

分泌模块化钙结合蛋白-2 在肿瘤中的研究进展

高一丁¹,应杰儿²

(1.浙江中医药大学第二临床医学院,浙江 杭州 310053;2.中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院),中国科学院基础医学与肿瘤研究所,浙江 杭州 310022)

摘要:细胞微环境包括细胞外基质、免疫细胞和基质细胞等,肿瘤在其发生、发展过程中受到肿瘤细胞微环境的调控。分泌模块化钙结合蛋白-2 (secreted modular calcium binding protein-2,SMOC-2 蛋白)是新近发现的基质细胞蛋白,在正常人体组织及多种肿瘤组织内均有表达。SMOC-2 蛋白参与调控肿瘤细胞周期进程、血管生成、细胞增殖、细胞附着和迁移,并在原发性肝细胞肝癌、结直肠癌、子宫内膜癌、肺癌等不同肿瘤中表现出不同作用。该文对 SMOC-2 蛋白的生物学功能及其与原发性肝细胞肝癌、结直肠癌、子宫内膜癌、肺癌等肿瘤的关系进行综述。

关键词:分泌模块化钙结合蛋白-2;基质;肿瘤

中图分类号:R73 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2021)01-0067-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2021.01.A008

Research Progress on Secreted Modular Calcium Binding Protein-2 in Tumor

GAO Yi-ding¹, YING Jie-er²

(1.The 2nd Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;2.The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract:The development of tumor is regulated by the cellular microenvironment,including extracellular matrix,immune cells and stromal cells. Secreted modular calcium binding protein-2 (SMOC-2 protein) is a newly discovered stromal cell protein,which is expressed in normal human tissues and various tumor tissues. SMOC-2 protein is involved in the regulation of tumor cell cycle progression,angiogenesis,cell proliferation,cell attachment and migration, and has different roles in primary hepatocellular carcinoma,colorectal cancer,endometrial cancer,lung cancer and other tumors. This article reviews the biological function of SMOC-2 protein and its relationship with primary hepatocellular carcinoma,colorectal cancer,endometrial cancer,lung cancer.

Key words:secreted modular calcium binding protein-2;matrix;tumor

肿瘤是机体在各种致瘤因素的作用下,局部组织的细胞在基因水平上失去对生长的正常调控后异常增生形成的新生物,能够维持增殖信号,逃避生长抑制因子,抵抗细胞正常死亡,持续性复制,诱导血管生成,入侵和转移至机体其他组织器官^[1]。细胞微环境包括细胞外基质(extracellular matrix,ECM)、免疫细胞和基质细胞等。既往研究证实,肿瘤细胞微环境中特定的蛋白和细胞能影响、调控肿瘤的发生、

发展、代谢、侵袭和转移^[2-4]。分泌模块化钙结合蛋白-2 (secreted modular calcium binding protein-2,SMOC-2 蛋白)是一种基质细胞蛋白,在正常人体组织及多种肿瘤组织内均有表达,已有研究证实其与肿瘤的发生、发展存在一定的联系。

1 SMOC-2 蛋白的定义

SMOC-2 蛋白属于富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (secreted protein acidic and rich in cysteine,SPARC)

收稿日期:2020-10-15;修回日期:2020-11-27
基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2021ZZ005)
通信作者:应杰儿,E-mail:jieerying@aliyun.com

家族,SPARC 蛋白是一种基质细胞蛋白,可调节细胞黏附和增殖,并在组织重塑和血管生成中起作用^[5]。人类 SMOC-2 基因位于染色体 6q27 上,该区域含有一个或多个抑癌基因,负责编码 SMOC-2 蛋白^[6-8]。SMOC-2 蛋白不但拥有 SPARC 蛋白家族的特征性的细胞外钙(extracellular calcium-binding,EC)结构域以及卵泡抑素样(follistatin-like,FS)结构域^[9],还拥有两个甲状腺球蛋白样(thyroglobulin-like,TY)结构域和一个特有的结构域^[10],这保证了 SMOC-2 蛋白在拥有大部分 SPARC 蛋白家族功能的同时还存在独特的作用。

2 SMOC-2 蛋白的生物学功能

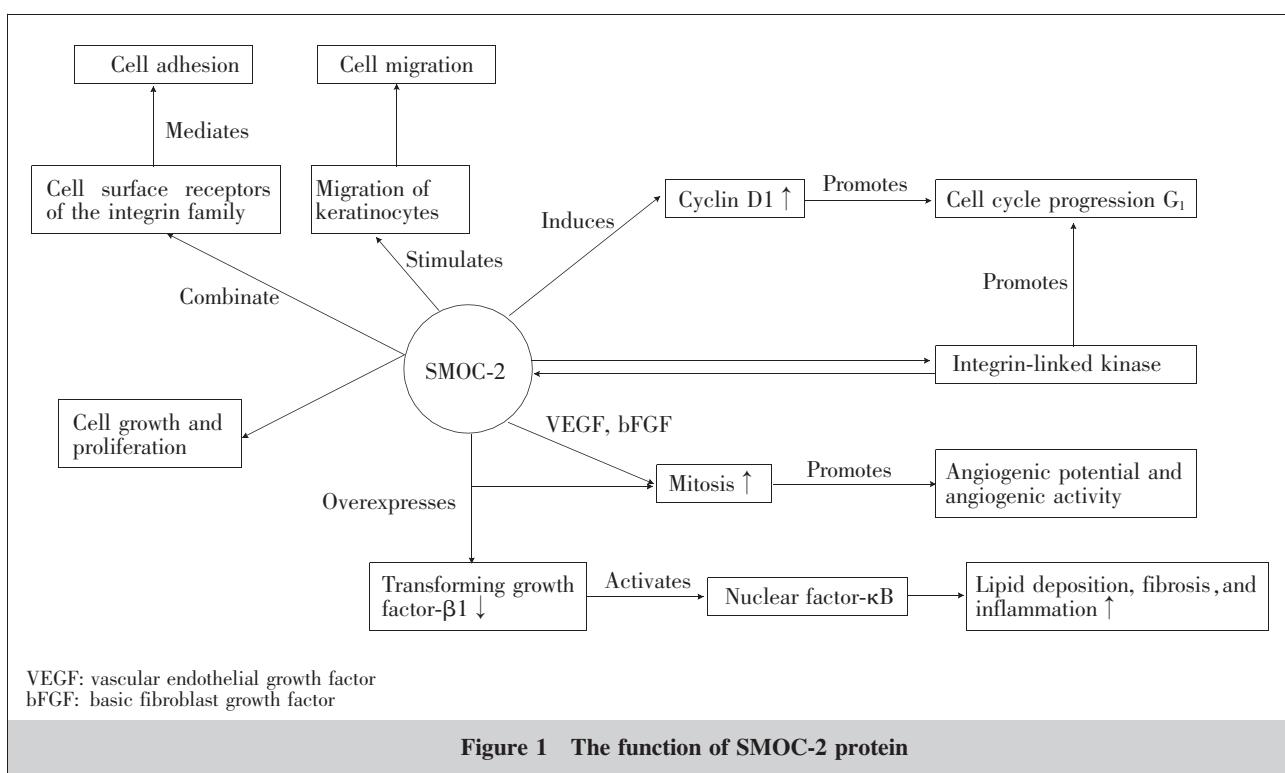
2.1 SMOC-2 蛋白影响细胞周期

肿瘤细胞的生物学行为受到肿瘤微环境的调控。ECM 可以通过控制细胞表面受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase,RTK)对细胞的呈递来间接调节细胞增殖。ECM 组件与细胞表面 RTK 或整联蛋白的直接相互作用会调节有丝分裂信号的转导。而基质细胞蛋白是介导细胞与 ECM 之间相互作用的分泌因子^[11]。Liu 等^[12]的研究表明,SMOC-2 蛋白过表达后,DNA 合成的诱导倍数和响应丝裂原的

DNA 合成水平增加,表明 SMOC-2 蛋白过表达可刺激 DNA 合成;敲降 SMOC-2 后,细胞周期蛋白 D1 mRNA 表达水平特异性降低,SMOC-2 蛋白通过诱导细胞周期蛋白 D1 在生长因子诱导的 G₁ 进程中起关键作用;SMOC-2 蛋白是激活整联蛋白连接激酶(integrin-linked kinase,ILK)所必需的,它与 ILK 相互作用,在 G₁ 期通过维持 ILK 的活性来促进细胞周期进程(Figure 1)。

2.2 SMOC-2 蛋白调节生长因子的血管生成作用

血管生成是由现有脉管系统形成新毛细血管,是细胞发育、缺血组织恢复血液供应以及肿瘤形成的重要过程,受到生长因子、含氧水平以及基质细胞蛋白等多因素的调控。既往研究表明,SPARC 蛋白家族可与多种生长因子结合并改变其活性,例如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF) 和血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor,PDGF)等^[13]。SPARC 蛋白的血管生成活性较为复杂,不同的蛋白水解片段显示出不同的作用。有研究表明 SPARC 蛋白抑制血管生成^[14],SPARC 蛋白结合 VEGF 并降低 VEGF 受体活化^[5]。而 Rognan 等^[15]的研究表明,过度表达的 SMOC-2 蛋白在内皮细胞中有一定的促有丝分裂作用,且与碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)



或 VEGF 结合时会引起强烈的有丝分裂反应。有丝分裂是人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)中血管生成反应的关键组成部分,该研究提示了 SMOC-2 蛋白作为血管生成调节剂的作用(Figure 1)。此外,过表达的 SMOC-2 蛋白提高了 HUVEC 在体外细胞迁移的数量和速度,以及在无血清的情况下生成的细胞网络面积,证明 SMOC-2 蛋白的表达促进血管生成潜力与血管生成活性。而在小鼠皮下的实验证实了 SMOC-2 蛋白在体内也同样具有类似功能。除了影响血管生成外,SMOC-2 蛋白还能通过调节生长因子发挥组织炎症与纤维化的作用^[16]。Yun 等^[17]的研究表明,SMOC-2 蛋白能上调抑制转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 的表达、激活核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B),从而增强脂质沉积、纤维化与炎症,在非酒精性脂肪性肝病的发展中起促进作用。Li 等^[18]的研究表明,SMOC-2 蛋白通过促进 TGF- β 1 的表达,协同上调 α -平滑肌肌动蛋白、p-SMAD2 和 p-SMAD3 的表达,促进博来霉素诱导的肺纤维化。

2.3 SMOC-2 蛋白介导细胞生长和增殖

Liu 等^[12]的研究证实,SMOC-2 蛋白通过激活 ILK 参与细胞有丝分裂,SMOC-2 蛋白的表达水平可对有丝分裂产生影响。SMOC-2 蛋白表达的调节变化可能会影响体内外细胞的生长(Figure 1)。Wilk 等^[19-20]通过单核苷酸多态性分析研究,确定了人类 SMOC-2 基因的多态性与肺功能有关,SMOC-2 蛋白可能通过影响细胞的生长、增殖在正常人体生长发育中发挥作用。Liu 等^[21]的另一项研究表明,对苯并芘(B[a]P) 和 2,3,7,8-四氯二苯并对二噁英(2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, 2,3,7,8-TCDD) 在内的芳基碳氢化合物受体(aryl hydrocarbon receptors, Ahr)配体结合后,SMOC-2 的表达被抑制,证实了 SMOC-2 是被激活 Ahr 的一个新转录靶点,间接说明 SMOC-2 蛋白通过影响间充质、内皮和其他细胞类型的细胞周期进程来影响细胞生长、增殖。Guezguez 等^[22]的研究表明,SMOC-2 与 LGR5、PHLDA1、PROM1、OLFM4 等隐窝基底柱状(crypt base columnar, CBC) 细胞标志物的表达模式类似,在调控人肠上皮隐窝(human intestinal epithelial crypt, HIEC) 细胞向 CBC 样细胞的整体转化过程中起作用。

2.4 SMOC-2 蛋白介导细胞附着与迁移

细胞外基质蛋白不仅是结构基础,也常与细胞相互作用,从而调节细胞的底物附着、形状和运动^[23-24]。其中的 SPARC 蛋白家族虽然多在胚胎发育期间表达,但在成年动物中也常有表达,主要存在于需要细胞进行附着与迁移的,因生理过程、伤口愈合或疾病而进行修复或重塑的组织中。SMOC-1 基因与 SMOC-2 基因是共享一个结构域的旁系同源基因^[10,25],Vannahme 等^[25]已证明同源 SMOC-1 蛋白与基底膜相关,而与 SMOC-1 蛋白相比,SMOC-2 蛋白沉积并不局限于基底膜。根据 Maier 等^[26]的研究,在发育中的小鼠胚胎中,检测到 SMOC-2 蛋白在心脏、肺、肾脏、肺小支气管周围的基底膜表达。利用重组蛋白片段进行的功能分析表明,培养的角质形成细胞的迁移(而非增殖)受到 SMOC-2 蛋白 EC 域的刺激,也能通过与整合素家族的细胞表面受体结合来介导细胞附着。Casimiro 等^[27]的研究表明,SMOC-2 蛋白激活了成纤维细胞向成肌纤维细胞的转化,以刺激应激纤维的形成、增殖、迁移和细胞外基质的产生,在肾纤维化过程中起促进作用。可以认为 SMOC-2 蛋白作为细胞—基质相互作用的调节器起作用(Figure 1)。

3 SMOC-2 蛋白在肿瘤中的作用

尽管已经探明了 SMOC-2 蛋白调控相关细胞的部分机制,有关其对肿瘤影响的研究仍较少。基质细胞蛋白在调节细胞微环境与肿瘤生物学行为上起到相关作用^[28-29]。Porte、Lau、Ledda 等^[30-32]的研究证实,SPARC 蛋白家族在部分上皮和非上皮来源的恶性肿瘤中表达水平发生变化,通过作用于细胞周期、影响血管生成、介导细胞生长和转移从而影响肿瘤的发展。但 SPARC 蛋白家族在肿瘤中的作用尚有争议,且取决于肿瘤类型^[33]。可以推断,隶属于 SPARC 蛋白家族的 SMOC-2 蛋白在不同类型肿瘤的发生、发展过程中也起到不同的作用。

3.1 SMOC-2 蛋白与原发性肝细胞肝癌

Huang 等^[34]对 40 例原发性肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC) 标本进行了实时定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR) 检测,结果显示,与匹配的非肿瘤肝组织相比,约 80% 的肝癌组织 SMOC-2 mRNA 表达下调,Western blot 分

析显示约 70% 肝癌组织中的 SMOC-2 蛋白表达下调。且在 SMOC-2 低表达组中,远处转移更为频繁,为 20.4%,而 SMOC-2 高表达组为 5.6%。动物实验也证实了 SMOC-2 蛋白在体内对肝癌的转移有抑制作用,SMOC-2 蛋白通过 G₀/G₁ 期细胞周期阻滞诱导细胞生长抑制效应,降低细胞增殖、抑制 HCC 细胞系迁移与侵袭,从而延缓肿瘤的生长与转移。Kaplan-Meier 生存分析表明,肿瘤中高 SMOC-2 蛋白表达与改善 HCC 患者总体生存率和无病生存率有关,证明了 SMOC-2 蛋白在肝癌的发展过程中发挥抑癌作用。然而 Su 等^[35]的研究表明,与非肿瘤肝组织相比,SMOC-2 蛋白在 HCC 组织中的表达上调。相关测定结果显示,SMOC-2-siRNA 转染的细胞相较对照组拥有更强的细胞活力与增殖能力。SMOC-2 蛋白对细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases,ERK) 信号和蛋白激酶 B 信号传导具有积极作用,SMOC-2 蛋白的表达促进 HCC 细胞增殖和细胞周期进程。根据现有研究,可认为 SMOC-2 蛋白在原发性 HCC 中同时起促进与抑制作用,根据其具体作用位点不同而定。

3.2 SMOC-2 蛋白与结直肠癌

人结直肠癌 (colorectal cancer,CRC) 的特征之一是超活化 Wnt-β-catenin 目标基因的表达^[36-38],免疫球蛋白类酶受体家族成员 L1 作为人 CRC 细胞 β-catenin-TCF 转录复合体的靶基因^[39],在组织侵袭前沿的癌细胞中被检测到,增强肿瘤致瘤性和转移性^[39-40]。Muñoz 等^[41]的研究表明,SMOC-2 蛋白存在于小鼠正常结肠隐窝底部。Shvab 等^[42]的研究表明,L1 在过表达 SMOC-2 的 CRC 细胞中表达升高,而缺乏 SMOC-2 蛋白则导致肿瘤细胞运动性的降低以及增殖与转移能力的下降,且认为 SMOC-2 蛋白表达增多是 L1 介导的 CRC 侵略性/侵入性的特性诱导过程中不可或缺的一环。Jang 等^[43]的研究证实了,CRC 中的平均 SMOC-2 蛋白表达水平高于正常黏膜组织,且 SMOC-2 蛋白在锯齿状腺瘤、肾小管腺瘤等癌前病变中表达增高。同样的,Min 等^[44]的研究表明,在敲除转录翻译因子 Arntl2 后,结肠癌中 SMOC-2 蛋白表达被抑制,进一步抑制了上皮一间质转化、降低了肿瘤的侵袭活性。结合上述研究,可以认为,SMOC-2 蛋白的表达提高了 CRC 细胞的侵袭性,促进其转移、增殖,以及 CRC 的发生、发展。

3.3 SMOC-2 蛋白与子宫内膜癌

人子宫内膜中存在子宫内膜干细胞,负责子宫内膜的周期性再生^[45]。子宫内膜癌也被证实与自我更新的肿瘤干细胞 (cancer stem cell,CSC) 有关^[46],影响肿瘤的生长和治疗耐药性^[47-49]。Lu 等^[50]的研究表明,SMOC-2 蛋白在子宫内膜 CSC 中表达高于非 CSC,能够增强子宫内膜癌细胞形成球体的能力,能赋予其克服接触抑制的能力,能使其更易在体内种植、转移,并增强其对紫杉醇和顺铂的耐药性。而这些功能是通过激活 Wnt-β-catenin 信号传导通路并增强相关的配体—受体相互作用而实现的。由此可见,SMOC-2 蛋白在子宫内膜癌进展过程中起到促进作用。

3.4 SMOC-2 蛋白与肺癌

既往研究表明,转录翻译因子 Arntl2 是转录因子 Arntl 的一个分支^[51],与肿瘤的转移病变存在联系。Brady 等^[52]发现 Arntl2 在转移性肺腺癌中高度表达,PCR 检测到 Arntl2 与 SMOC-2 近端启动子结合,提示 Arntl2 可能直接调控 SMOC-2 的表达;并发现 SMOC-2 蛋白在转移来源细胞系中表达增高,敲除 SMOC-2 基因的肺癌细胞凋亡增加,提示 SMOC-2 蛋白为肺腺癌转移期间的存活、细胞周期进展提供关键的分子信号。这表明 SMOC-2 蛋白是肺腺癌发生转移的促进因素。

3.5 SMOC-2 蛋白与其他肿瘤

目前,国内外关于 SMOC-2 蛋白与肿瘤的详尽研究仍较少,但已知 SMOC-2 蛋白在乳腺癌^[53]、胰腺癌^[54]、甲状腺乳头状癌^[55-56]、成釉细胞瘤^[57]的表达都有下调,可认为其与这些肿瘤发生、发展存在负相关的关系。

4 总结与展望

SMOC-2 蛋白是一种基质细胞蛋白,隶属于 SPARC 蛋白家族,拥有其特征性的 EC、FS、TY 结构域,能促进细胞周期进程、促进血管生成、介导细胞增殖、调节细胞附着和迁移。SMOC-2 蛋白通过以上途径影响肿瘤的发生、发展,在不同肿瘤中起到诱导增殖、促进转移和抑制生长等作用。根据现有研究结果,SMOC-2 蛋白可促进或抑制原发性 HCC 的增殖、促进肺腺癌与结直肠癌的侵袭和转移、促进子宫

内膜癌的耐药性增强，直接或间接促进肿瘤的进展。但其在乳腺癌、胰腺癌、甲状腺乳头状癌、成釉细胞瘤中表达下调，可能与这些肿瘤的发生、发展存在负相关关系。

基于现有研究结果，可认为SMOC-2蛋白具有临床价值与探索前景，可在胃癌、淋巴瘤、头颈肿瘤、皮肤肿瘤等较为空白领域继续探究其意义。在已有部分成果领域，可深入探究其与肿瘤患者生存预后关系、是否可作为预测指标等问题。同时可在分子、细胞、动物层面探索其作用机制，可借助高通量二代测序等新兴检测技术，从基因、蛋白、表征等方面逐步解析SMOC-2基因的作用通路。而随着药物治疗方式的进展，后续也可探索SMOC-2蛋白与化疗、靶向治疗和免疫治疗的相关性，探索其是否可作为有意义的免疫检测筛查指标。

综上所述，SMOC-2蛋白作为新近发现的基质细胞蛋白，与肿瘤发生、发展、预后关系密切。但目前研究仍存有空白。可对其与肿瘤的关系进一步探索，明确SMOC-2蛋白在不同肿瘤中的生物学功能与临床诊疗意义，并探究其作为新一代诊断监测指标的价值。

参考文献：

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer;the next generation[J]. Cell,2011,144(5):646–674.
- [2] Chen F,Zhuang X,Lin L,et al. New horizons in tumor microenvironment biology:challenges and opportunities[J]. BMC Med,2015,13:45.
- [3] 崔艺蒙,邢影,蔡莉. 肿瘤浸润性免疫细胞在肺癌微环境中的作用 [J]. 肿瘤学杂志,2019,25(11):941–946.
Cui YM,Xing Y,Cai L.Role of tumor-infiltrating immune cells in lung cancer microenvironment[J]. Journal of Chinese Oncology,2019,25(11):941–946.
- [4] 刘宇佳,张轶雯,钟里科,等. 肿瘤微环境对肿瘤代谢的影响及研究进展 [J]. 肿瘤学杂志,2020,26(1):47–52.
Liu YJ,Zhang YW,Zhong LK,et al.Research progress on effect of tumor environment in tumor metabolic[J]. Journal of Chinese Oncology,2020,26(1):47–52.
- [5] Kupprion C,Motamed K,Sage EH. SPARC (BM-40,os-teonectin) inhibits the mitogenic effect of vascular endothelial growth factor on microvascular endothelial cells [J]. J Biol Chem,1998,273(45):29635–29640.
- [6] Acquati F,Possati L,Ferrante L,et al. Tumor and metas-tasis suppression by the human RNASET2 gene [J]. Int J Oncol,2005,26(5):1159–1168.
- [7] Bignone PA,Lee KY,Liu Y,et al. RPS6KA2,a putative tumour suppressor gene at 6q27 in sporadic epithelial ovarian cancer[J]. Oncogene,2007,26(5):683–700.
- [8] Steinemann D,Gesk S,Zhang Y,et al. Identification of candidate tumor-suppressor genes in 6q27 by combined deletion mapping and electronic expression profiling in lymphoid neoplasms [J]. Genes Chromosomes Cancer,2003,37(4):421–426.
- [9] Maurer P,Hohenadl C,Hohenester E,et al. The C-terminal portion of BM-40 (SPARC/osteonectin) is an autonomously folding and crystallisable domain that binds calcium and collagen IV[J]. J Mol Biol,1995,253(2):347–357.
- [10] Vannahme C,Gosling S,Paulsson M,et al. Characterization of SMOC-2,a modular extracellular calcium-binding protein[J]. Biochem J,2003,373(Pt 3):805–814.
- [11] Bornstein P,Sage EH. Matricellular proteins;extracellular modulators of cell function [J]. Curr Opin Cell Biol,2002,14(5):608–616.
- [12] Liu P,Lu J,Cardoso WV,et al. The SPARC-related factor SMOC-2 promotes growth factor-induced cyclin D1 expression and DNA synthesis via integrin-linked kinase[J]. Mol Biol Cell,2008,19(1):248–261.
- [13] Raines EW,Lane TF,Iruela-Arispe ML,et al. The extra-cellular glycoprotein SPARC interacts with platelet-de-rived growth factor (PDGF)-AB and -BB and inhibits the binding of PDGF to its receptors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,1992,89(4):1281–1285.
- [14] Lane TF,Iruela-Arispe ML,Johnson RS,et al. SPARC is a source of copper-binding peptides that stimulate angiogenesis[J]. J Cell Biol,1994,125(4):929–943.
- [15] Rocnik EF,Liu P,Sato K,et al. The novel SPARC family member SMOC-2 potentiates angiogenic growth factor activity[J]. J Biol Chem,2006,281(32):22855–22864.
- [16] Gao Q,Mok HP,Zhuang J. Secreted modular calcium-binding proteins in pathophysiological processes and embryonic development[J]. Chin Med J(Engl),2019,132(20):2476–2484.
- [17] Yun YT,Feng LF,Hao QW. Secreted modular calcium-binding protein 2 promotes high fat diet (HFD)-induced hepatic steatosis through enhancing lipid deposition,fibrosis and inflammation via targeting TGF- β 1 [J]. Biochem Biophys Res Commun,2019,509(1):48–55.
- [18] Luo L,Wang CC,Song XP,et al. Suppression of SMOC2 reduces bleomycin (BLM)-induced pulmonary fibrosis by

- inhibition of TGF- β 1/SMADs pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 841–847.
- [19] Wilk JB, Herbert A, Shoemaker CM, et al. Secreted modular calcium-binding protein 2 haplotypes are associated with pulmonary function [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(6): 554–560.
- [20] Wilk JB, Destefano AL, Joost O, et al. Linkage and association with pulmonary function measures on chromosome 6q27 in the Framingham Heart Study[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(21): 2745–2751.
- [21] Liu P, Pazin DE, Merson RR, et al. The developmentally-regulated Smoc2 gene is repressed by Aryl-hydrocarbon receptor(Ahr) signaling[J]. *Gene*, 2009, 433(1–2): 72–80.
- [22] Guezquez A, Pare F, Benoit YD, et al. Modulation of stemness in a human normal intestinal epithelial crypt cell line by activation of the WNT signaling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 322(2): 355–364.
- [23] Lane TF, Sage EH. Functional mapping of SPARC: peptides from two distinct Ca²⁺-binding sites modulate cell shape[J]. *J Cell Biol*, 1990, 111(6 Pt 2): 3065–3076.
- [24] Girard JP, Springer TA. Modulation of endothelial cell adhesion by hevin, an acidic protein associated with high endothelial venules[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(8): 4511–4517.
- [25] Vannahme C, Smyth N, Miosge N, et al. Characterization of SMOC-1, a novel modular calcium-binding protein in basement membranes[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(41): 37977–37986.
- [26] Maier S, Paulsson M, Hartmann U. The widely expressed extracellular matrix protein SMOC-2 promotes keratinocyte attachment and migration[J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(13): 2477–2487.
- [27] Gerarduzzi C, Kumar RK, Trivedi P, et al. Silencing SMOC2 ameliorates kidney fibrosis by inhibiting fibroblast to myofibroblast transformation[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(8): e90299.
- [28] Johnston NI, Gunasekharan VK, Ravindranath A, et al. Osteopontin as a target for cancer therapy [J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 4361–4372.
- [29] Arnold SA, Brekken RA. SPARC: a matricellular regulator of tumorigenesis[J]. *J Cell Commun Signal*, 2009, 3(3–4): 255–273.
- [30] Porte H, Triboulet JP, Kotelevets L, et al. Overexpression of stromelysin-3, BM-40/SPARC, and MET genes in human esophageal carcinoma: implications for prognosis [J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(6): 1375–1382.
- [31] Lau CP, Poon RT, Cheung ST, et al. SPARC and Hevin expression correlate with tumour angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Pathol*, 2006, 210(4): 459–468.
- [32] Ledda MF, Adris S, Bravo AI, et al. Suppression of SPARC expression by antisense RNA abrogates the tumorigenicity of human melanoma cells[J]. *Nat Med*, 1997, 3(2): 171–176.
- [33] Atorrasagasti C, Malvicini M, Aquino JB, et al. Overexpression of SPARC obliterates the *in vivo* tumorigenicity of human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(11): 2726–2740.
- [34] Huang XQ, Zhou ZQ, Zhang XF, et al. Overexpression of SMOC2 attenuates the tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells and is associated with a positive postoperative prognosis in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer*, 2017, 8(18): 3812–3827.
- [35] Su JR, Kuai JH, Li YQ. Smoc2 potentiates proliferation of hepatocellular carcinoma cells via promotion of cell cycle progression [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (45): 10053–10063.
- [36] Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease[J]. *Cell*, 2006, 127(3): 469–480.
- [37] Polakis P. The many ways of Wnt in cancer [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17(1): 45–51.
- [38] Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer[J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(8): 987–991.
- [39] Gavert N, Conacci-Sorrell M, Gast D, et al. L1, a novel target of beta-catenin signaling, transforms cells and is expressed at the invasive front of colon cancers[J]. *J Cell Biol*, 2005, 168(4): 633–642.
- [40] Gavert N, Sheffer M, Raveh S, et al. Expression of L1-CAM and ADAM10 in human colon cancer cells induces metastasis[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(16): 7703–7712.
- [41] Muñoz J, Stange DE, Schepers AG, et al. The Lgr5 intestinal stem cell signature: robust expression of proposed quiescent ‘+4’ cell markers[J]. *Embo J*, 2012, 31(14): 3079–3091.
- [42] Shvab A, Haase G, Ben-Shmuel A, et al. Induction of the intestinal stem cell signature gene SMOC-2 is required for L1-mediated colon cancer progression [J]. *Oncogene*, 2016, 35(5): 549–557.
- [43] Jang BG, Kim HS, Bae JM, et al. SMOC2, an intestinal stem cell marker, is an independent prognostic marker associated with better survival in colorectal cancers [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14591.
- [44] Lu M, Huang L, Tang Y, et al. ARNTL2 knockdown suppressed the invasion and migration of colon carcinoma: decreased SMOC2-EMT expression through inactivation of PI3K/AKT pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12 (4): 1293–1308.

- [45] Gargett CE. Uterine stem cells:what is the evidence? [J]. Hum Reprod Update,2007,13(1):87–101.
- [46] Hubbard SA,Friel AM,Kumar B,et al. Evidence for cancer stem cells in human endometrial carcinoma[J]. Cancer Res,2009,69(21):8241–8248.
- [47] Miller SJ,Lavker RM,Sun TT. Interpreting epithelial cancer biology in the context of stem cells:tumor properties and therapeutic implications [J]. Biochim Biophys Acta,2005,1756(1):25–52.
- [48] Nagaraj AB,Joseph P,Kovalenko O,et al. Critical role of Wnt/beta-catenin signaling in driving epithelial ovarian cancer platinum resistance [J]. Oncotarget,2015,6 (27):23720–23734.
- [49] Wiechert A,Saygin C,Thiagarajan PS,et al. Cisplatin induces stemness in ovarian cancer [J]. Oncotarget,2016,7 (21):30511–30522.
- [50] Lu H,Ju DD,Yang GD,et al. Targeting cancer stem cell signature gene SMOC-2 overcomes chemoresistance and inhibits cell proliferation of endometrial carcinoma [J]. E Bio Med,2019,40:276–289.
- [51] Hogenesch JB,Gu YZ,Moran SM,et al. The basic helix-loop-helix-PAS protein MOP9 is a brain-specific heterodimeric partner of circadian and hypoxia factors [J]. J Neurosci,2000,20(13):RC83.
- [52] Brady JJ,Chuang CH,Greenside PG,et al. An Arntl2-driven secretome enables lung adenocarcinoma metastatic self-sufficiency[J]. Cancer Cell,2016,29(5):697–710.
- [53] Lee CH,Kuo WH,Lin CC,et al. MicroRNA-regulated protein-protein interaction networks and their functions in breast cancer[J]. Int J Mol Sci,2013,14(6):11560–11606.
- [54] Vincent A,Omura N,Hong SM,et al. Genome-wide analysis of promoter methylation associated with gene expression profile in pancreatic adenocarcinoma [J]. Clin Cancer Res,2011,17(13):4341–4354.
- [55] Finn SP,Smyth P,Cahill S,et al. Expression microarray analysis of papillary thyroid carcinoma and benign thyroid tissue:emphasis on the follicular variant and potential markers of malignancy[J]. Virchows Arch,2007,450(3):249–260.
- [56] Kim HS,Choi JH,Lee JY,et al. Downregulation of SMOC2 expression in papillary thyroid carcinoma and its prognostic significance[J]. Sci Rep,2020,10(1):4853.
- [57] Devilliers P,Suggs C,Simmons D,et al. Microgenomics of ameloblastoma[J]. J Dent Res,2011,90(4):463–469.