加强 MUC1-C 与 ErbB2 之间的相互作用^[19]。最近研究发现用 MUC1-C 胞内段抑制剂 GO-203 处理 SKBR3 和 BT474 乳腺癌细胞(HER2 过表达)后,HER2 信号通路被抑制抑制,MUC1-C/HER2 相互作用被破坏,P-HER2 的水平降低^[20]。在乳腺癌细胞和小鼠乳腺也发现 MUC1 与 ErbB3 和 ErbB4 形

成的复合物^[21]。

2.2.2 MUC1-C 与其他酪氨酸激酶受体 MUC1-C 可与 c-Met, 即肝细胞生长因子受体 (hepatocyte growth factor receptor, HGFR), 也称为分散因子受体相互作用, 使 MUC1-CY20HPMT 区酪氨酸磷酸化, 用肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 刺激胰腺癌细胞后促进 MUC1-CD 的核定位^[22]。此外, MUC1 和 MET 相互作用通过 β -catenin/c-Myc 信号通路促进肝细胞的转移^[23]。在胰腺癌细胞中发现, MUC1-C 与血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR β) 相互作用, 使 MUC1-C 胞质域 20 和 35 位酪氨酸 (Tyr-20、Tyr-35) 磷酸化^[24]。其他的研究表明成纤维细胞生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) 也与 MUC1 相互作用。用成纤维细胞生长因子 1 (fibroblast growth factor-1, FGF-1) 刺激乳腺癌 ZR-75-1 细胞, 增强 FGFR3 与 MUC1 的相互作用, 激活的 FGFR3 进一步激活 c-Src, 从而诱导依赖 c-Src 的 MUC1-CY46EKV 区酪氨酸磷酸化。MUC1-CY46EKV 区酪氨酸磷酸化增强 MUC1-C 与 β -catenin 和分子伴侣 HSP90 的结合, 从而促使 MUC1-CD 进入细胞核和定位于线粒体外膜^[25]。

2.2.3 MUC1-C 与 PI3K $\rightarrow$ AKT 信号通路 PI3K 转导 RTKs 和 G-蛋白偶联受体信号, 通过生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP3), 激活丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 和其他的效应分子, 在肿瘤细胞的生长、存活和代谢中起了重要的作用。

MUC1 通过增加磷酸化的 AKT (P-AKT) 诱导大鼠成纤维细胞的转化, 这种作用可被 PI3K 抑制剂 LY294002 所阻止^[26]。进一步研究表明, MUC1-C 端 Y20HPM 区酪氨酸 (Tyr-20) 的磷酸化, 使 MUC1-C 和 PI3Kp85 调节亚基的 Src 同源区 2 (SH2) 结构域相互作用, 阻止 PI3Kp85 亚单位对 P110 催化亚基的抑制, 激活 PI3K $\rightarrow$ AKT $\rightarrow$ mTOR 信号通路。MUC1-C 端胞质域 Tyr-20 的突变可阻止 MUC1 与 PI3Kp85 的相互作用, 减弱 MUC1-C 诱导的 PI3K $\rightarrow$ AKT 途径的激活^[27]。

在乳腺癌中发现 MUC1 过表达使 P-AKT 水平增加, 进而导致 VEGF 的产生增加促进血管的生成^[28]。另外一项研究表明 MUC1-C 与糖代谢有关, 乳腺癌细胞高表达 MUC1-C 与 AKT 介导的葡萄糖摄取的增加和乳酸的产生有关, 表明 MUC1-C 通过 PI3K $\rightarrow$ AKT 信号刺激糖酵解^[29]。此外, 在 MCF-7 细胞中发现胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 通过 PI3K/Akt 信号通路上调 MUC1 的表达, MUC1 的表达在 IGF-1 诱导的上皮间质转化 (EMT) 中起了很重要的作用^[30]。

2.2.4 MUC1-C 与 MAP 激酶途径 MAP 激酶信号途径在肿瘤细胞中处于长期活化状态, 与肿瘤的发生发展密切相关。MUC1-C 端胞质结构域包含 Y60 TNP 序列, 当酪氨酸被磷酸化, 可以作为 GRB2 的 SH2 结构域的结合位点, 再通过 GRB-2 的 SH3 结构域与 SOS 结合, 使 MUC1-C 与 RAS $\rightarrow$ RAF $\rightarrow$ MEK $\rightarrow$ ERK 通路相连接。在 MUC1 转基因小鼠乳腺中发现 ERK1/2 被激活, RAS 的突变和 MEK 抑制剂可阻止这种作用^[31]。此外, 研究发现 MUC1-C 可以激活 MEK-ERK-C/EBP β -ALDH1A1 信号通路诱导乳腺癌细胞乙醛脱氢酶 1A1 (aldehyde dehydrogenase 1A1, ALDH1A1) 的表达^[32]。通过免疫共沉淀还发现 MUC1-C 可与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-acti-

vated protein kinase, MAPK) 超家族另一重要成员 JNK1 相互作用, MUC1 通过激活 JNK1 抑制顺铂诱导的人结肠癌 HCT116 细胞的凋亡^[32]。

2.2.5 MUC1-C 与 Wnt 信号通路 Wnt 信号通路是生物发育和肿瘤发生中一个十分重要的信号传导通路。 β -catenin 是 Wnt 信号传导途径的主要效应子。MUC1-C 端 SAGNG-GSSL 区与 β -catenin 的核心结构域 Arm (armadillo, 犴獭) 重复序列结合, 阻断 GSK3 β 介导的 β -连环蛋白的磷酸化, 增加 β -catenin 在细胞核中的集聚。细胞核中集聚的 β -catenin 与转录因子 T 细胞因子/白细胞介素增强因子 1 (TCF/LEF-1) 形成复合物可激活下游靶基因的转录。此外, GSK3 β 可与 MUC1-C 端 STDRSPYEKV 序列结合, 使 MUC1-C 端 44 位丝氨酸 (Ser-44) 磷酸化。MUC1-C 端 Ser-44 的磷酸化使 MUC1-C 与 β -catenin 相互作用下降, E-cadherin/ β -catenin 复合物的形成增加^[33]。沉默 MUC1 后使 E-cadherin 和 E-cadherin/ β -catenin 复合体水平升高, 核 β -catenin、细胞周期蛋白 D1 (cyclinD1) 和 c-myc 的表达水平下降^[34]。进一步研究发现, MUC1-CT 直接与 TCF7L2 的 C-末端相结合, 阻止 TCF7L2 和 C-末端结合蛋白 (CTBP) 之间的相互作用, 并且 MUC1-C 通过招募 β -catenin 和共激活因子 P300 促进 TCF7L2 介导的转录^[35]。在肾细胞癌中还发现 MUC1-C 和 β -catenin 与 SNAIL 启动子区相互作用, 增加 SNAIL 的转录, 从而利于肿瘤细胞发生上皮-间质转化^[36]。

2.2.6 MUC1-C 与 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 是调控多种基因表达的转录因子。在大多数细胞中未被激活的转录因子 RelA/p65 与蛋白抑制 I κ B 家族成员以复合物的形式存在于胞浆中^[37]。I κ B α 可被 I κ B 激酶 (IKK α , IKK β , IKK γ) 复合物磷酸化而降解, 从而释放 RelA 进入细胞核, 影响多种靶基因的转录。

用肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 刺激正常人乳腺上皮细胞, 发现 RelA 结合到 MUC1 启动子区并诱导 MUC1 的表达。MUC1-C 胞质尾 7 个酪氨酸的突变降低 NF- κ B 的细胞核定位^[38]。MUC1-CD 能直接与 IKK β -IKK γ 相互作用^[39], 使 IKK β 活性增加, 从而导致 I κ B α 的磷酸化与降解。MUC1-CD 还可直接与 RelA 同源结构域 (rel homology domain, RHD) 相互作用, 抑制 RelA 与 I κ B α 的结合。MUC1-C/RelA 复合物定位于细胞核, 并占据 RelA 靶基因的启动子, 如 BCL-xL 和 MUC1^[40]。在乳腺癌细胞中还发现, MUC1-C 与 RelA 复合物占据 ZEB1 启动子, 促进 ZEB1 的转录, 抑制 miR-200c (上皮细胞分化的诱导剂) 的转录。ZEB1 的上调和 miR-200c 在肿瘤细胞 EMT 的发生中起了重要作用^[41]。此外, MUC1 可通过激活 NF- κ B-IL-8/CXCR1 信号通路, 促进乳腺癌细胞的自我更新能力^[42]。

2.2.7 MUC1-C 与 STAT1/3 转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription, STAT) 家族成员在人类多种恶性肿瘤中被激活, 在促进细胞存活和诱导细胞的转化中起了重要作用。研究表明 MUC1 启动子区包含 STAT 转录因子家族的结合位点。在干扰素 γ (interferon γ , IFN γ) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的作用下, STAT 可被激活, 进而上调 MUC1 的表达。MUC1-CD 也可直接结合到 STAT1DNA 结

合域, MUC1-C 可与 STAT1 相互作用, 促进 STAT1 靶基因的活化^[43]。在人乳腺癌细胞还发现, MUC1-C 与 JAK1/STAT3 相互作用, 促进 JAK1 介导的 STAT3 的磷酸化, 反过来 MUC1-C 和激活的 STAT3 占据 MUC1 的启动子区^[44]。最近研究发现, 乳腺癌病人对曲妥珠单抗的敏感性与 STAT3 介导的 MUC1 的升高有关, 其可能通过使 HER2 持续的活化和阻止曲妥珠单抗与 HER2 的结合使乳腺癌病人对曲妥珠单抗产生耐药^[45]。

2.2.8 MUC1-C 与 ER α 在乳腺癌细胞, 用 17 β -雌二醇(E2)刺激细胞, 发现 MUC1-C 能与雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α)相互作用^[46]。进一步研究发现 MUC1 启动子区含有雌激素反应元件(ERES), ER α 占据 MUC1 启动子 ERES 激活 MUC1 的转录^[47]。此外, MUC1-CD 可直接结合到 ER α DNA 结合域(DBD), 并且通过阻断 ER α 的泛素化稳定 ER α 。ChIP 实验证实, MUC1-C/ER α 复合物可与雌激素应答基因 Rab31 的启动子区相结合, 通过 MUC1-C 招募 P160 共激活因子、类固醇受体共激活因子 1 和糖皮质激素受体相互作用蛋白 1, 激活依赖雌激素的 Rab31 基因的转录。反过来, Rab31 通过减弱溶酶体对 MUC1-C 的降解使 MUC1-C 水平增高^[48]。

2.3 MUC1 与 p53

p53 基因是一个重要的肿瘤抑制基因。MUC1 可选择性的促进依赖 p53 的生长作用和抑制依赖 p53 的 DNA 损伤诱导的细胞凋亡。MUC1-CD 与 p53 相互作用, 占据 p21 基因和 Bax 基因的启动子, 激活 DNA 损伤诱导的 p21 基因的转录和抑制 Bax 基因的转录^[4]。此外, 研究发现 MUC1 能抑制 ARF-MDM2-p53 途径的活化, MUC1-C 抑制剂能降低 p53 诱导的细胞凋亡^[49-50]。

3 MUC1 临床研究现状

3.1 基于 MUC1-N 的单克隆抗体治疗

MUC1-N 端的串联重复序列具有高度的免疫原性。基于此, 研发了许多针对该亚基的单克隆抗体。HMFG1(AS1402)是一种人源化 IgG1 单克隆抗体与 MUC1-N 端串联重复序列结合后, 诱导抗体依赖性细胞毒性(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)^[51]。一项 III 期临床试验, 将 447 例卵巢癌患者随机分配到标准治疗组或标准治疗加钇 90 标记的 HMFG1 抗体组。与接受标准治疗组相比, Y90 HMFG1 治疗组病人血清中含有较高水平的抗 MUC1 抗体和较低水平的 CA153, 虽然 FS 和 OS 没有明显差异, 但腹膜复发率降低^[52]。

此外还有 2 个针对 MUC1-N 端串联重复序列的抗体 GP1.4 和 C595。体内实验表明 GP1.4 和 C595 可抑制肿瘤的生长, C595 与多西他塞联合运用后能抑制肿瘤的生长和转移, GP1.4 还可抑制 MUC1 和 EGFR 的内化, 抑制 ERK 的磷酸化, 降低 EGFR 信号传导^[53-54]。

3.2 基于 MUC1-C 的小分子治疗

阻止 MUC1 与 β -catenin/Src/EGFR/ER 相互作用结构域的小分子肽 PMIP。在体内和体外实验均表明 PMIP 可抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭^[55-56]。MUC1-C 端近膜部位的 CQC 序列是 MUC1 二聚化和入核所必需的。Raina 等^[57]开发了直接针对

CQC 序列和阻止 MUC1-C 二聚化的细胞穿透肽 GO-201。GO-201 可抑制细胞的生长导致细胞晚期凋亡/坏死, 影响 MUC1-C 与 TCF7L2/STAT3/NF- κ B RelA 之间的相互作用。目前, 二代 MUC1-C 抑制剂 GO-203 用于难治性实体瘤已经进入 I 期临床试验(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01279603>)。

3.3 MUC1 疫苗

研究发现, MUC1 可以通过 MHC I/II 类分子递呈诱导 T 细胞, 杀伤表达 MUC1 的肿瘤细胞。MUC1 在所有的上皮细胞来源的肿瘤细胞中过度表达和异常 O-糖基化, 使 MUC1 成为肿瘤免疫治疗的理想靶分子。目前, MUC1 的疫苗用于肿瘤生物治疗研究, 部分已经进入临床试验阶段^[58]。脂质体为基础的 MUC1 抗原特异性肿瘤免疫制剂 L-BLP25 已经进入 III 期临床试验, 用于 III 期无法切除的非小细胞肺癌。试验发现无法切除的 III 期非小细胞肺癌患者在放疗后给予 L-BLP25 较之安慰剂, 虽然总生存期无明显差异, 但是对首轮治疗中同时接受过放疗与化疗的患者可能有用。德国默克表示将进行新的试验, 在新的临床试验中受试者为首轮治疗中同时接受过放疗与化疗的患者^[59]。

PANVAC-V 是基于牛痘病毒的重组疫苗, 它包含 MUC1、CEA 和 3T 细胞共刺激分子(B7.1, LFA-3 和 ICAM-1)。一项纳入 26 名转移性乳腺癌和卵巢癌患者的研究中, 每月给患者注射疫苗后发现, 12 名乳腺癌, 中位疾病进展时间为 2.5 个月, 中位总生存期为 13.7 个月, 其中 4 名病人病情稳定, 1 名患者通过实体瘤疗效评价标准达到完全缓解, 持续 37 个月。对于卵巢癌患者($n=14$), 中位疾病进展时间为 2 个月, 中位总生存期为 15.0 个月^[60]。一项多西他塞联合和不联合 PANVAC 治疗转移性乳腺癌的研究正在进行。另一项 II 期临床研究也证实, PANVAC 可延长转移性结直肠癌患者的生存期^[61]。

一项随机双盲研究中, 对 31 例 II 期乳腺癌患者分别皮下注射安慰剂和氧化甘露聚糖偶联 MUC1-GST 融合蛋白(oxidized mannan-MUC1 fusion protein, M-FP)随访 12~15 年。结果发现, 在安慰剂组复发率为 60%, 接受免疫疗法组复发率为 12.5%, 并且注射 M-FP 组未出现毒性和自身免疫反应。初步证据表明, M-FP 有利于提高早期乳腺癌患者的总生存期^[62]。另一个针对 MUC1 疫苗 ImMucin 的 I 和 II 临床试验, 中期结果分析证实该疫苗在治疗多发性骨髓瘤患者中有效, 但最终结果还没有正式报道^[63]。

4 结 语

综上所述, MUC1 在上皮细胞来源的肿瘤中异常地过度表达。MUC1 作为一种癌蛋白, 与肿瘤的发生发展密切相关, 可以作为肿瘤治疗的靶标。虽然目前对 MUC1 的结构和功能理解有了进一步的认识, 但是大部分信息仍然相对不成熟。在转化医学研究的情况下, 还需要进一步的探索, 为临床研发药物提供实验基础。对于晚期肿瘤患者, 目前还没有有效的治疗方式, 肿瘤免疫治疗可能是一个新的方向, 其可通过免疫监视为肿瘤提供长期的控制。针对 MUC1 的免疫治疗具有很好的前景, 但其作用尚需大规模和多中心的临床研究。

参 考 文 献

- [1] Yonezawa S, Higashi M, Yamada N, et al. Mucins in human neoplasms: Clinical pathology, gene expression and diagnostic application [J]. *Pathol. Int.*, 2011, 61(12): 697–716.
- [2] Nath S, Mukherjee P. MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression [J]. *Trends Mol. Med.*, 2014, 20(6): 332–342.
- [3] Kufe DW. MUC1–C oncoprotein as a target in breast cancer: activation of signaling pathways and therapeutic approaches [J]. *Oncogene*, 2013, 32(9): 1073–1081.
- [4] Geng Y, Yeh K, Takatani T, et al. Three to tango: MUC1 as a ligand for both E–selectin and ICAM–1 in the breast cancer metastatic cascade [J]. *Frontiers in Oncology*, 2012(2): 76.
- [5] Zhao Q, Piyush T, Chen C, et al. MUC1 extracellular domain confers resistance of epithelial cancer cells to anoikis [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(9): 1073–1081.
- [6] Shen Q, Rahn JJ, Zhang J, et al. MUC1 initiates Src–CrkL–Rac1/Cdc42–mediated actin cytoskeletal protrusive motility after ligating intercellular adhesion molecule–1 [J]. *Mol. Cancer Res*, 2008, 6(4): 555–567.
- [7] Gunasekara N, Sykes B, Hugh J. Characterization of a novel weak interaction between MUC1 and Src–SH3 using nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012, 421(4): 832–836.
- [8] Thirkill TL, Cao T, Stout M, et al. MUC1 is involved in trophoblast transendothelial migration [J]. *Biochim. Biophys. Acta–Mol. Cell Res*, 2007, 1773(6): 1007–1014.
- [9] Yu LG, Andrews N, Zhao Q, et al. Galectin–3 interaction with thomson–friedenreich disaccharide on cancer–associated MUC1 causes increased cancer cell endothelial adhesion [J]. *J. Biol. Chem*, 2007, 282(1): 773–781.
- [10] Michel AK, Nangia Makker P, Raz A, et al. Lactose–functionalized dendrimers arbitrate the interaction of galectin–3/MUC1 mediated cancer cellular aggregation [J]. *ChemBiochem*, 2014, 15(14): 2160–2172.
- [11] Zhao QC, Guo XL, Nash GB, et al. Circulating galectin–3 promotes metastasis by modifying MUC1 localization on cancer cell surface [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6799–6806.
- [12] Tanida S, Mori Y, Ishida A, et al. Galectin–3 binds to MUC1–N–terminal domain and triggers recruitment of beta–catenin in MUC1–expressing mouse 3T3 cells [J]. *Biochim. Biophys. Acta–Gen. Subj.*, 2014, 1840(6): 1790–1797.
- [13] Ramasamy S, Duraisamy S, Barbashov S, et al. The MUC1 and galectin–3 oncoproteins function in a MicroRNA–dependent regulatory loop [J]. *Mol. Cell*, 2007, 27(6): 992–1004.
- [14] Pochampalli MR, Bitler BG, Schroeder JA. Transforming growth factor alpha–dependent cancer progression is modulated by MUC1 [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14): 6591–6598.
- [15] Merlin J, Stechly L, de Beauce S, et al. Galectin–3 regulates MUC1 and EGFR cellular distribution and EGFR downstream pathways in pancreatic cancer cells [J]. *Oncogene*, 2011, 30(22): 2514–2525.
- [16] Xu XL, Bai L, Chen WS, et al. MUC1 contributes to BPDE–induced human bronchial epithelial cell transformation through facilitating EGFR activation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33846.
- [17] Dharmaraj N, Engel BJ, Carson DD. Activated EGFR stimulates MUC1 expression in human uterine and pancreatic cancer cell lines [J]. *J. Cell. Biochem*, 2013, 114(10): 2314–2322.
- [18] Kharbanda A, Rajabi H, Jin C, et al. Targeting the oncogenic MUC1–C protein inhibits mutant EGFR–mediated signaling and survival in Non–small cell lung cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(21): 5423–5457.
- [19] Li YQ, Yu WH, Ren J, et al. Heregulin targets gamma–catenin to the nucleolus by a mechanism dependent on the DF3/MUC1 oncoprotein [J]. *Mol. Cancer Res*, 2003, 1(10): 765–775.
- [20] Raina D, Uchida Y, Kharbanda A, et al. Targeting the MUC1–C oncoprotein downregulates HER2 activation and abrogates trastuzumab resistance in breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2014, 33(26): 3422–3453.
- [21] Schroeder JA, Thompson MC, Gardner MM, et al. Transgenic MUC1 interacts with epidermal growth factor receptor and correlates with mitogen–activated protein kinase activation in the mouse mammary gland [J]. *J. Biol. Chem*, 2001, 276(16): 13057–13064.
- [22] Singh PK, Behrens ME, Eggers JP, et al. Phosphorylation of MUC1 by met modulates interaction with p53 and MMP1 expression [J]. *J. Biol. Chem*, 2008, 283(40): 26985–26995.
- [23] Bozkaya G, Korhan P, Cokakli M, et al. Cooperative interaction of MUC1 with the HGF/c–Met pathway during hepatocarcinogenesis [J]. *Mol. Cancer*, 2012(11): 64.
- [24] Singh PK, Wen YF, Swanson BJ, et al. Platelet–derived growth factor receptor beta–mediated phosphorylation of MUC1 enhances invasiveness in pancreatic adenocarcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(11): 5201–5210.
- [25] Ren J, Raina D, Chen W, et al. MUC1 oncoprotein functions in activation of fibroblast growth factor receptor signaling [J]. *Mol. Cancer Res*, 2006, 4(11): 873–883.
- [26] Raina D, Kharbanda S, Kufe D. The MUC1 oncoprotein activates the anti–apoptotic phosphoinositide 3–kinase/Akt and Bcl–x(L) pathways in rat 3Y1 fibroblasts [J]. *J. Biol. Chem*, 2004, 279(20): 20607–20612.
- [27] Raina D, Kosugi M, Ahmad R, et al. Dependence on the MUC1–C oncoprotein in non–small cell lung cancer cells [J]. *Mol. Cancer Ther*, 2011, 10(5): 806–816.
- [28] Woo JK, Choi Y, Oh SH, et al. Mucin 1 enhances the tumor angiogenic response by activation of the AKT signaling pathway [J]. *Oncogene*, 2012, 31(17): 2187–2198.
- [29] Kosugi M, Ahmad R, Alam M, et al. MUC1–C oncoprotein regulates glycolysis and pyruvate kinase m2 activity in cancer cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): 179–183.
- [30] Liao G, Wang M, Ou Y, et al. IGF–1–induced epithelial–mesenchymal transition in MCF–7 cells is mediated by MUC1 [J]. *Cellular signalling*, 2014, 26(10): 2131–2137.
- [31] Alam M, Ahmad R, Rajabi H, et al. MUC1–C oncoprotein activates ERK–C/EBP beta signaling and induction of aldehyde dehydrogenase 1A1 in breast cancer cells [J]. *J. Biol. Chem*, 2013, 288(43): 30892–30903.
- [32] Chen QQ, Li DC, Ren J, et al. MUC1 activates JNK1 and inhibits apoptosis under genotoxic stress [J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 2013, 440(1): 179–183.
- [33] Huang L, Chen D S, Liu D, et al. MUC1 oncoprotein blocks glycogen synthase kinase 3 beta–mediated phosphorylation and degradation

- of beta-catenin[J].Cancer Res,2005,65(22):10413-10422.
- [34] Xu HL, Inagaki Y, Seyama Y, et al.Expression of KL-6/MUC1 in pancreatic ductal carcinoma and its potential relationship with beta-catenin in tumor progression[J].Life Sci,2011,88(23-24):1063-1069.
- [35] Rajabi H, Ahmad R, Jin CN, et al.MUC1-C oncoprotein induces TCF7L2 transcription factor activation and promotes cyclin D1 expression in human breast cancer cells[J].J.Biol.Chem.,2012,287(13):10703-10713.
- [36] Gnemmi V, Bouillez A, Gaudelot K, et al.MUC1 drives epithelial-mesenchymal transition in renal carcinoma through Wnt/beta-catenin pathway and interaction with SNAIL promoter[J].Cancer Lett,2014,346(2):225-236.
- [37] Gasparini C, Celeghini C, Monasta L, et al.NF-kappa B pathways in hematological malignancies[J].Cell Mol Life Sci,2014,71(11):2083-2102.
- [38] Thompson EJ, Shanmugam K, Hattstrup CL, et al.Tyrosines in the MUC1 cytoplasmic tail modulate transcription via the extracellular signal-regulated kinase 1/2 and nuclear factor-kappa B pathways[J].Mol. Cancer Res,2006,4(7):489-497.
- [39] Ahmad R, Raina D, Trivedi V, et al.MUC1 oncoprotein activates the I kappa B kinase beta complex and constitutive NF-kappa B signalling[J].Nat.Cell Biol,2007,9(12):1419-U1146.
- [40] Ahmad R, Raina D, Joshi MD, et al.MUC1-C oncoprotein functions as a direct activator of the nuclear factor-kappa B p65 transcription factor[J].Cancer Res,2009,69(17):7013-7021.
- [41] Rajabi H, Alam M, Takahashi H, et al.MUC1-C oncoprotein activates the ZEB1/miR-200c regulatory loop and epithelial-mesenchymal transition[J].Oncogene,2014,33(13):1680-1689.
- [42] Alam M, Rajabi H, Ahmad R, et al.Targeting the MUC1-C oncoprotein inhibits self-renewal capacity of breast cancer cells[J].Oncotarget,2014,5(9):2622-2634.
- [43] Khodarev N, Ahmad R, Rajabi H, et al.Cooperativity of the MUC1 oncoprotein and STAT1 pathway in poor prognosis human breast cancer[J].Oncogene,2010,29(6):920-929.
- [44] Ahmad R, Rajabi H, Kosugi M, et al.MUC1-C oncoprotein promotes STAT3 activation in an autoinductive regulatory loop[J].Sci.Signal,2011,4(160):ra9.
- [45] Li GC, Zhao LK, Li W, et al.Feedback activation of STAT3 mediates trastuzumab resistance via upregulation of MUC1 and MUC4 expression[J].Oncotarget,2014,5(18):8317-8346.
- [46] Wei XL, Xu H, Kufe D.MUC1 oncoprotein stabilizes and activates estrogen receptor alpha[J].Mol.Cell,2006,21(2):295-305.
- [47] Zaretsky JZ, Barnea I, Aylon Y, et al.MUC1 gene overexpressed in breast cancer;structure and transcriptional activity of the MUC1 promoter and role of estrogen receptor alpha(ER alpha) in regulation of the MUC1 gene expression[J].Mol.Cancer,2006(5):7.
- [48] Jin CN, Rajabi H, Pitroda S, et al.Cooperative interaction between the MUC1-C oncoprotein and the Rab31 GTPase in estrogen receptor-positive breast cancer cells[J].PLoS One,2012,7(7):e39432.
- [49] Raina D, Ahmad R, Chen DS, et al.MUC1 oncoprotein suppresses activation of the ARF-MDM2-p53 pathway[J].Cancer Biol.Ther,2008,7(12):1959-1967.
- [50] Yin L, Kosugi M, Kufe D.Inhibition of the MUC1-C oncoprotein induces multiple myeloma cell death by down-regulating TIGAR expression and depleting NADPH[J].Blood,2012,119(3):810-816.
- [51] Pegram MD, Borges VF, Ibrahim N, et al.Phase I dose escalation pharmacokinetic assessment of intravenous humanized anti-MUC1 antibody AS1402 in patients with advanced breast cancer[J].Breast Cancer Res,2009,11(5):R73.
- [52] Verheijen RH, Massuger LF, Benigno BB, et al.Phase III trial of intraperitoneal therapy with yttrium-90-labeled HMFG1 murine monoclonal antibody in patients with epithelial ovarian cancer after a surgically defined complete remission[J].J.Clin.Oncol,2006,24(4):571-578.
- [53] Hisatsune A, Nakayama H, Kawasaki M, et al.Anti-MUC1 antibody inhibits EGF receptor signaling in cancer cells[J].Biochem.Biophys.Res. Commun,2011,405(3):377-381.
- [54] Wang L, Chen HM, Liu FH, et al.Monoclonal antibody targeting MUC1 and increasing sensitivity to docetaxel as a novel strategy in treating human epithelial ovarian cancer[J].Cancer Lett,2011,300(2):122-133.
- [55] Horm TM, Bitler BG, Broka DM, et al.MUC1 drives c-met-dependent migration and scattering[J].Mol.Cancer Res,2012,10(12):1544-1554.
- [56] Klinge CM, Radde BN, Imbert-Fernandez Y, et al.Targeting the intracellular MUC1 C-terminal domain inhibits proliferation and estrogen receptor transcriptional activity in lung adenocarcinoma cells[J].Mol. Cancer Ther,2011,10(11):2062-2071.
- [57] Yin L, Kufe D.MUC1-C oncoprotein blocks terminal differentiation of chronic myelogenous leukemia cells by a ROS-mediated mechanism[J].Genes & Cancer,2011,2(1):56-64.
- [58] Kimura T, Finn OJ.MUC1 immunotherapy is here to stay[J].Expert Opin.Biol.Ther,2013,13(1):35-49.
- [59] Butts C, Socinski MA, Mitchell PL, et al.Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer(START):a randomised, double-blind, phase 3 trial[J].Lancet Oncol,2014,15(1):59-68.
- [60] Mohebtash M, Tsang KY, Madan RA, et al.A pilot Study of MUC-1/CEA/TRICOM poxviral-based vaccine in patients with metastatic breast and ovarian cancer[J].Clin.Cancer Res,2011,17(22):7164-7173.
- [61] Morse MA, Niedzwiecki D, Marshall JL, et al.A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer[J].Ann.Surg,2013,258(6):879-886.
- [62] Vassilaros S, Tsibanis A, Tsikkinis A, et al.Up to 15-year clinical follow-up of a pilot Phase III immunotherapy study in stage II breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1[J].Immunotherapy,2013,5(11):1177-1182.
- [63] Carmon L, Kovjazin R, Moran O, et al.ImMucin, anti-MUC1 therapeutic vaccine;an interim analysis from a phase I/II study in multiple myeloma patients[J].Bone Marrow Transplant,2013(48):S200.

(责任编辑:唐宗顺)