

LOX-1与肿瘤的相关性研究进展

倪倩*, 孙萍#

青岛大学附属烟台毓璜顶医院肿瘤内科, 山东 烟台

收稿日期: 2023年4月22日; 录用日期: 2023年5月15日; 发布日期: 2023年5月24日

摘要

代谢紊乱和肿瘤发生、发展密切相关, 靶向癌症代谢途径成为抗肿瘤治疗的新靶点。凝集素样氧化低密度脂蛋白(LOX-1)是氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的受体, 两者通过结合发挥促进动脉粥样硬化形成的作用。LOX-1在多种实体肿瘤中高表达, 证实其与肿瘤的发生、发展存在密切关系。在本综述中主要阐明了在前列腺癌、结直肠癌、胰腺癌、肺癌、胃癌和乳腺癌这些不同的实体瘤中, LOX-1通过促进新生血管形成和促上皮-间充质转化等机制实现抗肿瘤作用。在肿瘤的相关性研究进展中, LOX-1有望成为抗肿瘤治疗的新靶点。

关键词

LOX-1, 实体肿瘤, 动脉粥样硬化

Research Progress on the Correlation between LOX-1 and Tumors

Qian Ni*, Ping Sun#

Department of Oncology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Apr. 22nd, 2023; accepted: May 15th, 2023; published: May 24th, 2023

Abstract

Metabolic disorders are closely related to tumorigenesis and development, and targeting cancer metabolic pathway has become a new target for anti-tumor therapy. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein (LOX-1) is a receptor for oxidizing low-density lipoprotein (ox-LDL), and the two play a role in promoting atherosclerotic formation by binding. LOX-1 is highly expressed in a variety of solid tumors, which confirms that it is closely related to the occurrence and development of tumors. In this review, LOX-1 achieves anti-tumor effects by promoting neovascularization and promoting epithelial-mesenchymal conversion in different solid tumors of prostate, colorectal,

*第一作者。

#通讯作者。

pancreatic, lung, gastric and breast cancers. In the progress of tumor correlation research, LOX-1 is expected to become a new target for anti-tumor therapy.

Keywords

LOX-1, Solid Tumors, Atherosclerosis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

癌症的发病率逐年升高[1]。随着对肿瘤发生、发展机制的了解,发现肿瘤新的标志物实现精准化治疗成为当前研究热点。

流行病学和回顾性研究发现, LOX-1 在肿瘤的发生、发展中发挥关键作用。在低密度脂蛋白(LDL)、血管紧张素 II、TNF α 的调控下,编码 LOX-1 的 OLR-1 基因主要在内皮细胞和富含血管的器官中表达[2]。Moriwaki 团队通过体内实验证明, LOX-1 是动脉粥样硬化的标志物,其通过促进泡沫细胞形成,细胞黏附,血管平滑肌细胞增殖,血小板聚集,白细胞招募等重要过程促进动脉粥样硬化形成[3]。

本综述主要概述了 LOX-1 在多种实体肿瘤中发挥的促新生血管形成和促上皮-间充质转化的作用, LOX-1 有望成为抗肿瘤治疗的新靶点。

2. LOX-1 及其剪接变体的结构和功能

LOX-1 是 52kDa 的同型二聚体,在巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、血小板和神经元中均有表达[3]。LOX-1 属于 E 类清道夫受体,由四个结构域组成,分别是一个短的 N 端细胞质域、一个跨膜域、一个控制受体寡聚的颈部区域和一个细胞外 C 型凝集素域(CTLD) [4]。CTLD 是识别 LOX-1 配体的功能域, C 端残基和几个横跨凝集素域的保守正电荷残基是 ox-LDL 结合的必要条件[5]。当 LOX-1 长期暴露于阿伐他汀类药物时,会出现空间紊乱和功能丧失等情况,所以 LOX-1 是胆固醇合成酶 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)的竞争性抑制剂[6]。降脂类药物阿伐他汀可以干扰 LOX-1 对 ox-LDL 的识别,提高肿瘤细胞对化疗的敏感性[7]。

编码 LOX-1 的 OLR-1 基因,为单拷贝基因,位于染色体 12 的 p12.3~13.2 区域。LOX-1 基因全长 7000 bp,由 6 个外显子和 5 个内含子组成[8]。选择性剪接是指从一个 mRNA 前体中通过不同的剪接方式(选择不同的剪接位点组合)产生不同的 mRNA 剪接异构体的过程,使最终的蛋白产物会表现出不同的功能和结构特性。研究表明,选择性剪接可以产生“风险”和“保护”两种剪接变异模式,影响动脉粥样硬化的发病机制[9]。当 OLR1 经历选择性剪接后,可产生 OLR1、OLR1D4 和 LOXIN 剪接变体[10]。OLR1 与 ox-LDL 结合后具有功能活性。OLR1D4 缺少外显子 4,因此缺少识别配体的一部分。LOXIN 因为终止密码子过早的出现以及随后的终止而缺少第 5 外显子,失去与 ox-LDL 的结合能力[11]。目前认为 OLR1D4 和 LOXIN 对动脉粥样硬化形成、肿瘤的发生具有重要的抑制作用[12]。

3. LOX-1 与肿瘤的关系

3.1. LOX-1 与乳腺癌

乳腺癌的发病率居于女性恶性肿瘤首位。乳腺癌根据雌孕激素受体(ER, PR)和 HER-2 受体的表达类

型可以分为四种: LuminalA/B 型、HER-2 过表达型、三阴性乳腺癌。四种不同分型的乳腺癌的治疗方法也有所不同。LuminalA 型(ER+/PR+, HER-2-, Ki67 低表达)主要采取单纯内分泌治疗, 化疗酌情选择; LuminalB 型(ER+/PR+, HER-2-, Ki67 高表达)主要采取内分泌联合化疗治疗; LuminalB 型(ER+/PR+, HER-2+, Ki67 任意水平)主要采取抗 HER-2 的靶向治疗联合化疗以及内分泌治疗; HER-2 过表达型(ER-, PR-和 HER-2+)主要采用化疗联合抗 HER-2 (曲妥珠单抗药物)的靶向治疗, 而三阴性乳腺癌(ER-, PR-和 HER-2-)具有侵袭性、生存率低和缺乏特异性治疗的特点, 只能通过化疗、放疗进行治疗[13]。

研究证实 LOX-1 在 70%的乳腺癌中过表达, 并与肿瘤组织型分期呈正相关。免疫组化显示 LOX-1 在不同的乳腺肿瘤细胞分型中表达定位不同。在 Luminal 型肿瘤细胞中, LOX-1 主要在细胞核中表达; 在 HER-2 过表达型肿瘤细胞中, LOX-1 在细胞质、细胞核中均有表达, 且在细胞质中表达更显著[14]; 而在三阴性乳腺癌肿瘤组织中, LOX-1 主要在细胞质中表达。除此之外, LOX-1 在 HER-2 扩增的脂肪酸合成酶(FASN)阳性肿瘤组织细胞中过表达, 说明 LOX-1 与 HER-2 扩增、FASN 之间存在正相关性。过表达 LOX-1 后, 发现细胞增殖率明显提高, 细胞凋亡蛋白表达下调[14]。这些结果表明, LOX-1 可能是代谢和癌症之间的分子媒介, 其作为生物标志物和分子治疗的新靶点, 为改进当前乳腺癌治疗策略提供了方向。

3.2. LOX-1 和胃癌

胃癌发病率居于消化系统恶性肿瘤首位[15]。其唯一的根治性治疗方法是手术。晚期胃癌的主要治疗方法是手术、放疗、化疗、分子靶向治疗和免疫治疗等[15]。通过免疫组织化学染色测定和癌症相关数据库资料的查阅, 发现 LOX-1 表达在胃癌组织中明显上调, 并与胃癌患者的预后呈负相关[16]。PI3K/AKT/GSK3 β 轴激活 LOX-1 后促进胃肿瘤细胞的迁移[16]。LOX-1 与 ox-LDL 结合后, 可促进促血管生成因子 VEGF 的生成[16], 其可以促进淋巴管生成和淋巴结转移[17] [18]。同时, 研究人员发现胃癌患者血浆中 ox-LDL 水平明显升高, 并与 VEGF-c 的高水平表达和淋巴管生成呈正相关, 且该机制通过 LOX-1 激活 NF-K κ 信号通路发挥促淋巴结转移的作用[19]。因此, LOX-1 可以认为是干预胃癌早期淋巴结转移的潜在治疗靶点。

3.3. LOX-1 和肺癌

肺癌的发病率和死亡率分别居全球恶性肿瘤的第二位和第一位。根据肺癌的分化程度和生物学特点, 将其分为两大类: 小细胞肺癌和非小细胞肺癌。非小细胞肺癌又分为鳞状细胞癌、腺癌和大细胞肺癌[20]。非小细胞肺癌的治疗方法主要包括手术、化疗、放疗、分子靶向治疗和免疫治疗, 而小细胞肺癌的治疗方法主要是放疗联合化疗。研究发现, 肺腺癌中 TGF- β 1-C/EBP δ -Slug-LOX-1 轴是调节肿瘤细胞转移和脂质代谢的重要中介[21]。已知 C/EBP 家族可调节肿瘤细胞的生长、增殖、运动和凋亡[22]。其中, C/EBP δ 是调节脂质代谢的关键因子, 按照 TGF- β 1-C/EBP δ -Slug-LOX-1 轴介导肿瘤细胞转移[22]。此数据为发现治疗肺腺癌的新靶点提供了新的理论依据。

3.4. LOX-1 和结直肠癌

结直肠癌发病率居于全球恶性肿瘤第三位。结直肠癌的治疗方法主要是手术、放疗、化疗以及靶向治疗, 靶向药物主要为贝伐珠单抗和西妥昔单抗[23]。已知结直肠癌的肿瘤标志物主要有癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199 (CA199)、糖类抗原 242 (CA242)。研究证明, 与相同患者的同一部位的健康组织相比, LOX-1 在 72%的结直肠肿瘤组织中显著增加, 在 90%的高侵袭性和转移性结直肠肿瘤组织中显著过表达, 且其表达与肿瘤组织型分期呈正相关。当 shRNA 干扰抗体达到抑制 LOX-1mRNA 表达的目的时, 细胞增殖率显著降低[24]。有研究报道, 在 238 例结直肠癌患者的血清样本中发现有 100 例组织样本的 LOX-1 有

高水平表达, 且与血清 LOX-1 水平低的患者比较, 血清 LOX-1 水平高的患者总体生存期较差, 预后也较差。在液体活检中, 血清 LOX-1 在总生存率的多变量分析中是一个独立的预后因素[25]。此外, 在上述实验中, 白细胞计数、中性粒细胞/淋巴细胞比值、单核细胞/淋巴细胞比值等炎症因子数值在血清 LOX-1 水平高的组中显著升高[25] [26]。所有数据都证实了 LOX-1 在抑制肿瘤进展和转移方面有重要作用, 可以将其应用到结直肠癌的治疗策略中。

3.5. LOX-1 和前列腺癌

前列腺癌发病率居于男性恶性肿瘤的第二位[27]。前列腺癌患者初期通常无显著症状, 病程缓慢, 需要进行积极监测以达到“早诊断、早治疗”的目的[28] [29] [30]。现有的前列腺癌的治疗方法包括手术、放疗、激素治疗[31]。已熟知的前列腺癌的肿瘤标志物为 PSA。而通过流行病学数据发现, 冠状动脉疾病与前列腺癌有共同的病原学标记物 LOX-1 [32], LOX-1 的表达与动脉粥样硬化和肥胖等多种疾病有关, 且在晚期和转移性前列腺癌中过表达。原发性和转移性前列腺癌中的 ox-LDL 水平明显升高, 表明 LOX-1 促进前列腺肿瘤细胞的增殖和转移[33]。研究发现, OLR1mRNA 在前列腺癌的 III 期和 IV 期中过度表达[34]。LOX-1 与 oxLDL 结合不仅促进前列腺肿瘤细胞增殖和新生血管形成[33] [34] [35] [36], 还可以通过促进肌动蛋白细胞骨架重组和提高 MMP-2、MMP-9 的活性两种机制, 诱导前列腺肿瘤细胞的转移[35], 实现上皮-间充质转化。这些结果表明 LOX-1 可以成为前列腺癌进展和预后的标志物。但是, LOX-1 在前列腺癌中的作用尚未全面揭开, 需要进一步的探索。

3.6. LOX-1 和胰腺癌

胰腺癌发病率居于全球恶性肿瘤第七位。胰腺癌的治疗方法主要包括手术、化疗、放疗和介入治疗[37] [38]。手术切除是胰腺癌病人获得治愈机会和长期生存的唯一有效方法。然而, 多数胰腺癌病人因早期症状不典型而失去手术机会。现有研究发现, 胰腺肿瘤组织中 LOX-1 的高表达与淋巴结转移、高 TNM 分期呈正相关, 与预后呈负相关[39]。除此之外, OLR1-c-Myc-HMGA2 轴促进胰腺肿瘤细胞转移的机制已得到验证, 这些证据为 LOX-1 成为胰腺癌治疗的新靶点提供了理论依据[40]。

4. 结论与展望

本文主要概述了 LOX-1 与不同器官(如前列腺、结直肠、胰腺、肺、胃、乳腺)肿瘤发生、发展有密切联系。LOX-1 在脂质代谢调节、肿瘤细胞增殖、新生血管形成和促上皮-间充质转化中有重要作用。同时, LOX-1 在某些肿瘤组织中的特异性高表达, 意味着其可能作为抑制肿瘤发生、发展和转移的分子治疗靶点。

参考文献

- [1] Roy, P.S. and Saikia, B.J. (2016) Cancer and Cure: A Critical Analysis. *Indian Journal of Cancer*, **53**, 441-442. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.200658>
- [2] Balzan, S. and Lubrano, V. (2018) LOX-1 Receptor: A Potential Link in Atherosclerosis and Cancer. *Life Sciences*, **198**, 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.02.024>
- [3] Mehta, J.L. and Li, D. (2002) Identification, Regulation and Function of a Novel Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor. *Journal of the American College of Cardiology*, **39**, 1429-1435. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)01803-X](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)01803-X)
- [4] Cao, W., et al. (2009) Oligomerization Is Required for the Activity of Recombinant Soluble LOX-1. *FEBS Journal*, **276**, 4909-4920. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07190.x>
- [5] 魏艳胜, 张永春, 黄陆力, 王学惠, 张俊彪, 刘辉. 谷红注射液有效成分介导 eNOS 与 LOX-1 对冠状动脉内皮细胞损伤的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(8): 959-962.

- [6] Ohki, I., *et al.* (2011) Surface Plasmon Resonance Study on Functional Significance of Clustered Organization of Lectin-Like Oxidized LDL Receptor (LOX-1). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Proteins and Proteomics*, **1814**, 345-354. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2010.10.006>
- [7] Matarazzo, S., *et al.* (2012) Cholesterol-Lowering Drugs Inhibit Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein-1 Receptor Function by Membrane Raft Disruption. *Molecular Pharmacology*, **82**, 246-254. <https://doi.org/10.1124/mol.112.078915>
- [8] Aoyama, T., Sawamura, T., *et al.* (1999) Structure and Chromosomal Assignment of the Human Lectin-Like Oxidized Low-Density-Lipoprotein Receptor-1 (LOX-1) Gene. *Biochemical Journal*, **339**, 177-184. <https://doi.org/10.1042/bj3390177>
- [9] 蒋玉燕, 郭良堂, 项晓觉, 吴静, 金永喜, 支英豪. 血浆 MCP-1、LOX-1 及 D-二聚体在急性冠状动脉综合征患者诊断、危险分层及预后中的意义[J]. 2021, 33(2): 176-178.
- [10] Rizzacasa, B., *et al.* (2017) LOX-1 and Its Splice Variants: A New Challenge for Atherosclerosis and Cancer-Targeted Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **2017**, Article **18**. <https://doi.org/10.3390/ijms18020290>
- [11] Biocca, S., Filesi, I., *et al.* (2008) The Splice Variant LOXIN Inhibits LOX-1 Receptor Function through Hetero-Oligomerization. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **44**, 561-570. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.11.017>
- [12] Mango, R., *et al.* (2005) *In vivo* and *in vitro* Studies Support That a New Splicing Isoform of OLR1 Gene Is Protective against Acute Myocardial Infarction. *Circulation Research*, **97**, 152-158. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000174563.62625.8e>
- [13] Azrad, M. and Demark-Wahnefried, W. (2014) The Association between Adiposity and Breast Cancer Recurrence and Survival: A Review of the Recent Literature. *Current Nutrition Reports*, **3**, 9-15. <https://doi.org/10.1007/s13668-013-0068-9>
- [14] Pucci, S., *et al.* (2019) Pro-Oncogenic Action of LOX-1 and Its Splice Variant LOX-1Δ4 in Breast Cancer Phenotypes. *Cell Death and Disease*, **10**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1279-1>
- [15] Song, Z.Y., Wu, Y.Y., Yang, J.B., Yang, D.Q. and Fang, X.D. (2017) Progress in the Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Tumour Biology*, **39**, No. 7. <https://doi.org/10.1177/1010428317714626>
- [16] Li, C., *et al.* (2017) Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Facilitates Metastasis of Gastric Cancer through Driving Epithelial-Mesenchymal Transition and PI3K/Akt/GSK3β Activation. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 45275. <https://doi.org/10.1038/srep45275>
- [17] Kapoor, P. and Deshmukh, R. (2012) VEGF: A Critical Driver for Angiogenesis and Subsequent Tumor Growth: An IHC Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, **16**, 330-337. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.102478>
- [18] Hoeben, A., Landuyt, B., *et al.* (2004) Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacological Reviews*, **56**, 549-580. <https://doi.org/10.1124/pr.56.4.3>
- [19] Ma, C., *et al.* (2019) OxLDL Promotes Lymphangiogenesis and Lymphatic Metastasis in Gastric Cancer by Upregulating VEGF-C Expression and Secretion. *International Journal of Oncology*, **54**, 572-584. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4648>
- [20] The Cancer Genome Atlas Research Network (2014) Comprehensive Molecular Profiling of Lung Adenocarcinoma. *Nature*, **511**, 543-550. <https://doi.org/10.1038/nature13385>
- [21] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2016) Cancer Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332>
- [22] Jiang, L., *et al.* (2015) Combination of Body Mass Index and Oxidized Low Density Lipoprotein Receptor 1 in Prognosis Prediction of Patients with Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncotarget*, **6**, 22072-22080. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4299>
- [23] Mattiuzzi, C., Sanchis-Gomar, F. and Lippi, G. (2019) Concise Update on Colorectal Cancer Epidemiology. *Annals of Translational Medicine*, **7**, Article 609. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.91>
- [24] Murdocca, M., *et al.* (2016) The Lectin-Like Oxidized LDL Receptor-1: A New Potential Molecular Target in Colorectal Cancer. *Oncotarget*, **7**, 14765-14780. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7430>
- [25] Murdocca, M., *et al.* (2019) Targeting LOX-1 Inhibits Colorectal Cancer Metastasis in an Animal Model. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 927. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00927>
- [26] Nakashima-Nakasuga, C., *et al.* (2020) Serum LOX-1 Is a Novel Prognostic Biomarker of Colorectal Cancer. *International Journal of Clinical Oncology*, **25**, 1308-1317. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01673-2>
- [27] Khaidakov, M., *et al.* (2011) Oxidized LDL Receptor 1 (OLR1) as a Possible Link between Obesity, Dyslipidemia and Cancer. *PLOS ONE*, **6**, e20277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020277>

- [28] Draude, G., Hrboticky, N. and Lorenz, R.L. (1999) The Expression of the Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor (LOX-1) on Human Vascular Smooth Muscle Cells and Monocytes and Its Down-Regulation by Lovastatin. *Biochemical Pharmacology*, **57**, 383-386. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(98\)00313-X](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00313-X)
- [29] Cominacini, L., *et al.* (2001) The Binding of Oxidized Low Density Lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL Receptor-1 Reduces the Intracellular Concentration of Nitric Oxide in Endothelial Cells through an Increased Production of Superoxide. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 13750-13755. <https://doi.org/10.1074/jbc.M010612200>
- [30] Cominacini, L., *et al.* (2000) Oxidized Low Density Lipoprotein (ox-LDL) Binding to ox-LDL Receptor-1 in Endothelial Cells Induces the Activation of NF- κ B through an Increased Production of Intracellular Reactive Oxygen Species. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 12633-12638. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.17.12633>
- [31] Hirsch, H.A., *et al.* (2010) A Transcriptional Signature and Common Gene Networks Link Cancer with Lipid Metabolism and Diverse Human Diseases. *Cancer Cell*, **17**, 348-361. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.01.022>
- [32] Rawla, P. (2019) Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*, **10**, 63-89. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
- [33] Wan, F., *et al.* (2015) Oxidized Low-Density Lipoprotein Is Associated with Advanced-Stage Prostate Cancer. *Tumor Biology*, **36**, 3573-3582. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2994-6>
- [34] Kumar, B., Koul, S., Khandrika, L., Meacham, R.B. and Koul, H.K. (2008) Oxidative Stress Is Inherent in Prostate Cancer Cells and Is Required for Aggressive Phenotype. *Cancer Research*, **68**, 1777-1785. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-5259>
- [35] González-Chavarría, I., *et al.* (2018) LOX-1 Activation by oxLDL Triggers an Epithelial Mesenchymal Transition and Promotes Tumorigenic Potential in Prostate Cancer Cells. *Cancer Letters*, **414**, 34-43. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.10.035>
- [36] González-Chavarría, I., *et al.* (2014) Lectin-Like Oxidized LDL Receptor-1 Is an Enhancer of Tumor Angiogenesis in Human Prostate Cancer Cells. *PLOS ONE*, **9**, e106219. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106219>
- [37] Lambert, A., *et al.* (2019) An Update on Treatment Options for Pancreatic Adenocarcinoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **11**. <https://doi.org/10.1177/1758835919875568>
- [38] Rawla, P., Sunkara, T. and Gaduputi, V. (2019) Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World Journal of Oncology*, **10**, 10-27. <https://doi.org/10.14740/wjon1166>
- [39] Zhang, J., *et al.* (2018) LOX-1 Is a Poor Prognostic Indicator and Induces Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis in Pancreatic Cancer Patients. *Cellular Oncology*, **41**, 73-84. <https://doi.org/10.1007/s13402-017-0360-6>
- [40] Yang, G., *et al.* (2020) OLR1 Promotes Pancreatic Cancer Metastasis via Increased c-Myc Expression and Transcription of HMGA2. *Molecular Cancer Research*, **18**, 685-697. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-19-0718>