

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.028

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.028>

· 综述 ·

## Dpagt1和Dsg2相关信号通路 with 肿瘤干细胞

刘欣欣<sup>1,2</sup> 综述 刘易欣<sup>1</sup>, 陈凌<sup>1</sup> 审校

(1. 天津市中心妇产科医院病理科, 天津 300100; 2. 天津医科大学, 天津 300070)

**[摘要]** 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是肿瘤发生、发展、侵袭、转移、复发及耐药的决定性因素。基于微环境对干细胞的重要影响作用, 本课题组在前期研究中成功的将鼠诱导的多能干细胞(mouse induced pluripotent stem cells, miPS)在肿瘤微环境的作用下诱导成CSCs, 并发现Dsg2基因和Dpagt1基因的表达分别上调了4倍和6倍。有研究表明Dsg2和Dpagt1在多种肿瘤中过表达, 在细胞黏附、增殖及恶性转化中起着至关重要的作用, 并且与肿瘤干细胞关系密切。本文主要就Dpagt1和Dsg2在Wnt/ $\beta$ -catenin、EGFR等信号通路中对肿瘤干细胞的作用及其信号通路间的相互联系进行综述。

**[关键词]** 肿瘤干细胞; Dpagt1; Dsg2; 信号通路

## The signaling pathways related to Dpagt1 and Dsg2 and cancer stem cells

LIU Xinxin<sup>1,2</sup>, LIU Yixin<sup>1</sup>, CHEN Ling<sup>1</sup>

(1. Department of Pathology, Tianjin Central Hospital of Gynecology Obstetrics, Tianjin 300100; 2. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract** Cancer stem cells (CSCs) are considered as a key factor of tumor occurrence, development, invasion and metastasis, recurrence and chemotherapy resistance recently. In view of the important influence of microenvironment on stem cells, in our previous study, we originally developed a cell lines with CSCs' characteristics after culturing mouse induced pluripotent stem (miPS) cells under the condition of carcinoma microenvironment. And the transcripts of Dsg2 and Dpagt1 were found respectively up-regulated 4-fold and 6-fold by using microarray assessment and qPT-PCR. Some studies have shown that the overexpression of Dsg2 and Dpagt1 in a variety of tumors, and played an important role in cell adhesion, proliferation and malignant transformation, and closed to related CSCs. Now we will make a review about the related signaling pathways of Dpagt1 and Dsg2, such as Wnt/ $\beta$ -catenin, EGFR and its relationship with cancer stem cells.

**Keywords** cancer stem cells (CSCs); Dpagt1; Dsg2; signaling pathways

收稿日期 (Date of reception): 2015-10-29

通信作者 (Corresponding author): 陈凌, Email: chenlingdoctor@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金青年基金项目(81402320)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81402320).

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是肿瘤组织中的一小部分具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞群, 其对肿瘤发生、发展、侵袭、转移、复发及耐药起决定性作用<sup>[1]</sup>。CSCs与正常干细胞(normal stem cells, NSCs)具有相似的特性, 并且都存在于特定的微环境中<sup>[2]</sup>。与NSCs不同, CSCs在其微环境的作用下出现了自我更新过程的失调以及遗传不稳定性, 从而导致恶性肿瘤的发生<sup>[3]</sup>。基于微环境对干细胞的重要影响作用, 本课题组在前期研究中成功的将鼠诱导的多能干细胞(mouse induced pluripotent stem cells, miPS)在肿瘤微环境的作用下诱导成CSCs, 通过基因芯片研究<sup>[4]</sup>发现Dsg2基因和Dpagt1基因在细胞转化后的表达分别上调了4倍和6倍。有研究表明Dpagt1和Dsg2在多种肿瘤中过表达, 在细胞间黏附、细胞增殖和细胞恶性转化中起重要作用, 可能参与多种肿瘤的发生发展。Dpagt1的过表达可导致细胞发生上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), 具有间质表型的肿瘤细胞更易转化为肿瘤干细胞; 而Dsg2对胚胎干细胞的生长和增殖作用显著, 说明它们与肿瘤干细胞关系密切。而且多项研究已表明肿瘤干细胞的生长调控与Wnt/ $\beta$ -catenin、EGFR、Notch、Hedgehog等多种信号转导通路有关。因此本文主要就Dpagt1和Dsg2在Wnt/ $\beta$ -catenin、EGFR等信号通路中对肿瘤干细胞的作用及其信号通路间的相互联系进行综述, 为今后的研究提供思路。

## 1 Dpagt1 相关信号通路与肿瘤干细胞

### 1.1 Dpagt1 的功能与表达调控

Dpagt1是编码内质网低聚糖前体的限速酶, 与多种蛋白N-糖基化的调节有关。Dpagt1高表达与细胞增殖和细胞间黏附连接不成熟有关, 然而下调Dpagt1可导致细胞间形成成熟的黏附连接进而抑制细胞增殖<sup>[5]</sup>。目前研究<sup>[6]</sup>表明, Dpagt1基因突变会导致GTP活性显著下降, 导致先天性糖基化功能失调进而发生胚胎早期死亡。另外, Dpagt1的缺失会导致如低血糖、低血氧及神经发育迟缓等疾病的发生<sup>[7]</sup>, 相反的其过表达与人类口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的发生密切相关<sup>[8]</sup>。

### 1.2 Dpagt1 在多种信号通路中作用

近年来有研究<sup>[9]</sup>表明Dpagt1及Wnt/ $\beta$ -catenin通路在肿瘤的发生发展中起重要作用, Dpagt1是

Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的直接靶点。在OSCC中, Dpagt1过表达会导致Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路异常激活。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制剂DKK1可以通过诱导 $\beta$ -catenin从而抑制Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 进一步下调Dpagt1基因及其它Wnt下游靶基因的表达<sup>[9]</sup>。而应用siRNA沉默Dpagt1基因的表达可表现出Dpagt1基因启动子活性的降低, 并通过减少糖基化膜靶点Wnt3a和LRP5/6来下调Wnt信号活性<sup>[10]</sup>。这些研究<sup>[9]</sup>表明Dpagt1与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路间存在正反馈作用, Dpagt1过表达与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路激活会促进这种正反馈作用, 从而导致癌症的发生。

另外, 有研究<sup>[11]</sup>表明上调Dpagt1的表达可能会通过调控复合型N-聚糖而增加EGFR和FGFR活性, 而EGFR不仅可以调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 而且还能激活其下游信号通路包括STAT、JNK和PI3K/AKT, 从而促进肿瘤进展<sup>[12]</sup>。

### 1.3 Dpagt1 与肿瘤干细胞的关系

Dpagt1是一种参与N-糖基化通路的初始酶, Dpagt1可以调节E-cadherin的N-糖基化, 导致E-cadherin表达下降, 从而影响细胞-细胞间黏附和细胞骨架变化<sup>[8]</sup>。细胞黏连失调是某些疾病尤其是恶性上皮性肿瘤的特异性表现, 有研究<sup>[10]</sup>表明在培养的上皮细胞中, Dpagt1过表达可改变细胞形态学和基因表达, 导致细胞发生EMT, 具有间质表型的癌前干细胞比上皮细胞更快地转化为肿瘤干细胞。近年来, Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路被认为在维持干细胞微环境中起重要作用<sup>[13]</sup>, 因此推测Dpagt1, Wnt/ $\beta$ -catenin通路反馈环的失调可能对于肿瘤中具有干细胞样特性的细胞具有重要作用<sup>[14]</sup>。在对肝癌耐药性的研究<sup>[15]</sup>中发现, Dpagt1在肝癌细胞系及人类肝癌组织中的表达明显高于其周围非肿瘤组织, 而敲除CD133<sup>+</sup>肝癌干细胞的Dpagt1基因, 可下调ABCG2的表达, 并抑制Akt磷酸化, 增强顺铂(cisplatin, CDDP)治疗的敏感性。

## 2 Dsg2 相关信号通路与肿瘤干细胞

### 2.1 Dsg2 的功能与表达调控

桥粒芯糖蛋白(desmogleins, Dsg)和桥粒糖蛋白(desmocollins, Dsc)是一组跨膜蛋白, 在黏膜上皮细胞间的黏附上起重要作用, 是构成细胞间桥粒的主要糖蛋白, 属于细胞钙黏附素成员家族, 介导细胞间黏附。Dsg有4种亚型; 其中Dsg2分布最为广泛, 在所有的单层上皮细胞和含有桥粒的

组织中均有发现<sup>[16]</sup>。Eshkind等<sup>[17]</sup>发现Dsg2对于胚胎干细胞(embryonal stem cell, ES)的增殖特别是内层细胞群的发生及早期胚胎的存活方面起重要作用。有研究<sup>[18-22]</sup>表明Dsg2在人类皮肤癌、结直肠癌、高转移性前列腺癌细胞系、肺癌中高表达; Dsg2表达上调促进结直肠癌细胞系增殖, 而表达下调可抑制肿瘤细胞增殖及移植瘤的生长<sup>[19]</sup>, 这些研究结果表明Dsg2在细胞增殖与分化、细胞恶性转化及肿瘤浸润转移中起重要作用。Saaber等的研究<sup>[22]</sup>还发现Dsg2特异性的高表达于小细胞肺癌, 因此可以作为小细胞肺癌诊断的标志物。然而另一些研究<sup>[23-24]</sup>发现Dsg2蛋白在基底细胞癌以及弥漫浸润型胃癌中低表达, 其低表达与肿瘤细胞失去分化及预后差相关。Barber等研究<sup>[25]</sup>发现Dsg2和Dsg4表达于正常前列腺管腔上皮, 而不表达于基底细胞; Dsg1和Dsg3则在正常前列腺上皮中不表达。进一步对Dsg2在414例前列腺癌表达的研究分析发现Dsg2的低表达是一项独立的临床预后不良的指标, 并且与疾病早期复发相关<sup>[26]</sup>。

## 2.2 Dsg2 在多种信号通路中的作用

Chidgey等<sup>[16]</sup>通过总结多项研究结果, 认为桥粒钙黏附素家族蛋白(Dsg和Dsc)表达的改变会导致癌细胞从桥粒上释放出plakoglobin( $\gamma$ -catenin), 从而代替黏附连接上的 $\beta$ -catenin而激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路。Kamekrua等<sup>[19]</sup>发现Dsg2在结直肠癌中高表达, 而下调Dsg2的表达可以通过改变上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的磷酸化状态及其下游细胞外信号调节激酶活性而抑制EGFR信号通路和细胞增殖。另外, Brennan等<sup>[27]</sup>发现Dsg2转基因小鼠更易发生化学剂诱导性皮肤癌, 这可能是由于Dsg2的过表达激活了多条促有丝分裂信号通路, 如PI-3-kinase/AKT、MEK/MAPK和NF- $\kappa$ B, 从而促进了细胞增殖导致恶性转化。新近Brennan-Crispi等<sup>[21]</sup>发现外源性过表达Dsg2的小鼠可通过激活Hedgehog(Hh)信号通路而诱导皮肤癌发生。然而Barber等在前列腺癌的研究<sup>[26]</sup>中发现PI3K/AKT信号通路的激活导致E-cadherin表达明显下调, 并使Snail进入细胞核, 但是PI3K/AKT信号通路的激活以及E-cadherin表达的下调并不是导致Dsg2表达异常的直接原因。

## 2.3 Dsg2 在肿瘤干细胞中的作用

Eshkind等<sup>[17]</sup>发现Dsg2对早期胚胎发育起到至关重要的作用, 低活性的Dsg2抑制胚胎发育;

而且Dsg2对胚胎干细胞的生长和增殖作用显著。Kayama-Nasu等在研究<sup>[28]</sup>CD133<sup>+</sup>的卵巢透明细胞癌干细胞时发现CD133与plakoglobin( $\gamma$ -catenin)在细胞膜上存在共定位, 并认为CD133与plakoglobin在CSCs的细胞-细胞黏附中起重要作用。敲除CD133的卵巢透明细胞癌干细胞Dsg2表达显著下调, 表明Dsg2可能参与干细胞的恶性转化, 并认为CD133和/或Dsg2可以作为CD133<sup>+</sup>上皮肿瘤干细胞靶向治疗的靶点。

## 3 Dpagt1 与 Dsg2 相关信号通路间的交叉联系

通过对多项研究的综合分析, 我们发现Dpagt1和Dsg2均与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路及EGFR信号通路有关, 它们的过表达可能会通过上调 $\beta$ -catenin或 $\gamma$ -catenin而激活信号通路。Suzuki等<sup>[29]</sup>从遗传学、表观遗传学及蛋白表达等几个层面对Wnt/ $\beta$ -catenin及EGFR信号通路间可能存在的关系进行研究, 结果发现EGFR的突变可导致 $\beta$ -catenin核内的蓄积从而激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的传导。另外, Wnt/ $\beta$ -catenin与EGFR信号通路可以相互协同共同参与调控多种生命过程, 包括组织胚胎的生长发育, 肿瘤的发生发展等。总之, 信号通路不是孤立存在的, 而是相互作用而形成复杂的网络系统。

综上所述, Dpagt1和Dsg2可能通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin和/或EGFR等信号通路在肿瘤的发生发展中起重要作用, 它们与肿瘤干细胞间的关系是我们需要进一步研究的方向。

## 参考文献

1. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. Nature, 2001, 414(6859): 105-111.
2. Borovski T, De Sousa E Melo F, et al. Cancer stem cell niche: the place to be[J]. Cancer Res, 2011, 71(3): 634-639.
3. Bomken S, Fiser K, Heidenreich O, et al. Understanding the cancer stem cell[J]. Br J Cancer, 2010, 103(4): 439-445.
4. Chen L, Kasai T, Li Y, et al. A model of cancer stem cells derived from mouse induced pluripotent stem cells[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e33544.
5. Wu X, Rush JS, Karaoglu D, et al. Deficiency of UDP-GlcNAc: Dolichol Phosphate N-Acetylglucosamine-1 Phosphate Transferase (DPAGT1) causes a novel congenital disorder of Glycosylation Type Ij[J]. Hum

- Mutat, 2003, 22(2): 144-150.
6. Timal S, Hoischen A, Lehle L, et al. Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(19): 4151-4161.
  7. Carrera IA, Matthijs G, Perez B, et al. DPAGT1-CDG: report of a patient with fetal hypokinesia phenotype[J]. Am J Med Genet A, 2012, 158A(8): 2027-2030.
  8. Nita-Lazar M, Noonan V, Rebutini I, et al. Overexpression of DPAGT1 leads to aberrant N-glycosylation of E-cadherin and cellular discohesion in oral cancer[J]. Cancer Res, 2009, 69(14): 5673-5680.
  9. Jamal B, Sengupta PK, Gao ZN, et al. Aberrant amplification of the crosstalk between canonical Wnt signaling and N-glycosylation gene DPAGT1 promotes oral cancer[J]. Oral Oncol, 2012, 48(6): 523-529.
  10. Sengupta PK, Bouchie MP, Nita-Lazar M, et al. Coordinate regulation of N-glycosylation gene DPAGT1, canonical Wnt signaling and E-cadherin adhesion[J]. J Cell Sci, 2013, 126(Pt 2): 484-496.
  11. Liu G, Sengupta PK, Jamal B, et al. N-glycosylation induces the CTHRC1 protein and drives oral cancer cell migration[J]. J Biol Chem, 2013, 288(28): 20217-20227.
  12. Guturi KK, Mandal T, Chatterjee A, et al. Mechanism of  $\beta$ -catenin-mediated transcriptional regulation of epidermal growth factor receptor expression in glycogen synthase kinase 3  $\beta$ -inactivated prostate cancer cells[J]. J Biol Chem, 2012, 287(22): 18287-18296.
  13. Schwitalla S, Fingerle AA, Cammareri P, et al. Intestinal tumorigenesis initiated by dedifferentiation and acquisition of stem-cell-like properties[J]. Cell, 2013, 152(1-2): 25-38.
  14. Varelas X, Bouchie MP, Kukuruzinska MA. Protein N-glycosylation in oral cancer: dysregulated cellular networks among DPAGT1, E-cadherin adhesion and canonical Wnt signaling[J]. Glycobiology, 2014, 24(7): 579-591.
  15. Hou H, Sun H, Lu P, et al. Tunicamycin potentiates cisplatin anticancer efficacy through the DPAGT1/Akt/ABCG2 pathway in mouse Xenograft models of human hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer Ther, 2013, 12(12): 2874-2884.
  16. Chidgey M, Dawson C. Desmosomes: a role in cancer?[J]. Br J Cancer, 2007, 96(12): 1783-1787.
  17. Eshkind L, Tian Q, Schmidt A, et al. Loss of desmoglein 2 suggests essential functions for early embryonic development and proliferation of embryonal stem cells[J]. Eur J Cell Biol, 2002, 81(11): 592-598.
  18. Brennan D, Mahoney MG. Increased expression of Dsg2 in malignant skin carcinomas: A tissue-microarray based study[J]. Cell Adh Migr, 2009, 3(2): 148-1454.
  19. Kamekura R, Kolegraff KN, Nava P, et al. Loss of the desmosomal cadherin desmoglein-2 suppresses colon cancer cell proliferation through EGFR signaling[J]. Oncogene, 2014, 33(36): 4531-4536.
  20. Trojan L, Schaaf A, Steidler A, et al. Identification of metastasis-associated genes in prostate cancer by genetic profiling of human prostate cancer cell lines[J]. Anticancer Res, 2005, 25(1A): 183-191.
  21. Brennan-Crispi DM, Hossain C, Sahu J, et al. Crosstalk between Desmoglein 2 and Patched 1 accelerates chemical-induced skin tumorigenesis[J]. Oncotarget, 2015, 6(11): 8593-8605.
  22. Saaber F, Chen Y, Cui T, et al. Expression of desmogleins 1-3 and their clinical impacts on human lung cancer[J]. Pathol Res Pract, 2015, 211(3): 208-213.
  23. Yashiro M, Nishioka N, Hirakawa K. Decreased expression of the adhesion molecule desmoglein-2 is associated with diffuse-type gastric carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(14): 2397-2403.
  24. Pietkiewicz P, Gornowicz-Porowska J, Bowszyc-Dmochowska M, et al. Discordant expression of desmoglein 2 and 3 at the mRNA and protein levels in nodular and superficial basal cell carcinoma revealed by immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization[J]. Clin Exp Dermatol, 2014, 39(5): 628-635.
  25. Barber AG, Castillo-Martin M, Bonal DM, et al. Characterization of desmoglein expression in the normal prostatic gland. Desmoglein 2 is an independent prognostic factor for aggressive prostate cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98786.
  26. Barber AG, Castillo-Martin M, Bonal DM, et al. PI3K/AKT pathway regulates E-cadherin and Desmoglein 2 in aggressive prostate cancer[J]. Cancer Med, 2015, 4(8): 1258-1271.
  27. Brennan D, Hu Y, Joubeh S, et al. Suprabasal Dsg2 expression in transgenic mouse skin confers a hyperproliferative and apoptosis-resistant phenotype to keratinocytes[J]. J Cell Sci, 2007, 120(Pt 5): 758-771.
  28. Koyama-Nasu R, Takahashi R, Yanagida S, et al. The cancer stem cell marker CD133 interacts with plakoglobin and controls desmoglein-2 protein levels[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53710.
  29. Suzuki M, Shigematsu H, Nakajima T, et al. Synchronous alterations of Wnt and epidermal growth factor receptor signaling pathways through aberrant methylation and mutation in non small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(20): 6087-6092.

本文引用: 刘欣欣, 刘易欣, 陈凌. Dpagt1和Dsg2相关信号通路与肿瘤干细胞[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(12): 2156-2159. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.028

Cite this article as: LIU Xinxin, LIU Yixin, CHEN Ling. The signaling pathways related to Dpagt1 and Dsg2 and cancer stem cells[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(12): 2156-2159. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.12.028