

综 述

PCP 信号通路关键因子 VANGL 在肿瘤细胞迁移和增殖中的作用研究进展

沈书凝, 徐步捷综述, 郝雷雨, 朱一超审校

【摘要】 VANGL 是一种四次跨膜蛋白, 能感受平面细胞极化 (PCP) 信号, 作为 PCP 信号通路的关键蛋白发挥信号传导的作用。VANGL 参与胚胎期神经管闭合、纤毛排列方向发育等多种胚胎发育、组织器官形成过程。而肿瘤的生长和进展通常涉及胚胎发育相关信号通路的异常再激活, 因此许多学者探索了 VANGL 对肿瘤的影响。文章主要就 VANGL 的分子结构和生理功能以及 VANGL 与肿瘤细胞迁移和增殖相关的研究进展进行综述。

【关键词】 VANGL; 平面细胞极化; 肿瘤; 迁移; 增殖

【中图分类号】 G301 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)02-0164-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.02.012

The role of VANGL, a key protein of the planar cell polarity signaling, in the migration and proliferation of cancer cells

SHEN Shu-ning¹, XU Bu-jie² reviewing, HAO Lei-yu², ZHU Yi-chao³ checking

(1. The First Clinical Medical School, 2. Department of Physiology, 3. State Key Laboratory of Reproductive Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China)

【Abstract】 VANGL is a four-pass transmembrane protein, which is one of the key components of the planar cell polarity (PCP) signaling pathway. VANGL is involved in several embryonic development and morphogenetic processes, including neural tube closure, cilia orientation, *et al.* The onset and metastasis of cancer are usually associated with abnormally reactivation of signaling pathways controlling embryonic development. Therefore, the role of VANGL in cancer is focused. This review summarizes the structure and function of VANGL in cancer.

【Key words】 VANGL; planar cell polarity; cancer; migration; proliferation

0 引 言

肿瘤细胞的增殖和迁移是肿瘤生长和转移的细胞学基础。肿瘤细胞通过平面细胞极化 (planar cell polarity, PCP) 通路, 形成不对称的趋向性。Vangl 蛋白是 PCP 通路的一个关键因子, 其非对称分布与肿瘤细胞的迁移方向密切相关。本文主要

介绍了 Vangl 的分子结构、在 PCP 通路中的功能, 以及总结了 Vangl 影响肿瘤生长和转移的最新研究方向。

1 VANGL 简介

1.1 VANGL 的发现 1998 年, Wolff 和 Rubin 在果蝇中发现 Strabismus (*STBM*), 这种基因能调节果蝇的复眼、鬃毛等部位亚单位的极性分布, 且能决定复眼中 R3、R4 光感受器的细胞结局 (旋转方向等)^[1]。同年, Taylor 等^[2]在果蝇翅膀中发现同一基因并命名为 Van Gogh (*VANG*)。序列分析发现该基因在进化中具有高度保守性, 在哺乳动物 (如人、小鼠、斑马鱼等) 中存在 *VANG* 同源基因 *VANG-like*

基金项目: 国家自然科学基金 (82073194); 江苏省自然科学基金 (BK20181367)

作者单位: 211166 南京, 南京医科大学第一临床医学院 (沈书凝), 生理学系 (徐步捷、郝雷雨), 生殖医学国家重点实验室 (朱一超)

通信作者: 朱一超, E-mail: zhuyichao@njmu.edu.cn

(VANGL), 其具有两种亚型——VANGL 1 和 VANGL 2^[3-4]。VANGL1 和 VANGL2 在分布上既有重合也有不同。VANGL1 主要分布在神经管腹侧(中线底板区)和脊索;而 VANGL2 在神经上皮中分布更广泛,但不分布于脊索。在部分组织(如耳蜗感觉上皮),VANGL1 和 VANGL2 均有分布,且二者在细胞膜可形成蛋白聚集体^[5]。

1.2 VANGL 的肽链结构 VANGL 为四次跨膜蛋白,以 VANGL1 为例,其肽链拓扑结构已研究清楚, VANGL2 与 VANGL1 序列相似度很高。VANGL1 可划分为胞内的 N 端 (pst. 1-114)、C 端 (pst. 242-524)、1 个短 loop 环 (pst. 173-186) 以及胞外 2 个短 loop 环 (pst. 135-152; 207-221)^[6]。N 端和 C 端各存在一些结构域与细胞膜靶向信号和蛋白质分选有关,参与网格蛋白(一种囊泡蛋白)介导的胞吞作用,包括:N 端 YSFG (pst. 7-10)、YSYY (pst. 10-13)、LL 双亮氨酸模体 (pst. 56-57);C 端 YKDF (pst. 284-287)、NPNL (pst. 291-294)^[6]。

VANGL 的 C 端序列高度保守,可与胞质内蛋白结合传递信号,如 PCP 相关因子 Prickle (PK)、Dishevelled (DVL)^[7]、垂直极化因子 Scribble 等^[8]。C 端尾部有一个 PDZ 结合结构域 (PDZ-binding motif, PBM),许多蛋白均有多个 PDZ 结构域,如 Scribble 等,但其与 VANGL 的相互作用是否必须通过 VANGL 的 PBM 尚有争议。相比于 N 端,C 端在 VANGL 的膜定位靶向运输中发挥更重要的作用。VANGL1 部分截短实验发现,N 端缺失突变的 VANGL1 在膜表面的分布正常,而 C 端缺失突变的 VANGL1 转运失败,滞留于内质网中^[9]。

1.3 VANGL 的膜稳定性影响其功能实现

1.3.1 VANGL 从内质网到膜表面分布的转运

VANGL 的功能实现与其在膜表面的定位分布密切相关。膜蛋白在胞膜的分布及稳定性由两方面因素影响:一是内质网-高尔基体-胞膜的囊泡运输过程,二是细胞内吞-蛋白酶体/溶酶体分解蛋白途径。VANGL2 在内质网合成后,由 COPII 囊泡运输至高尔基体,而由内质网转移入囊泡的过程需要 Sec24b^[10]。Sec24b 是 COPII 囊泡的一个亚单元,用于分选装载蛋白。VANGL2-Loop tail (LP) 双等位基因突变鼠,三种突变位点 (VANGL2 的 D255E、R259L、S464N) 不能被分选打包进 COPII 囊泡,滞留于内质网,不能表达于细胞膜上,因而 VANGL2-PCP

功能缺陷,造成严重的神经管形成缺陷,在胚胎期小鼠就死于颅脊柱裂。

VANGL2 从转运高尔基体到胞膜的囊泡运输需要 ARFRP1 (GTP 结合蛋白 ADP 糖基化因子相关蛋白 1) 和 AP-1 (网格蛋白相关适配蛋白复合体 1) 的参与^[11]。ARF 蛋白结合 GTP 后构象变化,暴露出 N 端脂质结合结构域,与装运高尔基体膜结合,同时 switch 结构域改变其朝向,招募胞质内装载调节蛋白。ARFRP1 与 AP-1 相互作用,使 AP-1 与 VANGL2 C 端 YYXXF (pst. 279-283) 分选信号结构域相结合,从而捕获 VANGL2 装载到转运囊泡中^[11]。此外,支架蛋白 PDZ 蛋白家族的 NHERF1 (Na^+/H^+ Exchanger Regulatory Factor 1) 通过 2 个 PDZ 结构域分别与 VANGL2 和 Frizzled4 的 PDZ 结合位点结合,连接 VANGL2 和 FZD4,从而促进 VANGL2 向胞膜的转运^[12]。

1.3.2 细胞外基质对 VANGL 的影响

VANGL2 可与整合素 α_v 相互作用,调控细胞与细胞外基质的黏附。反之,整合素 α_v 也可作用于抑制 VANGL2 的降解,维持其在胞膜的表达量;敲除整合素 α_v 或整合素 β_5 都可发现 VANGL2 蛋白表达量减少^[13]。细胞外基质可能通过整合素与细胞连接和影响细胞内 VANGL 的表达。

2 VANGL 在 PCP 信号通路中的角色

上皮细胞在发育形成过程中会朝两个方向轴产生不对称性极化:垂直方向顶-基底轴和平面近-远端轴。其中,沿平面轴(垂直于顶-基底轴)进行细胞形态和内含物的非对称发育称为 PCP^[14]。这种非对称性发育,为细胞整体的非对称功能分区形成结构基础。进一步研究发现除上皮细胞以外,间叶细胞、肿瘤细胞等其他细胞都广泛存在 PCP 通路。

PCP 信号通路建立的重要基础是其核心分子的非对称分布。VANGL 是 PCP 信号通路的一个核心分子,其他分子包括:Frizzled (FZ)、Flamingo (FMI/Starry night, STAN/CELSR)、Dishevelled (DSH/DVL)、Prickle (PK)、Diego (DGO/Diversin, Inversin)。其中,FMI、FZ、VANG 位于胞膜,DSH、DGO、PK 位于胞质内,胞膜蛋白接受信号后由胞质内蛋白传递和放大信号,细胞间信号传递则进一步放大信号到邻近组织。这些蛋白又分为两个亚组:

FMI-FZ-2DSH-1DGO(FZ 在胞膜接受信号后募集胞内 2 分子 DSH 和 1 分子 DGO);FMI-6VANG-1PK(VANG 在胞膜接受信号,且需 6 个 VANG 召集 1 个 PK)^[15]。这样的数量关系意味着 VANG 需要联合起效,其数量的减少与其他 PCP 蛋白相比更敏感,更容易影响信号的传递。

FZ 组位于细胞的远端/后部,VANG 组位于细胞的近端/前部,呈相互对立的分布。且其分布与胞外 WNT 浓度梯度相关,FZ 组位于 WNT 高浓度一端,VANG 组位于 WNT 低浓度的一端。两组蛋白相互拮抗,竞争胞外信号,但又相互影响调控,最终共同完成前、后两个方向上的 PCP。相邻细胞的 FMI 之间相互黏附形成跨细胞 FMI-FMI 桥,从而拉近相邻细胞的 FZ 和 VANG,跨细胞传递 PCP 信号。在细胞迁移过程中,PCP 关键蛋白在细胞伸出的伪足中呈非对称分布,如乳腺癌细胞的伪足中,FZ6 位于伪足尖端,而 VANGL2 位于伪足的侧缘^[16]。

除核心分子之外,PCP 还有一套信号传递系统,即 Fat-Dachsous(FT-DS)。FT 与 DS 类似于 FZ 与 VANG 的位置关系,即胞内非对称分布,相邻细胞的 FT 和 DS 可形成跨细胞连接。这组分子能独立于核心分子组传递 PCP 信息,也能通过调控微管重组迁移的方向,影响微管介导的 PCP 核心分子 FZ 组所在囊泡的定向转运^[17]。

指导建立 PCP 的信息来源有几种猜想:WNT、FT-DS、细胞周围组织的机械力环境等。其中 WNT 与 PCP 核心分子调控的关联性研究较多,但明确性的 PCP 起始驱动力来源还处于探索中。PCP 产生的细胞极性在内耳听毛朝向、气管/脑中纤毛的运动等方面有重要影响。但 PCP 不仅在建立上皮细胞极性方面有重要作用,还参与胚胎发生过程中的汇聚伸展运动,即细胞侧向插入使细胞群沿前后轴延长。PCP 核心分子的功能失调直接导致 PCP 建立障碍,继而影响胚胎发育,如原肠胚形成、神经管闭合。VANGL 是人类基因中唯一被发现与神经管缺陷相关的基因,VANGL1 突变可导致脊柱裂^[18],VANGL2 在神经管闭合中的作用比 VANGL1 更为关键,其突变可直接导致胎儿死亡^[19]。

3 VANGL 与肿瘤的联系

3.1 VANGL 与肿瘤细胞迁移的关系 动物实验

及临床数据分析发现 VANGL 与多种肿瘤的侵袭及转移相关,但 VANGL 通过何种机制影响肿瘤的生长和转移尚处于探索阶段。如 VANGL1(KITENIN)在胃肠道肿瘤(如结肠癌、胃粘膜瘤)^[20]、头颈部鳞状细胞癌^[21]、胆管癌^[22]中过表达,且促进了后三者的侵袭和转移。另外,胶质瘤患者的 VANGL1 水平高低也与其肿瘤进展呈正相关^[23]。研究发现 VANGL 可促进肿瘤的血管和淋巴管生成,促使结直肠癌的转移^[24],这可能是 VANGL 影响肿瘤迁移的其中一种机制。

VANGL 与乳腺癌的联系报道较多,相较于其他肿瘤性疾病关联性较大。VANGL2 在乳腺癌上皮细胞中表达丰富,但其分布不均一,在基底层细胞和间叶细胞中比导管上皮表达更丰富^[25]。VANGL2 与女性生殖系统、性腺瘤症有较大的关联,在乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌中表达均上调,且侵袭性乳腺癌中 VANGL2 表达上调最明显(24%表达上调,236/988)^[26]。VANGL1 与乳腺癌的关系则不如 VANGL2 突出,VANGL1 表达水平与总体乳腺癌患者的总生存时间相关性不明显,但高 VANGL1 表达与 ER(+)乳腺癌患者的总生存时间下降相关^[26]。雌激素与 VANGL 的关系和影响机制尚不明确。细胞实验进一步证明 VANGL1 与乳腺癌细胞的迁移相关,VANGL1 敲除后的 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞的迁移力下降。在划痕实验中 VANGL1 与 Scribble、NOS1AP 形成复合物,位于向划痕延伸的伪足前缘^[27],调节癌细胞迁移并控制细胞极性(迁移方向)。该复合物只在病理条件下形成,而正常的乳腺细胞中 NOS1AP 不在细胞膜细胞连接处表达。

VANGL 可与垂直极化因子 Scribble、aPKC^[28] 相互作用,可能通过影响细胞顶—基底极化,使肿瘤细胞失去垂直极性,从上皮细胞向间叶细胞转变,进而增加侵袭和迁移的可能性。这为 VANGL 影响肿瘤细胞迁移的分子机制提供了 PCP 信号通路以外的一个探索方向。

3.2 VANGL 与肿瘤增殖生长的关系 除迁移外,VANGL 在细胞增殖(肿瘤生长)方面也有一定作用,能通过下游细胞内信号通路调节肿瘤干细胞的生长和自我更新。如横纹肌肉瘤中,经典 WNT/ β -catenin 通路一般被抑制,若激活则可诱导肿瘤的分化;非经典 WNT/PCP 通路则恰恰相反,其核心成员 VANGL2 位于 TPC 细胞分裂末期的细胞两极,呈

高表达,能激活下游 RHOA,维持 TPC 的非分化增殖,敲降 VANGL2 能抑制 TPC 增殖而诱导分化^[29]。

此外,VANGL2 能通过 p62/SQSTM1 招募和激活 JNK,进而促进细胞增殖。在细胞极性较低的乳腺癌细胞 SKBR7 中,VANGL2 经蛋白酶体途径降解多位于胞内囊泡中,而正常情况下本该定位于细胞膜的 VANGL2 很少,VANGL2 与 p62/SQSTM1 共表达于晚期体内。作为对照,细胞极性分化较好的 IMCD3 细胞中 VANGL2 被招募到细胞膜上细胞连接处,不与 p62/SQSTM1 共表达。临床数据发现 VANGL2-p62/SQSTM1-JNK 通路上调的乳腺癌患者未转移生存期较短^[25]。

3.3 VANGL 可能具有潜在抑癌作用 尽管大部分实验都证明 VANGL 与肿瘤的进展相关,提示 VANGL 是一种促癌分子,一小部分研究却证明 VANGL 能是抑癌因子,VANGL 对肿瘤的作用可能有更复杂的调控机制。肿瘤可以重新激活一些胚胎发育相关通路,如 WNT 信号通路,来促进干细胞样增殖和促进侵袭。VANGL 所在的 WNT/PCP 通路是非经典 WNT 信号传导的一种,此外还有 WNT/Ca²⁺ 通路等。非经典 WNT 信号通路是相对于经典 WNT/ β -catenin 信号通路而言的,非经典 WNT 信号传递不需要依赖 β -catenin。经典 WNT 信号通路对细胞增殖、分化的作用已被研究得较为透彻,而非经典 WNT 通路尚在探索之中,目前认为下游可通过小 GTP 酶 RAC、RHO 作用于细胞骨架的重组和细胞迁移。两种 WNT 通路相互拮抗,但通过共用分子 DVL 相互影响。

VANGL 对肿瘤的抑制作用可能是通过负调经典 WNT/ β -catenin 通路来实现的。VANGL1 可通过 C 端 PDZ 结合结构域(PBM)与 DVL 相互作用,减少 DVL 在胞膜处的募集,从而可供经典 WNT 通路调用的 DVL 减少,实现对经典 WNT 通路的负调,且 VANGL 的这种负调作用独立于 VANGL 在 PCP 通路中的下游分子 Prickle(PK)^[7]。

WNT/PCP 通路对肿瘤的作用究竟是促进转移还是负调经典 WNT 通路为主抑制肿瘤生长,可能与肿瘤的类型相关,在不同的肿瘤中主导力量不同。结直肠癌中,经典 WNT 通路占主导,非经典 WNT 通路的 VANGL2 因启动子甲基化而被抑制表达,这种异常的 DNA 修饰错误与不稳定微卫星灶型结肠癌亚型、*BRAF* 突变相关。在甲基化程度较低

的 SW480 亚型中过表达 VANGL2 后,肿瘤细胞增殖、转移灶形成均显著下调,且经典 WNT 通路指标(β -catenin、CyclinD1、c-Myc)被抑制^[30]。因此 VANGL 在部分结直肠癌亚型中,可能通过负调经典 WNT 通路发挥抑癌作用,只不过这种抑癌作用在肿瘤中处于被抑制的地位。

NRDP1 是一种泛素连接酶,能介导 PCP 通路关键因子 DVL 的多聚泛素化,从而形成空间位阻,阻碍 DVL 与细胞膜内侧磷脂酸(PA)结合,DVL 下游促肿瘤迁移的通路就不得激活。多形性胶质母细胞瘤中,WNT5A 与 FZD7 受体结合,招募 DVL 至胞膜并活化 DVL,从而激活 JNK-AP1 转录、激活小 GTP 酶 RAC1、RHOA 作用于细胞骨架的重排和肿瘤细胞迁移。肿瘤中 PCP 关键因子 VANGL 上调,而 NRDP1 受抑制。然而研究发现,如果 NRDP1 存在,能干扰 FZD 对 DVL 的结合和激活,而这种抑癌作用正是通过加强 VANGL 与 DVL 的结合,从而促进 DVL 的泛素化失活^[31]。VANGL 与 NRDP1 作用位点位于 VANGL 的 C 端 coiled-coil 结构域。有趣的是,检测 DVL 与胞膜 PA 结合力的实验发现,无 NRDP1 时,VANGL2 能促进 DVL 与 PA 结合;NRDP1 和 VANGL2 共表达时,DVL 与 PA 结合量显著降低,甚至低于 NRDP1 单独存在时 DVL 与 PA 的结合量。这可能提示 NRDP1 能逆转 VANGL 对肿瘤的促癌作用,但还需要细胞迁移实验的进一步证明。

4 结语与展望

肿瘤的发生发展多与胚胎发育通路的异常再激活相关,此类通路包括经典 WNT 通路、上皮-间质转变通路、PCP 通路等。由于 VANGL 是 PCP 通路的关键因子,其表达/功能紊乱可能影响肿瘤的发生与结局。目前研究表明 VANGL 与乳腺癌的关系(迁移进展)最为密切。VANGL 的促癌作用还需更多分子机制研究证实,最近研究发现可从 VANGL 与肿瘤外基质的关系、平面极化通路与垂直极化通路的交互关系等方面进行深入探索。此外,最新研究发现 VANGL 在抑癌方面也存在潜在作用,尤其是非经典通路对经典通路的负调控可能通过 VANGL 来实现。VANGL 在促癌、抑癌的天平两端到底哪方面占优势,可能与肿瘤的具体种类和分型相关。

【参考文献】

- [1] Wolff T, Rubin GM. Strabismus, a novel gene that regulates tissue polarity and cell fate decisions in *Drosophila* [J]. *Devel Mar*, 125(6):1149-1159.
- [2] Taylor J, Abramova N, Charlton J, *et al.* Van Gogh; a new *Drosophila* tissue polarity gene [J]. *Genetics*, 1998, 150(1):199-210.
- [3] Jessen JR, Solnica-Krezel L. Identification and developmental expression pattern of van gogh-like 1, a second zebrafish strabismus homologue [J]. *Gene Expr Patterns*, 2004, 4(3):339-344.
- [4] Torban E, Kor C, Gros P. Van Gogh-like2 (Strabismus) and its role in planar cell polarity and convergent extension in vertebrates [J]. *Trends Genet*, 2004, 20(11):570-577.
- [5] Belotti E, Puvirajesinghe TM, Audebert S, *et al.* Molecular characterisation of endogenous VANGL2/VANGL1 heteromeric protein complexes [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e46213.
- [6] Iliescu A, Gravel M, Horth C, *et al.* Transmembrane topology of mammalian planar cell polarity protein VANGL1 [J]. *Biochemistry*, 2011, 50(12):2274-82.
- [7] Mentink RA, Rella L, Radaszkiewicz TW, *et al.* The planar cell polarity protein VANG-1/VANGL negatively regulates WNT/beta-catenin signaling through a DVL dependent mechanism [J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(12):e1007840.
- [8] Courbard JR, Djiane A, Wu J, *et al.* The apical/basal-polarity determinant Scribble cooperates with the PCP core factor Stbm/VANG and functions as one of its effectors [J]. *Dev Biol*, 2009, 333(1):67-77.
- [9] Iliescu A, Gros P. The intracellular carboxyl terminal domain of VANGL proteins contains plasma membrane targeting signals [J]. *Protein Sci*, 2014, 23(4):337-343.
- [10] Merte J, Jensen D, Wright K, *et al.* Sec24b selectively sorts VANGL2 to regulate planar cell polarity during neural tube closure [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(1):41-46.
- [11] Guo Y, Zanetti G, Schekman R. A novel GTP-binding protein-adaptor protein complex responsible for export of VANGL2 from the trans Golgi network [J]. *Elife*, 2013, 2:e00160.
- [12] Treat AC, Wheeler DS, Stolz DB, *et al.* The PDZ Protein Na⁺/H⁺ Exchanger Regulatory Factor-1 (NHERF1) Regulates Planar Cell Polarity and Motile Cilia Organization [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153144.
- [13] Jessen TN, Jessen JR. VANGL2 protein stability is regulated by integrin alpha_v and the extracellular matrix [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 374(1):128-139.
- [14] Devenport D. The cell biology of planar cell polarity [J]. *J Cell Biol*, 2014, 207(2):171-179.
- [15] Humphries AC, Mlodzik M. From instruction to output: WNT/PCP signaling in development and cancer [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2018, 51:110-116.
- [16] Luga V, Zhang L, Vitoria-Petit AM, *et al.* Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine WNT-PCP signaling in breast cancer cell migration [J]. *Cell*, 2012, 151(7):1542-1556.
- [17] Matis M, Russler-Germain DA, Hu Q, *et al.* Microtubules provide directional information for core PCP function [J]. *Elife*, 2014, 3:e02893.
- [18] Kibar Z, Torban E, McDearmid JR, *et al.* Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(14):1432-1437.
- [19] Lei YP, Zhang T, Li H, *et al.* VANGL2 mutations in human cranial neural-tube defects [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(23):2232-2235.
- [20] Lee JH, Park SR, Chay KO, *et al.* KAI1 COOH-terminal interacting tetraspanin (KITENIN), a member of the tetraspanin family, interacts with KAI1, a tumor metastasis suppressor, and enhances metastasis of cancer [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(12):4235-4243.
- [21] Lee JK, Bae JA, Sun EG, *et al.* KITENIN increases invasion and migration of mouse squamous cancer cells and promotes pulmonary metastasis in a mouse squamous tumor model [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(4):711-717.
- [22] Bui KC, Barat S, Chen X, *et al.* Silencing of Kangai 1 C-terminal interacting tetraspanin suppresses progression of cholangiocarcinoma [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 364(1):59-67.
- [23] Lee KH, Ahn EJ, Oh SJ, *et al.* KITENIN promotes glioma invasiveness and progression, associated with the induction of EMT and stemness markers [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5):3240-3253.
- [24] Oh HH, Park KJ, Kim N, *et al.* Impact of KITENIN on tumor angiogenesis and lymphangiogenesis in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1):253-260.
- [25] Puvirajesinghe TM, Bertucci F, Jain A, *et al.* Identification of p62/SQSTM1 as a component of non-canonical WNT VANGL2-JNK signalling in breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10318.
- [26] Hatakeyama J, Wald JH, Printsev I, *et al.* VANGL1 and VANGL2: planar cell polarity components with a developing role in cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(5):345-356.
- [27] Anastas JN, Biechele TL, Robitaille M, *et al.* A protein complex of SCRIB, NOS1AP and VANGL1 regulates cell polarity and migration, and is associated with breast cancer progression [J]. *Oncogene*, 2012, 31(32):3696-3708.
- [28] Cha SW, Tadjuidje E, Wylie C, *et al.* The roles of maternal VANGL2 and aPKC in *Xenopus* oocyte and embryo patterning [J]. *Development*, 2011, 138(18):3989-4000.
- [29] Hayes MN, McCarthy K, Jin A, *et al.* VANGL2/RHOA Signaling Pathway Regulates Stem Cell Self-Renewal Programs and Growth in Rhabdomyosarcoma [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(3):414-427.
- [30] Piazza G, Selgrad M, Garcia M, *et al.* Van-Gogh-like 2 antagonises the canonical WNT pathway and is methylated in colorectal cancers [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(8):1750-1756.
- [31] Wald JH, Hatakeyama J, Printsev I, *et al.* Suppression of planar cell polarity signaling and migration in glioblastoma by NRDP1-mediated DVL polyubiquitination [J]. *Oncogene*, 2017, 36(36):5158-5167.

(收稿日期:2020-08-23; 修回日期:2020-10-10)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕铮烽)