

卵巢癌相关糖蛋白分子标志物及其促癌机制的研究进展

黄可,徐娟,贾雪梅

(南京医科大学附属妇产医院,南京市妇幼保健院,江苏 南京 210004)

摘要:几乎所有肿瘤都存在蛋白质的异常糖基化修饰,糖基化修饰蛋白如肿瘤抗原 125、间皮素、人附睾蛋白 4 等都被认为是卵巢癌诊断的重要分子标志物,同时研究发现,它们还可通过影响肿瘤的直接粘附作用、促进肿瘤进展、诱导肿瘤耐药、发挥免疫逃逸等,促进卵巢癌的发生发展和耐药。全文就糖蛋白作为分子标志物的早期诊断意义及促癌机制的研究进展进行综述。

关键词:卵巢癌;糖蛋白;促癌机制

中图分类号:R737.31 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)09-0833-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.09.B016

Advances of Glycoproteins Associated with Ovarian Cancer as Molecular Markers and Their Cancer-Promoting Mechanisms

HUANG Ke, XU Juan, JIA Xue-mei

(Women's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210004, China)

Abstract: Abnormal glycosylation of proteins is found in almost all tumors. Glycosylated modified proteins, such as cancer antigen 125(CA125), mesothelin and human epididymis protein 4(HE4) are considered as important molecular markers for the diagnosis of ovarian cancer. Meanwhile, it is found that they can promote the occurrence, development and drug resistance of ovarian cancer by affecting the direct adhesion of tumor, promoting tumor progression, inducing tumor resistance, and exerting immune escape. This article reviews the value of glycoproteins as molecular markers in the early diagnosis of ovarian cancer and the research progress of cancer-promoting mechanisms of glycoprotein, to provide reference for the clinical treatment of ovarian cancer.

Subject words: ovarian cancer; glycoproteins; cancer-promoting mechanisms

多项研究致力于探索早期有效筛查机制,并发现了多种可以作为卵巢癌早期诊断及预后分析的生物标志物。多种高分子糖蛋白,包括肿瘤抗原 125(cancer antigen 125, CA125)、间皮素(mesothelin, MSLN)、人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)在卵巢癌患者中往往异常升高,已经广泛用于卵巢癌的早期诊断。此外,研究发现,这些糖蛋白除了可以作为生物标志物应用于临床外,还作为重要的促癌因子参与卵巢癌的进展过程。本文针对卵巢癌中几种主要糖蛋白的表达及其促进卵巢癌发生发

展的作用机制进行综述,为临床上卵巢癌的诊断及治疗提供重要的理论依据。

1 主要糖蛋白生物标志物

1.1 CA125/MUC16

CA125 是一种高分子量高糖基化跨膜黏蛋白,由 19p13.2 区域的 MUC16 基因编码产生,在 80% 的上皮性卵巢癌中过表达^[1]。Yin 等^[2]对第一个 CA125 cDNA 克隆进行测序,发现黏蛋白 16 基因(mucin 16, MUC16)是编码 CA125 基因,CA125 确切生化特性才被明确。MUC16 通常分为三个主要区域:一个细胞外 N 端结构域,一个多串联重复序列(tandem

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81572556)

通信作者:贾雪梅,主任医师,教授,博士;南京医科大学附属妇产医院(南京市妇幼保健院)妇科肿瘤科,江苏省南京市秦淮区天妃巷 123 号(210004);E-mail: xuemeijia1@sina.com

收稿日期:2019-09-17; **修回日期:**2019-11-11

repeat, TR) 和一个包括胞质尾端的 C 端结构域(cytoplasmic tail domain, CTD)。CA125 是目前研究最多的用于卵巢上皮性肿瘤筛查的血清生物标志物。CA125 水平用于卵巢癌诊断和预后判断: 血清 CA125 > 35 U/ml 提示潜在恶性肿瘤, CA125 持续升高则提示预后较差^[3]。CA125 水平也用于监测疾病复发: 血清 CA125 水平越高, 复发时间越短^[3]。因此监测治疗后血清 CA125 的变化规律, 对判断卵巢癌的预后和诊断复发具有重要意义。然而, CA125 并不是卵巢癌非常敏感和特异的标志物, 其在包括胰腺癌、乳腺癌和肺癌在内的多种恶性肿瘤中均异常高表达^[4-6], 同时 Maggino 等^[7]检测了 CA125 在不同截断点的敏感度和特异性, CA125 在截断点 35 U/ml 时, 其敏感度为 78.3%, 特异性为 82%。因此将 CA125 作为单一的肿瘤诊断标志物具有局限性; 也有研究发现检测糖基化 CA125 可以提高 CA125 用于卵巢癌诊断的特异性和敏感度^[8]。

1.2 间皮素

Chang 和 Pastan 首先证明间皮素是一种肿瘤抗原, 最初发现其可以被间皮细胞、间皮瘤和卵巢癌上表达的抗体 CAK-1 所识别。间皮素是一种分泌蛋白, 通过与糖基磷脂酰肌醇(glycosyl-phosphatidylinositol, GPI) 连接固定在细胞膜上^[9]。间皮素在肺癌、卵巢癌和胰腺癌等癌症中都有高表达^[10]。Huang 等^[11]通过对 122 例卵巢癌患者进行血清学检查发现, 联合使用 CA125、卵泡抑制素和间皮素可以提高卵巢癌的诊断效率, 可能在卵巢癌早期检测中具有较好的临床应用潜力。随后, Cheng^[12]等利用实时定量逆转录(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 技术评价了内皮素在卵巢癌患者中的表达情况, 结果发现间皮素表达增高与化疗耐药性提高和生存期降低有关, 这可能为卵巢癌患者提供一种新的治疗策略。

1.3 人附睾蛋白 4

人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4) 是乳清酸性蛋白(whey acidic proteins, WAPs) 家族的成员之一, 又被称为四二硫键核结构域蛋白 2, 最初是在男性生殖道中被发现, 并在包括肺癌和子宫内膜癌在内的多种人类恶性肿瘤中显著性高表达^[13]。Drapkin 等^[14]采用免疫组化方法分析了 HE4 在卵巢良、恶性肿瘤和正常卵巢组织中的表达情况, 并证明

HE4 是一种存在于卵巢癌患者血液循环中的分泌糖蛋白, 可能在卵巢癌发生过程中发挥重要作用。Moore 等^[15]对卵巢癌患者和良性卵巢肿瘤患者的血清样本进行分析发现, 作为单独标志物时, HE4 的特异性为 95%, 敏感度为 72.9%, CA125 和 HE4 联合检测时特异性为 95%, 敏感度为 76.4%。随后其进一步研究发现^[16], HE4 在卵巢癌患者的肿瘤组织和血清中升高, 与 CA125 和绝经状态一同被纳入卵巢恶性肿瘤风险算法 (the risk of malignancy algorithm, ROMA) 评分, 并在临床上广泛用于用于卵巢癌的诊断和预后评估。

2 糖蛋白生物标志物的促癌机制

2.1 直接粘附

Rump 等^[17]用流式细胞术和免疫共沉淀实验证实了 MUC16 和 MSLN 的结合, 表明 MUC16 和 MSLN 结合在卵巢癌细胞黏附与转移过程中发挥作用。抗 MSLN 抗体可以阻断表达 MUC16 的 OV-CAR3 细胞与表达 MSLN 的内皮样细胞系的结合。此外, 他们还确定 MUC16 的 TR 单位为 MSLN 的结合域^[17]。基于上述结果, Gubbels 等^[18]基于流式细胞术进一步揭示了 MUC16 与 MSLN 之间高亲和力的结合。随后, 使用肽-N-糖苷酶(peptide-N-glycosidase, PNGaseF) 对 MUC16 进行选择性地去除 N 链寡糖, 并用免疫印迹法检测到 N 链糖的酶解程度与 MUC16 分子量下降相对应, PNGaseF 处理的 MUC16 几乎完全丧失了与 MSLN 结合的能力, 这证明了 MSLN 中的 N 链糖是这种结合所必需的。该作者提出, 卵巢癌细胞可能通过 MSLN 和 MUC16 的相互作用附着于腹膜间皮细胞内壁, 从而导致卵巢癌的腹膜转移。基于上述理论研究, Ricardo 等^[19]使用邻位连接技术(proximity ligation assay, PLA) 发现卵巢癌组织中 MUC16 与 MSLN 的直接结合, 进一步研究发现, 使用 PLA 法检测 MUC16 的特定糖蛋白形式可提高诊断卵巢癌的特异性和敏感度, 并为进一步开发具有早期诊断潜力的基于 PLA 法的血清检测提供了有力支持。

2.2 肿瘤进展

Reinartz 等^[20]使用短发夹 RNA(short hairpin RNA, shRNA) 沉默 MUC16, 发现下调 MUC16 可以通过激

活 Caspase 非依赖性细胞凋亡因子—凋亡诱导因子 (apoptosis inducible factor, AIF), 促进卵巢癌细胞的凋亡。此外, 下调 MUC16 还可以通过抑制 Integrin $\beta 1$ 表达和减弱 MMP2 通路的激活来抑制癌细胞的集落形成能力、迁移和侵袭能力。

Wang 等^[21]发现特异性沉默 MSLN 可降低不同来源的癌细胞的生存能力, 如间皮瘤、卵巢癌和胰腺癌。随后其课题组发现沉默 MSLN 后, ERK1 和 PI3K/AKT 活性显著性降低; 同时该作者发现, 沉默 MSLN 后 β -catenin 表达也显著性降低, 而 β -catenin 是 Wnt 下游信号分子之一, 也是癌细胞转移的重要生物过程 EMT 的重要分子^[22], 而另一种 EMT 的抑制因子 Slug 在 MSLN 沉默后有所增加, 提示 MSLN 还可以通过促进 EMT 来促进卵巢癌转移^[21]。Chang 等^[23]发现 MSLN 可以通过丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号调节蛋白激酶(MAPK/ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 通路诱导基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase 7, MMP-7)表达, 从而促进卵巢癌细胞的侵袭迁移能力。MMPs 是一类锌依赖的内肽酶, 对重塑细胞外基质至关重要^[24], 其在几乎所有类型的癌症中都有表达, 并负责刺激血管生成、肿瘤生长和转移。

Lu 等^[25]发现, 抑制 HE4 表达在体外能抑制 SKOV3 细胞的侵袭和增殖能力, 体内可以降低 SKOV3 细胞的致瘤性。EGF 通过含有受体的酪氨酸激酶发挥作用, 是 Erk1/2 的主要调控因子, 并与影响细胞粘附的多种蛋白相互作用^[26]。HE4 可能通过调节 EGFR 和 Erk1/2 信号通路的激活, 促进卵巢癌细胞的粘附作用。

2.3 肿瘤耐药

Boivin 等^[27]发现, 卵巢癌细胞表面 MUC16 下调可促进顺铂诱导的 OVCAR3 细胞凋亡和 Caspase 激活。相反, MUC16-CTD 异位表达降低了顺铂诱导的 SKOV3 细胞中 Caspase 活化, 促进了 SKOV3 细胞对顺铂的耐药性。MUC16 细胞表面表达的下调或 MUC16-CTD 异位表达未显示 Bax、Bcl-2、Bcl-XL 或 XIAP 的改变, 提示调控 MUC16 可通过其他机制影响基因毒性药物诱导的凋亡。

Chang 等^[28]使用流式细胞术检测发现, MSLN 的表达增加可导致 Bcl-2 家族成员 Bcl-2 和 Mcl-1 表达显著性增加, 减少由紫杉醇诱导的凋亡。进一步研

究发现, MSLN 处理的卵巢癌细胞显示出磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)的 P85 亚基和胞外信号调节蛋白激酶(ERK)的快速磷酸化和活性; 而加入 PI3K 通路的抑制剂后可以抑制 MSLN 诱导的 PI3K 通路的激活, 抑制 MSLN 诱导的 Bcl-2 和 Mcl-1 的表达增加, 而加入 MAPK 通路的抑制剂后虽然可以抑制 MSLN 诱导的 MAPK 通路的激活, 然而并不影响 Bcl-2 和 Mcl-1 表达。这项研究表明 MSLN 主要通过 PI3K/AKT 信号通路调控 Bcl-2 家族表达来抑制紫杉醇诱导的细胞凋亡。MSLN 是降低细胞毒性药物耐药性的潜在靶点。

Lee 等^[29]将 HE4 过表达细胞暴露于化疗药物和信号通路后, 用细胞活力测定法检测 HE4 基因沉默和过表达的影响。研究发现过表达 HE4 导致细胞生长增强, 抑制了紫杉醇的抗肿瘤作用。同时与正常细胞相比, 过表达 HE4 细胞对 AKT 和 ERK 通路的激活增强, 而这种效应在细胞中加入表皮生长因子(EGFR)后更加明显。该作者推测, 过表达 HE4 增强了 EGFR 诱导的 AKT、ERK 等细胞生长相关信号的活化, 从而诱导卵巢癌细胞对紫杉醇和顺铂等抗肿瘤药物的耐药性。可见, HE4 高表达与预后不良相关, 是上皮性卵巢癌的独立预后因素。此外, Ribeiro 等^[30]也发现 HE4 过表达的 SKOV3 和 OVCAR8 细胞对顺铂和紫杉醇的抗性增强。HE4 诱导的耐药可能涉及多种因素, 如可以促进微管相关 Tau 蛋白(microtubule associated protein tau, MAPT) 的表达, MAPT 与包括卵巢癌在内的几种癌症中的紫杉醇耐药有关^[31-34]。此外, 在临床上, Tau 蛋白的表达与紫杉醇治疗的乳腺癌患者的生存期较差有关^[35]。因此, 靶向 HE4 的小分子或抗体可能提高一线或二线治疗的疗效, 减少耐药发生。

2.4 免疫逃逸

Gubbels 等^[36]研究发现, 高表达 CA125 肿瘤细胞可以抑制先天免疫细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和单核细胞对其的杀伤作用, 其机制仍在研究中。一种观点认为, NK 细胞需要与靶细胞进行物理接触发生细胞溶解, 并将溶细胞颗粒释放到靶细胞中, 才能诱导细胞死亡。而 MUC16 由于其约 500 万 Da 分子大小和 1~5 μ m 线性长度, 可以作为一种屏障, 阻止 NK 细胞和其靶细胞的相互作用。另一种观点认为, NK 细胞表面同时表达激活受体 (如

NKG2D、CD16、DNAM-1) 和抑制受体 (如 Siglec7、Siglec9)^[37]。激活受体和抑制受体与靶细胞上相应的配体相互作用, 从而导致 NK 细胞的溶细胞反应的激活或抑制^[37]。Belisle 等在卵巢癌患者样本中发现, MUC16 附着于特异性免疫细胞亚群的表面^[38]。而既往数据表明^[39], MUC16 主要通过 Siglec9 与 NK 细胞结合。进一步研究其作用机制, 发现 MUC16 与 Siglec9 相互作用后, 使 Siglec9 在其免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif, ITIM) 上磷酸化, 触发抑制信号, 抑制 NK 细胞反应, 从而使高表达 CA125 的肿瘤细胞发生免疫逃逸。Kline 等通过在复发铂类药物化疗敏感性卵巢癌患者进行的三期临床试验发现, 与安慰剂组相比, 接受叶酸受体单抗 (farletuzumab) 治疗的低血清 MUC16 水平患者的无进展生存期和总生存期均有改善; 而 Farletuzumab 药理活性部分通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 调节。此项研究表明血清中 MUC16 的低水平与患者在接受 Farletuzumab 治疗后生存的改善相关^[40]。

James 等^[41]研究发现 HE4 可以通过破坏骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 介导的 T 细胞活化来促进卵巢癌的发生。OPN 是一种由 SPP1 基因编码的分泌型糖基磷酸化蛋白, 其包含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 序列, 通过与整合素家族成员或 CD44 的相互作用, 触发下游信号, 并传递早期细胞介导的免疫反应^[42]。利用 qPCR 和 ELISA 检测发现 HE4 可以同时转录和翻译水平下调 OPN 的产生。人卵巢癌细胞在 HE4 存在的单核细胞条件培养基中增殖能力增强, 而重组 OPN 或 OPN 诱导的细胞因子 (IL-12 和 IFN- λ) 的加入减弱了其增殖能力。同时该作者推测, 除了 OPN 外, 很可能还有其他因素也参与了 HE4 对免疫系统的抑制作用, 进一步分析这些基因的功能以及与 HE4 的关系是必要的。抑制 HE4 的表达将有望提高卵巢癌免疫治疗疗效。

综上, 本文对临床常用的用于卵巢癌诊断的糖蛋白类肿瘤标志物及其促癌机制进行了综述。这些糖蛋白类肿瘤标志物因其无创性、高敏感度和特异性, 近来得到了广泛应用。同时, 这些分子还参与了卵巢癌细胞的生长、转移、耐药和免疫逃逸等, 是卵巢癌重要的治疗靶点。

参考文献:

- [1] Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(29): 27371-27375.
- [2] Yin BW, Dnistrian A, Lloyd KO. Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene [J]. *Int J Cancer*, 2002, 98(5): 737-740.
- [3] Yang ZJ, Zhao BB, Li L. The significance of the change pattern of serum CA125 level for judging prognosis and diagnosing recurrences of epithelial ovarian cancer [J]. *Journal of Ovarian Research*, 2016, 9(1): 57.
- [4] Haridas D, Chakraborty S, Ponnusamy MP, et al. Pathobiological implications of MUC16 expression in pancreatic cancer [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26839.
- [5] Lakshmanan I, Ponnusamy MP, Das S, et al. MUC16 induced rapid G2/M transition via interactions with JAK2 for increased proliferation and anti-apoptosis in breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2012, 31(7): 805-817.
- [6] Lakshmanan I, Salfity S, Seshacharyulu P, et al. MUC16 regulates TSPYL5 for lung cancer cell growth and chemoresistance by suppressing p53 [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3906-3917.
- [7] Maggino T, Gadducci A, D'Addario V, et al. Prospective multicenter study on CA125 in postmenopausal pelvic masses [J]. *Gynecol Oncol*, 1994, 54(2): 117-123.
- [8] Xue T, Li YH, Li Z. Advances in glycospectrum of biomarkers for ovarian cancer [J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2017, 44(10): 865-876. [薛添, 李艳红, 李铮. 卵巢癌生物标志物的糖链谱研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2017, 44(10): 865-876.]
- [9] Chang K, Pastan I, Willingham MC. Isolation and characterization of a monoclonal antibody, K1, reactive with ovarian cancers and normal mesothelium [J]. *Int J Cancer*, 1992, 50(3): 373-381.
- [10] Morello A, Sadelain M, Adusumilli PS. Mesothelin-targeted CARs: driving T cells to solid tumors [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(2): 133-146.
- [11] Huang CY, Cheng WF, Lee CN, et al. Serum mesothelin in epithelial ovarian carcinoma: a new screening marker and prognostic factor [J]. *Anticancer Research*, 2006, 26(6C): 4721-4728.
- [12] Cheng WF, Huang CY, Chang MC, et al. High mesothelin correlates with chemoresistance and poor survival in epithelial ovarian carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(7): 1144-1153.
- [13] Capriglione S, Plotti F, Miranda A, et al. Further insight into prognostic factors in endometrial cancer: the new serum biomarker HE4 [J]. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2017, 17(1): 9-18.
- [14] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epi-

- didymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(6):2162–2169.
- [15] Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 108(2):402–408.
 - [16] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112(1):40–46.
 - [17] Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, et al. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(10):9190–9198.
 - [18] Gubbels JA, Belisle J, Onda M, et al. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors[J]. *Mol Cancer*, 2006, 5(1):50.
 - [19] Ricardo S, Marcos-Silva L, Pereira D, et al. Detection of glyco-mucin profiles improves specificity of MUC16 and MUC1 biomarkers in ovarian serous tumours [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(2):503–512.
 - [20] Reinartz S, Failer S, Schuell T, et al. CA125 (MUC16) gene silencing suppresses growth properties of ovarian and breast cancer cells[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10):1558–1569.
 - [21] Wang K, Bodempudi V, Liu Z, et al. Inhibition of mesothelin as a novel strategy for targeting cancer cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):e33214.
 - [22] Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion [J]. *Cancer Metast Rev*, 2009, 28 (1–2): 15–33.
 - [23] Chang MC, Chen CA, Chen PJ, et al. Mesothelin enhances invasion of ovarian cancer by inducing MMP-7 through MAPK/ERK and JNK pathways [J]. *Biochem J*, 2012, 442 (2):293–302.
 - [24] Cathcart J, Pulkoski-Gross A, Cao J. Targeting matrix metalloproteinases in cancer: bringing new life to old ideas[J]. *Genes Dis*, 2015, 2(1):26–34.
 - [25] Lu R, Sun X, Xiao R, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 419(2):274–280.
 - [26] Eblen ST, Slack-Davis JK, Tarcsfalvi A, et al. Mitogen-activated protein kinase feedback phosphorylation regulates MEK1 complex formation and activation during cellular adhesion[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(6):2308–2317.
 - [27] Boivin M, Lane D, Piche A, et al. CA125 (MUC16) tumor antigen selectively modulates the sensitivity of ovarian cancer cells to genotoxic drug-induced apoptosis [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 115(3):407–413.
 - [28] Chang MC, Chen CA, Hsieh CY, et al. Mesothelin inhibits paclitaxel-induced apoptosis through the PI3K pathway[J]. *Biochemical J*, 2009, 424(3):449–458.
 - [29] Lee S, Choi S, Lee Y, et al. Role of human epididymis protein 4 in chemoresistance and prognosis of epithelial ovarian cancer[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(1): 220–227.
 - [30] Ribeiro JR, Schorl C, Yano N, et al. HE4 promotes collateral resistance to cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer cells[J]. *J Ovarian Res*, 2016, 9(1):28.
 - [31] Gurler H, Yu Y, Choi J, et al. Three-dimensional collagen type I matrix up-regulates nuclear isoforms of the microtubule associated protein tau implicated in resistance to paclitaxel therapy in ovarian carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(2):3419–3433.
 - [32] Wang K, Deng QT, Liao N, et al. Tau expression correlated with breast cancer sensitivity to taxanes-based neoadjuvant chemotherapy[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(1):33–38.
 - [33] Wu H, Huang M, Lu M, et al. Regulation of microtubule-associated protein tau (MAPT) by miR-34c-5p determines the chemosensitivity of gastric cancer to paclitaxel [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(5):1159–1171.
 - [34] Yu J, Gao J, Lu Z, et al. Combination of microtubule associated protein-tau and beta-tubulin III predicts chemosensitivity of paclitaxel in patients with advanced gastric cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(13):2328–2335.
 - [35] Im S, Yoo C, Jung JH, et al. Microtubule-associated protein tau, alpha-tubulin and beta III-tubulin expression in breast cancer[J]. *Korean J Pathol*, 2013, 47(6): 534–540.
 - [36] Gubbels JA, Felder M, Horibata S, et al. MUC16 provides immune protection by inhibiting synapse formation between NK and ovarian tumor cells[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:11.
 - [37] Lanier LL. Up on the tightrope: natural killer cell activation and inhibition[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(5):495–502.
 - [38] Belisle JA, Horibata S, Jennifer GA, et al. Identification of Siglec-9 as the receptor for MUC16 on human NK cells, B cells, and monocytes[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:118.
 - [39] Belisle JA, Gubbels JA, Raphael CA, et al. Peritoneal natural killer cells from epithelial ovarian cancer patients show an altered phenotype and bind to the tumour marker MUC16 (CA125) [J]. *Immunology*, 2007, 122(3):418–429.
 - [40] Kline JB, Kennedy RP, Albane E, et al. Tumor antigen CA125 suppresses antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) via direct antibody binding and suppressed Fc-γ receptor engagement[J]. *Oncotarget*, 2017, (32):52045–52060.
 - [41] James NE, Cantillo E, Oliver MT, et al. HE4 suppresses the expression of osteopontin in mononuclear cells and compromises their cytotoxicity against ovarian cancer cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 193(3):327–340.
 - [42] Rittling SR, Singh R. Osteopontin in immune-mediated diseases[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(12):1638–1645.