

细胞外基质在结直肠癌中的研究进展

齐晓鹏¹, 谭云波², 舒武英^{2*}, 许正杰¹

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院, 云南 大理

收稿日期: 2022年2月28日; 录用日期: 2022年6月2日; 发布日期: 2022年6月9日

摘要

细胞外基质作为细胞直接的生存环境, 与结直肠癌恶性肿瘤的发生发展密切相关。由于细胞外基质是由多种蛋白及多糖分子构成, 因此, 细胞外基质与结直肠癌的发生发展有着密切关系, 并且在结直肠癌的转移、侵袭、凋亡、耐药和发病相关的信号通路中都扮演着很重要的角色。

关键词

细胞外基质, 结直肠恶性肿瘤, 恶性肿瘤, 细胞凋亡

Advances in the Study of Extracellular Matrix in Colorectal Cancer

Xiaopeng Qi¹, Yunbo Tan², Wuying Shu^{2*}, Zhengjie Xu¹

¹Dali University School of Clinical Medicine, Dali Yunnan

²The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Feb. 28th, 2022; accepted: Jun. 2nd, 2022; published: Jun. 9th, 2022

Abstract

Extracellular matrix, as the direct living environment of cells, is closely related to the development of colorectal cancer malignancies. Since the extracellular matrix is composed of various protein and polysaccharide molecules, it is closely related to the development of colorectal cancer and plays a very important role in the metastasis, invasion, apoptosis, drug resistance and pathogenesis-related signaling pathways of colorectal cancer.

*通讯作者。

Keywords

Extracellular Matrix, Colorectal Malignancy, Malignancy, Apoptosis

Copyright © 2022 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. 引言

最新的统计数据显示,结直肠癌(colorectal cancer, CRC)目前发病率居全球第三,占癌症发病的10.0%,仅低于乳腺癌和肺癌[1]。并且年轻人群的发病率在逐年增加[2]。既往的统计数据表明,结直肠癌的发病率,常表现为发达国家高于发展中国家[3]。随着我国经济水平的提高以及饮食结构的改变,伴随而来的是高蛋白饮食的比重增加。因此结直肠癌的预防及治疗越来越引起我们的重视。

2. 概述

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由细胞分泌的大分子蛋白构成得细胞外环境,对细胞及组织的生理稳态及病理活动起调控作用[4]。ECM 主要各种水、蛋白质分子和多糖构成,不同成分互相组合实现特定功能[5]。ECM 的构成成分中主要包括胶原蛋白、纤连蛋白(FN)、层粘连蛋白(LN)、透明质酸(HA)等多重分子。有研究证据表明,ECM 突变可导致多种疾病的发生,在195个ECM糖蛋白中,67个与遗传疾病或疾病易感性有关;44个胶原蛋白基因中有27个与疾病相关,35个蛋白多糖基因中有11个和疾病相关[6]。胶原蛋白在ECM构成成分中的占比最多[7][8]。早在20世纪90年代就已经有众多科学家发现ECM的变化会影响肿瘤发生。Lochter等人综述很好的总结了ECM在乳腺癌中发挥的作用[7]。并且已有证据证明,ECM是通过改变细胞骨架的立体结构和激活第二信使和蛋白激酶途径来影响细胞行为[9][10][11]。

3. ECM与肿瘤的关系

肿瘤的发生、发展、恶变及转移有多重因素共同作用,不仅仅有环境、饮食习惯、生活方式等多种因素作为重要的诱因,更重要的是身体内细胞微环境的稳态失衡,导致细胞、组织的生活环境变化,从而引起细胞增殖的恶变。ECM作为肿瘤微环境的主要组成部分,为细胞直接生存的内环境,所以与肿瘤的关系极为密切。不仅ECM的成分变化可以影响癌症的发生,结构变化也可以影响肿瘤发生[12]。并且癌症细胞自己也可以产生其特有的细胞外基质环境[13]。细胞外基质由多重成分构成。每种成分可单独行使作用也可共同作用于组织。在2017年,等人通过shRNA沉默FN1(纤连蛋白1)基因后,发现鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)细胞的增殖能力显著降低,结果表明, FN1在人NPC组织中呈现一个上调情况,是一种促癌基因。并且可能是通过激活NF- κ B/P65通路来促进组织迁移及侵袭并抑制细胞的凋亡[14]。2020年孙阳等人通过17个基因芯片数据集的胃癌(gastric carcinoma, GC)的队列来研究FN1基因在GC中的表达与临床病理及预后的关系,结果表明, FN1在胃癌组织中的表达量高于邻近正常组织,可作为胃癌预后不良的标记物[15]。不仅纤连蛋白在不同的肿瘤中起作用,层黏连蛋白(laminin, LN)也可促进肿瘤的生长。夏秋等人通过对比乳腺癌组织及癌旁正常组织的免疫组化结果系提示, LN在乳腺癌组织中呈强阳性表达。以上研究证据表明, ECM作用于多种肿瘤的生理及病理过程中。

4. ECM 在结直肠癌中的作用

结直肠癌作为一种消化系统疾病, 不仅受炎症、感染、激素水平、肠道菌群以及基因水平等因素的影响[16]。近年来越来越多的证据证明, ECM 可通过多种途径对结直肠癌的发病产生影响。Yan Qin 等人的研究提示层粘连蛋白 521 (laminin 521, LN521)的高表达可通过激活 STAT3 信号通路促进肿瘤细胞侵袭和自我更新[17]。Yao Wang 等人的研究表明蛋白多糖链接蛋白 1 (HAPLN1)可调节 TGF- β 信号通路, 通过 TGF- β 信号通路控制胶原蛋白的沉积, 并介导 E-钙粘素以控制肿瘤生长[18]。这表明 ECM 可通过改变细胞外基质环境改变相关通路对肿瘤的生长、转移及复发产生影响。

5. ECM 与结直肠癌细胞增殖及侵袭转移

肿瘤细胞的重要基本特征是低分化的快速增殖能力, 相较于正常组织, 肿瘤细胞往往呈现一种无限制的分裂状态。所以癌症疾病通常表现为快速增长的肿瘤。弹性蛋白(elastin, ELN)作为细胞外基质蛋白的重要组成部分, 可诱导人结肠上皮细胞的增殖和迁移, Jinzhi Li 等人通过控制结肠上皮细胞培养基中的 ELN 含量, 可发现细胞微环境中的 ELN 与细胞增殖情况成正比关系, 并且 ELN 蛋白通过激活巨噬细胞释放肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)改变局部组织的微环境[19]。细胞外基质的蛋白分子中, 不仅存在促进肿瘤生长的促癌蛋白分子, 而且也有抑制肿瘤生长的抑癌分子。Wang 等人通过体外细胞培养、及动物体内实验, 以及临床组织标本检测发现细胞外基质蛋白 mindin 通过 Egr-1 介导的阻断血管生成起到抑制结直肠癌的作用[20]。种种证据表明 ECM 在肿瘤生长发展过程中起到至关重要的作用。

6. ECM 与结直肠癌细胞凋亡

Fibulin-5 作为一种 ECM 蛋白, 属于纤维蛋白家族, 其在肿瘤组织中的表达情况是不同的, 有证据表明, 在乳腺、肝脏、膀胱、卵巢、及肺肿瘤中为低表达, 主要表现为抑癌作用[21] [22] [23] [24] [25]。相反, 在胃恶性肿瘤中, Fibulin-5 表达量与癌旁正常组织相比, 明显升高[26]。Chen 等人[27]通过体外细胞转染技术分别设置 Fibulin-5 SH 组和 OE 组, 改变 Fibulin-5 的表达, 发现 Fibulin 5 过度表达, 抑制了结直肠癌细胞活力, 并促进结直肠癌细胞凋亡, 并发现 Fibulin-5 是通过调节 ROS/MAPKS 和 AKT 途径实现对细胞凋亡的诱导。

7. ECM 与结直肠癌耐药

化疗是作为恶性肿瘤疾病进行系统治疗的重要一步。手术虽作为首选的治疗方式, 但术后及术前化疗的疗效也变得十分显著。多学科诊疗模式(multi disciplinary team, MDT)已经成为目前治疗恶性肿瘤疾病的重要模式。但是针对某些恶性程度较高及晚期肿瘤, 往往在化疗过程中都会伴随耐药的发生。所以如何解决恶性肿瘤耐药问题就尤为重要。2016 年 Takashi Hoshiba 等[28]通过构建脱细胞基质来模拟肿瘤细胞的天然 ECM, 最终发现, HT-29 细胞形成的 ECM 通过激活 Akt 以及上调多药耐药性蛋白(ATP-binding cassette subfamily B member 1, ABCB1)和(ATP-binding cassette, sub-family C member 1, ABCC1)的表达使肿瘤细胞对 5-氟尿嘧啶(5-FU)的抗药性增加。结果表明, ECM 重塑是可作为恶性肿瘤出现化疗耐药性的关键因素。2020 年 Diana 等[29]进一步通过 shRNA 下调 LAMA5 的表达后发现 HT-29 细胞的增殖能力是显著降低的。随后他们在体外细胞与对照组和沉默组予以不同浓度的 5-FU 培养, 沉默组相较于对照组, 肿瘤细胞对 5-FU 的敏感性增加。以上证据表明 ECM 的确会对恶性肿瘤对化疗药的耐药产生影响。但是具体的调控机制, 仍未有进一步的研究证明。

8. ECM 与结直肠癌标记物

细胞外基质中成分众多, 既有功能蛋白分子, 也存在多重多糖分子。这些物质共同构成细胞外基质,

并且在正常组织中保持一种动态的平衡。针对不同的肿瘤疾病，ECM 分子的组成成分也不同。纤连蛋白 (fibronectin1, FN1) 作为细胞外基质和基底膜中的非胶原性蛋白，在多种生理功能中发挥作用，主要有肝脏和血管内皮细胞生成[30]。骨膜素(periostin, POSTN)是一种由成纤维细胞产生和分泌的蛋白质，作为 ECM 的重要组成部分，参与调节细胞间粘附。许多研究表明，骨膜素在肿瘤进展中起重要作用[31]。Katarzyna Aleksandra Kujawa 等在 2020 年发现 FN1 和 POSTN 在卵巢癌中，转移灶的表达高于原发病灶[32]。由此可见，细胞外基质成分可作为预测肿瘤预后的检验工具。

最近 Yang 等人的通过体外生物信息学以及临床实验验证的研究成果证明 Follistatin-Like 3 (STL3) 在结直肠癌肿瘤组织过表达，并且在淋巴结转移的过程中发挥促进作用，而且他们 FSTL3 高表达和化疗耐药相关，相反的是，对免疫治疗敏感[33]。可作为结直肠癌中 ECM 重塑和免疫治疗的生物标志物。

9. ECM 与结直肠癌相关的信号通路

癌症的发生与多种因素有关，通常会涉及到癌基因的激活和抑癌基因的抑制，且多数与信号通路的调控相联系。经典的癌症相关信号通路包括 MAPK, PI3K/ALK, RTK, TGF- β , Wnt, NF- κ B, Hippo, AMPK, Notch 等等信号通路。ECM 由于成分众多，所以可以通过调控不同的信号通路对癌症的功能产生影响。2019 年 Wu 等[34]通过体外细胞实验发现 ECM 中胶原蛋白能够通过激活整合素 21 (integrin21, ITG21)，间接激活 PI3K/AKT 信号通路，而 Snail 基因作为 PI3K/AKT 信号通路下游，可诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程，促进结直肠癌患者的肿瘤生长和远处转移。同年 Alex Gordon-Weeks 等[35]发现结直肠癌组织衍生的 Laminin α 5 (LAMA5)可促进结直肠癌肝转移、分支血管生成以及抑制 Notch 通路的作用。2020 年, Andrea Reszegi 等[36]通过小鼠体内实验发现过表达的核心蛋白聚糖可引起下游通路 ERK1/2、PLC γ 、Akt/mTOR、STAT 和 c-Jun 通路的信号减弱，而 p38 MAPK/MSK/CREB 和 AMPK 被上调，最终，有效抑制肝转移灶的形成。2021 年 Wang 等[18]蛋白多糖连接蛋白 1 (proteoglycan link protein-1, HAPLN1)在结直肠癌患者体内表达降低，并通过体外实验发现低表达的 HAPLN1 参与 TGF- β 信号通路促进胶原的沉积，随之促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。反之，过表达 HAPLN1 可抑制癌细胞的生长。由此可发现，细胞外基质成分有望成为治疗结直肠癌肿瘤增长及转移的治疗选择。但是，目前针对 ECM 的研究相对减少，仍需要进一步的研究证实。

10. 展望

随着我国结直肠癌患者发病人数的增加，以及结直肠癌病人年轻化的趋势，结直肠癌的治疗越发重要。研究针对结直肠癌更有效，更便捷的治疗方案十分有价值。ECM 作为肿瘤细胞最直接的生存环境。ECM 的分子充当着多种角色。已有研究证明胶原蛋白、多糖分子可影响肿瘤的发生，可作为治疗结直肠癌，抑制转移，延长生存期的潜在治疗选择。但 ECM 的机制研究是近几年才得到科学家们的关注，研究数量还较少，虽然目前又有相关的分子功能在细胞水平、动物水平得到验证，但是目前仍未有高价值的方案应用于临床研究，这些都促使我们需要进一步挖掘肿瘤微环境中的关键分子功能。只有这样，我们才能早一天攻克癌症，才能治愈更多的患者。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目(项目编号：2021Y438)。

参考文献

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 周彤, 张婧莹, 游伟程, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.

- [2] Jiang, Y., Yuan, H., Li, Z., *et al.* (2021) Global Pattern and Trends of Colorectal Cancer Survival: A Systematic Review of Population-Based Registration Data. *Cancer Biology & Medicine*, **19**, 175-186. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0634>
- [3] Song, M., Chan, A.T. and Sun, J. (2020) Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, **158**, 322-340. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.048>
- [4] Biteau, B., Hochmuth, C.E. and Jasper, H. (2011) Maintaining Tissue Homeostasis: Dynamic Control of Somatic Stem Cell Activity. *Cell Stem Cell*, **9**, 402-411. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.10.004>
- [5] Mohan, V., Das, A. and Sagi, I. (2020) Emerging Roles of ECM Remodeling Processes in Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **62**, 192-200. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.004>
- [6] Lamandé, S.R. and Bateman, J.F. (2020) Genetic Disorders of the Extracellular Matrix. *The Anatomical Record*, **303**, 1527-1542. <https://doi.org/10.1002/ar.24086>
- [7] Lochter, A. and Bissell, M.J. (1995) Involvement of Extracellular Matrix Constituents in Breast Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **6**, 165-173. <https://doi.org/10.1006/scbi.1995.0017>
- [8] Canty, E.G. and Kadler, K.E. (2005) Procollagen Trafficking, Processing and Fibrillogenesis. *Journal of Cell Science*, **118**, 1341-1353. <https://doi.org/10.1242/jcs.01731>
- [9] Bonnans, C., Chou, J. and Werb, Z. (2014) Remodelling the Extracellular Matrix in Development and Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **15**, 786-801. <https://doi.org/10.1038/nrm3904>
- [10] Ingber, D.E., Dike L, Hansen L, *et al.* (1994) Cellular Tensegrity: Exploring How Mechanical Changes in the Cytoskeleton Regulate Cell Growth, Migration, and Tissue Pattern during Morphogenesis. *International Review of Cytology*, **150**, 173-224. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(08\)61542-9](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(08)61542-9)
- [11] Roskelley, C.D., Desprez, P.Y. and Bissell, M.J. (1994) Extracellular Matrix-Dependent Tissue-Specific Gene Expression in Mammary Epithelial Cells Requires Both Physical and Biochemical Signal Transduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **91**, 12378-12382. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.26.12378>
- [12] Conklin, M.W., Eickhoff, J.C., Riching, K.M., *et al.* (2011) Aligned Collagen Is a Prognostic Signature for Survival in Human Breast Carcinoma. *The American Journal of Pathology*, **178**, 1221-1232. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.11.076>
- [13] Naba, A., Clauser, K.R., Lamar, J.M., *et al.* (2014) Extracellular Matrix Signatures of Human Mammary Carcinoma Identify Novel Metastasis Promoters. *eLife*, **3**, Article ID: e01308. <https://doi.org/10.7554/eLife.01308>
- [14] Wang, J., Deng, L., Huang, J., *et al.* (2017) High Expression of Fibronectin 1 Suppresses Apoptosis through the NF- κ B Pathway and Is Associated with Migration in Nasopharyngeal Carcinoma. *American Journal of Translational Research*, **9**, 4502-4511.
- [15] Sun, Y., Zhao, C., Ye, Y., *et al.* (2020) High Expression of Fibronectin 1 Indicates Poor Prognosis in Gastric Cancer. *Oncology Letters*, **19**, 93-102. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11088>
- [16] Wan, M.L., Wang, Y., Zeng, Z., *et al.* (2020) Colorectal Cancer (CRC) as a Multifactorial Disease and Its Causal Correlations with Multiple Signaling Pathways. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20200265. <https://doi.org/10.1042/BSR20200265>
- [17] Qin, Y., Shembrey, C., Smith, J., *et al.* (2020) Laminin 521 Enhances Self-Renewal via STAT3 Activation and Promotes Tumor Progression in Colorectal Cancer. *Cancer Letters*, **476**, 161-169. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.02.026>
- [18] Wang, Y., Xu, X., Marshall, J.E., *et al.* (2021) Loss of Hyaluronan and Proteoglycan Link Protein-1 Induces Tumorigenesis in Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 754240. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.754240>
- [19] Li, J., Xu, X., Jiang, Y., *et al.* (2020) Elastin Is a Key Factor of Tumor Development in Colorectal Cancer. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 217. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6686-x>
- [20] Wang, L.F., Liu, Y.S., Yang, B., *et al.* (2018) The Extracellular Matrix Protein Mindin Attenuates Colon Cancer Progression by Blocking Angiogenesis via Egr-1-Mediated Regulation. *Oncogene*, **37**, 601-615. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.359>
- [21] Heo, J.H., Song, J.Y., Jeong, J.Y., *et al.* (2016) Fibulin-5 Is a Tumour Suppressor Inhibiting Cell Migration and Invasion in Ovarian Cancer. *Journal of Clinical Pathology*, **69**, 109-116. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203129>
- [22] Hu, Z., Ai, Q., Xu, H., *et al.* (2011) Fibulin-5 Is Down-Regulated in Urothelial Carcinoma of Bladder and Inhibits Growth and Invasion of Human Bladder Cancer Cell Line 5637. *Urologic Oncology*, **29**, 430-435. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2009.06.004>
- [23] Chen, X., Song, X., Yue, W., *et al.* (2015) Fibulin-5 Inhibits Wnt/ β -Catenin Signaling in Lung Cancer. *Oncotarget*, **6**, 15022-15034. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3609>

- [24] Tang, J.C., Liu, J.H., Liu, X.L., *et al.* (2015) Effect of Fibulin-5 on Adhesion, Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma Cells via an Integrin-Dependent Mechanism. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 11127-11140. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11127>
- [25] Mohamedi, Y., Fontanil, T., Solares, L., *et al.* (2016) Fibulin-5 Downregulates Ki-67 and Inhibits Proliferation and Invasion of Breast Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **48**, 1447-1456. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3394>
- [26] Shi, X.Y., Wang, L., Cao, C.H., *et al.* (2014) Effect of Fibulin-5 on Cell Proliferation and Invasion in Human Gastric Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **7**, 787-791. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60137-1](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60137-1)
- [27] Chen, Y., Li, J., Jin, L., *et al.* (2019) Fibulin-5 Contributes to Colorectal Cancer Cell Apoptosis via the ROS/MAPK and Akt Signal Pathways by Downregulating Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 17838-17846. <https://doi.org/10.1002/jcb.29051>
- [28] Hoshiba, T. and Tanaka, M. (2016) Decellularized Matrices as *in Vitro* Models of Extracellular Matrix in Tumor Tissues at Different Malignant Levels: Mechanism of 5-Fluorouracil Resistance in Colorectal Tumor Cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1863**, 2749-2757. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.08.009>
- [29] Maltseva, D., Raygorodskaya, M., Knyazev, E., *et al.* (2020) Knockdown of the $\alpha 5$ Laminin Chain Affects Differentiation of Colorectal Cancer Cells and Their Sensitivity to Chemotherapy. *Biochimie*, **174**, 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.04.016>
- [30] Pankov, R. and Yamada, K.M. (2002) Fibronectin at a Glance. *Journal of Cell Science*, **115**, 3861-3863. <https://doi.org/10.1242/jcs.00059>
- [31] Nuzzo, P.V., Buzzatti, G., Ricci, F., *et al.* (2014) Periostin: A Novel Prognostic and Therapeutic Target for Genitourinary Cancer? *Clinical Genitourinary Cancer*, **12**, 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.02.005>
- [32] Kujawa, K.A., Zembala-Nożyńska, E., Cortez, A.J., *et al.* (2020) Fibronectin and Periostin as Prognostic Markers in Ovarian Cancer. *Cells*, **9**, 149. <https://doi.org/10.3390/cells9010149>
- [33] Yang, C., Cao, F., Huang, S., *et al.* (2021) Follistatin-Like 3 Correlates With Lymph Node Metastasis and Serves as a Biomarker of Extracellular Matrix Remodeling in Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 717505. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717505>
- [34] Wu, X., Cai, J., Zuo, Z., *et al.* (2019) Collagen Facilitates the Colorectal Cancer Stemness and Metastasis through an Integrin/PI3K/AKT/Snail Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **114**, Article ID: 108708. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108708>
- [35] Gordon-Weeks, A., Lim, S.Y., Yuzhalin, A., *et al.* (2019) Tumour-Derived Laminin $\alpha 5$ (LAMA5) Promotes Colorectal Liver Metastasis Growth, Branching Angiogenesis and Notch Pathway Inhibition. *Cancers*, **11**, 630. <https://doi.org/10.3390/cancers11050630>
- [36] Reszegi, A., Horváth, Z., Karácsi, K., *et al.* (2020) The Protective Role of Decorin in Hepatic Metastasis of Colorectal Carcinoma. *Biomolecules*, **10**, 1199. <https://doi.org/10.3390/biom10081199>