

Interplay between desmoglein2 and hypoxia controls metastasis in breast cancer

Proceedings of the National Academy of Sciences, 118(3), 2021

Po-Hao Chang et al.

Speaker : Yong-Jian Li Advisor: Hau-Ren Chen Date: 2022.10.07

(I)簡述論文的概要與重大發現

乳癌是目前世界常見癌症之一，隨著早期發現和治療策略的進步，各階段的5年相對生存率合計已高於90%。但隨著轉移的發生也下降到30%以下，癌細胞轉移是目前造成乳癌患者病逝的主要原因之一。而癌細胞遷移和入侵涉及主要機制以離開原位腫瘤進入血液循環。

腫瘤微環境中的缺氧現象會造成上皮-間質轉化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)的發生，並使腫瘤細胞間互相黏合的細胞黏附蛋白作用減弱。而腫瘤細胞在EMT誘導的入侵中，癌細胞會主動分解basement membrane，以遷移通過extracellular matrix並進入血液。而進到循環系統中流動的癌細胞就稱為循環腫瘤細胞(Circulating Tumor Cell, CTC)。CTC會作為單個細胞或和其他細胞形成團塊以遷移。而缺氧的腫瘤微環境中，缺氧誘導因子(Hypoxia-inducible factors 1-alpha; HIF-1 α)會轉移到細胞核中導致HIF-1 α 和HIF-1 β 二聚化(dimerization)，召集CBP (CREB binding protein)並與目標基因上的HIF-responsive elements (HRE)結合，由此活化特定基因，進而啟動後續病理活動，例如細胞增殖、血管生成、轉移、細胞凋亡抗性、細胞存活和代謝適應。

而腫瘤細胞脫離團塊進行遷移其中也牽涉到細胞間黏附蛋白的重要性，而其中橋粒(desmosomes)扮演著重要角色，而Dsg2 (Desmoglein-2)是其結構蛋白之一。Dsg2在頭頸癌研究中也指出有著雙面的作用，一方面Dsg2可以協助癌細胞之間的黏合，增加癌組織的體積，並且Dsg2的增加也可以增加外泌體釋放，刺激癌細胞的增生與轉移。然而另一方面一些研究指出，在乳癌中腫瘤微環境中的缺氧環境會使腫瘤細胞Dsg2表現量減少，進而降低癌細胞間的黏附，使癌細胞更容易擴散出去。因此Dsg2表現量的變化，也是判別癌細胞是否進行EMT而轉移出去的重要指標之一。

由於缺氧腫瘤微環境是造成乳癌腫瘤細胞轉移EMT並造成轉移的原因之一，因此被視為是使原位腫瘤細胞藉由循環系統擴散出去的原凶之一，但是促進循環腫瘤細胞(CTC)傳播並使其成功轉移其他器官的關鍵因素仍不完全清楚，與細胞黏附蛋白Dsg2之間的關聯性也不清楚。因此而作者的目的是釐清在乳癌進程以及癌細胞轉移中Dsg2扮演的角色。

(II)對論文內容的疑問

在圖一中乳癌組織的 IHC 染色判斷 Dsg2-positive 和 Dsg2-negative 的標準是什麼呢？是以軟體進行統計還是病理師們共同判斷的呢？

(III)論文的缺點與評論

作者在使用氯化鈷的濃度上似乎並無過多著墨，若使用 100 μM 的濃度就有效的話或許可以在此濃度下進行稀釋，看在不同濃度的氯化鈷引起的缺氧環境嚴重程度的惡化和 Dsg2 的表現量有無關聯等。

RESEARCH ARTICLE | BIOLOGICAL SCIENCES | 



Interplay between desmoglein2 and hypoxia controls metastasis in breast cancer

Po-Hao Chang, Min-Che Chen , Ya-Ping Tsai, , and Wendy W. Hwang-Verslues   [Authors Info & Affiliations](#)

Edited by Daniel A. Haber, Massachusetts General Hospital, Charlestown, MA, and approved December 15, 2020 (received for review July 9, 2020)

January 11, 2021 | 118 (3) e2014408118 | <https://doi.org/10.1073/pnas.2014408118>