

极性蛋白与上皮肿瘤恶性转变

高安定¹ 刘宽灿² 林宝顺² 兰小鹏^{1,2*}

(¹福建医科大学福总临床医学院, 福州 350025; ²南京军区福州总医院, 全军临床检验医学研究所, 福州 350025)

摘要 细胞极性是指细胞形态、蛋白分布以及细胞功能的不对称性, 它是细胞发育、维持顶-底极性、损伤修复及组织完整性等生理过程所必需的, 主要是由极性蛋白调控。一旦极性蛋白之间的平衡失调, 则会破坏细胞极性, 诱导肿瘤发生、增殖及迁移。研究表明, 极性蛋白的异常表达及错误定位均与肿瘤紧密相关。上皮细胞肿瘤发生及恶性转变过程通常伴有细胞极性丢失以及组织结构紊乱的现象, 尤其是经历上皮间充质转变的上皮肿瘤细胞更易侵袭周围基质, 最终引发转移。作者就目前有关极性蛋白在肿瘤方面的研究作一综述, 重点阐述极性蛋白在肿瘤转移中的功能, 并对相关问题进行讨论。

关键词 极性蛋白; 癌症; 上皮间充质转变; 细胞间黏连; 转移

Relationships Between Polarity Proteins and Epithelial Tumor Transformation

Gao Anding¹, Liu Kuancan², Lin Baoshun², Lan Xiaopeng^{1,2*}

(¹Fuzhou General Hospital Clinical Medical School, Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China;

²Institute for Laboratory Medicine, Fuzhou General Hospital, PLA, Fuzhou 350025, China)

Abstract Cell polarity is the asymmetry of cell morphology, protein distribution and cell function. It is essential in many physiological processes, including cell development, wound healing, as well as maintenance of apical-basal cell polarity and tissue integrity, which is regulated by polarity proteins. Loss of the cell polarity will lead to tumorigenesis and metastasis. Studies have shown that aberrant expression and localization of polarity proteins are closely related with human tumors, particularly in epithelial tumors. Loss of cell polarity and the tissue disorganization are commonly observed in epithelial tumor transformation. After epithelial-mesenchymal transition, epithelial tumor cells are more easily to invade the surrounding matrix, and eventually form metastases. In this study, the current data that the role of polarity proteins in cancer are reviewed, focusing on the function of polarity proteins in tumor metastasis.

Key words polarity proteins; cancer; epithelial mesenchymal transition; cell-cell adhesion; metastasis

上皮细胞是构成许多组织器官的基础, 在某些情况下, 也可能是约占90%比例的癌症的起源组分。正常上皮细胞存在顶-底极性, 而建立这种极性主要

依靠极性蛋白来实现, 极性蛋白能够调控细胞形态的发生、细胞连接的建立及维持。此外, 在组织损伤修复过程中, 可促进协调细胞迁移。一旦上皮细

收稿日期: 2013-09-05 接受日期: 2013-09-29

国家自然科学基金(批准号: 81302068)和福建省国际合作重点项目(批准号: 2013I00015)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0591-83732129, E-mail: lanxp@sina.com

Received: September 5, 2013 Accepted: September 29, 2013

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81302068) and the International Collaborative Project of Fujian Province (Grant No.2013I00015)

*Corresponding author. Tel: +86-591-83732129, E-mail: lanxp@sina.com

网络出版时间: 2013-11-22 10:58 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20131122.1058.005.html>

胞极性缺陷, 则导致与癌症相关的生物学行为的发生, 主要表现为: 肿瘤细胞增殖失控、迁移能力增强, 该过程主要与调节细胞增殖及凋亡的信号转导通路紧密相关。本文将综述与肿瘤相关的极性蛋白的表达及定位改变, 并重点关注极性蛋白在上皮肿瘤侵袭转移过程中所发挥的功能。

1 细胞极性与极性蛋白

1.1 细胞极性

细胞极性是指细胞形态、蛋白分布及细胞功能的不对称性。其作为单细胞生物(如酵母、细菌)的典型特征, 同时也是多细胞生物(如蠕虫、果蝇、哺乳动物)上皮细胞的共同特征^[1]。细胞极性对正常细胞功能极其重要, 即在细胞分化、分裂、纤毛形成、凋亡、迁移等生理过程发挥关键作用^[2-4]。此外, 细胞前-后极改变也是损伤修复过程中细胞迁移所必需的。

正是由于细胞极性的存在才导致了细胞的不对称分裂。异源三聚体G蛋白直接涉及细胞极性和不对称分裂, 主要通过PLC- β 与细胞极性蛋白Par3、Par6作用后形成蛋白复合物, 进而调节下游Wnt信号, 实现对这一生理过程的调节^[5]。正确的调节极性信号对维持上皮细胞顶-底极性至关重要, 然而, 改变极性则可能促进病理的上皮间充质转变(epithelial mesenchymal transition, EMT)。越来越多的研究表明, 细胞间黏连及细胞极性的丢失可能在肿瘤发生的早期发挥重要作用。因而, 细胞极性丢失及组织结构紊乱也作为恶性肿瘤(如: 乳腺癌、前列腺癌、结肠癌)的最初诊断指标。尤其是在上皮细胞中, 越来越多的研究证实细胞极性的丢失是癌症发生的先决条件及重要标志。由于许多肿瘤中均存在细胞极性严重受损的情况, 因此在肿瘤分级评估时, 细胞极性的丢失也作为一个主要的评估对象。

1.2 极性蛋白简介

上皮细胞极性主要是依靠极性蛋白来调控的。通过对果蝇进行遗传筛选发现了三个与上皮细胞极化相关的极性蛋白复合物, 即Stardust(Sdt)、Bazooka(Baz)和Scribble(Scrib), 这些复合物均含有PDZ蛋白结构域。Scrib可通过拮抗Baz起始的顶端极性从而抑制顶端属性和基底膜形成, Crumbs(Crb)通过拮抗抑制Scrib从而保持Baz在顶膜^[6]。可见, 极性蛋白之间相互调节, 可诱导顶、底极性蛋白正确

定位。

哺乳动物上皮细胞建立顶-底极性同样涉及一些极性调节蛋白^[1]。通过对不同组织和器官极性模式研究发现, 这些极性蛋白通过募集形成三个主要的极性蛋白复合物, 即Par(partitioning defective)、Scribble以及Crumbs复合物^[1,7]。

其中, Par复合物是最先被发现的一种与上皮细胞迁移相关的极性蛋白复合物, 是由Par3、Par6及aPKC(atypical protein kinase C)组成的三聚体, 定位于上皮细胞顶端的紧密连接。Par3、Par6均含有PDZ结构域, 可通过此结构域彼此产生作用; 此外, Par6能够被Crumbs复合物募集, 其主要依靠Cdc42-GTP调节PALS1(protein associated with Lin seven 1)的氨基端与Par6的PDZ结构域直接作用, 共同影响上皮细胞顶端结构及紧密连接的形成^[8-9]。

Scribble复合物由Scribble、Dlg(discs large)及Lgl(lethal giant larvae)组成, 定位于上皮细胞基底侧, 是维持细胞基底膜的必要组分。Scribble属于富含亮氨酸重复序列及PDZ结构域蛋白(leucine rich repeat and PDZ containing protein, LAP)家族成员, 在人类中由SCRIB基因编码。而Dlg同样富含PDZ结构域, 属于膜相关鸟氨酸激酶(membrane-associated guanylate kinases, MAGUK)家族成员, 且可根据细胞所处的微环境, 表现出抑癌及致癌双重作用^[10]。Lgl不含PDZ结构域, 但含有与磷酸化的丝/酪氨酸相互作用的WD40结构域^[11]。

Crumbs复合物是由Crumbs、PALS1及PATJ(PALS1 associated tight junction)三种蛋白构成, 参与紧密连接的形成以及顶膜的分化。其中, Crumbs是跨膜蛋白, 可通过C末端的ERL1结合PALS1及PATJ的PDZ结构域。PALS1属MAGUK家族成员, 含有一个PDZ结构域、两个L27结构域、一个SH3结构域以及一个鸟氨酸激酶结构域; PATJ富含PDZ结构域, 同时也具有一个L27_N结构域^[12]。此外, Crumbs、Par复合物与Scribble复合物相互拮抗, 协调以维持正确的细胞极性(图1)。

2 极性蛋白调控肿瘤恶变进程

细胞间相互连接作用减弱, 细胞失去细胞间黏连并改变细胞极性, 往往是导致肿瘤细胞侵袭迁移的关键原因。研究表明, 上皮细胞极性主要依靠极性蛋白来调控的, 通过多蛋白复合物使细胞内蛋白

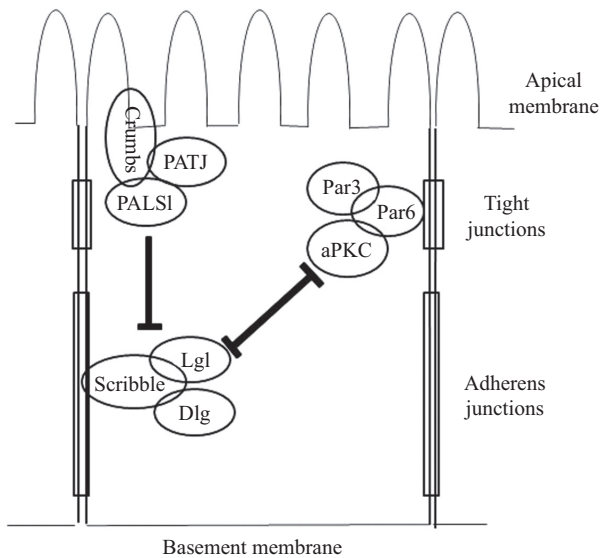


图1 极性蛋白复合物在上皮细胞中的定位及相互作用关系

Fig.1 The location and interaction of polarity protein complexes in polarized epithelial cells

沿着顶-底轴进行不对称分布,形成上皮细胞的顶-底极性。以果蝇为模型研究细胞极性与肿瘤发生的关系,结果表明,一旦细胞失去极性蛋白,将使得细胞增殖失控,促进癌症的发生^[13]。近年来的研究发现,细胞极性蛋白还可调节肿瘤细胞的另一些恶性进程,包括EMT及侵袭转移等。随后,极性蛋白被广泛认为是一种上皮肿瘤调控因子,它的丢失或定位错误均可促使乳腺癌^[14]、前列腺癌^[15]形成或转移。

2.1 Par复合物与上皮肿瘤恶变

研究表明, β -4整合素联合Erb2信号激活转录因子STAT3(signal transducer and activator of transcription 3)与c-Jun,在侵袭性乳腺癌中可促进上皮极性的破坏以及肿瘤细胞的过度增殖^[16],其可能通过Par复合物来破坏细胞顶底极性。在转移性乳腺癌中检测到Par3蛋白表达失调,且与肿瘤分级及ErbB2阳性高度相关;活体实验证实Par3下调可抑制E-cadherin,破坏细胞连接,通过Tiam1/Rac-GTP信号途径减弱细胞间黏连,最终诱导肿瘤细胞的侵袭及转移行为^[17]。利用RNAi技术干扰乳腺癌细胞Par3极性基因,结果显示:PAR3缺失通过激活aPKC相关的JAK/Stat3信号途径,诱导表达基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9),降解细胞外基质,促进肿瘤细胞的侵袭^[18]。此外,临床上约15%的食管鳞状上皮细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) PAR3基因缺失,可扰乱紧密连接标志蛋白ZO-1(zonula occludens-1)的正确定位,且发现Par3的低表

达与ESCC淋巴结转移及低分化高度相关^[19]。然而,最近利用Western印记分析,却惊奇地发现肝细胞癌中Par3高表达,且与肝外转移及低生存率正相关^[20]。此外,乳腺癌中Par6处于高表达状态,与致癌因子ErbB2或TGF- β 共同作用时,可破坏乳腺上皮细胞顶底极性^[21]。磷酸化的Par6还可与E3泛素连接酶相互作用,靶向下调RhoA,导致紧密连接缺失,即Par6作为致癌因子与TGF- β 受体协同作用时,可通过促进EMT引起肿瘤转移^[22]。

2.2 Scribble复合物与上皮肿瘤恶变

首先在果蝇中发现,极性基因SCRIB/LGL/DLG突变后,导致细胞上皮极性失去、分化障碍及增殖失控^[13,23],暗示Scribble可能直接控制肿瘤生长。研究表明,SCRIB基因突变及癌基因(Ras、Raf或Notch)的激活可协同促进果蝇幼虫上皮肿瘤侵袭和转移^[24]。细胞极性的丢失以及细胞连接的解离是上皮肿瘤细胞的共同特征,越来越多的研究证实这些缺陷与肿瘤病理直接相关。SCRIB基因突变可能是通过细胞连接出现缺陷,导致顶端蛋白分布以及黏附连接定位错误,而基底蛋白定位不会发生改变^[23]。

在哺乳动物细胞研究中,发现Scrib涉及上皮肿瘤细胞的极性、增殖、迁移^[25-26]。应用免疫荧光技术在上皮细胞系MDCK及子宫颈上皮中探测到hScrib定位于基底膜区域,在正常子宫颈上皮向侵袭性子宫颈癌转变过程中,发现hScrib的表达显著降低^[27]。Scrib缺失可能抑制E-cadherin及catenin的转录活性,破坏黏附连接,从而调控上皮肿瘤细胞的迁移^[28]。随后,敲除乳腺上皮细胞中的SCRIB,破坏其细胞极性,结果导致细胞三维结构发育不良,抑制细胞凋亡,并引起癌变的发生;Scribble缺失还可与c-myc产生协同功效,通过阻断细胞凋亡路径诱导上皮细胞癌变;此外,Scribble定位错误也会导致细胞发育异常而产生不良影响^[14]。在大多侵袭性乳腺癌中,几乎检测不到Scribble的表达^[29];结肠癌也存在Scribble的表达变化^[30]。因此,当Scribble表达量异常或定位错误时,会导致细胞形态及发育异常,细胞极性丧失,抑制细胞凋亡路径,最终促进恶性肿瘤形成及转移。

Lgl的两个同源蛋白也涉及肿瘤的发生。LGL1基因缺失小鼠的成神经细胞表现出过度增殖状态,且神经上皮细胞结构发生改变,类似于人类的神经外胚层肿瘤^[31]。此外,LGL1在转录和翻译过程中丢

失, 与黑色素瘤、乳腺癌及肺癌相关, 其在发生淋巴结或远处转移的情况下表现的尤为明显^[32]。ZEB1是促进EMT的一个主要调节因子, 而研究发现Lgl2又可负性调控ZEB1。研究显示, 结肠癌及乳腺癌细胞在发生侵袭前均经历了一个EMT过程, 结果同样显示ZEB1处于高表达状态, 而Lgl2则低表达^[33]。可见, Lgl缺失在某些肿瘤的转移过程中通常表现出明显的促进效果。

因此, *SCRIB/LGL/DLG*突变或表达下降可使细胞失去顶-底极性, 扰乱信号传导、减少细胞连接及细胞黏附能力, 最终促进肿瘤的形成及转移。

2.3 Crumbs复合体与上皮肿瘤恶变

紧密连接的形成依赖Crb3, 它可建立细胞极性、维持细胞接触抑制生长, 进而增强细胞黏附能力、降低细胞迁移潜能。通过Crb3干扰发现抑制了细胞连接的形成, 而Crb3的过量表达可抑制肿瘤细胞的迁移; 裸鼠体内实验证实, 通过表达Crb3可恢复肿瘤上皮细胞连接, 抑制肿瘤细胞侵袭及转移^[34]。EMT是细胞从极化的上皮型向高动力的间叶型过渡的一个过程, 近年来, EMT作为肿瘤发展的一个重要因素被广泛地研究。上皮细胞极性的建立依赖于细胞连接的形成, 而E-cadherin是形成细胞连接的重要因子, E-cadherin的丢失涉及晚期以及高侵袭性肿瘤^[35-36]。EMT导致细胞结构及功能显著的改变主要表现在: 上皮紧密连接崩解, 失去顶底极性, 因运动能力增强而易穿透基底膜或组织发生迁移。极性蛋白Crumbs及PATJ的表达可被调节EMT的转录因子ZEB1所抑制, 最终导致间叶转变, 促进肿瘤的转移^[37]。

2.4 极性蛋白参与肿瘤恶变的相关致癌信号

异常的极性蛋白表达及定位致使细胞极性发生改变, 细胞极性丢失导致肿瘤恶变, 其整个过程可能涉及多种信号转导途径, 目前, Par复合物的上下游信号研究的较多(图2)。

通过研究神经细胞分化, 发现Wnt信号可通过Dvl直接调节aPKC/Par6, 其中Wnt5a即可直接激活aPKC, 促进神经细胞轴突分化^[38]。随后发现, 人的Dlg有四个同源蛋白, 其中Dlgl1可与APC(adenomatous polyposis coli)、PTEN(phosphatase and tensin homolog)结合, 分别通过负调节Wnt信号通路及PI3K通路, 发挥抑制癌症发生发展的功能^[39]。

TGF- β 促进EMT的机制一方面通过丝苏氨酸激

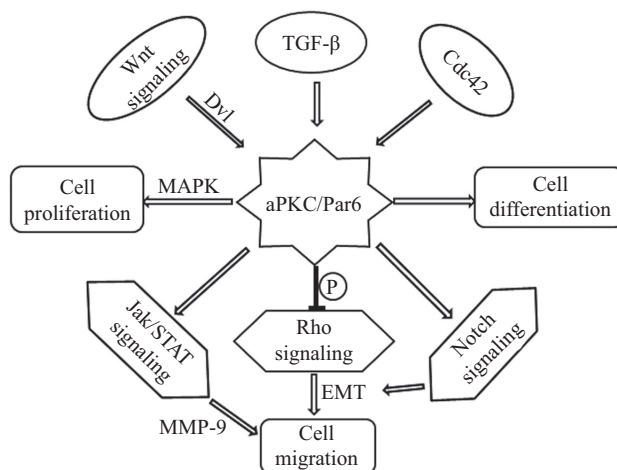


图2 Par复合物的上下游信号通路

Fig.2 The Par signaling pathway: inputs and outputs

酶受体磷酸化Smads来调节Vimentin、E-cadherin转录, 另一方面TGF- β 受体又可募集并磷酸化质膜上的Par6, 相互独立地促进肿瘤转移^[22]。研究表明, 在乳腺癌中, Par6过量表达可激活MAPK信号通路, 促进乳腺癌细胞增殖^[21], 而Par6促进肿瘤的转移主要受TGF- β 信号途径直接调控^[40]。此外, 对果蝇*SCRIB/LGL/DLG*进行突变后发现, 其可激活JNK信号通路, 从而诱导肿瘤细胞的迁移^[41]。极性蛋白基因缺失还可与致癌基因*Ras*协同作用, 主要通过下调MAPK信号, 协同促进肿瘤细胞的侵袭^[42]。

3 讨论与展望

目前, 由于三维体外培养系统的出现, 重现上皮器官的形态成为可能, 为研究正常发育及细胞极性丢失在肿瘤恶变中的机制提供了较好的平台。就目前对上皮细胞极性建立及维持机制的研究, 揭示了一个由Par复合物、Scribble复合物和Crumbs复合物构成的核心机制。但这些极性蛋白复合物之间又存在复杂的拮抗、协同作用, 同时每个复合物内部也存在一些复杂联系, 就目前的研究, 极性蛋白之间相互作用知之较少, 仍需要更深入地研究。此外, 近年的研究表明, 这一核心机制调控的细胞极性改变还与肿瘤发生及转移密切相关。细胞间黏连及细胞极性的丢失是晚期肿瘤极其常见的现象, 与周围组织浸润及转移的形成高度相关。

某些人类肿瘤相关病毒, 如高危型人乳头瘤病毒HPV16及18的E6蛋白含PDZ识别基序, 通过此基序可与富含PDZ结构域的PATJ及Scribble结合, 进而

将其靶向降解, 诱发宫颈癌^[43-44]。此外, Scrib复合物缺失也可与肿瘤微环境中的某些细胞因子(如IL-6、TNF α)共同作用, 通过调节Par6/aPKC, 诱导肿瘤细胞转移^[45]。目前, 在果蝇中发现细胞极性的丢失及细胞间黏连缺陷可引起肿瘤的发生, 并可通过促进EMT引起肿瘤转移。但是, 极性蛋白在人类肿瘤发生发展中的关系研究较少, 绝大多数是局限于乳腺癌领域的研究, 而且, 目前研究证实极性蛋白促进肿瘤迁移主要通过调节E-cadherin及MMP-9的表达实现的。最近, 有研究通过免疫共沉淀/质谱和GST Pull-down, 发现了Scrib与整联蛋白- $\alpha 5$ 相互作用, 通过调控整联蛋白- $\alpha 5$, 可促进细胞定向迁移及新生血管形成^[46]。在正常细胞中miR-296抑制极性蛋白Numbl的翻译, 在非小细胞肺癌中发现, 由于miR-296缺失, 使得Numbl过量表达及定位发生错误而导致生存率下降, 其机制可能是通过作用于干细胞编程转录因子Klf4, 进而调节肿瘤发生及转移^[47]。除此之外, 是否还存在其他的与转移相关的极性蛋白上下游靶基因仍有待进一步研究证实。

今后, 我们可试图对其他上皮来源的肿瘤进行研究, 探讨它们当中是否也存在上述这些或其他新的极性蛋白表达及定位异常现象。此外, 弄清极性蛋白在肿瘤发生发展中所涉及的信号途径, 以及发现其上下游调节分子亦至关重要, 有针对性地干扰特定的靶分子, 抑制细胞极性丢失现象, 有助于人类深入地理解肿瘤的发生机制。基于此研究, 期望通过促进上皮细胞极性恢复来预防中晚期肿瘤转移, 可能将成为癌症治疗中最有前景的方法之一, 同时也为人类寻找癌症药物治疗提供新思路。

参考文献 (References)

- Nelson WJ. Adaptation of core mechanisms to generate cell polarity. *Nature* 2003; 422(6933): 766-74.
- Fan S, Hurd TW, Liu CJ, Straight SW, Weimbs T, Hurd EA, *et al.* Polarity proteins control ciliogenesis via kinesin motor interactions. *Curr Biol* 2004; 14(16): 1451-61.
- Hofken T, Schiebel E. A role for cell polarity proteins in mitotic exit. *EMBO J* 2002; 21(18): 4851-62.
- Hartleben B, Widmeier E, Wanner N, Schmidts M, Kim ST, Schneider L, *et al.* Role of the polarity protein Scribble for podocyte differentiation and maintenance. *PLoS One* 2012; 7(5): e36705.
- Cai Y, Stafford LJ, Bryan BA, Mitchell D, Liu M. G-protein-activated phospholipase C-beta, new partners for cell polarity proteins Par3 and Par6. *Oncogene* 2005; 24(26): 4293-300.
- Bilder D, Schober M, Perrimon N. Integrated activity of PDZ protein complexes regulates epithelial polarity. *Nat Cell Biol* 2003; 5(1): 53-8.
- Margolis B, Borg JP. Apicobasal polarity complexes. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 22): 5157-9.
- Etienne-Manneville S, Hall A. Cell polarity: Par6, aPKC and cytoskeletal crosstalk. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15(1): 67-72.
- Hurd TW, Gao L, Roh MH, Macara IG, Margolis B. Direct interaction of two polarity complexes implicated in epithelial tight junction assembly. *Nat Cell Biol* 2003; 5(2): 137-42.
- Roberts S, Delury C, Marsh E. The PDZ protein discs-large (DLG): the 'Jekyll and Hyde' of the epithelial polarity proteins. *FEBS J* 2012; 279(19): 3549-58.
- Yaffe MB, Smerdon SJ. The use of *in vitro* peptide-library screens in the analysis of phosphoserine/threonine-binding domain structure and function. *Annu Rev Biophys Biomol Struct* 2004; 33: 225-44.
- Kamberov E, Makarova O, Roh M, Liu A, Karnak D, Straight S, *et al.* Molecular cloning and characterization of Pals, proteins associated with mLin-7. *J Biol Chem* 2000; 275(15): 11425-31.
- Bilder D. Epithelial polarity and proliferation control: Links from the *Drosophila* neoplastic tumor suppressors. *Genes Dev* 2004; 18(16): 1909-25.
- Zhan L, Rosenberg A, Bergami KC, Yu M, Xuan Z, Jaffe AB, *et al.* Deregulation of scribble promotes mammary tumorigenesis and reveals a role for cell polarity in carcinoma. *Cell* 2008; 135(5): 865-78.
- Pearson HB, Perez-Mancera PA, Dow LE, Ryan A, Tennstedt P, Bogani D, *et al.* SCRIB expression is deregulated in human prostate cancer, and its deficiency in mice promotes prostate neoplasia. *J Clin Invest* 2011; 121(11): 4257-67.
- Guo W, Pylayeva Y, Pepe A, Yoshioka T, Muller WJ, Inghirami G, *et al.* Beta 4 integrin amplifies ErbB2 signaling to promote mammary tumorigenesis. *Cell* 2006; 126(3): 489-502.
- Xue B, Krishnamurthy K, Allred DC, Muthuswamy SK. Loss of Par3 promotes breast cancer metastasis by compromising cell-cell cohesion. *Nat Cell Biol* 2013; 15(2): 189-200.
- McCaffrey LM, Montalbano J, Mihai C, Macara IG. Loss of the Par3 polarity protein promotes breast tumorigenesis and metastasis. *Cancer Cell* 2012; 22(5): 601-14.
- Zen K, Yasui K, Gen Y, Dohi O, Wakabayashi N, Mitsufuji S, *et al.* Defective expression of polarity protein PAR-3 gene (PARD3) in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2009; 28(32): 2910-8.
- Jan YJ, Ko BS, Liu TA, Wu YM, Liang SM, Chen SC, *et al.* Expression of partitioning defective 3 (par-3) for predicting extrahepatic metastasis and survival with hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci* 2013; 14(1): 1684-97.
- Nolan ME, Aranda V, Lee S, Lakshmi B, Basu S, Allred DC, *et al.* The polarity protein Par6 induces cell proliferation and is overexpressed in breast cancer. *Cancer Res* 2008; 68(20): 8201-9.
- Ozdamar B, Bose R, Barrios-Rodiles M, Wang HR, Zhang Y, Wrana JL. Regulation of the polarity protein Par6 by TGF-beta receptors controls epithelial cell plasticity. *Science* 2005; 307(5715): 1603-9.
- Bilder D, Perrimon N. Localization of apical epithelial determinants by the basolateral PDZ protein Scribble. *Nature* 2000; 403(6770): 676-80.
- Pagliarini RA, Xu T. A genetic screen in *Drosophila* for meta-

- static behavior. *Science* 2003; 302(5648): 1227-31.
- 25 Humbert P, Russell S, Richardson H. Dlg, Scribble and Lgl in cell polarity, cell proliferation and cancer. *Bioessays* 2003; 25(6): 542-53.
- 26 Dow LE, Kauffman JS, Caddy J, Zarbalis K, Peterson AS, Jane SM, *et al.* The tumour-suppressor Scribble dictates cell polarity during directed epithelial migration: Regulation of Rho GTPase recruitment to the leading edge. *Oncogene* 2007; 26(16): 2272-82.
- 27 Nakagawa S, Yano T, Nakagawa K, Takizawa S, Suzuki Y, Yasugi T, *et al.* Analysis of the expression and localisation of a LAP protein, human scribble, in the normal and neoplastic epithelium of uterine cervix. *Br J Cancer* 2004; 90(1): 194-9.
- 28 Qin Y, Capaldo C, Gumbiner BM, Macara IG. The mammalian Scribble polarity protein regulates epithelial cell adhesion and migration through E-cadherin. *J Cell Biol* 2005; 171(6): 1061-71.
- 29 Navarro C, Nola S, Audebert S, Santoni MJ, Arsanto JP, Gines-tier C, *et al.* Junctional recruitment of mammalian Scribble relies on E-cadherin engagement. *Oncogene* 2005; 24(27): 4330-9.
- 30 Gardiol D, Zacchi A, Petrera F, Stanta G, Banks L. Human discs large and scrib are localized at the same regions in colon mucosa and changes in their expression patterns are correlated with loss of tissue architecture during malignant progression. *Int J Cancer* 2006; 119(6): 1285-90.
- 31 Klezovitch O, Fernandez TE, Tapscott SJ, Vasioukhin V. Loss of cell polarity causes severe brain dysplasia in Lgl1 knock-out mice. *Genes Dev* 2004; 18(5): 559-71.
- 32 Kuphal S, Wallner S, Schimanski CC, Bataille F, Hofer P, Strand S, *et al.* Expression of Hugl-1 is strongly reduced in malignant melanoma. *Oncogene* 2006; 25(1): 103-10.
- 33 Spaderna S, Schmalhofer O, Wahlbuhl M, Dimmler A, Bauer K, Sultan A, *et al.* The transcriptional repressor ZEB1 promotes metastasis and loss of cell polarity in cancer. *Cancer Res* 2008; 68(2): 537-44.
- 34 Karp CM, Tan TT, Mathew R, Nelson D, Mukherjee C, Degenhardt K, *et al.* Role of the polarity determinant crumbs in suppressing mammalian epithelial tumor progression. *Cancer Res* 2008; 68(11): 4105-15.
- 35 Herzig M, Savarese F, Novatchkova M, Semb H, Christofori G. Tumor progression induced by the loss of E-cadherin independent of beta-catenin/Tcf-mediated Wnt signaling. *Oncogene* 2007; 26(16): 2290-8.
- 36 Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, Semb H, Christofori G. A causal role for E-cadherin in the transition from adenoma to carcinoma. *Nature* 1998; 392(6672): 190-3.
- 37 Aigner K, Dampier B, Descovich L, Mikula M, Sultan A, Schreiber M, *et al.* The transcription factor ZEB1 (deltaEF1) promotes tumour cell dedifferentiation by repressing master regulators of epithelial polarity. *Oncogene* 2007; 26(49): 6979-88.
- 38 Zhang X, Zhu J, Yang GY, Wang QJ, Qian L, Chen YM, *et al.* Dishevelled promotes axon differentiation by regulating atypical protein kinase C. *Nat Cell Biol* 2007; 9(7): 743-54.
- 39 Humbert PO, Grzeschik NA, Brumby AM, Galea R, Elsum I, Richardson HE. Control of tumourigenesis by the Scribble/Dlg/Lgl polarity module. *Oncogene* 2008; 27(55): 6888-907.
- 40 Vilorio-Petit AM, David L, Jia JY, Erdemir T, Bane AL, Pinnaduwa D, *et al.* A role for the TGFbeta-Par6 polarity pathway in breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(33): 14028-33.
- 41 Igaki T, Pagliarini RA, Xu T. Loss of cell polarity drives tumor growth and invasion through JNK activation in *Drosophila*. *Curr Biol* 2006; 16(11): 1139-46.
- 42 Dow LE, Elsum IA, King CL, Kinross KM, Richardson HE, Humbert PO. Loss of human Scribble cooperates with H-Ras to promote cell invasion through deregulation of MAPK signalling. *Oncogene* 2008; 27(46): 5988-6001.
- 43 Thomas M, Narayan N, Pim D, Tomaic V, Massimi P, Nagasaka K, *et al.* Human papillomaviruses, cervical cancer and cell polarity. *Oncogene* 2008; 27(55): 7018-30.
- 44 Storrs CH, Silverstein SJ. PATJ, a tight junction-associated PDZ protein, is a novel degradation target of high-risk human papillomavirus E6 and the alternatively spliced isoform 18 E6. *J Virol* 2007; 81(8): 4080-90.
- 45 Chatterjee S, Seifried L, Feigin ME, Gibbons DL, Scuoppo C, Lin W, *et al.* Dysregulation of cell polarity proteins synergize with oncogenes or the microenvironment to induce invasive behavior in epithelial cells. *PLoS One* 2012; 7(4): e34343.
- 46 Michaelis UR, Chavakis E, Kruse C, Jungblut B, Kaluza D, Wandzioch K, *et al.* The polarity protein Scrib is essential for directed endothelial cell migration. *Circ Res* 2013; 112(6): 924-34.
- 47 Vaira V, Favarsani A, Martin NM, Garlick DS, Ferrero S, Nosotti M, *et al.* Regulation of lung cancer metastasis by Klf4-Numb-like signaling. *Cancer Res* 2013; 73(8): 2695-705.