

УДК 571.27; 577.29

MUC1 В ИММУНОТЕРАПИИ РАКА – НОВАЯ НАДЕЖДА ИЛИ СКРЫТАЯ УГРОЗА?

Мини-обзор

© 2019 М.С. Сыркина^{1,2*}, М.А. Рубцов^{1,2,3}

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
биологический факультет, 119234 Москва, Россия;
электронная почта: krimisy@yandex.ru, ma_rubtsov@mail.ru

² Международная ассоциированная лаборатория LIA LFR2O
«Laboratoire franco-russe de recherches en oncologie»,
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119234 Москва, Россия

³ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет), 119991 Москва, Россия

Поступила в редакцию 25.02.2019

После доработки 15.03.2019

Принята к публикации 15.03.2019

За более чем 40 лет изучения муцина MUC1 произошло значительное развитие представлений о его функционировании. Антиадгезионные свойства экстрацеллюлярного домена, которым уделялось основное внимание в первые годы исследований и с помощью которых первоначально объясняли избыточную экспрессию MUC1 при прогрессировании онкологических заболеваний, с течением времени стали отходить на второй план. Произошло переключение интереса исследователей с антиадгезионных свойств белка на его регуляторные и сигнальные функции в клетке. Обнаружение способности MUC1 к передаче сигнала и к участию в метаболизме открыло возможности для более тонкого воздействия на опухолевые клетки, нежели просто привлечение агентов иммунной системы к данной мишени. Тем не менее у молекулы MUC1 существует «дефект», который заставляет усомниться в целесообразности ее использования в иммунотерапии рака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: муцин, MUC1, иммунотерапия, гликозилирование, иммуносупрессия, тандемные повторы, CAR-T.

DOI: 10.1134/S032097251907008X

«ИДЕАЛЬНАЯ» МИШЕНЬ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ. ОТ ИДЕИ К ПЕРВЫМ РАЗРАБОТКАМ

Основными предпосылками к использованию муцина MUC1 в качестве мишени для иммунотерапии онкологических заболеваний послужило обнаружение в крови онкобольных цитотоксических Т-лимфоцитов, узнающих опухоль-ассоциированную форму MUC1 человека [1–3]. Это позволило разработать схему терапии рака, в которой в качестве альтернативы радио- и химиотерапии, оказывающим серьезное токсическое

воздействие на организм в целом, предлагалось задействовать естественные защитные силы – иммунную систему (рис. 1).

Иммунотерапия как направление подразумевает две основных стратегии воздействия на пораженные клетки. Пассивная иммунотерапия предполагает введение в организм уже готовых агентов иммунной системы (антител, Т-лимфоцитов), способных распознавать мишень и уничтожать несущие ее клетки. Активная иммунотерапия направлена на стимуляцию естественного иммунитета и фокусировку его действия на клетках, несущих определенные мишени. Молекула MUC1 представлялась чрезвычайно удобной мишенью как для пассивной, так и для активной иммунотерапии.

Исследования строения и функций гликопротеида MUC1, его представленности и локализации в клетках и тканях здоровых людей и онкобольных позволили выявить ряд характеристик, переводящих молекулу MUC1 в разряд

Принятые сокращения: АПК – антиген-презентирующая клетка; МНС – молекула основного комплекса гистосовместимости; TCR – Т-клеточный рецептор; CAR-T – Т-лимфоцит, несущий химерный антигенный рецептор; MUC1 – муцин человека, MUC1-N – N-концевая (экстрацеллюлярная) субъединица MUC1, MUC1-C – C-концевая (цитоплазматическая) субъединица MUC1.

* Адресат для корреспонденции.

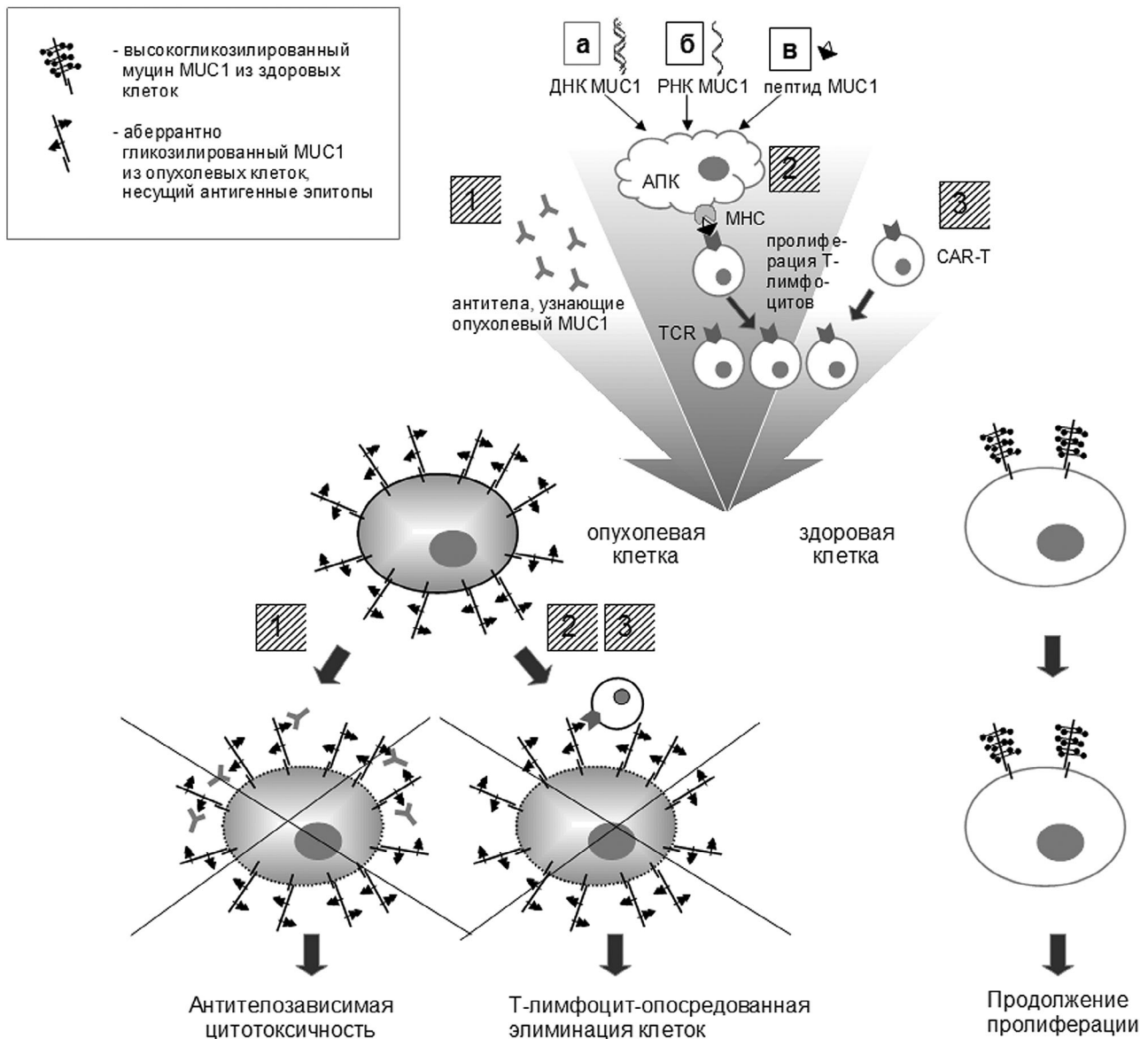


Рис. 1. Упрощенные представления о молекуле муцина MUC1 человека, лежащие в основе разработки принципа иммунотерапии рака

онкомаркеров. Такими характеристиками являлись высокий уровень экспрессии MUC1 в опухолевых клетках в сочетании с низким уровнем экспрессии в здоровых тканях [4], мембранная локализация [5], а также наличие опухоль-специфических антигенных эпитопов [6, 7], возникающих вследствие aberrантного гликозилирования молекулы [8–10]. Кроме того, высокий уровень экспрессии MUC1 был обнаружен в клетках различных типов рака [11]. Таким образом, использование данной молекулы в качестве мишени позволяло получать агенты для лечения широкого спектра онкологических заболеваний. Наконец, идентификация в кровотоке

онкобольных собственных антител, а также цитотоксических Т-лимфоцитов, специфически взаимодействующих с опухоль-ассоциированной формой MUC1, дала возможность сделать вывод об иммуногенности данной молекулы [1–3].

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что молекула MUC1 представлялась практически идеальной мишенью для иммунотерапии рака, т.к. обладала полным набором характеристик, позволяющих индуцировать иммунный ответ, действие которого специфически направлено на опухолевые клетки различных солидных опухолей.

Неинвазивность, низкая токсичность, высокая эффективность... Идея иммунотерапии рака очень быстро набирала популярность, и исследования молекулы MUC1 как потенциального вакцинирующего агента проводились по всему миру. Казалось, успех данного метода обеспечен — оставалось только получить такой пептидный фрагмент, который вызывал бы иммунный ответ исключительно на опухолевые клетки организма. В связи с этим проводился активный поиск подходящих иммуногенных эпитопов: исследовались формы гликозилирования белка в клетках различных типов опухолей и в здоровых клетках [5], изучалась конформация нормально и аберрантно гликозилированного MUC1 [12, 13], проводился анализ и отбор высокоспецифичных антител [14–19].

Изучение строения MUC1 изначально было направлено главным образом на его внеклеточный домен, т.к. именно он представлялся удобной мишенью для иммунотерапии. Наибольшее внимание исследователей было сфокусировано на области tandemных повторов, несущей иммуногенные эпитопы. Так, внутри данной области были идентифицированы пептидные мотивы STAPPANGV и APDTRP, формирующие высокоиммуногенные антигенные эпитопы, представленные исключительно в опухолевых клетках. На данные эпитопы был получен ряд опухоль-адресующих антител (BC2 [20], HMFG1 [21], HMFG2 [22], SM3 [23], C595 [24], BCP9 [25]), и было продемонстрировано, что данные антитела способны связываться только с аберрантно гликозилированными формами гликопротеида [26].

В ряде исследований было установлено, что для наиболее эффективной генерации антител важной характеристикой является наличие у антигена углеводных компонентов. Во-первых, было установлено, что гликозилирование пептидов увеличивает их иммуногенность и способность к связыванию с антителами [27]. Это происходит за счет стабилизации конформации белка, что помогает формированию антигенных эпитопов [28]. Во-вторых, было продемонстрировано, что для опухолей характерно наличие на поверхности клеток специфических гликозидов, практически отсутствующих на поверхности клеток здоровых тканей [29]. В частности, такие специфические углеводные компоненты (например, остатки нейраминовой кислоты) содержат в экстрацеллюлярной области и аберрантно гликозилированный MUC1 из опухолевых клеток [30]. В связи с этим при выборе мишени для разработки MUC1-адресующих агентов предпочтение отдавалось гликозилированной форме белка [31]. Были разработаны

стратегии получения пептидов из области tandemных повторов MUC1 человека, несущих характерные для опухолей углеводные группы, а также способы создания вакцин на их основе [32].

ТРУДНОСТИ И ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Несмотря на то, что подходящий по всем параметрам антиген был получен, оказалось, что он не способен индуцировать достаточную выработку противоопухолевых антител. Это было продемонстрировано как на мышинных, так и на человеческих моделях [33]. Множество данных, полученных при исследовании механизмов работы иммунной системы, указывали на необходимость корректной презентации антигенов Т-лимфоцитам для развития полноценного иммунного ответа [34–38]. Таким образом, основной задачей, вставшей перед приверженцами MUC1-направленной иммунотерапии, стала необходимость найти способ искусственной или естественной генерации Т-клеток, рецептор которых был бы способен к высокоспецифичному узнаванию опухолевого MUC1.

Исследования в этой области проводились по двум основным направлениям. Задача первого направления состояла в поиске подходов для естественной генерации Т-лимфоцитов. В частности, разрабатывались способы доставки в антиген-презентирующие клетки пептидного фрагмента или кодирующего его генетического материала с целью получения антиген-презентирующих клеток, обладающих высокой иммуногенностью. Появление в кровотоке пациента таких клеток должно было приводить к стимуляции роста популяции Т-лимфоцитов, способных к узнаванию и элиминации опухолевых клеток, несущих презентруемый антиген.

Задача второго направления заключалась в искусственной генерации Т-лимфоцитов, минуя этап презентации антигена, а именно в создании для Т-клеток таких химерных рецепторов, которые изначально обладают высокой специфичностью к опухоль-ассоциированному MUC1.

Результаты деятельности научных групп, работающих по обоим направлениям, не заставили себя ждать. Были разработаны липосомальные пептидные вакцины [39], предложены методы доставки пептидов в антиген-презентирующие клетки [40–42]. Наконец, были получены Т-лимфоциты, содержащие химерные рецепторы, способные к узнаванию опухолевого MUC1. Для конструирования таких рецепторов в ос-

новном использовали фрагменты высокоспецифичных антител, полученных при исследовании антигенных различий между MUC1 из опухолевой и нормальной тканей [43].

К 2013 г. на стадии клинических исследований находилось более 10 иммунотерапевтических средств на основе MUC1, и каждое из них имело предпосылки стать новой вакциной против рака [44]. Действие тестируемых препаратов было направлено против рака молочной железы [45–48], легкого [49–54], поджелудочной железы [55, 56], предстательной железы [57], яичников [47, 58] или карциномы почки [59, 60]. Действие большей части предложенных препаратов основывалось на активной индукции естественного иммунного ответа. Так, среди агентов для активной иммунотерапии были представлены ДНК-вакцины (TG4010) [49, 50, 57, 60], PANVAC-VF [47], РНК-вакцины [59], пептидные вакцины (MUC1, конъюгированный с окисленным маннаном [45], BLP25 [51–54]), а также клеточные вакцины (дендритные клетки, нагруженные MUC1 [55, 56]; моноклеарные лимфоциты периферической крови, стимулированные при помощи MUC1 [46]; CD4⁺-Т-лимфоциты, стимулированные MUC1 и IL10 [58]). Кроме того, на стадии клинических исследований находились препараты для пассивной иммунотерапии – антитела, специфически взаимодействующие с MUC1 и уничтожающие опухолевые клетки посредством развития антителозависимой клеточной цитотоксичности [48]. Таким образом, терапевтические средства были разработаны в рамках каждого из существовавших в то время направлений MUC1-опосредованной терапии рака (рис. 1) [61].

ТАКАЯ УЖ «ИДЕАЛЬНАЯ» МИШЕНЬ?

В 2017 г. был отмечен всплеск инициированных клинических исследований иммунотерапевтических средств на основе MUC1 [62]. Однако накопленная к этому времени информация о строении данного гликопротеида указывала на наличие ряда характеристик, делающих эту мишень уже не столь привлекательной (рис. 2).

Во-первых, MUC1 может существовать в виде различных изоформ, насчитывающих к настоящему времени несколько десятков [63]. Некоторые из этих изоформ не содержат область tandemных повторов, несущих иммуногенные антигенные детерминанты [64, 65]. Такие изоформы встречаются при раке предстательной железы, молочной железы и яичников [66–68]. Присутствие данных изоформ делает невозмож-

ной терапию с помощью агентов, действие которых направлено на иммуногенные эпитопы области tandemных повторов.

Во-вторых, несмотря на то, что aberrантное гликозилирование MUC1 довольно часто встречается при онкологических заболеваниях, у данного гликопротеида не существует универсального гликозидного профиля, характерного для различных типов рака.

Невозможно также игнорировать тот факт, что опухолевые клетки способны экспрессировать несколько форм MUC1 с различным паттерном гликозилирования. Это было продемонстрировано для неоплазий поджелудочной железы [69], карцином внутривеночного желчного протока [70], внепеченочного желчного протока [71], желудка [72] и молочной железы [73]. В частности, было показано, что клетки рака молочной железы T47D экспрессируют высокогликозилированный MUC1, у которого иммунодоминантные опухоль-ассоциированные эпитопы маскированы гликозидными остатками [74]. Высокий уровень экспрессии полностью гликозилированного муцина также был обнаружен при прогрессирующих стадиях рака и в районах метастазирования [75].

Однако, как уже упоминалось выше, доказанный факт стабилизации конформации и увеличения иммуногенности антигенных эпитопов при наличии в их составе гликозидных остатков [28] индуцировал разработку противоопухолевых агентов на базе частично гликозилированного MUC1.

Наличие разнообразных паттернов гликозилирования при различных онкологических заболеваниях может приводить к существенному сужению спектра действия и эффективности таких агентов. Действительно, заявленное действие препаратов, проходящих в настоящее время клинические исследования, направлено на борьбу только с одним типом онкологического заболевания в каждом случае [45–60].

В-третьих, MUC1 представляет собой гетеродимер. Его N-концевая (экстрацеллюлярная) субъединица (MUC1-N), несущая важные для иммунотерапии антигенные детерминанты, нековалентно связана с C-концевой (цитоплазматической) субъединицей (MUC1-C) [76]. В определенных условиях (в частности, под действием цитокинов, таких как IFN- γ , TNF- α) происходит активация металлопротеаз, и MUC1-N может сбрасываться с поверхности клетки [77–79], демаскируя субъединицу MUC1-C, выполняющую регуляторную функцию. Таким образом, маркер удаляется с поверхности клетки. Это затрудняет использование в терапии адресующих агентов.

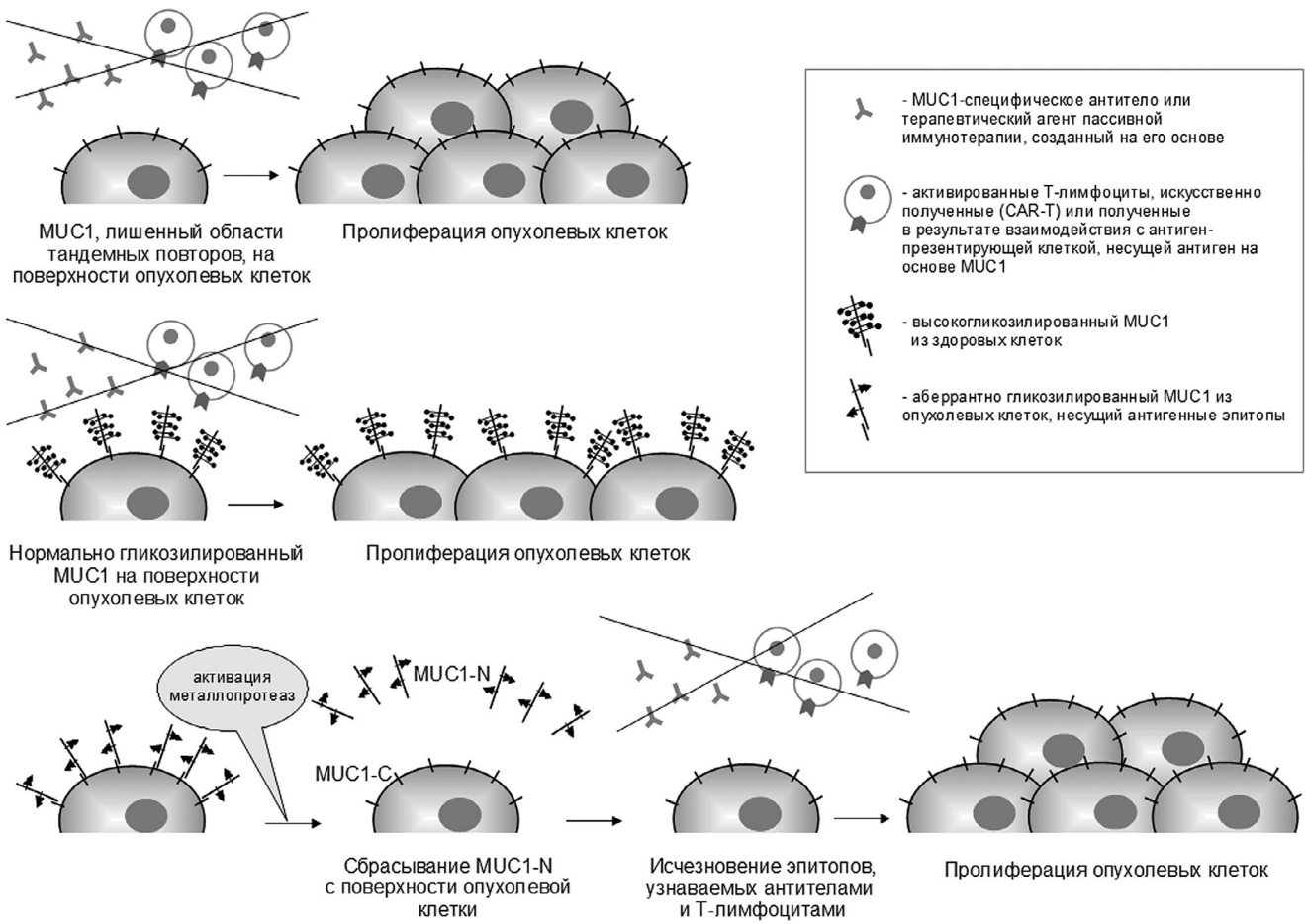


Рис. 2. Свойства муцина MUC1 человека, затрудняющие разработку противоопухолевых вакцин

Тем не менее следует отметить, что существуют препараты, использующие в качестве мишени эпитопы, располагающиеся вне области тандемных повторов. Например, в состав вакцины ImMucin входит сигнальный пептид MUC1 [80]. Кроме того, активное исследование регуляторной субъединицы MUC1-C, вероятно, предоставит возможность для ее использования в качестве мишени. Однако на настоящий момент существуют только пептидные ингибиторы функций MUC1-C [81], но не агенты для иммуноterapiи.

Таким образом, все вышеперечисленные проблемы, хотя и препятствуют разработке высокоэффективного противоопухолевого агента широкого спектра действия, но не мешают созданию препаратов, способных к элиминации опухолевых клеток некоторых определенных типов рака. Однако, к сожалению, MUC1 таит в себе еще одну, более существенную, угрозу для возможности использования его в качестве мишени для иммуноterapiи рака.

ОСНОВНАЯ ПРОБЛЕМА MUC1-ОПОСРЕДОВАННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ РАКА

Одной из наиболее значимых проблем иммуноterapiи в целом является иммуносупрессия. Причины подавления иммунитета при развитии онкологических заболеваний в настоящее время активно изучаются. В частности, продемонстрировано влияние на развитие иммунного ответа микроокружения опухоли [82], а также выявлен ряд сигнальных путей, используемых опухолевыми клетками для подавления естественного иммунитета [83]. Накопление данных об основных участниках механизма иммуносупрессии зачастую приводит к усложнению состава вакцин, т.к. указывает на необходимость включения дополнительных агентов — иммуностимулирующих (например, костимуляторная молекула B7.1 [84]) или блокирующих иммуносупрессию (таких как анти-CTLA-4 [85] или анти-IL-10 [86]).

Однако в случае MUC1-опосредованной иммунотерапии критичным является участие в развитии иммуносупрессии самого муцина — связывание молекул MUC1 узнающими агентами может приводить к подавлению развития иммунного ответа [87]. Таким образом, «идеальная» мишень имеет неочевидный недостаток, а именно присутствие на поверхности активированных Т-лимфоцитов вне зависимости от наличия онкологического заболевания [88]. Впервые это было обнаружено около 20 лет назад, когда MUC1 был уже достаточно хорошо изучен, и были разработаны первые противоопухолевые агенты на его основе. Позже MUC1 был также идентифицирован на дендритных клетках, В-лимфоцитах, нормальных киллерах и стволовых клетках крови костного мозга [89]. Однако данным работам не уделялось должного внимания. Одним из основных аргументов приверженцев MUC1-опосредованной иммунотерапии, приведенным через 5 лет после обнаружения Т-клеточного MUC1, был низкий уровень экспрессии данного гликопротеида в Т-лимфоцитах по сравнению с избыточным уровнем MUC1 в опухолевых клетках [90]. Кроме того, результаты исследований механизмов работы иммуностимулирующих и блокирующих иммуносупрессию молекул давали надежду на скорое решение проблемы иммунотолерантности. Вследствие этого разработки противоопухолевых вакцин на основе MUC1 были продолжены.

В то же время продолжались исследования Т-клеточного MUC1, и вскоре для него была продемонстрирована способность связываться с антителами, полученными на аберрантно гликозилированные опухоль-ассоциированные формы белка. Более того, было показано, что связывание таких антител с молекулой муцина подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов [87]. Также было установлено, что активированные CD4⁺-Т-лимфоциты способны выступать в роли антиген-презентирующих клеток. Для них была продемонстрирована способность к захвату антигена от антиген-презентирующих клеток и его поглощению вместе с молекулами основного комплекса гистосовместимости (МНС). Презентация активированными Т-клетками антигена для активированных Т-лимфоцитов приводит к анергии или апоптозу Т-клеток [91]. По всей видимости, это является одним из механизмов, блокирующих развитие аутоиммунных реакций, и в то же время — крайне нежелательным обстоятельством в случае иммунотерапии. К сожалению, роль молекулы MUC1 в функционировании Т-клеток к настоящему моменту остается до конца не выясненной. Однако анализ

аминокислотной последовательности цитоплазматического домена выявил несколько пептидных мотивов, которые потенциально могут узнаваться регуляторными внутриклеточными молекулами, предполагая участие MUC1 в иммунорегуляции [92].

С уверенностью на данный момент можно сказать только одно — молекула MUC1 представляет собой важнейший регулятор, действующий не только на клеточном уровне, но и на уровне организма в целом. Возможно, дальнейшие исследования ее функций, в т.ч. роли в развитии иммунного ответа, даст ключ к пониманию причин возникновения иммуносупрессии при прогрессировании онкологических заболеваний и позволит существенно продвинуться в разработке противоопухолевых иммунотерапевтических средств.

Детальные исследования муцина MUC1 человека продемонстрировали, что его экстрацеллюлярная область, обладающая, как казалось ранее, всеми характеристиками «идеальной» мишени для иммунотерапии онкологических заболеваний, в действительности не является таковой. Разнообразные паттерны гликозилирования в клетках различных типов опухолей, наличие изоформ белка с редуцированным экстрацеллюлярным доменом, сбрасывание экстрацеллюлярного домена с клеточной поверхности — все это превращает MUC1 в ускользающую мишень. К настоящему моменту мы имеем, с одной стороны, ряд проходящих клинические испытания противоопухолевых вакцин, стимулирующих развитие иммунного ответа на MUC1-экспрессирующие клетки некоторых типов рака, а с другой стороны — результаты 20-летних исследований, указывающие на присутствие молекулы MUC1 опухолевого типа на активированных Т-лимфоцитах и ее участие в подавлении развития иммунного ответа. Все это наводит на мысль о том, что MUC1-опосредованная иммунотерапия рака как подход в настоящее время переживает переломный момент. В то же время роль данного гликопротеида в развитии иммунотолерантности все еще остается до конца не выясненной. И не стоит исключать вероятность того, что дальнейшие исследования откроют возможности использования молекулы MUC1 для осуществления тонкой регуляции активности иммунной системы при терапии онкологических заболеваний.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фунда-

ментальных исследований (проекты 16-34-60233 и 19-04-00891).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jerome, K.R., Barnd, D.L., Bendt, K.M., Boyer, C.M., Taylor-Papadimitriou, J., McKenzie, I.F., Bast, R.C., Jr, and Finn, O.J. (1991) Cytotoxic T-lymphocytes derived from patients with breast adenocarcinoma recognize an epitope present on the protein core of a mucin molecule preferentially expressed by malignant cells, *Cancer Res.*, **51**, 2908–2916.
- Berd, D., Maguire, H.C., Jr, McCue, P., and Mastrangelo, M.J. (1990) Treatment of metastatic melanoma with an autologous tumor-cell vaccine: clinical and immunologic results in 64 patients, *J. Clin. Oncol.*, **8**, 1858–1867, doi: 10.1200/JCO.1990.8.11.1858.
- Ioannides, C.G., Fisk, B., Jerome, K.R., Irimura, T., Wharton, J.T., and Finn, O.J. (1993) Cytotoxic T cells from ovarian malignant tumors can recognize polymorphic epithelial mucin core peptides, *J. Immunol.*, **151**, 3693–3703.
- Apostolopoulos, V., Pietersz, G.A., and McKenzie, I.F. (1999) MUC1 and breast cancer, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, **1**, 98–103.
- Taylor-Papadimitriou, J., Burchell, J., Miles, D.W., and Dalziel, M. (1999) MUC1 and cancer, *Biochim. Biophys. Acta*, **1455**, 301–313, doi: 10.1016/S0925-4439(99)00055-1.
- Ho, S.B., Niehans, G.A., Lyftogt, C., Yan, P.S., Cherwitz, D.L., Gum, E.T., Dahiya, R., and Kim, Y.S. (1993) Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues, *Cancer Res.*, **53**, 641–651.
- Hull, S.R., Bright, A., Carraway, K.L., Abe, M., Hayes, D.F., and Kufe, D.W. (1989) Oligosaccharide differences in the DF3 sialomucin antigen from normal human milk and the BT-20 human breast carcinoma cell line, *Cancer Commun.*, **1**, 261–267.
- Brockhausen, I., Yang, J.M., Burchell, J., Whitehouse, C., and Taylor-Papadimitriou, J. (1995) Mechanisms underlying aberrant glycosylation of MUC1 mucin in breast cancer cells, *FEBS J.*, **233**, 607–617, doi: 10.1111/j.1432-1033.1995.607_2.x.
- Lloyd, K.O., Burchell, J., Kudryashov, V., Yin, B.W., and Taylor-Papadimitriou, J. (1996) Comparison of O-linked carbohydrate chains in MUC-1 mucin from normal breast epithelial cell lines and breast carcinoma cell lines. Demonstration of simpler and fewer glycan chains in tumor cells, *J. Biol. Chem.*, **271**, 33325–33334, doi: 10.1074/jbc.271.52.33325.
- Burdick, M.D., Harris, A., Reid, C.J., Iwamura, T., and Hollingsworth, M.A. (1997) Oligosaccharides expressed on MUC1 produced by pancreatic and colon tumor cell lines, *J. Biol. Chem.*, **272**, 24198–24202, doi: 10.1074/jbc.272.39.24198.
- Heyderman, E., Steele, K., and Ormerod, M.G. (1979) A new antigen on the epithelial membrane: its immunoperoxidase localisation in normal and neoplastic tissue, *J. Clin. Pathol.*, **32**, 35–39.
- Price, M.R., and Tendler, S.J.B. (1993) Polymorphic epithelial mucins (PEM): molecular characteristics and association with breast cancer, *Breast*, **2**, 3–7, doi: 10.1016/0960-9776(93)90028-E.
- Apostolopoulos, V., Chelvanayagam, G., Xing, P.X., and McKenzie, I.F.C. (1998) Anti-MUC1 antibodies react directly with MUC1 peptides presented by class I H2 and HLA molecules, *J. Immunol.*, **161**, 767–775.
- Davies, G.M., Bosze, S., Hudecz, F., Price, M.R., and Tendler, S.J. (1994) Characterisation of a recombinant Fv fragment of anti-MUC1 antibody HMFG1, *Cancer Lett.*, **82**, 179–184, doi: 10.1016/0304-3835(94)90009-4.
- Ordóñez, N.G. (1997) The value of antibodies 44-3A6, SM3, HBME-1, and thrombomodulin in differentiating epithelial pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma: a comparative study with other commonly used antibodies, *Am. J. Surg. Pathol.*, **21**, 1399–1408.
- Price, M., Petrakou, E., Sekowski, M., and Murray, A. (1997) Immunogenicity of the hydrophilic region of the MUC1 mucin protein core, *Oncol. Rep.*, **4**, 337–339, doi: 0.3892/or.4.2.337.
- Denton, G., Brady, K., Lo, B.K., Murray, A., Rosamund, C., Graves, L., Hughes, O.D., Tendler, S.J., Laughton, C.A., and Price, M.R. (1999) Production and characterization of an anti-(MUC1 mucin) recombinant diabody, *Cancer Immun. Immunother.*, **48**, 29–38, doi: 10.1007/s002620050545.
- Murray, A., Sekowski, M., Spencer, D.I., Denton, G., and Price, M.R. (1997) Purification of monoclonal antibodies by epitope and mimotope affinity chromatography, *J. Chromatogr. A*, **782**, 49–54, doi: 10.1016/S0021-9673(97)00674-2.
- Petrakou, E., Murray, A., and Price, M.R. (1998) Epitope mapping of anti-MUC1 mucin protein core monoclonal antibodies, *Tumour Biol.*, **19**, Suppl 1, 21–29.
- Xing, P.X., Prenzoska, J., and McKenzie, I.F. (1992) Epitope mapping of anti-breast and anti-ovarian mucin monoclonal antibodies, *Mol. Immunol.*, **29**, 641–650, doi: 10.1016/0161-5890(92)90201-8.
- Taylor-Papadimitriou, J., Peterson, J.A., Arklie, J., Burchell, J., Ceriani, R.L., and Bodmer, W.F. (1981) Monoclonal antibodies to epithelium-specific components of the human milk fat globule membrane: production and reaction with cells in culture, *Int. J. Cancer*, **15**, 17–21.
- Epenetos, A.A., Canti, G., Taylor-Papadimitriou, J., Curling, M., and Bodmer, W.F. (1982) Use of two epithelium-specific monoclonal antibodies for diagnosis of malignancy in serous effusions, *Lancet*, **2**, 1004–1006, doi: 10.1016/S0140-6736(82)90047-2.
- Granowska, M., Mather, S.J., Jobling, T., Naeem, M., Burchell, J., Taylor-Papadimitriou, J., Shepherd, J., and Britton, K.E. (1990) Radiolabelled stripped mucin, SM3, monoclonal antibody for immunoscintigraphy of ovarian tumours, *Int. J. Biol. Markers*, **5**, 89–96, doi: 10.1177/172460089000500208.
- Price, M.R., Pugh, J.A., Hudecz, F., Griffiths, W., Jacobs, E., Symonds, I.M., Clarke, A.J., Chan, W.C., and Baldwin, R.W. (1990) C595 – a monoclonal antibody against the protein core of human urinary epithelial mucin commonly expressed in breast carcinomas, *Br. J. Cancer*, **61**, 681–686, doi: 10.1038/bjc.1990.154.
- Xing, P.X., Apostolopoulos, V., Pietersz, G., and McKenzie, I.F. (2001) Anti-mucin monoclonal antibodies, *Front. Biosci.*, **6**, D1284–D1295.

26. Burchell, J., and Taylor-Papadimitriou, J. (1993) Effect of modification of carbohydrate side chains on the reactivity of antibodies with core-protein epitopes of the MUC1 gene product, *Epithelial Cell Biol.*, **2**, 155–162.
27. von Mensdorff-Pouilly, S., Petrakou, E., Kenemans, P., van Uffelen, K., Verstraeten, A.A., Snijdwint, F.G., van Kamp, G.J., Schol, D.J., Reis, C.A., Price, M.R., Livingston, P.O., and Hilgers, J. (2000) Reactivity of natural and induced human antibodies to MUC1 mucin with MUC1 peptides and N-acetylgalactosamine (GalNAc) peptides, *Int. J. Cancer*, **86**, 702–712.
28. Karsten, U., von Mensdorff-Pouilly, S., and Goletz, S. (2005) What makes MUC1 a tumor antigen? *Tumour Biol.*, **26**, 217–220, doi: 10.1159/000086956.
29. Grinstead, J.S., Koganty, R.R., Krantz, M.J., Longenecker, B.M., and Campbell, A.P. (2002) Effect of glycosylation on MUC1 humoral immune recognition: NMR studies of MUC1 glycopeptide-antibody interactions, *Biochemistry*, **41**, 9946–9961, doi: 10.1021/bi012176z.
30. Dohi, D.F., Sutton, R.C., Frazier, M.L., Nakamori, S., McIsaac, A.M., and Irimura, T. (1993) Regulation of sialomucin production in colon carcinoma cells, *J. Biol. Chem.*, **268**, 10133–10138.
31. Lakshminarayanan, V., Thompson, P., Wolfert, M.A., Buskas, T., Bradley, J.M., Pathangey, L.B., Madsen, C.S., Cohen, P.A., Gendler, S.J., and Boons, G.J. (2011) Immune recognition of tumor-associated mucin MUC1 is achieved by a fully synthetic aberrantly glycosylated MUC1 tripartite vaccine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 261–266, doi: 10.1073/pnas.1115166109.
32. Westerlind, U., and Kunz, H. (2011) Synthetic vaccines from tumor-associated glycopeptide antigens, *Chimia (Aarau)*, **65**, 30–34, doi: 10.2533/chimia.2011.30.
33. Turner, M.S., Cohen, P.A., and Finn, O.J. (2007) Lack of effective MUC1 tumor antigen-specific immunity in MUC1-transgenic mice results from a Th/T regulatory cell imbalance that can be corrected by adoptive transfer of wild-type Th cells, *J. Immunol.*, **178**, 2787–2793, doi: 10.4049/jimmunol.178.5.2787.
34. Thatte, J., Qadri, A., Radu, C., and Ward, E.S. (1999) Molecular requirements for T cell recognition by a major histocompatibility complex class II-restricted T cell receptor: the involvement of the fourth hypervariable loop of the V α domain, *J. Exp. Med.*, **189**, 509–520, doi: 10.1084/jem.189.3.509.
35. Heath, W.R., and Carbone, F.R. (2001) Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity, *Annu. Rev. Immunol.*, **19**, 47–64, doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.47.
36. Belz, G., Smith, C., Bharadwaj, M., Rice, A., and Jackson, D. (2004) DCs as targets for vaccine design, *Cytotherapy*, **6**, 88–98, doi: 10.1080/14653240410005276.
37. Oizumi, S., Strbo, N., Pahwa, S., Deyev, V., and Podack, E.R. (2007) Molecular and cellular requirements for enhanced antigen cross-presentation to CD8 cytotoxic T lymphocytes, *J. Immunol.*, **179**, 2310–2317, doi: 10.4049/jimmunol.179.4.2310.
38. Stagg, J., Johnstone, R.W., and Smyth, M.J. (2007) From cancer immunosurveillance to cancer immunotherapy, *Immunol. Rev.*, **220**, 82–101, doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00566.x.
39. Gad, M., Jensen, T., Gagne, R., Komba, S., Daugaard, S., Kroman, N., Meldal, M., and Werdelin, O. (2003) MUC1-derived glycopeptide libraries with improved MHC anchors are strong antigens and prime mouse T cells for proliferative responses to lysates of human breast cancer tissue, *Eur. J. Immunol.*, **33**, 1624–1632, doi: 10.1002/eji.200323698.
40. Rughetti, A., Biffoni, M., Sabbatucci, M., Rahimi, H., Pellicciotta, I., Fattorossi, A., Pierelli, L., Scambia, G., Lavitrano, M., Frati, L., and Nuti, M. (2000) Transfected human dendritic cells to induce antitumor immunity, *Gene Ther.*, **7**, 1458–1466, doi: 10.1038/sj.gt.3301266.
41. Pecher, G., Spahn, G., Schirrmann, T., Kulbe, H., Ziegner, M., Schenk, J.A., and Sandig, V. (2001) Mucin gene (MUC1) transfer into human dendritic cells by cationic liposomes and recombinant adenovirus, *Anticancer Res.*, **21**, 2591–2596.
42. North, S., and Butts, C. (2005) Vaccination with BLP25 liposome vaccine to treat non-small cell lung and prostate cancers, *Expert Rev. Vaccines*, **4**, 249–257, doi: 10.1586/14760584.4.3.249.
43. Wilkie, S., Picco, G., Foster, J., Davies, D.M., Julien, S., Cooper, L., Arif, S., Mather, S.J., Taylor-Papadimitriou, J., Burchell, J.M., and Maher, J. (2008) Retargeting of human T cells to tumor-associated MUC1: the evolution of a chimeric antigen receptor, *J. Immunol.*, **180**, 4901–4909, doi: 10.4049/jimmunol.180.7.4901.
44. Roulois, D., Gregoire, M., and Fonteneau, J.F. (2013) MUC1-specific cytotoxic T lymphocytes in cancer therapy: induction and challenge, *Biomed. Res. Int.*, **2013**, 871936, doi: 10.1155/2013/871936.
45. Apostolopoulos, V., Pietersz, G.A., Tsibanis, A., Tsikkinis, A., Drakaki, H., Loveland, B.E., Piddlesden, S.J., Plebanski, M., Pouniotis, D.S., Alexis, M.N., McKenzie, I.F., and Vassilaros, S. (2006) Pilot phase III immunotherapy study in early-stage breast cancer patients using oxidized mannan-MUC1 [ISRCTN71711835], *Breast Cancer Res.*, **8**, R27, doi: 10.1186/bcr1505.
46. Wright, S.E., Rewers-Felkins, K.A., Quinlin, I.S., Phillips, C.A., Townsend, M., Philip, R., Zorsky, P., Klug, P., Dai, L., Hussain, M., Thomas, A.A., and Sundaramurthy, C. (2009) Tumor burden influences cytotoxic T cell development in metastatic breast cancer patients – a phase I/II study, *Immun. Invest.*, **38**, 820–838, doi: 10.3109/08820130903278089.
47. Mohebtash, M., Tsang, K.Y., Madan, R.A., Huen, N.Y., Poole, D.J., Jochems, C., Jones, J., Ferrara, T., Heery, C.R., Arlen, P.M., Steinberg, S.M., Pazdur, M., Rauckhorst, M., Jones, E.C., Dahut, W.L., Schlom, J., and Gulley, J.L. (2011) A pilot study of MUC-1/CEA/TRICOM poxviral-based vaccine in patients with metastatic breast and ovarian cancer, *Clin. Cancer Res.*, **17**, 7164–7173, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0649.
48. Pegram, M.D., Borges, V.F., Ibrahim, N., Fuloria, J., Shapiro, C., Perez, S., Wang, K., Stark, S.F., and Luck, C.N. (2009) Phase I dose escalation pharmacokinetic assessment of intravenous humanized anti-MUC1 antibody AS1402 in patients with advanced breast cancer, *Breast Cancer Res.*, **11**, R73, doi: 10.1186/bcr2409.
49. Ramlau, R., Quoix, E., Rolski, J., Pless, M., Lena, H., Levy, E., Krzakowski, M., Hess, D., Tartour, E., Chenard, M.P., Limacher, J.M., Bizouarne, N., Acres, B., Halluard, C., and Velu, T. (2008) A phase II study of Tg4010 (Mva-Muc1-II2) in association with chemotherapy in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer, *J. Thorac. Oncol.*, **3**, 735–744, doi: 10.1097/JTO.0b013e31817c6b4f.
50. Quoix, E., Ramlau, R., Westeel, V., Papai, Z., Madroszyk, A., Riviere, A., Koralewski, P., Breton, J.L., Stoelben, E., Braun, D., Debieuvre, D., Lena, H., Buyse, M., Chenard, M.P., Acres, B., Lacoste, G., Bastien, B., Tavernaro, A., Bizouarne, N., Bonnefoy, J.Y., and Limacher, J.M. (2011) Therapeutic vaccination with TG4010 and first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a controlled phase 2B trial, *Lancet Oncol.*, **12**, 1125–1133, doi: 10.1016/S1470-2045(11)70259-5.

51. Ohyanagi, F., Horai, T., Sekine, I., Yamamoto, N., Nakagawa, K., Nishio, M., Senger, S., Morsli, N., and Tamura, T. (2011) Safety of BLP25 liposome vaccine (L-BLP25) in Japanese patients with unresectable stage III NSCLC after primary chemoradiotherapy: preliminary results from a Phase I/II study, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **41**, 718–722, doi: 10.1093/jjco/hyr021.
52. Butts, C., Maksymiuk, A., Goss, G., Soulieres, D., Marshall, E., Cormier, Y., Ellis, P.M., Price, A., Sawhney, R., Beier, F., Falk, M., and Murray, N. (2011) Updated survival analysis in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer receiving BLP25 liposome vaccine (L-BLP25): phase IIB randomized, multicenter, open-label trial, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **137**, 1337–1342, doi: 10.1007/s00432-011-1003-3.
53. Wu, Y.L., Park, K., Soo, R.A., Sun, Y., Tyroller, K., Wages, D., Ely, G., Yang, J.C.H., and Mok, T. (2011) INSPIRE: a phase III study of the BLP25 liposome vaccine (L-BLP25) in Asian patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer, *BMC Cancer*, **11**, 430, doi: 10.1186/1471-2407-11-430.
54. Butts, C., Murray, R.N., Smith, C.J., Ellis, P.M., Jasas, K., Maksymiuk, A., Goss, G., Ely, G., Beier, F., and Soulieres, D. (2010) A multicenter open-label study to assess the safety of a new formulation of BLP25 liposome vaccine in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer, *Clin. Lung Cancer*, **11**, 391–395, doi: 10.3816/CLC.2010.n.101.
55. Lepisto, A.J., Moser, A.J., Zeh, H., Lee, K., Bartlett, D., McKolanis, J.R., Geller, B.A., Schmotzer, A., Potter, D.P., Whiteside, T., Finn, O.J., and Ramanathan, R.K. (2008) A phase I/II study of a MUC1 peptide pulsed autologous dendritic cell vaccine as adjuvant therapy in patients with resected pancreatic and biliary tumors, *Cancer Ther.*, **6**, 955–964.
56. Kondo, H., Hazama, S., Kawaoka, T., Yoshino, S., Yoshida, S., Tokuno, K., Takashima, M., Ueno, T., Hinoda, Y., and Oka, M. (2008) Adoptive immunotherapy for pancreatic cancer using MUC1 peptide-pulsed dendritic cells and activated T lymphocytes, *Anticancer Res.*, **28**, 379–387.
57. Dreicer, R., Stadler, W.M., Ahmann, F.R., Whiteside, T., Bizouarne, N., Acres, B., Limacher, J.M., Squiban, P., and Pantuck, A. (2009) MVA-MUC1-IL2 vaccine immunotherapy (TG4010) improves PSA doubling time in patients with prostate cancer with biochemical failure, *Invest. New Drugs*, **27**, 379–386, doi: 10.1007/s10637-008-9187-3.
58. Dobrzanski, M.J., Rewers-Felkins, K.A., Samad, K.A., Quinlin, I.S., Phillips, C.A., Robinson, W., Dobrzanski, D.J., and Wright, S.E. (2012) Immunotherapy with IL-10 and IFN- γ -producing CD4 effector cells modulate «Natural» and «Inducible» CD4 TReg cell subpopulation levels: observations in four cases of patients with ovarian cancer, *Cancer Immunol. Immunother.*, **61**, 839–854, doi: 10.1007/s00262-011-1128-x.
59. Rittig, S.M., Haentschel, M., Weimer, K.J., Heine, A., Muller, M.R., Brugger, W., Horger, M.S., Maksimovic, O., Stenzl, A., Hoerr, I., Rammensee, H.G., Holderried, T.A., Kanz, L., Pascolo, S., and Brossart, P. (2011) Intradermal vaccinations with RNA coding for TAA generate CD8⁺ and CD4⁺ immune responses and induce clinical benefit in vaccinated patients, *Mol. Ther.*, **19**, 990–999, doi: 10.1038/mt.2010.289.
60. Oudard, S., Rixe, O., Beuselink, B., Linassier, C., Banu, E., Machiels, J.P., Baudard, M., Ringeisen, F., Velu, T., Lefrere-Belda, M.A., Limacher, J.M., Fridman, W.H., Azizi, M., Acres, B., and Tartour, E. (2011) A phase II study of the cancer vaccine TG4010 alone and in combination with cytokines in patients with metastatic renal clear-cell carcinoma: clinical and immunological findings, *Cancer Immunol. Immunother.*, **60**, 261–271, doi: 10.1007/s00262-010-0935-9.
61. Syrkina, M.S., Vassetzky, Y.S., and Rubtsov, M.A. (2019) MUC1 story: great expectations, disappointments and the renaissance, *Curr. Med. Chem.*, **26**, 1–10, doi: 10.2174/0929867324666170817151954.
62. Taylor-Papadimitriou, J., Burchell, J.M., Graham, R., and Beatson, R. (2018) Latest developments in MUC1 immunotherapy, *Biochem. Soc. Trans.*, **46**, 659–668, doi: 10.1042/BST20170400.
63. Zhang, L., Vlad, A., Milcarek, C., and Finn, O.J. (2013) Human mucin MUC1 RNA undergoes different types of alternative splicing resulting in multiple isoforms, *Cancer Immunol. Immunother.*, **62**, 423–435, doi: 10.1007/s00262-012-1325-2.
64. Zrihan-Licht, S., Vos, H.L., Baruch, A., Elroy-Stein, O., Sagiv, D., Keydar, I., Hilken, J., and Wreschner, D.H. (1994) Characterization and molecular cloning of a novel MUC1 protein, devoid of tandem repeats, expressed in human breast cancer tissue, *Eur. J. Biochem.*, **224**, 787–795.
65. Oosterkamp, H.M., Scheiner, L., Stefanova, M.C., Lloyd, K.O., and Finstad, C.L. (1997) Comparison of MUC-1 mucin expression in epithelial and non-epithelial cancer cell lines and demonstration of a new short variant form (MUC-1/Z), *Int. J. Cancer*, **72**, 87–94.
66. Hanisch, F.G., and Muller, S. (2000) MUC1: the polymorphic appearance of a human mucin, *Glycobiology*, **10**, 439–449.
67. Schut, I.C., Waterfall, P.M., Ross, M., O'Sullivan, C., Miller, W.R., Habib, F.K., and Bayne, C.W. (2003) MUC1 expression, splice variant and short form transcription (MUC1/Z, MUC1/Y) in prostate cell lines and tissue, *BJU Int.*, **91**, 278–283, doi: 10.1046/j.1464-410X.2003.03062.x.
68. Baruch, A., Hartmann, M., Zrihan-Licht, S., Greenstein, S., Burstein, M., Keydar, I., Weiss, M., Smorodinsky, N., and Wreschner, D.H. (1997) Preferential expression of novel MUC1 tumor antigen isoforms in human epithelial tumors and their tumor-potentiating function, *Int. J. Cancer*, **71**, 741–749, doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(19970529)71:5<741::AID-IJC9>3.0.CO;2-R.
69. Horinouchi, M., Nagata, K., Nakamura, A., Goto, M., Takao, S., Sakamoto, M., Fukushima, N., Miwa, A., Irimura, T., Imai, K., Sato, E., and Yonezawa, S. (2003) Expression of different glycoforms of membrane mucin (MUC1) and secretory mucin (MUC2, MUC5AC and MUC6) in pancreatic neoplasms, *Acta Histochem. Cytochem.*, **36**, 443–453, doi: 10.1267/ahc.36.443.
70. Higashi, M., Yonezawa, S., Ho, J.J., Tanaka, S., Irimura, T., Kim, Y.S., and Sato, E. (1999) Expression of MUC1 and MUC2 mucin antigens in intrahepatic bile duct tumors: its relationship with a new morphological classification of cholangiocarcinoma, *Hepatology*, **30**, 1347–1355, doi: 10.1002/hep.510300609.
71. Tamada, S., Goto, M., Nomoto, M., Nagata, K., Shimizu, T., Tanaka, S., Sakoda, K., Imai, K., and Yonezawa, S. (2002) Expression of MUC1 and MUC2 mucins in extrahepatic bile duct carcinomas: its relationship with tumor progression and prognosis, *Pathol. Int.*, **52**, 713–723, doi: 10.1046/j.1440-1827.2002.01414.x.
72. Utsunomiya, T., Yonezawa, S., Sakamoto, H., Kitamura, H., Hokita, S., Aiko, T., Tanaka, S., Irimura, T., Kim, Y.S., and Sato, E. (1998) Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinomas: its relationship with the prognosis of the patients, *Clin. Cancer Res.*, **4**, 2605–2614.
73. Matsukita, S., Nomoto, M., Kitajima, S., Tanaka, S., Goto, M., Irimura, T., Kim, Y.S., Sato, E., and Yonezawa, S. (2003) Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) in mucinous carcinoma of the breast: comparison with invasive ductal carcinoma, *Histopathology*, **42**, 26–36, doi: 10.1046/j.1365-2559.2003.01530.x.

74. Muller, S., Alving, K., Peter-Katalinic, J., Zachara, N., Gooley, A.A., and Hanisch, F.G. (1999) High density O-glycosylation on tandem repeat peptide from secretory MUC1 of T47D breast cancer cells, *J. Biol. Chem.*, **274**, 18165–18172, doi: 10.1074/jbc.274.26.18165.
75. Nakamori, S., Ota, D.M., Cleary, K.R., Shirotani, K., and Irimura, T. (1994) MUC1 mucin expression as a marker of progression and metastasis of human colorectal carcinoma, *Gastroenterology*, **106**, 353–361, doi: 10.1016/0016-5085(94)90592-4.
76. Levitin, F., Stern, O., Weiss, M., Gil-Henn, C., Ziv, R., Prokocimer, Z., Smorodinsky, N.I., Rubinstein, D.B., and Wreschner, D.H. (2005) The MUC1 SEA module is a self-cleaving domain, *J. Biol. Chem.*, **280**, 33374–33386, doi: 10.1074/jbc.M506047200.
77. Thathiah, A., Blobel, C.P., and Carson, D.D. (2003) Tumor necrosis factor- α converting enzyme/ADAM 17 mediates MUC1 shedding, *J. Biol. Chem.*, **278**, 3386–3394, doi: 10.1074/jbc.M208326200.
78. Thathiah, A., and Carson, D.D. (2004) MT1-MMP mediates MUC1 shedding independent of TACE/ADAM17, *Biochem. J.*, **382**, 363–373, doi: 10.1042/BJ20040513.
79. Carson, D.D. (2008) The cytoplasmic tail of MUC1: a very busy place, *Sci. Signal.*, **1**, pe35, doi: 10.1126/scisignal.127pe35.
80. Kovjazin, R., Volovitz, I., Kundel, Y., Rosenbaum, E., Medalia, G., Horn, G., Smorodinsky, N.I., Brenner, B., and Carmon, L. (2011) ImMucin: a novel therapeutic vaccine with promiscuous MHC binding for the treatment of MUC1-expressing tumors, *Vaccine*, **29**, 4676–4686, doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.103.
81. Uchida, Y., Raina, D., Kharbanda, S., and Kufe, D. (2013) Inhibition of the MUC1-C oncoprotein is synergistic with cytotoxic agents in the treatment of breast cancer cells, *Cancer Biol. Ther.*, **14**, 127–134, doi: 10.4161/cbt.22634.
82. Wu, A.A., Drake, V., Huang, H.S., Chiu, S.C., and Zheng, L. (2015) Reprogramming the tumor microenvironment: tumor-induced immunosuppressive factors paralyze T cells, *Oncoimmunology*, **4**, e1016700, doi: 10.1080/2162402X.2015.1016700.
83. Rabinovich, G.A., Gabrilovich, D., and Sotomayor, E.M. (2007) Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells, *Annu. Rev. Immunol.*, **25**, 267–296, doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141609.
84. Vasilevko, V., Ghochikyan, A., Sadzikava, N., Petrushina, I., Tran, M., Cohen, E.P., Kessler, P.J., Cribbs, D.H., Nicolson, G.L., and Agadjanyan, M.G. (2003) Immunization with a vaccine that combines the expression of MUC1 and B7 co-stimulatory molecules prolongs the survival of mice and delays the appearance of mouse mammary tumors, *Clin. Exp. Metastasis*, **20**, 489–498, doi: 10.1023/A:1025802610724.
85. Liu, L., Wang, Y., Miao, L., Liu, Q., Musetti, S., Li, J., and Huan, L. (2018) Combination immunotherapy of MUC1 mRNA nano-vaccine and CTLA-4 blockade effectively inhibits growth of triple negative breast cancer, *Mol. Ther.*, **26**, 45–55, doi: 10.1016/j.yymthe.2017.10.020.
86. Marvel, D.M., and Finn, O.J. (2014) Global inhibition of DC priming capacity in the spleen of self-antigen vaccinated mice requires IL-10, *Front. Immunol.*, **5**, 59, doi: 10.3389/fimmu.2014.00059.
87. Agrawal, B., and Longenecker, B.M. (2005) MUC1 mucin-mediated regulation of human T cells, *Int. Immunol.*, **17**, 391–399, doi: 10.1093/intimm/dxh219.
88. Agrawal, B., Krantz, M.J., Parker, J., and Longenecker, B.M. (1998) Expression of MUC1 mucin on activated human T-cells: implications for a role of MUC1 in normal immune regulation, *Cancer Res.*, **58**, 4079–4081.
89. Gendler, S.J. (2001) MUC1, the renaissance molecule, *J. Mammary Gland. Biol. Neoplasia*, **6**, 339–353.
90. Correa, I., Plunkett, T., Vlad, A., Mungul, A., Candelora-Kettel, J., Burchell, J.M., Taylor-Papadimitriou, J., and Finn, O.J. (2003) Form and pattern of MUC1 expression on T cells activated *in vivo* or *in vitro* suggests a function in T-cell migration, *Immunology*, **108**, 32–41, doi: 10.1046/j.1365-2567.2003.01562.x.
91. Tsang, J.Y.S., Chai, J.G., and Lechler, R. (2003) Antigen presentation by mouse CD4⁺ T cells involving acquired MHC class II: peptide complexes: another mechanism to limit clonal expansion? *Blood*, **101**, 2704–2710, doi: 10.1182/blood-2002-04-1230.
92. Agrawal, B., Gupta, N., and Konowalchuk, J.D. (2018) MUC1 mucin: a putative regulatory (checkpoint) molecule of T cells, *Front. Immunol.*, **9**, 2391, doi: 10.3389/fimmu.2018.02391.

MUC1 IN CANCER IMMUNOTHERAPY – NEW HOPE OR PHANTOM MENACE?

M. S. Syrkina^{1,2*} and M. A. Rubtsov^{1,2,3}

¹ Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, 119234 Moscow, Russia; E-mail: krimisy@yandex.ru, ma_rubtsov@mail.ru

² Laboratoire Franco-Russe de Recherches en Oncologie, Lomonosov Moscow State University, 119234 Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991 Moscow, Russia

Received February 25, 2019

Revised March 15, 2019

Accepted March 15, 2019

Understanding of the functioning of MUC1 (human mucin) has advanced significantly over 40 years of its investigation. The anti-adhesive properties of the extracellular domain, which were the main focus of early studies initially explaining overexpression of MUC1 in progressing oncological diseases, were gradually put on the back burner. Researchers became more interested in its regulatory and signaling functions in cells rather than in its anti-adhesive properties. They found the ability of MUC1 for signal transduction and its ability to participate in cell metabolism opened new possibilities for improved control over cancer cells in addition to just attracting antigens of the immune system to a target. Nevertheless, there are issues in the functioning of MUC1 that raise doubts about its effectiveness in cancer immunotherapy.

Keywords: mucin, MUC1, immunotherapy, glycosylation, immunosuppression, tandem repeats, CAR-T