

Received: 14.12.2017
Accepted: 20.08.2018
Published: 11.02.2019

Mucyna-1 (MUC1) jako obiecujący cel molekularny w terapii przeciwnowotworowej

Mucin-1 (MUC1) as a promising molecular target in anticancer therapy

Agnieszka Gornowicz¹, Anna Bielawska¹, Bożena Popławska¹, Krzysztof Bielawski²

¹Samodzielna Pracownia Biotechnologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Mucyna-1 (MUC1) została uznana przez National Cancer Institute jako jeden z najbardziej obiecujących celów molekularnych w terapii przeciwnowotworowej. Jej nadmierną ekspresję wykazano w wielu nowotworach pochodzenia nabłonkowego, a zwłaszcza w raku piersi, co wiąże się ze złym rokowaniem. Mucyna-1 utrudnia przenikanie leków, może również uczestniczyć w hamowaniu apoptozy w komórkach nowotworowych. MUC1 wywołuje aktywację kilku ścieżek wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów. Wykazano interakcje MUC1 z ICAM-1, E-selektyną, galektyną-3, receptorem kinaz tyrozynowych naskórkowego czynnika wzrostu - EGFR, receptorem estrogenowym ER α , białkiem p53, białkami szoku cieplnego HSP70 i HSP90. Podjednostka błonowa MUC1 przyczynia się do aktywacji kinaz ERK1 i ERK2 przez indukcję szlaku Ras-Raf-Mek-Erk. Ponadto potwierdzono udział MUC1 w aktywacji szlaku WNT/ β -katenina/TCF7L2 i indukcji transkrypcji genu cykliny D1.

W licznych badaniach wykazano, że zablokowanie funkcji MUC1 przez przeciwciała monoklonalne lub inhibitory drobnocząsteczkowe może wspomagać działanie terapeutyczne i zwiększać wrażliwość komórek nowotworowych na działanie chemioterapeutyków. Skojarzone działanie przeciwciała monoklonalnego anti-MUC1 z nowymi związkami o właściwościach przeciwnowotworowych działało lepiej niż monoterapia.

Artykuł jest przeglądem dotychczasowej wiedzy o roli MUC1 w rozwoju i progresji nowotworów, a także potencjalnych, nowych strategiach ukierunkowanych na mucynę-1 w terapii przeciwnowotworowej.

Słowa kluczowe:

**mucyna-1 (MUC1) • nowotwory • przekazywanie sygnałów
• przeciwciała monoklonalne • terapia skojarzona**

Summary

Mucin 1 (MUC1) has been recognized by the National Cancer Institute as one of the most promising molecular targets in cancer therapy. Its overexpression has been demonstrated in many epithelial tumors, especially in breast cancer, which is associated with poor prognosis. Mucin 1 is an important barrier to the penetration of drugs and takes part in the inhibition of apoptosis in tumor cells. MUC1 triggers the activation of several pathways of intracellular signaling. MUC1 interactions with ICAM-1, E-selectin, galectin-3, EGFR, ER α estrogen receptor, p53 protein, heat shock proteins HSP70 and HSP90 have been demonstrated. The MUC1

Keywords:	<p>membrane subunit contributes to the activation of the ERK1 and ERK2 kinases by the induction of the Ras-Raf-Mek-Erk pathway. In addition, the role of MUC1 in the activation of the WNT/β-catenin/TCF7L2 pathway and the induction of transcription of the cyclin D1 gene was confirmed.</p> <p>Numerous studies have shown that blockade of MUC1 by monoclonal antibodies or small molecule inhibitors may promote therapeutic effects and contribute to increased susceptibility of tumor cells to chemotherapeutic agents. The combined effect of the anti-MUC1 antibody with novel anticancer agents may have a better therapeutic effect than monotherapy.</p> <p>This article reviews the current knowledge about the role of MUC1 in the development and progression of cancer as well as potential novel strategies based on mucin 1 in antineoplastic therapy.</p> <p>mucin 1 (MUC1) • cancer • cell signaling • monoclonal antibodies • combined therapy</p>
GICID	01.3001.0013.0310
DOI:	10.5604/01.3001.0013.0310
Word count:	3063
Tables:	–
Figures:	6
References:	76

Adres autorki: dr n. farm. Agnieszka Gornowicz, Samodzielna Pracownia Biotechnologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. J. Kilińskiego 1, 15-222 Białystok; e-mail: agnieszka.gornowicz@umb.edu.pl

KLASYFIKACJA I ZNACZENIE MUCYN

Mucyny to duża grupa glikoprotein złożonych z rdzenia białkowego (apomucyny), do którego są przyłączone łańcuchy oligosacharydowe. Można je sklasyfikować jako mucyny wydzielnicze i mucyny związane z błonami (transbłonowe). Wśród mucyn wydzielniczych wyróżnia się: MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6, MUC19. Ponadto do tej grupy należą także MUC7 i MUC9, które są mniejsze i wydzielane w formie monomerycznej. Synteza i sekrecja MUC7 odbywa się w gruczołach ślinowych: podżuchwowych, podjęzykowych i mniejszych gruczołach w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. Cechą charakterystyczną MUC7 wyróżniającą od innych mucyn tej klasy, oprócz wielkości, jest brak domen bogatych w cysteinę [7, 13, 14, 18, 35, 63]. Główną funkcją mucyn wydzielniczych jest ochrona nabłonka przed różnymi czynnikami: bakteriami, wirusami, zmianą pH oraz procesem zapalnym.

Do mucyn transbłonowych można zaliczyć: MUC1, MUC3, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20, MUC21 i MUC22 [23, 29, 31]. Ulegają one ekspresji na powierzchni komórek nabłonkowych przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, przewodu trzustkowego oraz gruczołu piersiowego. Są głównymi składnikami glikokaliksów, więc tworzą barierę ochronną przed wnikaniem patogenów. Domena wewnątrzkomórkowa tych mucyn bierze udział w sygnalizacji komórkowej [65].

Zarówno mucyny wydzielnicze, jak i mucyny transbłonowe mogą wchodzić w interakcje z różnymi białkami. MUC5B wchodzi w interakcje ze staterynami, histatynami oraz α -amylazą, wzmagając protekcję jamy ustnej przed patogenami [68]. MUC7 reaguje z α -amylazą, staterynami, histatyną-1 oraz laktoferyną zwiększając aktywność przeciwbakteryjną tych związków chroni przed proteolityczną degradacją obu reagujących ze sobą składników [10, 62].

Mucyny charakteryzują się różnym profilem ekspresji w zależności od rodzaju komórek czy tkanek [45]. Szczególnie dużo uwagi poświęca się roli dwóch mucyn transbłonowych: MUC1 i MUC4, które wpływają na metastazę i wzmożoną proliferację komórek nowotworowych [48, 56, 59]. Wydzielnicze mucyny, takie jak MUC5B i MUC5AC również odgrywają ważną rolę w procesie nowotworowym [73, 75].

CHARAKTERYSTYKA MUCYNY 1 (MUC1)

Mucyna MUC1 jest transbłonową glikoproteiną typu I, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 400 kDa. MUC1 nazywana jest również episialiną, PEM, H23Ag, EMA, CA15-3, MCA, KL-6, BM-7 oraz antygenem HMFG [26, 43].

Gen MUC1 kodujący białko mucyny jest umiejscowiony na chromosomie 1q21-241 i składa się z siedmiu eksonów. Eksony zawierają 4-7 tysięcy par zasad genomowego DNA.

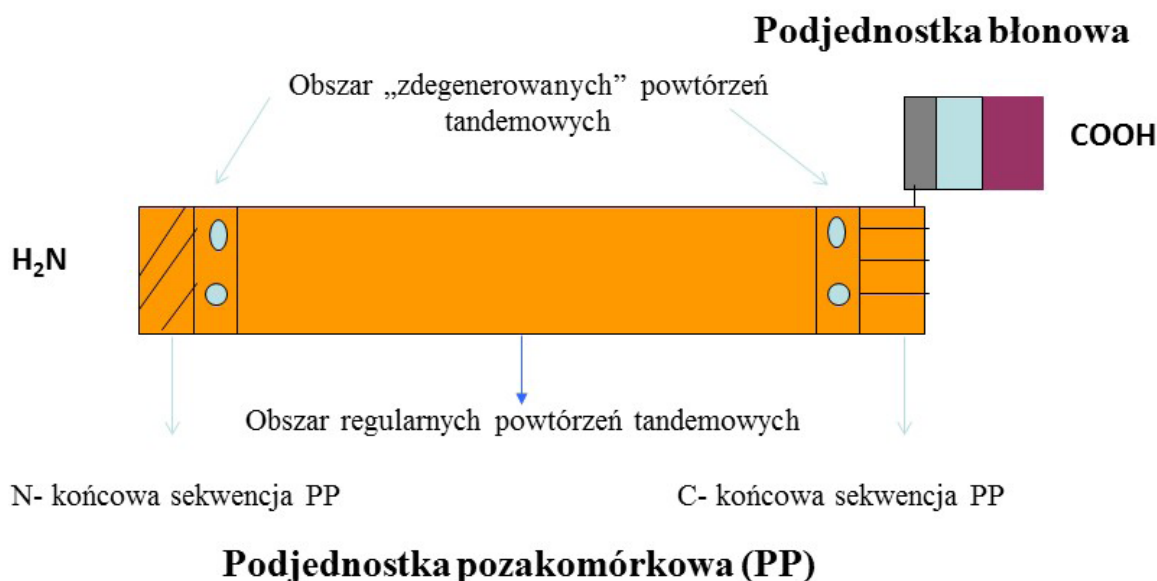
W skład rdzenia białkowego dojrzałej mucyny MUC1 wchodzi dwie podjednostki: pozakomórkowa i błonowa. W podjednostce pozakomórkowej (PP) można wyróżnić N-końcową sekwencję PP, obszar „zdegenerowanych” powtórzeń tandemowych aminokwasów, obszar regularnych powtórzeń tandemowych aminokwasów oraz C-końcową sekwencję PP. Natomiast w obrębie podjednostki błonowej występuje jej N-końcowa sekwencja zwana domeną zewnątrzkomórkową (ECD, extracellular domain), domena transbłonowa (TMD, transmembrane domain) i domena cytoplazmatyczna (CT, cytoplasmic tail) [35]. Podjednostka pozakomórkowa wystaje ponad powierzchnię błony komórkowej na odległość 200-500 nm [69, 70]. Liczba powtarzających się odcinków aminokwasów jest zmienna. MUC1 zawiera 20-120 powtórzeń o identycznym składzie aminokwasowym; obszar ten jest silnie glikozylowany (ryc. 1) [22].

W podjednostce pozakomórkowej mucyn MUC1, MUC3, MUC12 oraz MUC17 można też wyróżnić domenę SEA. Jest to obszar silnie glikozylowany, składający się ze 120 aminokwasów, który zawiera miejsce cięcia pozwalające na uwolnienie domeny zewnątrzkomórkowej [36]. W wyniku autoproteolitycznego cięcia uwalniane są dwie podjednostki: N-końcowa alfa i C-końcowa beta.

Domena zewnątrzkomórkowa jest możliwa do wykrycia w różnych płynach ustrojowych. Jest również obecna w supernatantach z hodowli komórek wykazujących ekspresję mucyn. Ponadto domena ta ochrania komórki nabłonkowe przed działaniem sił mechanicznych. Nadmierne „złuszczenie” się domeny zewnątrzkomórkowej stwierdza się w przebiegu nowotworów, chorobach zapalnych jelit oraz zwłóknieniu torbielowatym [65].

EKSPRESJA MUC1

Istnieją zasadnicze różnice w ekspresji MUC1 w komórkach prawidłowych i komórkach nowotworowych. MUC1 ulega ekspresji w większości komórek nabłonka gruczołowego i pokrywa tylko ich wolne powierzchnie zwrócone do światła przewodów. Natomiast MUC1, której podwyższony stopień ekspresji wykazano w komórkach nowotworowych jest również umiejscowiona na bocznej i podstawnej powierzchni komórek. Nadmierna ekspresja MUC1 w komórkach nowotworowych nerek, piersi oraz trzustki przyczynia się do zwiększonej przeżywalności komórek, wzmożonej inwazyjności oraz oporności na proces programowanej śmierci. Ponadto dochodzi do wzrostu ekspresji antyapoptotycznego białka Bcl-xL i spadku poziomu proapoptotycznego białka Bax [9].



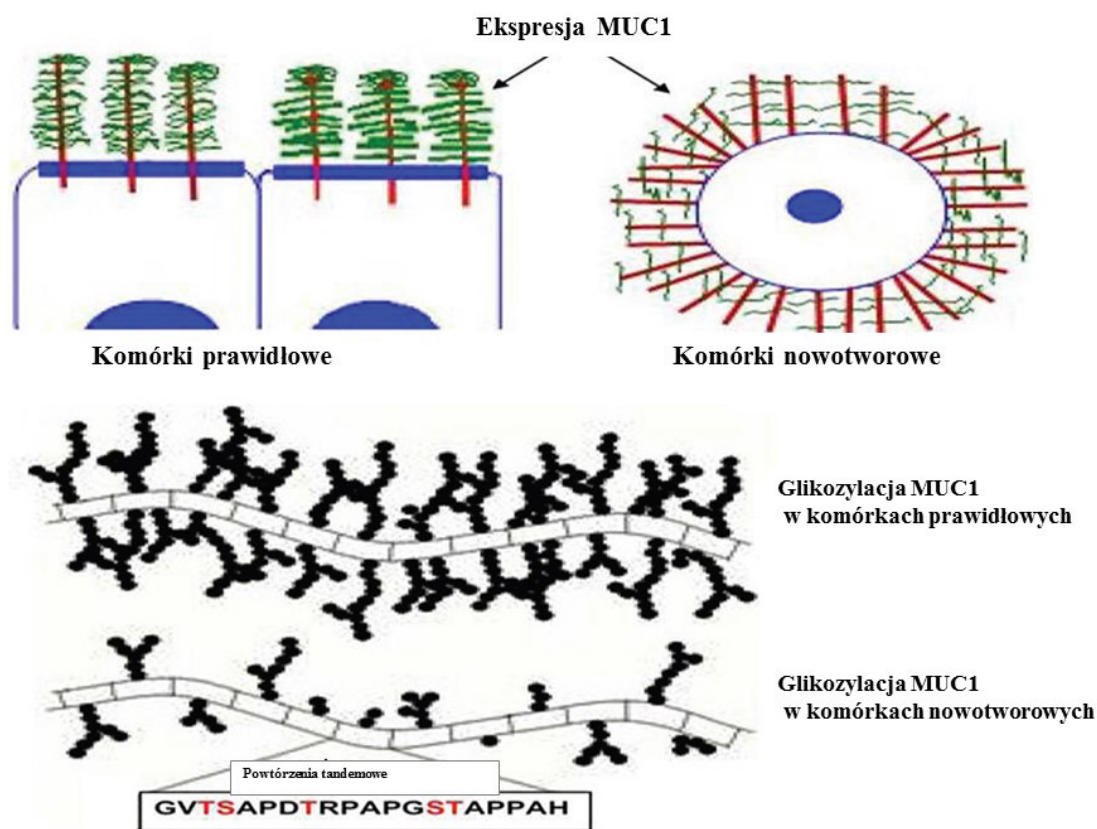
Ryc. 1. Schemat budowy rdzenia białkowego dojrzałej formy mucyny MUC1; na podstawie [22] zmodyfikowano

Inną różnicą jest odmienny stopień glikozylacji, w komórkach prawidłowych 50-60% tej mucyny to węglowodany, a w komórkach nowotworowych stwierdzono występowanie krótszych łańcuchów cukrowych, co może rzutować na odmiennie właściwości immunologiczne (ryc. 2) [60]. Obniżenie liczby łańcuchów O-glikanów i ich skrócenie w komórkach nowotworowych powoduje odsłonięcie determinant antygenowych rdzenia białkowego, które w komórkach prawidłowych są maskowane przez długie i rozgałęzione łańcuchy oligosacharydowe. W wyniku niekompletnej syntezy łańcuchów O-glikozydowych w MUC1 ulegającej ekspresji w komórkach nowotworowych są wyeksponowane następujące determinanty antygenowe: Tn, sjalo-Tn oraz Thomsen Friedenreich (TF), nieobecne w komórkach prawidłowych. Różnicę tę próbuje się wykorzystać w immunoterapii nowotworów piersi, jajnika i trzustki [35, 42]. Fragment pozakomórkowy MUC1 może także ulegać „złuszczeniu” i przedostawać się do układu krążenia wywołując odpowiedź immunologiczną. Wysokie stężenie MUC1 w surowicy pacjentów może być skutkiem degradacji proteolitycznej MUC1 i dostawania się produktów proteolizy do osocza [69].

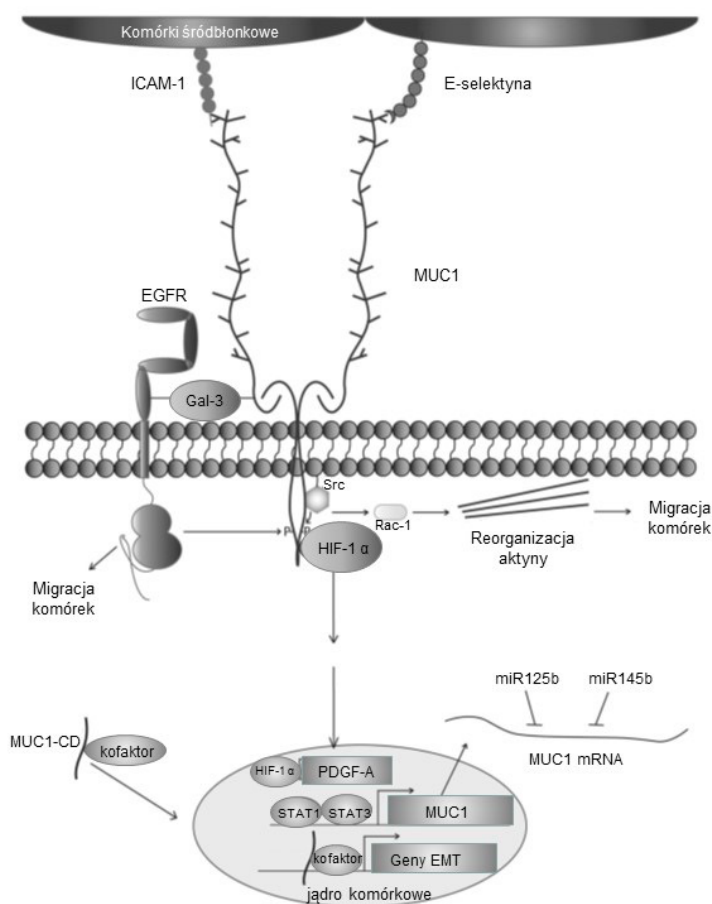
UDZIAŁ MUC1 W PROCESACH PRZEKAŹNICTWA SYGNAŁOWEGO

MUC1 może aktywować lub pośredniczyć w aktywacji różnych białek obecnych zarówno w cytoplazmie, w jądrze komórkowym, czy też na powierzchni komórek oraz wpływać modulująco na ich funkcje. Szlaki sygnalizacji rozpoczyna fosforylacja reszt tyrozyny w domenie cytoplazmatycznej MUC1. Nadmierna ekspresja MUC1 w wielu nowotworach, a zwłaszcza w raku piersi wywołuje aktywację kilku ścieżek wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałów [65]. Podjednostka pozakomórkowa MUC1 wiąże się z ICAM-1, E-selektyną i galektyną-3. Podobnie jak E-selektyna ICAM-1 jest receptorem znajdującym się na powierzchni komórek śródbłonka naczyń. W wyniku połączenia MUC1 z ICAM-1 zwiększa się możliwość przemieszczania się komórek nowotworowych do naczyń krwionośnych i powstawania nowych przerzutów [24].

Domena cytoplazmatyczna MUC1 oddziałuje natomiast z rodziną kinaz tyrozynowych Src odpowiedzialnych za progresję metastazy. Rezultatem takiego oddziaływania jest rearanżacja cytoszkieletu, a mianowicie reorganizacja aktywny zależnej od Cdc42 i Rac1 [49, 57].



Ryc. 2. Różnice w ekspresji i glikozylacji MUC1 w komórkach prawidłowych i nowotworowych; na podstawie [60] zmodyfikowano



Ryc. 3. Udział MUC1 w molekularnym mechanizmie tworzenia przerzutów i rozwoju nowotworu; na podstawie [26] zmodyfikowano

MUC1 w cytoplazmie może również łączyć się z czynnikiem HIF1- α i aktywować transkrypcję genu PDGF-A, który odpowiada za przemieszczanie β -kateniny do jądra komórkowego i promuje inwazję, wzrost guza i metastazę (ryc. 3) [26]. Przyłączenie β -kateniny przez MUC1 osłabia zdolności interakcji β -kateniny z kadheryną. W nadekspresji MUC1 zmniejsza się adhezja międzykomórkowa i jest ułatwiona migracja komórek, co w procesie nowotworowym umożliwia tworzenie się przerzutów. Oddziaływanie między MUC1 a β -kateniną powoduje także zwiększenie ekspresji genu cykliny D1 [39].

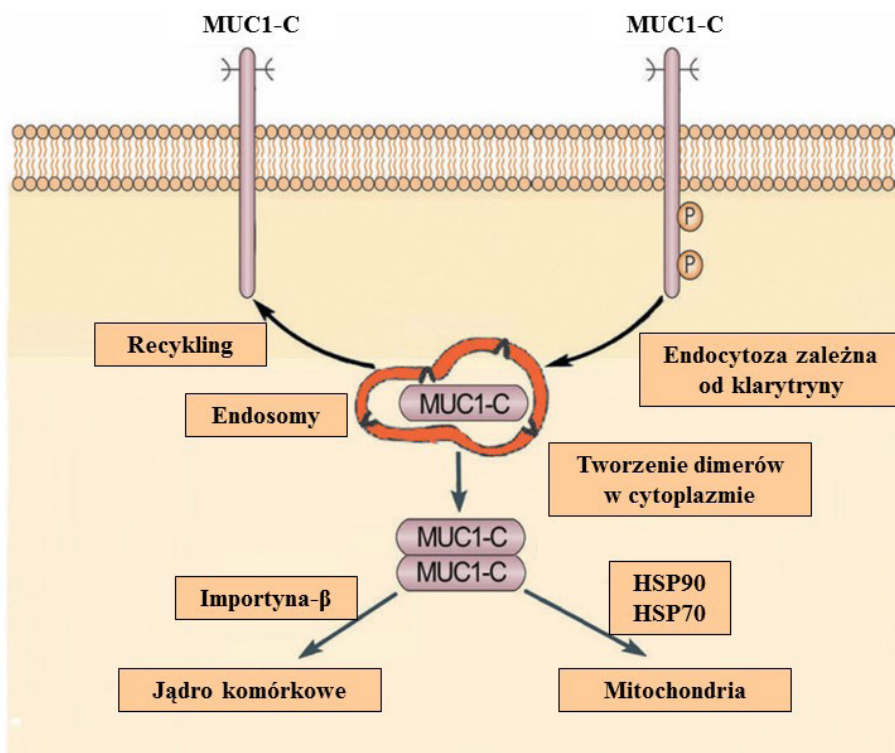
Yuan i wsp. wykazali, że zahamowanie ekspresji MUC1 sprzyja formowaniu kompleksu między β -kateniną i E-kadheryną. Wzrost ekspresji tych białek sprzyja obniżeniu potencjału przerzutowego komórek raka trzustki i raka piersi *in vitro* [74]. MUC1 może także wpływać na ekspresję leptyny, TGF- β 3 oraz VEGF [32].

W progresji nowotworów bardzo ważną rolę odgrywa proces angiogenezy, a zwłaszcza naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu VEGF wzmagający migrację komórek śródbłonka i wpływający na powstawanie nowych naczyń.

Mucyna-1 wchodzi również w interakcje z receptorem kinaz tyrozynowych naskórkowego czynnika wzrostu - EGFR, receptorem estrogenowym ER α , białkiem p53, białkami szoku cieplnego HSP70 i HSP90 [46, 55].

Wśród rodziny receptorów EGF o aktywności kinaz tyrozynowych wyróżnia się: EGFR (ErbB1, HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) oraz ErbB4 (HER4). MUC1 oddziałuje ze wszystkimi czterema rodzajami receptorowych kinaz tyrozynowych, jednak najlepiej jest scharakteryzowana interakcja między MUC1 i EGFR [47, 54, 55].

Kinaza HER1 fosforyluje sekwencję YEKV znajdującą się w domenie cytoplazmatycznej mucyny-1 [59]. W wyniku stymulacji EGFR w komórkach nowotworowych dochodzi do aktywacji kinaz ERK i Akt, które powodują wzmoczoną proliferację tych komórek. Zahamowanie ścieżek sygnałowych zależnych od receptora EGF za pomocą przeciwciał monoklonalnych lub inhibitorów kinaz tyrozynowych przywraca prawidłową proliferację komórek i indukuje ich śmierć [41]. Hisatsune i wsp. wykazali, że przeciwciało skierowane przeciwko MUC1 powoduje translokację receptora EGF



Ryc. 4. Interakcja MUC1 z białkami szoku ciepłego HSP70 oraz HSP90; na podstawie [34] zmodyfikowano

z powierzchni komórki do regionu wewnątrzkomórkowego prowadząc do desensytyzacji liganda i zahamowania sygnału przez szlak zależny od EGFR. Wyniki tych badań potwierdzają, że przeciwciało anti-MUC1 może pełnić funkcję modulatora, wpływając hamująco na przekazywanie sygnału zależnego od szlaku EGFR i polepszać rokowania pacjentów z nowotworem [25].

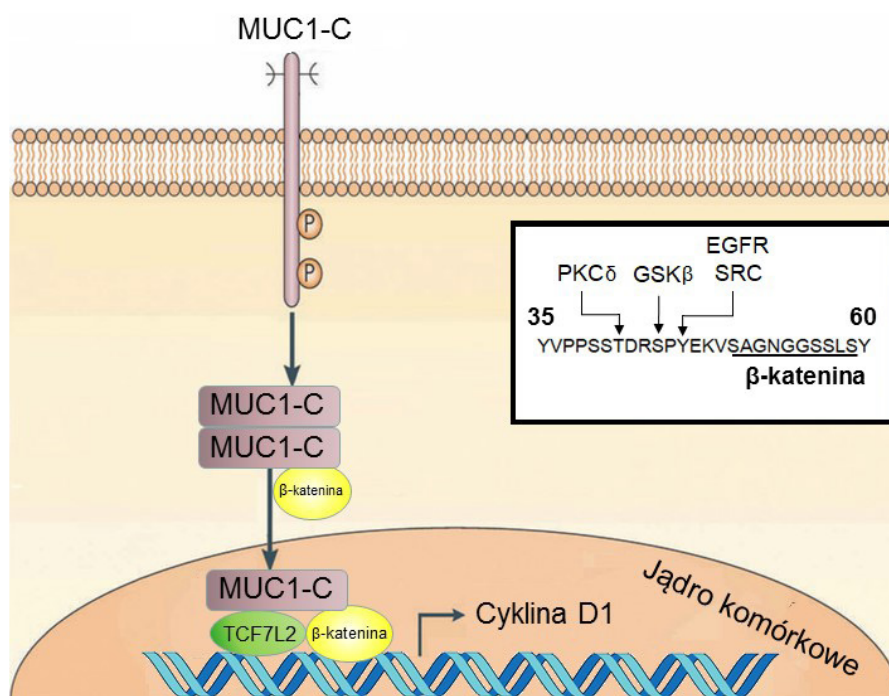
Z MUC1 może reagować zarówno białko szoku ciepłego HSP70, jak i HSP90. W wyniku tego oddziaływania dochodzi do translokacji podjednostki błonowej MUC1 do mitochondrium i zablokowania wewnętrzz pochodnej drogi apoptozy poprzez zahamowanie uwalniania cytochromu c (ryc. 4) [34, 52].

Wykazano zależność między nadmierną ekspresją MUC1, a zwiększonym zużyciem glukozy w komórkach raka piersi. Domena cytoplazmatyczna MUC1 stymuluje glikolizę poprzez szlak zależny od kinazy 3-fosfatydyloinozytolu i kinazy serynowo-treoninowej (PI3K-Akt) [15]. Ponadto nadmierna ekspresja MUC1 w komórkach raka płuc NSCLC powoduje znaczący wzrost ekspresji kinazy p-Akt oraz wzmacnia wytwarzanie VEGF odpowiedzialnego za tworzenie nowych naczyń krwionośnych [33]. Woo i wsp.

wykazali również zależność aktywacji szlaku PI3K-Akt przez MUC1 od angiogenezy, w której pośredniczy VEGF [71]. MUC1 pełni więc funkcję onkoproteiny i poprzez szlak sygnałowy PI3K-Akt promuje wzrost i przeżycie komórek nowotworowych [15, 40].

Podjednostka błonowa MUC1 przyczynia się do aktywacji kinaz ERK1 i ERK2 przez indukcję szlaku Ras-Raf-Mek-Erk. Wyniki badań zostały potwierdzone na mysim modelu raka piersi i w hodowli ludzkich komórek raka płuc. Ponadto potwierdzono udział MUC1 w aktywacji szlaku WNT/ β -katenina/TCF7L2 i indukcji transkrypcji genu cykliny D1 w komórkach raka piersi [35]. Wyciszenie genu MUC1 hamuje ekspresję cykliny D1 (ryc. 5) [34, 51].

Bardzo ważną rolę w interakcji między mucyną-1 a β -kateniną odgrywa kinaza GSK-3 β oraz białko HSP90. Kinaza GSK-3 β bezpośrednio wiąże się z domeną cytoplazmatyczną MUC1 i fosforyluje ją. Udowodniono, że taka interakcja osłabia połączenie MUC1 z β -kateniną w warunkach *in vivo* oraz *in vitro* [47]. Wykazano również, że oddziaływanie MUC1 z HSP90 hamuje interakcję MUC1 z β -kateniną [11, 37, 38, 53, 59].



Ryc. 5. Udział MUC1 w aktywacji szlaku WNT/β-katenina/TCF7L2; na podstawie [34] zmodyfikowano

Domena cytoplazmatyczna MUC1 oddziałuje z kilkoma czynnikami transkrypcyjnymi, takimi jak STAT3, NF-κB, p53, β-kateniną [31, 39, 42, 45]. Takie kompleksy przenikają do jądra komórkowego i mogą regulować transkrypcję określonych genów. Jednym z istotnych czynników transkrypcyjnych jest białko p53. MUC1 poprzez białko p53 może wpływać na zatrzymanie wzrostu komórek w określonej fazie, a także na szlaki apoptozy w odpowiedzi na uszkodzenia powstałe w DNA komórek [55].

MUC1 uczestniczy więc w progresji metastazy przez interakcje z różnymi białkami na powierzchni i wewnątrz komórek nowotworowych. Dane literaturowe potwierdzają jej uczestnictwo także w oporności lekowej i udział w hamowaniu indukcji apoptozy. Wzmoczona ekspresja MUC1 wywołuje oporność komórek raka tarczycy na cisplatynę, docetaksel i doksorubicynę [61], a komórek raka piersi na trastuzumab [16].

MUC1 hamuje uwalnianie białek proapoptotycznych i aktywację kaspazy-3 w komórkach raka jelita grubego poddawanych działaniu cisplatyny [52]. Domena cytoplazmatyczna MUC1 hamuje wewnątrzkomórkowy szlak apoptozy przez regulację różnych ścieżek sygnałowych związanych z: p53, FOXO3a, c-Abl, kompleksem

IκB, FADD czy Bax. Domena mucyny MUC1 wchodzi w interakcje z domeną BH3 proapoptotycznego białka Bax w cytoplazmie i mitochondrium, blokując jego dimeryzację i hamując uwalnianie cytochromu c [3]. W warunkach fizjologicznych MUC1 pełni rolę aktywatora kompleksu IκB i aktywuje szlak sygnałowy zależny od NF-κB w odpowiedzi na aktywację czynnika martwicy nowotworu alfa [5]. Domena cytoplazmatyczna MUC1 może się łączyć z kaspazą-8 oraz receptorem Fas blokując w ten sposób aktywację apoptozy na drodze zewnętrznej [1].

Nadmierna ekspresja mucyn na powierzchni komórek nowotworowych może maskować antygeny powierzchniowe, ograniczać ich dostępność i osłabiać w ten sposób cytotoksyczne działanie przeciwciał, czy komórek układu immunologicznego.

MUC1 JAKO OBIECĄCY CEL MOLEKULARNY W TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

MUC1 została uznana przez National Cancer Institute jako jeden z najważniejszych i najbardziej obiecujących celów w terapii przeciwnowotworowej [12]. Jej nadmierna ekspresja może się przyczyniać do zabloko-

wania szlaków apoptozy w odpowiedzi na różne czynniki, w tym: stres oksydacyjny, hipoksję i brak glukozy. Ponadto tworzy istotną barierę uniemożliwiającą przenikanie chemioterapeutyków.

Celem terapii może być podjednostka błonowa oraz podjednostka pozakomórkowa mucyny-1.

Apigenina jest drobnocząsteczkowym inhibitorem MUC1 i należy do grupy flawonoidów. Występuje w warzywach oraz owocach i wiąże się z domeną cytoplazmatyczną MUC1 w miejscu CQC. W wyniku takiego oddziaływania dochodzi do zablokowania dimeryzacji MUC1, wpływając hamująco na wzrost i przeżywalność komórek raka sutka. Apigenina w stężeniu 100 μ M hamuje dimeryzację MUC1 prawie 80%. W badaniach udowodniono także potencjał proapoptotyczny apigeniny przez hamowanie szlaku przekazywania sygnałowego zależnego od kinazy PI3K. Apigenina hamuje ekspresję MUC1 na poziomie genu oraz białka [76].

Raina i wsp. wykazali, że inhibitor GO-201 przyłączający się do domeny cytoplazmatycznej MUC1, może w warunkach *in vitro* stymulować komórki raka piersi do nekrozy. Molekularny mechanizm działania inhibitora polega na zablokowaniu translokacji domeny cytoplazmatycznej MUC1 do jądra komórkowego [50]. Dochodzi do zablokowania szlaku WNT/ β -katenina przez zahamowanie interakcji między MUC1, a czynnikiem transkrypcyjnym TCF7L2 [51]. Skutkiem tego działania jest inhibicja szlaku zależnego od białka STAT3 [6] oraz spadek ekspresji NF- κ B w komórkach raka piersi [4].

Obecnie inhibitor GO-201 został zastąpiony przez peptyd drugiej generacji - GO-203. W badaniach wykazano, że peptyd GO-203 indukuje śmierć komórek raka piersi głównie w wyniku apoptozy. Ahmad i wsp. ocenili mechanizm działania tego inhibitora na dwóch liniach raka jelita grubego SW480 oraz LOVO. Wykazali, że hamuje on szlak sygnałowy Akt-mTOR, powoduje spadek mitochondrialnego potencjału błonowego i prowadzi do indukcji apoptozy w badanych komórkach nowotworowych [2]. Natomiast Uchida i wsp. ocenili wpływ inhibitora GO-203, taksolu oraz doksorubicyny na komórki raka piersi MCF-7 w monoterapii i w terapii skojarzonej. Naukowcy wykazali, że 72-godzinna inkubacja komórek MCF-7 z inhibitorem GO-203 spowodowała zatrzymanie komórek nowotworowych w fazie G1 i S. Wynikiem skojarzonego działania GO-203 z taksolem było zwiększenie liczby komórek późnoapoptotycznych oraz nekrotycznych po 48 h inkubacji. Zaobserwowano 10% komórek nekrotycznych oraz 56% komórek apoptotycznych. Monoterapia inhibitorem GO-203, czy chemioterapeutykami zmniejszała liczbę komórek zatrzymanych w fazie G1. Oceniono również wpływ badanych związków na ekspresję kaspazy-7. Udowodniono, że działanie GO-203 zastosowanego z taksolem najbardziej wzmacnia ekspresję aktywnej kaspazy-7 w komórkach raka piersi. Ponadto inhibitor GO-203 indukuje śmierć komórek raka płuc i stercza [64].

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE SKIEROWANE PRZECIWKO MUC1

Większość przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko MUC1 znajduje się na różnych etapach badań przedklinicznych. Przeciwciało C595 podobnie jak GP1.4 łączy się z domeną zewnątrzkomórkową (ECD) mucyny-1. Badania nad przeciwciałem znakowanym radioaktywnie 90 Y-muHMFG1 rozpoznającym glikozylowaną domenę zewnątrzkomórkową MUC1 wykazały wydłużenie czasu przeżycia pacjentek z nowotworem jajnika. Przeciwciało 90 Y-muHMFG1 znajduje się obecnie w III fazie badań klinicznych [44]. Grupa naukowców opracowała procedurę otrzymania nowego przeciwciała monoklonalnego anty-hMUC1, które łączy się z podjednostką błonową MUC1. Zaobserwowano zahamowanie proliferacji komórek raka piersi [72].

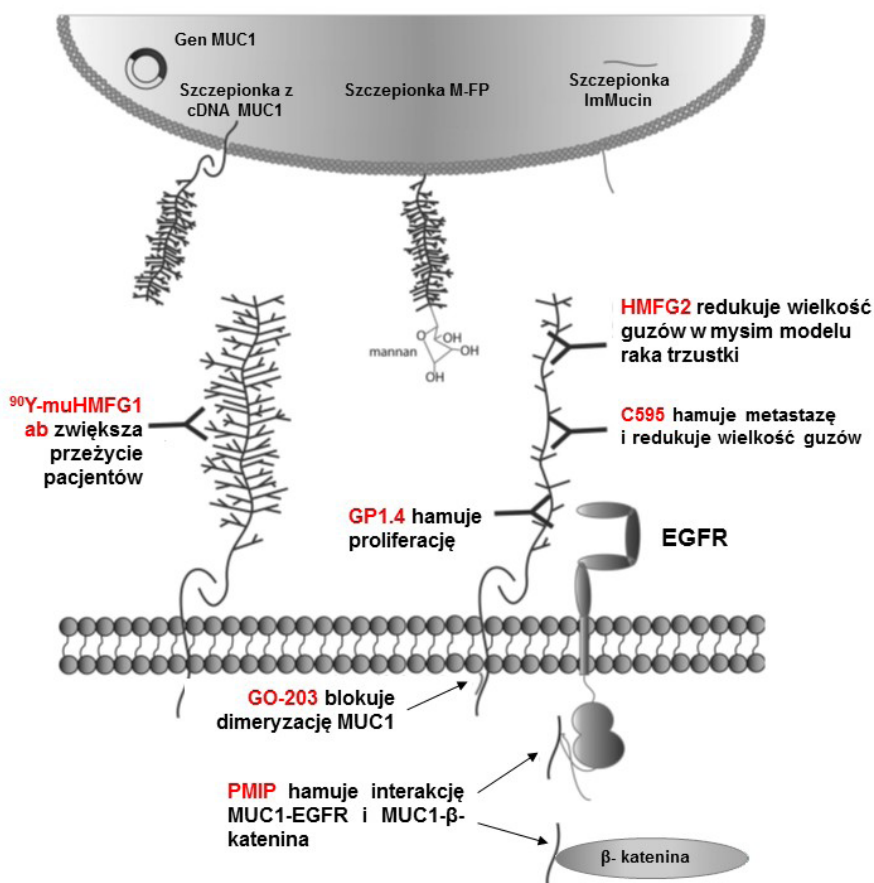
Bitler i wsp. wykazali, że peptyd o charakterze inhibitora (MIP) blokuje interakcję między MUC1/ β -kateniną oraz MUC1/EGFR i przyczynia się do hamowania proliferacji, migracji i inwazyjności komórek raka piersi *in vitro* [8].

W III fazie badań klinicznych u pacjentek z rakiem piersi testuje się także szczepionkę zawierającą cDNA MUC1, oznaczoną jako M-FP (ryc. 6) [26].

Nowym i ważnym osiągnięciem w terapii celowanej jest stosowanie aptamerów, czyli oligonukleotydów o dużej swoistości w stosunku do celu molekularnego. Ich zaletą jest niższy koszt syntezy w porównaniu z przeciwciałami monoklonalnymi. Charakteryzują się obniżoną immunogennością oraz małą wielkością cząsteczki, co pozwala na zwiększoną penetrację guzów. Hu i wsp. [27] zsyntetyzowali aptamer (MA3) wysoce selektywny do MUC1, do którego przyłączono doksorubicynę. W skład aptameru wchodzi sekwencja 86 nukleotydów. Chemioterapeutyk jest uwalniany dopiero w komórce docelowej. Badania przeprowadzono na dwóch liniach komórkowych: A549, MCF-7 charakteryzujących się wysoką ekspresją MUC1. Jako komórki kontrolne zastosowano linię HepG2 niewykazującą ekspresji tego antygeny. Kompleks aptamer-doksorubicyna był bardziej toksyczny w komórkach z nadekspresją MUC1 i charakteryzował się mniejszymi zdolnościami do wiązania z albuminą. Lepszą przeżywalność komórek HepG2 wykazano po zastosowaniu kompleksu MA3 niż doksorubicyny. Taki system dostarczenia chemioterapeutyku do komórek nowotworowych jest efektywniejszy od monoterapii [53].

MUCYNA-1 JAKO CEL MOLEKULARNY PRZECIWCIAŁ MONOKLONALNYCH Z CHEMIOTERAPEUTYKAMI

Nową celowaną strategią leczenia nowotworów jest stosowanie przeciwciał monoklonalnych z chemioterapeutykami. Wang i wsp. [66] przeprowadzili badania nad zastosowaniem przeciwciała anty-MUC1 wraz z docetakselem w wybranych liniach komórek nowotworowych jajnika (OVCA-3, IGROV-1, A2780, CAOV-3, TOV-21G, TOV-112D, SKOV-3 i OV-90). Ekspresję MUC1 oceniano za pomocą



Ryc. 6. Terapia celowana za pomocą szczepionek, peptydów i przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko MUC1; na podstawie [26] zmodyfikowano

cytometrii przepływowej i mikroskopii konfokalnej. We wszystkich badanych liniach komórek nowotworowych jajnika wykazano ekspresję mucyny-1. Zbadano wpływ przeciwciała anti-MUC1 (C595) i docetakselu, zastosowanych w monoterapii, jak i w skojarzeniu na cytotoksyczność, formowanie kolonii, fragmentację DNA, aktywność cytochromu c i kaspazy-3 w badanych komórkach nowotworowych. Badacze wykazali większą skuteczność skojarzonego działania przeciwciała wraz z docetakselem w porównaniu z monoterapią tymi związkami.

Przeciwciała C595 z docetakselem wykazywało silne właściwości cytotoksyczne na komórki nowotworowe, hamowało również formowanie kolonii. Zaobserwowano zwiększoną liczbę komórek apoptotycznych charakteryzujących się kondensacją i fragmentacją chromatyny jądrowej. Za pomocą immunocytochemii potwierdzono większą ekspresję białka Bax w komórkach nowotworowych po monoterapii oraz skojarzonym działaniu obu związków [66].

Hamowanie ekspresji białka Bcl-2 umożliwia przemieszczanie się białka Bax do mitochondrium, powodując wypływ cytochromu c do cytozolu i aktywację efektorowej kaspazy-3. Takie skojarzone działanie spowodowało obniżenie ekspresji MUC1 w komórkach nowotworo-

wych. Przeciwciała uwrażliwiło komórki nowotworowe na działanie leku, a to umożliwiło zmniejszenie dawki chemioterapeutyku tak stosowanego. Rezultaty badań *in vitro* potwierdzono w warunkach *in vivo* [67]. Przeciwciała przyłączając się do MUC1 przez oddziaływanie na receptory czynników wzrostu może hamować wzrost guza. Takie działanie wykazał peptyd MIP [7].

Przeciwciała C595 może wykazywać podobny mechanizm działania jak inhibitor MUC1 (GO-201). Hamuje translokację MUC1-C do jądra komórkowego i wywołuje śmierć komórek raka jajnika [67]. Przeciwciała C595 oddziałując z MUC1 wpływa na różne ścieżki wewnątrzkomórkowego przekazywania sygnałowego oraz może hamować proliferację, migrację i inwazyjność komórek raka jajnika [67].

Gornowicz i wsp. ocenili wpływ przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko MUC1 GP1.4 na aktywność przeciwnowotworową cisplatyny i berenilowego kompleksu platyny (Pt12) w komórkach raka piersi. W badaniu przeżywalności komórek metodą Carmichaela wykazano większą aktywność cytotoksyczną berenilowego kompleksu platyny(II) niż cisplatyny w komórkach raka piersi MCF-7 i MDA-MB-231. Jednak

największą cytotoksyczność na komórki raka piersi wykazano po inkubacji berenilowego kompleksu platyny(II) z przeciwciałem anti-MUC1 [21]. Wykazali, że związek Pt12 z przeciwciałem anti-MUC1 najbardziej obniża mitochondrialny potencjał błonowy komórek w porównaniu do monoterapii badanymi związkami, czy skojarzonego działania przeciwciała z cisplatyną. Zarówno monoterapia, jak również zastosowanie przeciwciała w połączeniu z Pt12 czy cisplatyną, indukuje proces apoptozy w sposób wewnątrzpochodny charakteryzujący się podwyższonym stężeniem kaspazy-9. Najwyższe stężenie badanej kaspazy stwierdzono po 24-godzinnej inkubacji komórek raka piersi z Pt12 i przeciwciałem anti-MUC1. Ponadto wszystkie badane związki uruchamiają szlak receptorowy związany ze wzrostem stężenia kaspazy-8. Najwyższe stężenie kaspazy-8 odnotowano również po zastosowaniu przeciwciała anti-MUC1 i związku Pt12. Stężenie tego markera było kilkakrotnie wyższe niż po monoterapii przeciwciałem, czy związku Pt12, co wskazuje na szczególnie rolę kaspazy-8 w aktywacji apoptozy w komórkach nowotworowych piersi. Skutkiem aktywacji obu dróg indukcji programowanej śmierci komórek było uwolnienie efektorowej kaspazy-3 w komórkach MDA-MB-231. Związek Pt12 z przeciwciałem skierowanym przeciwko MUC1 zwiększa uwalnianie wykonawczej kaspazy-3, która odgrywa zasadniczą rolę w cięciu substratów, degradacji DNA z udziałem nukleaz oraz hydrolizie białek PARP [19].

PIŚMIENICTWO

- [1] Agata N., Ahmad R., Kawano T., Raina D., Kharbanda S., Kufe D.: MUC1 oncoprotein blocks death receptor-mediated apoptosis by inhibiting recruitment of caspase-8. *Cancer Res.*, 2008; 68: 6136-6144
- [2] Ahmad R., Alam M., Hasegawa M., Uchida Y., Al-Obaid O., Kharbanda S., Kufe D.: Targeting MUC1-C inhibits the AKT-S6K1-eIF4A pathway regulating TIGAR translation in colorectal cancer. *Mol. Cancer*, 2017; 16: 33
- [3] Ahmad R., Alam M., Rajabi H., Kufe D.: The MUC1-C oncoprotein binds to the BH3 domain of the pro-apoptotic BAX protein and blocks BAX function. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 20866-20875
- [4] Ahmad R., Raina D., Joshi M.D., Kawano T., Ren J., Kharbanda S., Kufe D.: MUC1-C oncoprotein functions as a direct activator of the nuclear factor κ B p65 transcription factor. *Cancer Res.*, 2009; 69: 7013-7021
- [5] Ahmad R., Raina D., Trivedi V., Ren J., Rajabi H., Kharbanda S., Kufe D.: MUC1 oncoprotein activates the I κ B kinase beta complex and constitutive NF- κ B signalling. *Nat. Cell Biol.*, 2007; 9: 1419-1427
- [6] Ahmad R., Rajabi H., Kosugi M., Joshi M.D., Alam M., Vasir B., Kawano T., Kharbanda S., Kufe D.: MUC1-C oncoprotein promotes STAT3 activation in an auto-inductive regulatory loop. *Sci. Signal.*, 2011; 4: ra9
- [7] Baldus S.E., Engelmann K., Hanisch F.G.: MUC1 and MUCs: a family of human mucins with impact in cancer biology. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 2004; 41: 189-231
- [8] Bitler B.G., Menzl I., Huerta C.L., Sands B., Knowlton W., Chang A., Schroeder J.A.: Intracellular MUC1 peptides inhibit cancer progression. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15: 100-109

Związek Pt12 stosowany razem z przeciwciałem anti-MUC1 charakteryzuje się niewielką cytotoksycznością w stosunku do komórek prawidłowych skóry ludzkiej. Stężenie proapoptotycznego białka Bax, kaspazy-3,-8,-9 jest niższe niż w próbie kontrolnej. Jedynie cisplatyna o stężeniu 20 μ M powoduje wzrost stężenia wszystkich badanych markerów apoptozy powyżej wartości kontrolnej, co potwierdza jej cytotoksyczne i antyproliferycyjne działanie na komórki prawidłowe [20].

PODSUMOWANIE

Mucyna-1 ulega nadmiernej ekspresji w wielu nowotworach pochodzenia nabłonkowego i odgrywa znaczącą rolę w molekularnym mechanizmie przekazywania sygnału podczas progresji nowotworu. Jest także istotną przeszkodą sferyczną utrudniającą przenikanie leków, a także może uczestniczyć w hamowaniu apoptozy w komórkach nowotworowych.

Zablokowanie jej funkcji przez przeciwciała monoklonalne lub inhibitory drobnocząsteczkowe może wspomagać działanie terapeutyczne i przyczynić się do zwiększonej wrażliwości komórek nowotworowych na działanie chemioterapeutyków. Liczne badania przedkliniczne potwierdzają dużą skuteczność zarówno przeciwciał monoklonalnych, jak również ich skojarzonego działania z chemioterapeutykami, co daje nadzieję na ich wdrożenie w niedalekiej przyszłości w terapii przeciwnowotworowej.

- [9] Bouille A., Gnemmi V., Gaudelot K., Hémon B., Ringot B., Potier N., Glowacki F., Butruille C., Cauffiez C., Hamdane M., Sergeant N., Van Seuning I., Leroy X., Aubert S., Perrais M.: MUC1-C nuclear localization drives invasiveness of renal cancer cells through a sheddase/gamma secretase dependent pathway. *Oncotarget*, 2014; 5: 754-763
- [10] Bruno L.S., Li X., Wang L., Soares R.V., Siqueira C.C., Oppenheim F.G., Troxler R.F., Offner G.D.: Two-hybrid analysis of human salivary mucin MUC7 interactions. *Biochim. Biophys. Acta*, 2005; 1746: 65-72
- [11] Carson D.D.: The cytoplasmic tail of MUC1: a very busy place. *Sci. Signal.*, 2008; 1: pe35
- [12] Cheever M.A., Allison J.P., Ferris A.S., Finn O.J., Hastings B.M., Hecht T.T., Mellman I., Prindiville S.A., Viner J.L., Weiner L.M., Matrisian L.M.: The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. *Clin. Cancer Res.*, 2009; 15: 5323-5237
- [13] Dekker J., Rosen J.W., Buller H.A., Einerhand A.W.: The MUC family: an obituary. *Trends Biochem. Sci.*, 2002; 27: 126-131
- [14] Desseyn J., Gouyer V., Tetaert D.: Architecture of the gel-forming mucins. W: w, The epithelial mucins: structure/function. Roles in cancer and inflammatory diseases, red.: Van Seuning. Res. Signpost, Kerala, India, 2008; 1-16
- [15] Engelman J.A.: Targeting PI3K signaling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat. Rev. Cancer*, 2009; 9: 550-562
- [16] Fessler S.P., Wotkowicz M.T., Mahanta S.K., Bamdad C.: MUC1 is a determinant of trastuzumab (Herceptin) resistance in breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2009; 118: 113-124
- [17] Gendler S.J.: MUC1, the renaissance molecule. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 2001; 6: 339-353

- [18] Gendler S.J., Spicer A.P.: Epithelial mucin genes. *Annu. Rev. Physiol.*, 1995; 57: 607-634
- [19] Gornowicz A., Bielawska A., Czarnomys R., Gabryel-Porowska H., Muszyńska A., Bielawski K.: The combined treatment with novel platinum (II) complex and anti-MUC1 increases apoptotic response in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2015; 408: 103-113
- [20] Gornowicz A., Bielawska A., Gabryel-Porowska H., Bielawski K.: The influence of anti-MUC1 with beryll complex of platinum (II) on concentration of apoptotic markers in human skin fibroblasts. *Biochem. Pharmacol.*, 2015; 4: 6
- [21] Gornowicz A., Kałuża Z., Bielawska A., Gabryel-Porowska H., Czarnomys R., Bielawski K.: Cytotoxic efficacy of a novel dinuclear platinum(II) complex used with anti-MUC1 in human breast cancer cells. *Mol. Cell. Biochem.*, 2014; 392: 161-174
- [22] Hanisch F.G., Muller S.: MUC1: the polymorphic appearance of a human mucin. *Glycobiology*, 2000; 10: 439-449
- [23] Hattstrup C.L., Gendler S.J.: Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu. Rev. Physiol.*, 2008; 70: 431-457
- [24] Hayashi T, Takahashi T, Motoya S, Ishida T, Itoh F, Adachi M, Hinoda Y, Imai K.: MUC1 mucin core protein binds to the domain 1 of ICAM-1. *Digestion*, 2001; 63, Suppl. 1: 87-92
- [25] Hisatsune A, Nakayama H, Kawasaki M, Horie I, Miyata T, Isohama Y, Kim K.C., Katsuki H.: Anti-MUC1 antibody inhibits EGF receptor signaling in cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 405: 377-381
- [26] Horm T.M., Schroeder J.A.: MUC1 and metastatic cancer. Expression, function and therapeutic targeting. *Cell Adh. Migr.*, 2013; 7: 187-198
- [27] Hu Y., Duan J., Zhan Q., Wang F., Lu X., Yang X.D.: Novel MUC1 aptamer selectively delivers cytotoxic agent to cancer cells in vitro. *PLoS One*, 2012; 7: e31970
- [28] Iontcheva I., Oppenheim F.G., Troxler R.F.: Human salivary mucin MG1 selectively forms heterotypic complexes with amylase, proline-rich proteins, statherin, and histatins. *J. Dent. Res.*, 1997; 76: 734-743
- [29] Jonckheere N., Skrypek N., Frenois F., Van Seuning I.: Membrane-bound mucin modular domains: from structure to function. *Biochimie*, 2013; 95: 1077-1086
- [30] Jonckheere N., Skrypek N., Merlin J., Dessein A.F., Dumont P., Leteur E., Harris A., Desseyn J.L., Susini C., Frénois F., Van Seuning I.: The mucin MUC4 and its membrane partner ErbB2 regulate biological properties of human CAPAN-2 pancreatic cancer cells via different signalling pathways. *PLoS One*, 2012; 7: e32232
- [31] Jonckheere N., Van Seuning I.: The membrane-bound mucins: how large O-glycoproteins play key roles in epithelial cancers and hold promise as biological tools for gene-based and immunotherapies. *Crit. Rev. Oncog.*, 2008; 14: 177-196
- [32] Kitamoto S., Yokoyama S., Higashi M., Yamada N., Takao S., Yonezawa S.: MUC1 enhances hypoxia-driven angiogenesis through the regulation of multiple proangiogenic factors. *Oncogene*, 2013; 32: 4614-4621
- [33] Kosugi M., Ahmad R., Alam M., Uchida Y., Kufe D.: MUC1-C oncoprotein regulates glycolysis and pyruvate kinase M2 activity in cancer cells. *PLoS One*, 2011; 6: e28234
- [34] Kufe D.W.: MUC1-C oncoprotein as a target in breast cancer; activation of signaling pathways and therapeutic approaches. *Oncogene*, 2013; 32: 1073-1081
- [35] Laskowska A., Ugorski M.: Mucyny - budowa, właściwości i rola w progresywnym wzroście nowotworowym. *Współczesna Onkologia*, 1999; 6: 244-248
- [36] Levitin F., Stern O., Weiss M., Gil-Henn C., Ziv R., Prokocimer Z., Smorodinsky N.I., Rubinstein D.B., Wreschner D.H.: The MUC1 SEA module is a self-cleaving domain. *J. Biol. Chem.*, 2005; 280: 33374-33386
- [37] Li Q., Ren J., Kufe D.: Interaction of human MUC1 and beta-catenin is regulated by Lck and ZAP-70 in activated Jurkat T cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 315: 471-476
- [38] Li Y., Bharti A., Chen D., Gong J., Kufe D.: Interaction of glycogen synthase kinase 3beta with the DF3/MUC1 carcinoma-associated antigen and beta-catenin. *Mol. Cell. Biol.*, 1998; 18: 7216-7224
- [39] Li Y., Yi H., Yao Y., Liao X., Xie Y., Yang J., Yan Z., Wang L., Lu S., Kuang Y., Gu M., Fei J., Wang Z., Huang L.: The cytoplasmic domain of MUC1 induces hyperplasia in the mammary gland and correlates with nuclear accumulation of β -catenin. *PLoS One*, 2011; 6: e19102
- [40] Liu P., Cheng H., Roberts T.M., Zhao J.J.: Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2009; 8: 627-644
- [41] Lurje G., Lenz H.J.: EGFR signaling and drug discovery. *Oncology*, 2009; 77: 400-410
- [42] Movahedin M., Brooks T.M., Supekar N.T., Gokanapudi N., Boons G.J., Brooks C.L.: Glycosylation of MUC1 influences the binding of a therapeutic antibody by altering the conformational equilibrium of the antigen. *Glycobiology*, 2017; 27: 677-687
- [43] Nath S., Mukherjee P.: MUC1: a multifaceted oncoprotein with a key role in cancer progression. *Trends Mol. Med.*, 2014; 20: 332-342
- [44] Oei A.L., Sweep F.C., Geurts-Moespot A., van Tienoven D., Von Mensdorff-Pouilly S., Thomas C.M., Massuger L.F.: Human anti-mouse IgM and IgG responses in ovarian cancer patients after radioimmunotherapy with 90Y-muHMF1. *Anticancer Res.*, 2008; 28: 2721-2725
- [45] Pai P., Rachagani S., Dhawan P., Batra S.K.: Mucins and Wnt/ β -catenin signaling in gastrointestinal cancers: an unholy nexus. *Carcinogenesis*, 2016; 37: 223-232
- [46] Piyush T., Chacko A.R., Sindrewicz P., Hilken J., Rhodes J.M., Yu L.G.: Interaction of galectin-3 with MUC1 on cell surface promotes EGFR dimerization and activation in human epithelial cancer cells. *Cell Death Differ.*, 2017; 24: 1937-1947
- [47] Pochampalli M.R., el Bejjani R.M., Schroeder J.A.: MUC1 is a novel regulator of ErbB1 receptor trafficking. *Oncogene*, 2007; 26: 1693-1701
- [48] Rachagani S., Macha M.A., Ponnusamy M.P., Haridas D., Kaur S., Jain M., Batra S.K.: MUC4 potentiates invasion and metastasis of pancreatic cancer cells through stabilization of fibroblast growth factor receptor 1. *Carcinogenesis*, 2012; 33: 1953-1964
- [49] Rahn J.J., Chow J.W., Horne G.J., Mah B.K., Emerman J.T., Hoffman P., Huq J.C.: MUC1 mediates transendothelial migration in vitro by ligating endothelial cell ICAM-1. *Clin. Exp. Metastasis*, 2005; 22: 475-483
- [50] Raina D., Ahmad R., Joshi M.D., Yin L., Wu Z., Kawano T., Vasir B., Avigan D., Kharbanda S., Kufe D.: Direct targeting of the mucin 1 oncoprotein blocks survival and tumorigenicity of human breast carcinoma cells. *Cancer Res.*, 2009; 69: 5133-5141
- [51] Rajabi H., Ahmad R., Jin C., Kosugi M., Alam M., Joshi M.D., Kufe D.: MUC1-C oncoprotein induces TCF7L2 activation and promotes cyclin D1 expression in human breast cancer cells. *J. Biol. Chem.*, 2012; 287: 10703-10713
- [52] Ren J., Agata N., Chen D., Li Y., Yu W.H., Huang L., Raina D., Chen W., Kharbanda S., Kufe D.: Human MUC1 carcinoma-associated protein confers resistance to genotoxic anticancer agents. *Cancer Cell*, 2004; 5: 163-175
- [53] Ren J., Raina D., Chen W., Li G., Huang L., Kufe D.: MUC1 oncoprotein functions in activation of fibroblast growth factor receptor signaling. *Mol. Cancer Res.*, 2006; 4: 873-883
- [54] Schroeder J.A., Thompson M.C., Gardner M.M., Gendler S.J.: Transgenic MUC1 interacts with epidermal growth factor receptor and correlates with mitogen-activated protein kinase activation in the mouse mammary gland. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 13057-13064

- [55] Senapati S., Das S., Batra S.K.: Mucin-interacting proteins: from function to therapeutics. *Trends. Biochem. Sci.*, 2010; 35: 236-245
- [56] Senapati S., Gnanapragassam V.S., Moniaux N., Momi N., Batra S.K.: Role of MUC4-NIDO domain in the MUC4-mediated metastasis of pancreatic cancer cells. *Oncogene*, 2012; 31: 3346-3356
- [57] Shen Q., Rahn J.J., Zhang J., Gunasekera N., Sun X., Shaw A.R., Hendzel M.J., Hoffman P., Bernier A., Huq J.C.: MUC1 initiates Src-CrkL-Rac1/Cdc42-mediated actin cytoskeletal protrusive motility after ligating intercellular adhesion molecule-1. *Mol. Cancer Res.*, 2008; 6: 555-567
- [58] Singh A.P., Moniaux N., Chauhan S.C., Meza J.L., Batra S.K.: Inhibition of MUC4 expression suppresses pancreatic tumor cell growth and metastasis. *Cancer Res.*, 2004; 64: 622-630
- [59] Singh P.K., Hollingsworth M.A.: Cell surface-associated mucins in signal transduction. *Trends Cell Biol.*, 2006; 16: 467-476
- [60] Singh R., Bandyopadhyay D.: MUC1: a target molecule for cancer therapy. *Cancer Biol. Ther.*, 2007; 6: 481-486
- [61] Siragusa M., Zerilli M., Iovino F., Francipane M.G., Lombardo Y., Ricci-Vitiani L., Di Gesù G., Todaro M., De Maria R., Stassi G.: MUC1 oncoprotein promotes refractoriness to chemotherapy in thyroid cancer cells. *Cancer Res.*, 2007; 67: 5522-5530
- [62] Soares R.V., Siqueira C.C., Bruno L.S., Oppenheim F.G., Offner G.D., Troxler R.F.: MG2 and lactoferrin form a heterotypic complex in salivary secretions. *J. Dent. Res.*, 2003; 82: 471-475
- [63] Thornton D.J., Rousseau K., McGuckin M.A.: Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu. Rev. Physiol.*, 2008; 70: 459-486
- [64] Uchida Y., Raina D., Kharbanda S., Kufe D.: Inhibition of the MUC1-C oncoprotein is synergistic with cytotoxic agents in the treatment of breast cancer cells. *Cancer Biol. Ther.*, 2013; 14: 127-134
- [65] van Putten J.P., Strijbis K.: Transmembrane mucins: signaling receptors at the intersection of inflammation and cancer. *J. Innate Immun.*, 2017; 9: 281-299
- [66] Wang L., Chen H., Liu F., Madigan M.C., Power C.A., Hao J., Patterson K.I., Pourgholami M.H., O'Brien P.M., Perkins A.C., Li Y.: Monoclonal antibody targeting MUC1 and increasing sensitivity to docetaxel as a novel strategy in treating human epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett.*, 2011; 300: 122-133
- [67] Wang L., Chen H., Pourgholami M.H., Beretov J., Hao J., Chao H., Perkins A.C., Kearsley J.H., Li Y.: Anti-MUC1 monoclonal antibody (C595) and docetaxel markedly reduce tumor burden and ascites, and prolong survival in an in vivo ovarian cancer model. *PLoS One*, 2011; 6: e24405
- [68] Wei X., Xu H., Kufe D.: Human MUC1 oncoprotein regulates p53-responsive gene transcription in the genotoxic stress response. *Cancer Cell*, 2005; 7: 167-178
- [69] Wesseling J., van der Valk S.W., Hilkens J.: A mechanism for inhibition of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion by the membrane-associated mucin episialin/MUC1. *Mol. Biol. Cell*, 1996; 7: 565-577
- [70] Wesseling J., van der Valk S.W., Vos H.L., Sonnenberg A., Hilkens J.: Episialin (MUC1) overexpression inhibits integrin-mediated cell adhesion to extracellular matrix components. *J. Cell Biol.*, 1995; 129: 255-265
- [71] Woo J.K., Choi Y., Oh S.H., Jeong J.H., Choi D.H., Seo H.S., Kim C.W.: Mucin 1 enhances the tumor angiogenic response by activation of the AKT signaling pathway. *Oncogene*, 2012; 31: 2187-2198
- [72] Wu G., Kim D., Kim J.N., Park S., Maharjan S., Koh H., Moon K., Lee Y., Kwon H.J.: A mucin1 C-terminal subunit-directed monoclonal antibody targets overexpressed mucin1 in breast cancer. *Theranostics.*, 2018; 8: 78-91
- [73] Yang J., Xu T., Gomez D.R., Jeter M., Levy L.B., Song Y., Hahn S., Liao Z., Yuan X.: The pulmonary fibrosis associated MUC5B promoter polymorphism is prognostic of the overall survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving definitive radiotherapy. *Transl. Oncol.*, 2017; 10:197-202
- [74] Yuan Z., Wong S., Borrelli A., Chung M.A.: Downregulation of MUC1 in cancer cells inhibits cell migration by promoting E-cadherin/catenin complex formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007; 362: 740-746
- [75] Zhang H., Liu Y., Xie H., Liu W., Fu Q., Yao D., Xu J., Gu J.: High mucin 5AC expression predicts adverse postoperative recurrence and survival of patients with clear-cell renal cell carcinoma. *Oncotarget*, 2017; 8: 59777-59790
- [76] Zhou Y., Rajabi H., Kufe D.: Mucin 1 C-terminal subunit oncoprotein is a target for small-molecule inhibitors. *Mol. Pharmacol.*, 2011; 79: 886-893

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.