



An Overview of Gene Expression Alterations and the Function of Desmogleins in Cancer Cells: Their Potential as Biomarkers and Therapeutic Targets in Cancer

Amirhossein Emami¹ , Sajjad Tavakkoli^{2*}

1- School of Dentistry, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Desmogleins are a group of cadherins that participate in the structure of desmosomes and are effective in intercellular connections. Their function in cell signaling pathways has been also determined. Much evidence now attests to the importance of desmogleins and their constituents in cancer. In cancer cells, the gene expression and function of desmogleins, like many other proteins, undergo abnormal changes in the way of tumor growth and expansion. In this research, we inquire into the structure and function of desmogleins and the relationship between desmogleins gene expression and clinical symptoms by reviewing related articles. Then, we discuss some of the molecular mechanisms and interactions through which desmogleins affect tumor growth and spread. Finally, from a holistic point of view, oral cancer is examined as an example, and the function and effects of desmoglein proteins are described in it.

Please cite as: Emami A, Tavakkoli S. "An Overview of Gene Expression Alterations and the Function of Desmogleins in Cancer Cells: Their Potential as Biomarkers and Therapeutic Targets in Cancer". SOREN Journal 2024;4(1):4-9 [In Persian].

Article history:

Received
2023/04/10
Accepted
2023/06/01

Keywords:

- Desmosome
- Desmoglein
- Cell Signalling
- Cancer Biomarker

Corresponding Author

Name: Sajjad Tavakkoli

Email Address: sorentavakoli@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1576-3927

مروری بر تغییرات بیان ژن و عملکرد دسموگلین‌ها در سلول‌های سرطانی و مطالعه پتانسیل آن‌ها به عنوان بیومارکر و اهداف درمانی در سرطان

امیرحسین امامی^۱، سجاد توکلی^{۲*}

۱- دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، پژوهشکده بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

چکیده

تاریخچه مقاله

دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۱۲

واژگان کلیدی

دسموزوم،
دسموگلین،
سیگنالینگ سلولی،
بیومارکر سرطان.

دسموگلین‌ها گروهی از کادهرین‌ها می‌باشند که در ساختار دسموزوم‌ها مشارکت کرده و در ایجاد اتصالات بین سلولی موثرند. همچنین عملکرد آن‌ها در مسیرهای سیگنالینگ سلولی نیز مشخص شده است. شواهد زیادی در حال حاضر اهمیت دسموگلین‌ها و عملکرد آن‌ها را در سرطان تایید می‌کند. در سلول‌های سرطانی بیان ژن و عملکرد دسموگلین‌ها همانند بسیاری از پروتئین‌های دیگر در راستای رشد و گسترش تومور دچار تغییرات غیرطبیعی می‌شود. در پژوهش پیش رو، پس از بررسی ساختار و عملکرد طبیعی دسموگلین‌ها، با مرور مقالات مرتبط به بررسی رابطه میان بیان ژن دسموگلین‌ها و علائم بالینی می‌پردازیم و برخی از مکانیسم‌ها و تعاملات مولکولی که به واسطه آن دسموگلین‌ها بر رشد و گسترش تومور تاثیر می‌گذارند را مورد بررسی قرار می‌دهیم. در نهایت از یک دیدگاه کل‌نگر سرطان دهان به عنوان یک نمونه مورد بررسی قرار داده می‌شود و عملکرد و تاثیرات پروتئین‌های دسموگلین در آن شرح داده می‌شود.

مقدمه

در دهه‌های اخیر مطالعات در حوزه انکولوژی در سطح سلولی و مولکولی متمرکز گردیده است تا با درک عملکردهای ژنتیکی و مولکولی سلول‌های سرطانی بتوانیم به اهداف درمانی هوشمندانه‌تری دست یابیم و از فاکتورهای مولکولی به عنوان بیومارکر در جهت پیش‌بینی و تشخیص بهره بگیریم. در تعریف بیومارکر می‌توان آن را مشخصه‌ای دانست که به طور عینی اندازه‌گیری و ارزیابی می‌شود و به عنوان شاخصی از فرایندهای طبیعی بیولوژیک، فرایندهای بیماری‌زا و یا پاسخ‌های دارویی به یک درمان می‌باشد (۱). با توجه به این بیومارکرها می‌توان درمان دقیق‌تری را برای بیمار در نظر گرفت و وضعیت حیات و بقای بیمار را مورد پیش‌بینی قرار داد. همچنین می‌توان مولکول‌های مناسب برای اهداف درمانی را شناسایی کرد و با روشهایی مانند بهره‌گیری از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال آن‌ها را مورد هدف قرار داد.

در این مطالعه مروری بر روی تغییرات بیان ژن و عملکرد دسموگلین‌ها در سلول‌های سرطانی تمرکز شده است. دسموگلین‌ها، کادهرین‌های دسموزومی هستند که چسبندگی سلولی را فراهم می‌کنند و در بافت اپیتلیال موجب اتصال سطوح جانبی سلول‌های مجاور به یکدیگر می‌شوند. همچنین نقش دسموگلین‌ها در سیگنالینگ سلولی و تعامل با مولکول‌های دیگر نیز مشخص شده است که نشان می‌دهد عملکرد این

پروتئین‌ها فقط به ایجاد اتصالات بین سلولی محدود نمی‌شود (۲). داده‌های حاصل از جمع‌آوری مطالعات متعدد بر این نکته تاکید می‌کند که بسیاری از سلول‌های سرطانی بیان غیرطبیعی ژن پروتئین‌های دسموگلین را نشان می‌دهند. این تغییر بیان ژن ممکن است در سرطانهای مختلف و از بافتی به بافت دیگر متفاوت باشد به طوری که در مواردی افزایش بیش از اندازه در بیان ژن و در موارد دیگر کمبود بیان ژن مشاهده می‌شود. ارتباط میان بیان ژن و علائم بالینی از جمله درجه سرطان یا مواردی همچون میزان متاستاز نیز مشخص شده است و در سرطانهای متعددی همبستگی میان میزان بیان ژن پروتئین‌های دسموگلین و شدت علائم کلینیکوپاتولوژیک بیماران مشاهده شده است. بیان ژن غیرطبیعی دسموگلین‌ها می‌تواند با تاثیر بر فرایندهای مولکولی درون سلولی و برون سلولی و همچنین تاثیرات پاراکراین بر سلول‌های اطراف در گسترش تومور موثر باشد (۳).

دسموگلین‌ها، بررسی ساختار و عملکرد

چسبندگی بین سلول‌ها برای یکپارچگی ساختاری بافت‌ها بسیار مهم است و می‌تواند تشکیل و نگهداری تومور را تنظیم کند. دسموزوم‌ها مجموعه‌های اتصال تخصصی هستند که می‌توانند چسبندگی سلول به سلول را برای حفظ یکپارچگی توده تومور فراهم کنند. از دست دادن چسبندگی بین سلول‌های سرطانی در یک تومور به تهاجم، انتشار و متاستاز سرطان کمک می‌کند (۲). دسموگلین‌ها زیرخانواده‌ای از

ثانویه (متاستاتیک) در مقایسه با بافت طبیعی بیان بیشتری از این پروتئین را نشان دادند و همچنین میزان بیان در درجه‌های مختلف سرطان یکسان نبود بلکه در درجه‌های بالاتر بیان دسموگلین ۲ دچار افزایش بیشتری شده بود (۷). همچنین نشان داده شده است که بیان بیش از اندازه دسموگلین ۲ با اندازه تومور و میزان متاستاز از طریق گره‌های لنفی مرتبط است. در بررسی با سیستم درجه‌بندی TNM مشخص شده که درجات پیشرفته‌تر تومور، بیان ژن بالاتری را نسبت به درجات ابتدایی نشان می‌دهند. به عنوان مثال در بررسی سرطان سلول‌های غیرکوچک ریه (NSCLC) بیان بیش از اندازه دسموگلین ۲ با اندازه تومور مرتبط بود، هر چند ارتباط دقیقی با میزان بقای بیماران پیدا نشد (۸).

در مطالعات بالینی سرطان‌ها دو شاخص مهم مرتبط با بقای بیمار عبارتند از General Survival و Progression-Free Survival (PFS). در مطالعات درباره سرطان تخمدان غلظت سرمی دسموگلین ۲ مورد بررسی قرارگرفت و مشخص شد بیمارانی با بیان بیشتر دسموگلین ۲ در مقایسه با بیمارانی با بیان کمتر این پروتئین شاخص PFS پایینتری داشتند (۱۶ ماه در مقایسه با ۲۶ ماه). همچنین با گذشت زمان درصد بقا در بیمارانی با بیان بالاتر دسموگلین ۲ با شدت بیشتری دچار کاهش می‌شود (۷). در بررسی سرطان گردن رحم نیز ارتباط معناداری میان بیان بالای دسموگلین ۲ و مرگومیر بیماران مشاهده شد به طوری که بیشتر بیمارانی که در اثر این سرطان جان خود را از دست داده بودند دارای بیان بالای دسموگلین ۲ در سلول‌های سرطانی خود بودند (۹). در مطالعه تاثیر میزان بیان پروتئین‌های خانواده دسموگلین بر روی بیماران مبتلا به سرطان پانکراس ارتباط قوی بین میزان بیان ژن دسموگلین ۳ و نرخ بقای بیماران مشاهده شد (۱۰).

به نظر می‌رسد بیان دسموگلین ۲ به پاسخ تومور در برابر کموتراپی نیز مرتبط است. با استفاده از تکنیک‌های رنگ‌آمیزی مشخص شد که در تومورهای chemo-resistant در مقایسه با تومورهای chemo-sensitive میزان قرارگیری دسموگلین ۲ در غشای سلولی بیشتر است (۷). به عنوان یک توضیح محتمل برای این اتفاق می‌توان گفت از آنجایی که دسموزومها انتقال پاراسلولار مواد را محدود می‌کنند، سلول‌های بافت سرطانی با افزایش دسموگلین ۲ در غشا سعی در ایجاد موانع اپی‌تلیال برای جلوگیری از ورود داروهای شیمی درمانی دارند. همچنین در تومورهایی که تحت درمان کموتراپی قرار می‌گیرند سطح بیان دسموگلین ۲ دچار افزایش می‌شود (۶). در توضیح این اتفاق می‌توان به محدودیت داروهای شیمی درمانی در مقابله با تومورهای جامد اشاره کرد. داروهای شیمی درمانی توانایی محدودی برای رسیدن به سلول‌های توموری دور از رگ‌های خونی دارند. احتمالاً این سلول‌ها که از رگ‌های خونی فاصله بیشتری دارند در معرض دوزهای غیرسیستوتوکسیک دارو قرار می‌گیرند و در پاسخ به آن میزان دسموگلین ۲ را در غشای خود افزایش می‌دهند تا از نفوذ دارو جلوگیری کنند.

البته در برخی از مطالعات داده‌های متفاوت به دست آمده است. برای مثال در یک مطالعه بر روی بیماران مبتلا به سرطان پروستات نتایج حاکی از آن بود که بیان دسموگلین ۲ در تومور در مقایسه با بافت طبیعی دچار کاهش می‌شود و بیمارانی با بیان کمتر دسموگلین ۲ در مقایسه با بیمارانی که بیان دسموگلین ۲ در آنها بیشتر بود، شاخص بقای کمتری را نشان

پروتئین‌های ساختاری هستند که به اتصالات دسموزومی کمک می‌کنند. دسموگلین‌ها از طریق مطالعات بر روی یک بیماری کشنده پوستی-مخاطی به نام پمفیگوس ولگاریس (pemphigus vulgaris) شناخته شدند. پمفیگوس ولگاریس یک بیماری خودایمنی است که در طی آن دسموگلین‌ها در ساختار دسموزوم‌ها مورد هدف آنتی‌بادی‌های تولید شده در بدن قرار می‌گیرند و تخریب می‌شوند و بدین ترتیب پمفیگوس ولگاریس منجر به از دست رفتن چسبندگی بین سلول‌های اپیتلیال شده و ابتدا ضایعات مخاطی در دهان و در مرحله بعد تاول‌های پوستی ظاهر می‌شوند. دسموگلین‌ها خود عضوی از ابرخانواده کاده‌رین‌ها محسوب می‌شوند. کاده‌رین‌ها پروتئین‌هایی وابسته به کلسیم می‌باشند که در اتصالات سلولی مانند دسموزوم‌ها شرکت می‌کنند. اعضای دیگر ابرخانواده کاده‌رین‌ها شامل دسموکولین ۱ و دسموکولین ۲ نیز به همراه دسموگلین‌ها در تشکیل ساختار دسموزوم مشارکت می‌کنند. دسموزوم‌ها ساختارهایی سلولی می‌باشند که به طور معمول در سطوح جانبی سلول‌های اپیتلیال و در سلول‌های برخی بافت‌های دیگر مشاهده شده و به عنوان چسبندگی نقطه‌ای شناخته می‌شوند که باعث اتصال سلول‌های مجاور می‌گردند. در سمت سیتوپلاسمی دسموزوم‌ها با فیلامنت‌های حدواسط با نام تونوفیلامنت در ارتباط می‌باشند. علاوه بر عملکرد اتصالی و ایجاد چسبندگی بین سلولی دسموگلین‌ها برای عملکردهای دیگری نیز شناخته شده‌اند. مطالعات سلولی بر روی پمفیگوس ولگاریس بر این نکته تاکید می‌کند که دسموگلین‌ها در انتقال سیگنال‌های خارج سلولی به داخل سلول و فعالسازی مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی موثر می‌باشند (۵، ۴). از لحاظ ساختاری دسموگلین‌ها از عرض غشای سیتوپلاسمی عبور کرده و شامل دامین‌های خارج سلولی و داخل سلولی می‌باشند. دامین‌های خارج سلولی آنها به واسطه یون کلسیم با دامین‌های خارج سلولی دسموگلین‌های سلول مجاور اتصال برقرار می‌کند. در سمت سیتوپلاسمی نیز به پروتئین‌های پلاکوفیلین و پلاکوجلوبین متصل می‌گردد.

در گذشته اهمیت مطالعه دسموگلین‌ها بیشتر به بیماری‌های پوستی و مخاطی مانند پمفیگوس ولگاریس محدود می‌شد اما در طی دهه‌های اخیر بررسی عملکرد و بیان ژن دسموگلین‌ها در بیماری‌های دیگر نیز مورد توجه قرار گرفته است که برای مثال می‌توان به کاردومیوپاتی بطن راست آریتموژنیک و برخی عفونت‌های مرتبط با آدنووایروس‌ها اشاره کرد (۶). در این بین اهمیت مطالعه دسموگلین‌ها در سرطان بیش از پیش مشخص شده است. دسموگلین‌ها از یک طرف با تاثیر بر چسبندگی سلولی و از طرف دیگر با مداخله در مسیرهای سیگنالینگ سلولی نقش کلیدی در عملکرد سلول‌های سرطانی بازی می‌کنند. از این جهت می‌توان دسموگلین‌ها را به عنوان اهداف درمانی و فاکتورهای پیش‌بینی و تشخیص مورد استفاده قرار داد.

بررسی پروتئین‌های دسموگلین به عنوان بیومارکر و فاکتور تشخیص و پیش‌بینی در سرطان

مطالعات متعددی در زمینه بررسی ارتباط میان بیان دسموگلین‌ها و علائم بالینی و پاتولوژیک صورت گرفته است که در بسیاری از موارد ارتباط معناداری بین بیان دسموگلین‌ها (به خصوص دسموگلین ۲) و خصوصیات کلینیکی پاتولوژیک بیماران مشاهده گردیده است. در یکی از مطالعاتی که بر روی سرطان تخمدان انجام شد، هر دو نوع تومور اولیه و

کردن بیان ژن دسموگلین ۲ اثر تحریکی FABP4 بر تکثیر سلول‌های سرطانی به طور معناداری کاهش یافت (۱۸).

در سرطان سلول غیرکوچک ریه عملکرد دسموگلین ۲ با بیان پروتئین‌های تنظیم‌کننده چرخه سلولی مرتبط است. CDKها به عنوان پروتئین‌های اصلی تنظیم‌کننده چرخه سلولی شناخته می‌شوند. با سرکوب کردن ژن دسموگلین ۲ در سرطان سلول غیرکوچک ریه کاهش بیان ژن CDK2 مشاهده شد. همچنین در بیان پروتئین‌های دیگر موثر بر چرخه سلولی نیز تغییراتی ایجاد شد که برای مثال می‌توان به افزایش بیان ژن پروتئین CDKN1B اشاره کرد. مجموع این تغییرات منجر به توقف سلول‌های سرطانی در فاز G1 چرخه سلولی شد (۱۹).

کاهش بیان دسموگلین ۲ در سرطان تیروئید آناپلاستیک با تاثیرگذاری بر مسیرهای سیگنالینگ سلولی از جمله Src و HGFR منجر به افزایش تحرک سلولی شده و تهاجم سلول‌های سرطانی به دیگر نقاط بدن را افزایش می‌دهد (۱۳).

بیان بیش از اندازه دسموگلین ۳ در اکثر سرطان‌ها تایید شده است اما این افزایش بیان چندان با عملکرد دسموزومی این پروتئین مرتبط نیست بلکه به نظر می‌آید بیشتر به علت نقش تنظیمی آن در فعالیت‌های سلولی مرتبط با اکتین است. بیان بیش از اندازه این پروتئین می‌تواند مسیرهای سیگنالینگ متعددی را تحت تاثیر قرار دهد که در مورفولوژی، چسبندگی و حرکت سلولی نقش دارند (۲۰). بیان بالای دسموگلین ۳ در سرطان دهان تغییر مشخصی در بیان ۱۲ ژن دیگر ایجاد می‌کند که در بیشتر موارد این تغییر به شکل افزایش بیان ژن می‌باشد (۲۱).

در بررسی سرطان ریه از تکنیک آنالیز ژن‌های هم‌بیان (Gene co-expression analysis) استفاده شد. به کمک این روش می‌توان ژن‌هایی را شناسایی کرد که در شرایط متفاوت فیزیولوژیک الگوی بیان ژن مشابهی را نشان می‌دهند. این ژن‌های هم‌بیان می‌توانند وقایع مختلفی را در سلول کنترل کنند (۲۲). نتایج این آنالیز مشخص کرد که اکثر این ژن‌های هم‌بیان در آدنوکارسینوما ریوی دچار بیان بیش از حد شده و این افزایش بیان با بقای کمتر بیمار مرتبط بود (۸).

نقش پیام‌رسانی پاراکراین بر گسترش و حرکت سلول‌های تومور در ملانوما مشخص شده است. این سیگنال‌های پاراکراین بیان دسموگلین ۱ را تحت تاثیر قرار می‌دهند به این صورت که سلول‌های سرطانی ملانوما با اثرگذاری بر روی کراتینوسیت‌های اطراف منجر به کاهش بیان دسموگلین ۱ در آن‌ها می‌شوند. کاهش بیان دسموگلین ۱ منجر به تحریک مهاجرت سلول‌های سرطانی می‌شود (۲۳).

پروتئین‌های دسموگلین می‌توانند بیان ژن و عملکرد متفاوتی را در

یک نوع بافت سرطانی نشان دهند: مروری دقیق‌تر بر سرطان دهان
پروتئین‌های دسموگلین می‌توانند الگوی بیان ژن متفاوتی را در یک بافت سرطانی نشان دهند. به‌طوری که برخی دچار افزایش بیان ژن شده و به عنوان انکوژن شناخته می‌شوند در حالی که برخی ممکن است کاهش در بیان ژن را نشان دهند و به عنوان سرکوب‌کننده تومور مطرح شوند. در ادامه سرطان دهان را به عنوان یک نمونه برای مطالعه عملکرد و بیان ژن هر یک از پروتئین‌های دسموگلین در یک بافت سرطانی مورد بررسی قرار می‌دهیم.

می‌دادند (۱۱). به نظر می‌رسد در سرطان پروستات کاهش بیان دسموگلین ۲ و به دنبال آن کاهش قرارگیری آن در غشای سلولی چسبندگی سلول به سلول را کاهش داده و زمینه رشد تومور و متاستاز را فراهم می‌کند. در مجموع بیان کمتر از حد معمول دسموگلین ۲ در سرطان پروستات می‌تواند به عنوان یک بیومارکر مورد استفاده قرار بگیرد (۱۱).

در سرطان تیروئید آناپلاستیک نیز کاهش بیان دسموگلین ۲ و به دنبال آن کاهش قرارگیری این پروتئین در غشای سلولی با افزایش متاستاز و تهاجم سلول‌های تومور مرتبط بود. به‌طوری که سرکوب کردن ژن دسموگلین ۲ بر خصوصیات تهاجمی و مهاجرت سلولی اثر افزایش داده داشت. این مشاهدات می‌تواند بر این نکته تاکید کند که کاهش دسموزوم‌ها در غشای سلولی با گسترش تومور مرتبط است (۱۲).

شواهد متعددی به دست آمده است که بر ارتباط دسموگلین ۳ و گسترش تومور و علائم بالینی تاکید می‌کنند. در مطالعات بر روی سرطان سر و گردن نشان داده شده است که میزان بیان بسیار زیاد با ویژگی‌های پاتولوژیک تومور مرتبط است و سرکوب کردن ژن این پروتئین می‌تواند رشد و تکثیر سلولی تومور را سرکوب کند (۱۳). به عنوان مثال پاپیلوم معکوس سینوس یکی از تومورهای خوش‌خیم اما موضعی تهاجمی در ناحیه سر می‌باشد. مطالعات انجام شده افزایش بیان ژن دسموگلین ۳ در این تومور را تایید می‌کنند. همچنین با توجه به اینکه در سرطان سلول‌های سنگ فرشی حفره دهان افزایش بیش از حد بیان دسموگلین ۳ را شاهد هستیم می‌توان آن را به عنوان یک هدف درمانی مورد توجه قرار داد و از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد دسموگلین استفاده کرد (۱۴). مطالعات صورت گرفته بر روی سرطان مری نیز نشان داده‌اند که ژن دسموگلین ۳ در این سرطان دچار افزایش بیان شده و متاستاز به گره‌های لنفاوی با میزان بیان این ژن مرتبط است. همچنین در سلول‌های طبیعی پروتئین دسموگلین ۳ تنها در غشای سلولی مشاهده شد اما در سلول‌های سرطانی قرارگیری این پروتئین در سیتوپلاسم با تمایز سلول‌های سرطانی مرتبط بود (۱۵).

همچنین در مطالعه بیان ژن دسموگلین ۱ در کارسینوما سلول‌های سنگ فرشی سر و گردن مشخص شد که بیماران با کمبود بیان ژن دسموگلین ۱ علائم بالینی وخیم‌تری را نشان می‌دادند و به طور کلی بقای کمتری داشتند (۱۶).

دسموگلین‌ها و برهمکنش‌های مولکولی موثر بر سرطان

پروتئین‌های دسموگلین می‌توانند اثر سرکوب‌کننده یا تحریک‌کننده بر گسترش تومور داشته باشند و تغییرات بیان ژن آن‌ها می‌تواند بر علائم بالینی بیمار اثرگذار باشد. کشف چگونگی این اثرگذاری و پی بردن به مکانیسم‌ها و برهمکنش‌های مولکولی آن می‌تواند به ما در فهم دقیق‌تر عملکرد سلول‌های سرطانی کمک کند.

در یکی از مطالعات تعامل دسموگلین ۲ و پروتئین FABP4 مورد توجه قرار گرفت. FABP4 یکی از پروتئین‌های حامل اسید چرب است که در تنظیم متابولیسم گلوکز و لیپید موثر است (۱۷). بیان بیش از اندازه ژن FABP4 با پیشرفت بسیاری از تومورها مرتبط است. در بررسی رده سلول‌های سرطانی MCF-7 (مرتبط با سرطان سینه) ارتباطی میان دسموگلین ۲ و FABP4 مشخص شد (۱۸). به طوری که با خاموش

جدول ۱. بررسی مکانیسم‌های مولکولی زیرخانواده‌های دسموگلین‌ها در سرطان دهان

پروتئین	تغییر بیان ژن در سرطان دهان	مکانیسم‌های مولکولی مرتبط
دسموگلین ۱	کاهش بیان ژن	تجزیه دسموگلین ۱ توسط کالیکرئین ۵
دسموگلین ۲	افزایش بیان ژن	افزایش فاکتورهای رشد در وزیکولهای خارج سلولی
دسموگلین ۳	افزایش بیان ژن	تعامل مولکولی دسموگلین ۳ و EGFR

نتیجه‌گیری و پیشنهادات

در طی این پژوهش به طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها اشاره شد و تاثیرات تغییر بیان ژن‌های دسموگلین را در آن‌ها مورد بررسی قرار دادیم. این موضوع نشان می‌دهد که دسموگلین‌ها به‌عنوان مولکول‌های تاثیرگذار بر روند بسیاری از سرطان‌ها ارزش بالایی برای بررسی و مطالعه دارند و می‌توان در طراحی درمان‌های ضدتومور از آن‌ها به‌عنوان اهداف درمانی استفاده کرد.

فرایندهای مولکولی وسیعی در سطح سلول و بافت در طی سرطان تحت تاثیر تغییر بیان ژن دسموگلین‌ها قرار گرفته و منجر به ایجاد عوارض بالینی قابل مشاهده می‌شوند. دسموگلین‌ها می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مولکولی متفاوتی بر گسترش تومور تاثیر بگذارند. برای مثال می‌توانند به شیوه‌های مختلفی در مسیرهای سیگنالینگ سلولی مداخله کنند و یا میزان و عملکرد فاکتورهای رشد را تحت تاثیر قرار دهند. در اکثر سرطان‌هایی که مورد بررسی قرار گرفت همبستگی میان میزان بیان ژن دسموگلین‌ها و علائم پاتولوژیک بیماران مشهود بود. می‌توان گفت دسموگلین‌ها بیومارکرهای خوبی در اکثر سرطان‌ها محسوب می‌شوند و با شاخص‌هایی همچون TNM و PFS ارتباط معناداری را نشان می‌دهند.

مطالعات آینده می‌تواند بر شناخت بیشتر فرایندهای مولکولی مرتبط با پروتئین دسموگلین در سلول‌های سرطانی متمرکز شود. همچنین داده‌های حاصل می‌تواند در طراحی درمان‌های ضدتومور موثر واقع شوند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند هیچ تعارض منافی وجود ندارد.

منابع

1. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? Current Opinion in HIV and AIDS 2010;5:463.
2. Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function. Biochim Biophys Acta 2008;1778:572-587.
3. Thomason HA, Scothern A, McHarg S, Garrod DR. Desmosomes: Adhesive strength and signalling in health and disease. Biochem J 2010;429:419-433.
4. Spindler V, Waschke J. Desmosomal cadherins and signaling: lessons from autoimmune disease. Cell Commun Adhes 2014;21:77-84.
5. Huang CC, Lee TJ, Chang PH, Lee YS, Chuang CC, Jhang YJ, et al. Desmoglein 3 is overexpressed in inverted papilloma and squamous cell carcinoma of sinonasal cavity. Laryngoscope 2010;120:26-9.
6. Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. J Invest Dermatol 2012;132:776-84.

در بررسی تغییرات بیان ژن دسموگلین ۱ مطالعات نشان می‌دهد که در کارسینومای سلول‌های سنگ فرشی سرطان‌های ناحیه سر و گردن از جمله سرطان دهان کاهش بیان ژن این پروتئین مشاهده می‌شود و علائم بالینی وخیم‌تر با کمبود بیان ژن دسموگلین ۱ مرتبط می‌باشند (۱۶). همچنین در سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های طبیعی پروتئین DSG1 بیشتر در سیتوپلاسم مستقر می‌شود (۲۴). مشخص شده است که افزایش بیان ژن پروتئین کالیکرئین ۵ (یک آنزیم پروتئاز) در کارسینومای سلول‌های سنگ فرشی دهان منجر به تجزیه دسموگلین ۱ و به دنبال آن تضعیف چسبندگی سلولی از طریق آسیب به دسموزوم‌ها می‌شود (۲۵). داده‌های به دست آمده پیشنهاد می‌کنند که دسموگلین ۱ را می‌توان به‌عنوان یک سرکوب‌گر تومور در این نوع سرطان در نظر گرفت. مطالعه انجام شده بر روی بیان ژن دسموگلین ۲ نشان‌دهنده افزایش در بیان ژن این پروتئین است. سلول‌های قاعده‌ای در بافت پوششی سنگفرشی دهان بیان کم دسموگلین ۲ را نشان می‌دهند اما در بافت سرطانی بیان این ژن دچار افزایش می‌شود. همچنین استقرار سیتوپلاسمی این پروتئین در بافت سرطانی نسبت به بافت طبیعی افزایش می‌یابد (۲۴). در بررسی مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با بیان دسموگلین ۲ می‌توان به ارتباط آن با فاکتورهای رشد اشاره کرد. فاکتورهای رشد مولکول‌هایی هستند که رشد و تقسیم سلولی را هدایت می‌کنند. افزایش بیان دسموگلین ۲ در کارسینومای سلول‌های سنگفرشی منجر به افزایش میزان فاکتورهای رشد در وزیکول‌های خارج سلولی آزاد شده از این سلول‌ها می‌شود. برای مثال وزیکول‌های خارج سلولی مشتق شده از این سلول‌های سرطانی به‌طور غیرطبیعی دارای میزان بیشتری از EGFR و c-Src می‌باشند. در مجموع بیان بیش از حد دسموگلین ۲ حضور فاکتورهای رشد را در وزیکول‌های خارج سلولی افزایش می‌دهد (۲۶).

در بررسی عضو دیگر زیرخانواده دسموگلین‌ها یعنی دسموگلین ۳ در کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان افزایش بیان ژن این پروتئین مشاهده شد (۲۱، ۲۰، ۱۴). همچنین مانند دسموگلین ۱ و دسموگلین ۲ در اینجا نیز استقرار سیتوپلاسمی این پروتئین بیشتر مشاهده شد (۲۲). تعامل مولکولی میان دسموگلین ۳ و EGFR در کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان موثر است (۲۵). Cetuximab یکی از داروهایی است که در روند درمان برخی سرطان‌ها از جمله سرطان‌های سر و گردن مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو به‌عنوان مهارکننده EGFR عمل می‌کند. داده‌های به دست آمده پیشنهاد می‌کنند که تعامل بین دسموگلین ۳ و EGFR در اثربخشی درمان Cetuximab نقش دارد (۲۷). پیش‌تر نیز اشاره شد که هدف قرار دادن دسموگلین ۳ به‌وسیله آنتی‌بادی‌های مونوکلونال را می‌توان به‌عنوان یک راهبرد درمانی در نظر گرفت (۸).

7. Kim J, Beidler P, Wang H, Li C, Quassab A, Coles C, et al. Desmoglein-2 as a prognostic and biomarker in ovarian cancer. *Cancer Biol Ther* 2020;21:1154-62.
8. Sun R, Ma C, Wang W, Yang S. Upregulation of desmoglein 2 and its clinical value in lung adenocarcinoma: a comprehensive analysis by multiple bioinformatics methods. *Peer J* 2020;8:8420.
9. Zhou BX, Li Y. Significance of desmoglein-2 on cell malignant behaviors via mediating MAPK signaling in cervical cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 2020;36:336-43.
10. Ormanns S, Altendorf-Hofmann A, Jackstadt R, Horst D, Assmann G, Zhao Y, et al. Desmogleins as prognostic biomarkers in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2015;113:1460-6.
11. Barber AG, Castillo-Martin M, Bonal DM, Rybicki BA, Christiano AM, Cordon-Cardo C. Characterization of desmoglein expression in the normal prostatic gland. Desmoglein 2 is an independent prognostic factor for aggressive prostate cancer. *PLoS One* 2014;9:98786.
12. Lee K, Lee S-H, Kim W, Lee J, Park J-G, Kim J-S, et al. Dsg2-mediated c-Met activation in anaplastic thyroid cancer motility and invasion. *Endocr Relat Cancer* 2020;27:601-14.
13. Chen Y, Chang J, Lee L, Wang H, Liao C, Chiu C, et al. DSG3 is overexpressed in head neck cancer and is a potential molecular target for inhibition of oncogenesis. *Oncogene* 2007;26:467-76.
14. Kouno M, Minabe M, Tachikawa T, Stanley JR. Oral cancer treatment by targeted drug delivery system with an anti-desmoglein monoclonal antibody. *J Dermatol Sci* 2017;86:27.
15. Fang W-K, Chen B, Xu X-E, Liao L-D, Wu Z-Y, Wu J-Y, et al. Altered expression and localization of desmoglein 3 in esophageal squamous cell carcinoma. *Acta Histochem* 2014;116:803-9.
16. Wong MP, Cheang M, Yorlida E, Coldman A, Gilks CB, Huntsman D, Berean K. Loss of desmoglein 1 expression associated with worse prognosis in head and neck squamous cell carcinoma patients. *Pathology* 2008;40:611-6.
17. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Med Insights Cardiol* 2014;8:CMC.17067.
18. Chen D, Wirth KM, Kizy S, Muretta JM, Markowski TW, Yong P, et al. Desmoglein 2 functions as a receptor for fatty acid binding protein 4 in breast cancer epithelial cells. *Mol Cancer Res* 2023;1-13.
19. Cai F, Zhu Q, Miao Y, Shen S, Su X, Shi Y. Desmoglein-2 is overexpressed in non-small cell lung cancer tissues and its knockdown suppresses NSCLC growth by regulation of p27 and CDK2. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:59-69.
20. Brown L, Wan H. Desmoglein 3: a help or a hindrance in cancer progression? *Cancers* 2015;7:266-86.
21. Wan H, Teh M-T, Mastroianni G, Ahmad US. Comparative transcriptome analysis identifies Desmoglein-3 as a potential oncogene in oral cancer cells. *Cells* 2023;12:2710.
22. Montenegro JD. Gene co-expression network analysis. *Plant bioinformatics: methods and protocols: Springer*; 2022. p. 387-404.
23. Burks HE, Pokorny JL, Koetsier JL, Roth-Carter QR, Arnette CR, Gerami P, et al. Melanoma cells repress Desmoglein 1 in keratinocytes to promote tumor cell migration. *J Cell Biol* 2023;222:202212031.
24. Xin Z, Yamaguchi A, Sakamoto K. Aberrant expression and altered cellular localization of desmosomal and hemidesmosomal proteins are associated with aggressive clinicopathological features of oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2014;465:35-47.
25. Jiang R, Shi Z, Johnson JJ, Liu Y, Stack MS. Kallikrein-5 promotes cleavage of desmoglein-1 and loss of cell-cell cohesion in oral squamous cell carcinoma. *J Biol Chem* 2011;286:9127-35.
26. Overmiller AM, Pierluissi JA, Wermuth PJ, Sauma S, Martinez-Outschoorn U, Tuluc M, et al. Desmoglein 2 modulates extracellular vesicle release from squamous cell carcinoma keratinocytes. *FASEB J* 2017;31:3412.
27. Minabe M, Akiyama Y, Higa K, Tachikawa T, Takahashi S, Nomura T, Kouno M. A potential link between desmoglein 3 and epidermal growth factor receptor in oral squamous cell carcinoma and its effect on cetuximab treatment efficacy. *Exp Dermatol* 2019;28:614-7.
28. Huang CC, Lee TJ, Chang PH, Lee YS, Chuang CC, Jhang YJ, et al. Desmoglein 3 is overexpressed in inverted papilloma and squamous cell carcinoma of sinonasal cavity. *Laryngoscope* 2010;120:26-9.