

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.02.036

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190726.1405.004.html>(2019-07-26)

连接斑株蛋白在肿瘤发生、发展中作用的研究进展*

肖莉¹综述,房娟²,刘英^{1△}审校(1. 川北医学院口腔医学系,四川南充 637000;2. 中山大学光华口腔医学院附属口腔医院/
广东省口腔医学重点实验室,广州 510000)

[摘要] 连接斑株蛋白(JUP)是犰狳蛋白质家族的成员,与 β -连环蛋白(β -catenin)同源。一方面,作为黏附连接和桥粒的主要成分,JUP主要在细胞与细胞间的连接中发挥重要作用。另一方面,作为 β -catenin的同源蛋白,JUP参与Wnt通路,在调节细胞生物学功能方面起着至关重要的作用。JUP在肿瘤发生、发展中到底发挥抑制作用还是促进作用,是近年来研究的热点。因此,深入研究JUP在肿瘤发生、发展、转移中的作用及靶向治疗具有重要意义。

[关键词] 桥粒斑蛋白质类; β 连环素;肿瘤;细胞运动;肿瘤浸润**[中图分类号]** R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)02-0319-05

Advances in the role of junction plakoglobin in tumorigenesis*

XIAO Li¹, FANG Juan², LIU Ying^{1△}(1. School of Stomatology, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China;
2. Guanghua Stomatological College of Sun Yat-sen University and the
Affiliated Stomatological Hospital of Sun Yat-sen University/Guangdong Provincial Key
Laboratory of Stomatology, Guangzhou, Guangdong 510000, China)

[Abstract] Junction plakoglobin (JUP), a homolog of beta-catenin (β -catenin), is a member of the armadillo family of proteins. On the one hand, as a major component of adhesion junctions and desmosomes, JUP plays an important role in cell-cell junctions. On the other hand, as a homologous protein of β -catenin, JUP involves in Wnt pathway and plays a crucial role in regulating biological functions of cells. In recent years, whether JUP plays an inhibitory or promoting role in tumorigenesis has become a hot topic. Therefore, it is of great significance to further study the role of JUP in development, metastasis and targeted therapy of cancer.

[Key words] desmoplakins; beta catenin; neoplasms; cell movement; neoplasm invasiveness

编码连接斑株蛋白(JUP)的基因定位于染色体17q21,与乳腺癌1号(BRCA1)基因接近。最初发现JUP是桥粒的成分,后证实这种蛋白存在于细胞与细胞间的桥粒和黏着连接处^[1]。JUP通过将跨膜蛋白E-钙黏蛋白连接到细胞骨架上^[2],从而介导细胞与细胞间的连接。因此当JUP缺失或表达降低时,细胞之间接触就会减少,进而促进肿瘤的侵袭、转移及癌细胞在体内扩散^[3]。 β -连环蛋白(β -catenin)是Wnt/ β -catenin通路的重要组成部分,已被证实了在多种肿瘤中发挥促肿瘤的作用,如肺癌、结肠癌、乳腺癌等^[4-6]。有相关研究表明, β -catenin与JUP有超过80%的同源性^[7],因此JUP同样能与E-钙黏蛋白、 α -

钙黏蛋白、抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)、轴蛋白(Axin)相互作用,参与到Wnt通路中^[8-9]。而新近也有研究表明,JUP可以通过隔离 β -catenin的致瘤作用来恢复突变p53的肿瘤抑制活性^[10]。因而JUP在肿瘤中的作用仍然存在巨大争议,本文总结近十年的文献,对JUP在肿瘤中的具体作用进行综述。

1 JUP在细胞与细胞间黏附中的作用

犰狳蛋白质家族的成员包括 β -catenin、JUP、B6P/血小板亲和蛋白和p120,它们都是细胞间连接

* 基金项目:广东省口腔医学重点实验室科研项目(KF2016120103);川北医学院博士启动基金项目(CBY13-QD-07)。 作者简介:肖莉(1993-),在读硕士研究生,主要从事口腔鳞癌研究。 △ 通信作者,E-mail:xiaoying2266@163.com。

的重要组成部分^[11]。细胞与细胞间的连接,包括黏附连接(adherens junctions, AJs)和桥粒,而在这两种结构中均可发现 JUP 的高表达。细胞之间的黏附是由钙黏蛋白家族成员介导的,包含经典的 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白及桥粒钙黏蛋白两个蛋白质家族^[12]。在细胞黏附处,E-钙黏蛋白 C 端结构域以互斥的方式,与 β -catenin 或 JUP 相互作用,形成钙黏蛋白-catenin 复合物,再通过肌动蛋白连接到细胞骨架上^[13]。

JUP 是在 AJs 和桥粒中唯一的连接成分,因此在调节细胞与细胞间黏附的过程中起着关键作用。KOKADO 等^[14]研究表明,JUP 在维持小鼠角膜上皮完整性起重要作用,JUP 缺陷的小鼠,细胞之间黏附受损,角膜上皮脆性增加,超微结构显示细胞间的桥粒大大减少,结构也出现改变。ROTEMBERG 等^[15]在临床上发现了一种遗传病——由 JUP 缺失导致的先天性大疱性表皮松解症,与上述表现相似。而遗传性心律失常性心肌病被认为是一种由于桥粒基因突变而引起的,在超过一半的患者中,检测到 JUP 基因的突变,这使桥粒的结构和功能发生改变,从而引起心肌细胞的一系列病理改变,基于这一发现,有人提出 JUP 的缺失可作为该疾病的诊断标志物^[16]。在动脉粥样硬化患者的切除斑块和冠状动脉血栓中发现了 JUP 及其亚型的高表达,同时从患者外周血中分离出的巨噬细胞表达了 JUP 亚型,提示 JUP 介导的这种连接作用可能有助于动脉粥样硬化患者斑块及血栓的形成,JUP 及其亚型可作为诊断、预后或监测动脉粥样硬化血管疾病的生物标志物^[17]。从上述可知,JUP 作为细胞间重要的黏附分子,在调节细胞间连接中起着重要作用,不仅参与生理过程,同样在一些病理过程中也发挥作用。而作为细胞之间重要的连接蛋白,JUP 也是抑制肿瘤侵袭及远处转移的基础。

2 JUP 在肿瘤发生、发展中的抑制作用

2.1 JUP 作为黏附分子抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭及转移

首次观察到 JUP 的转移抑制活性,是在人脐血管内皮细胞,JUP 表达缺失,导致迁移表型的增加,同时随着迁移的增加,也促进了血管的生成^[18]。上皮间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是肿瘤迁移和侵袭的基础,JUP 表达缺失导致肿瘤上皮细胞的运动性增加及细胞外基质的破坏,从而促进 EMT 和肿瘤的远处转移^[19]。HÜTZ 等^[20]研究发现,桥粒黏附分子(desmoglein 2, Dsg2)缺失后,细胞间黏附减少,同时通过丝裂活化蛋白激酶(MAPK)信号传导,降低 JUP 水平,促进肿瘤的迁移。同样在结直肠癌中,JUP 敲除后,相对于表达 JUP 的亲代细胞系的致瘤性和侵袭性增强^[21]。以上结果表明,JUP 可以

通过调节细胞与细胞的黏附来抑制迁移。

2.2 JUP 通过调节相关信号通路抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭及转移

JUP 作为 β -catenin 同源蛋白,参与 Wnt 信号通路的调节是肯定的,但并非有与 β -catenin 相似的信号功能。SOX30 是 SOX 转录因子家族成员之一,是肺癌有利的独立预后因素,可以通过转录和翻译后调节 β -catenin 从而减轻 Wnt 信号通路抑制肿瘤转移^[22],类似的,HAO 等^[23]研究也表明 SOX30 可以直接促进 JUP 基因表达的转录激活,通过 Wnt 信号和细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号抑制肿瘤细胞增殖和转移。此外,在胃癌中,研究表明当 JUP 缺失后,可以通过表皮生长因子受体(EGFR)/蛋白激酶 B(AKT)/糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)信号通路,从而调节 β -catenin 稳定性及活性,以促进肿瘤的侵袭和转移^[24]。在 Ras 信号通路中,致癌基因 K-ras(K-ras12V)在小鼠细胞中的过表达导致 JUP 水平降低且伴随组蛋白脱乙酰酶 4(HDAC4)水平降低,但细胞迁移和侵袭增加。若增加 JUP 表达,HDAC4 蛋白也增加,但细胞迁移和侵袭减少,表明 JUP 可抑制 K-ras 的致癌信号传导活性^[25]。新近研究表明,JUP 可以通过和泛素连接酶 FBW7 结合,导致 JUP 蛋白的泛素化,促进了下游基因 14-3-3 σ 的表达,该研究表明 JUP 可通过 FBW7-JUP-14-3-3 σ 信号传导抑制 G₂/M 转换,从而抑制肿瘤细胞增殖^[26]。

2.3 JUP 通过基因表达的调控作用抑制肿瘤的发生、发展

众所周知,p53 是抑癌基因,KUDO 等^[27]和 AKTARY 等^[28]研究表明 JUP 肿瘤抑制活性部分是由其与 p53 的相互作用介导的,即 JUP 通过调控 p53 靶基因的启动子,如 14-3-3 σ 和 SATB1 来调控 p53 基因转录活性及相关蛋白表达,进而发挥肿瘤抑制作用^[29]。非转移蛋白 23(nonmetastatic protein 23, Nm23)是一种转移抑制因子,其表达减少与肿瘤分级和转移增加有关,而 JUP 通过其 N 端与 Nm23 相互作用,增加 Nm23 基因的表达和稳定性,在调控 Nm23 的抑制转移活性方面发挥作用,进一步阐明了 JUP 通过基因调控来抑制肿瘤的潜在机制^[30]。JUP 不仅通过正向调控抑癌基因表达抑制肿瘤,同时也负向调控,抑制致癌基因的表达。已知的原癌基因 Myc 的激活在许多肿瘤发生中起着重要作用。而淋巴增强因子-1(lymphatic enhancement factor-1, LEF-1)是 Myc 基因的启动子,在小鼠角质形成细胞中,当 JUP 与 LEF-1 相互作用形成复合物时,该复合物则抑制了由 LEF-1 介导的 Myc 基因的转录,JUP 通过依赖 LEF-1 方式抑制了 Myc 基因的表达从而抑制肿瘤发生、发展^[31]。以上的大量研究表明 JUP 在肿瘤抑制中发挥作用,但也有一部分研究表明 JUP 可以促进肿瘤的发生和发展。

3 JUP 在肿瘤发生、发展中的促进作用

3.1 JUP 参与 Wnt/ β -catenin 信号通路的促进作用

由于 JUP 和 β -catenin 具有较高的同源性,且都可以和一些蛋白质相互作用,因此 JUP 在 Wnt/ β -catenin 信号通路中的作用是研究较为广泛和深入的。肿瘤抑制基因 APC 和 Axin,这是已知能够调节 β -catenin 水平的基因,APC 通过与 β -catenin 相互作用形成复合物,降低细胞核和细胞质中 β -catenin 水平,从而减弱 Wnt 信号。VISHAL 等^[11]研究表明,JUP 可以通过与 APC 和 Axin 结合,导致细胞质和细胞核 β -catenin 水平增加,进而增强 Wnt 通路的信号。在造血系统恶性肿瘤中,有研究表明 JUP 可以通过促进 β -catenin 定位到细胞核和 β -catenin-Lef 转录活性促进血液恶性肿瘤的发生和发展^[32]。因此,JUP 通过加强 β -catenin 的信号功能可在 Wnt 信号通路中发挥间接作用。

以上关于 JUP 促肿瘤的作用,都是基于 β -catenin 同时存在的情况下发生,因此关于 Wnt 信号通路的增强,可能是由于 β -catenin 作用,而不能单独归因于 JUP 本身的作用。因此,后来的研究者们还在试图用缺乏内源性 β -catenin 的细胞系来做 JUP 在信号通路中的研究。已有多项研究证实,当 β -catenin 缺失时,JUP 能作为补偿或替代,参与激活 Wnt/ β -catenin^[33-35]。如在肾癌中,细胞粘连分子前体(Nr-CAM)是一种由 β -catenin 和 JUP 调节的蛋白。其过表达与肿瘤的形成及进展相关,而当缺乏内源性 β -catenin 时,仍可导致 Nr-CAM 表达上调^[36],说明即使在 β -catenin 不存在的情况下,JUP 仍可发挥其促进肿瘤的作用。

3.2 JUP 促进循环肿瘤细胞(circulating tumor cells,CTCs)远处转移的作用

CTCs 从原发灶中分散出来并在血管内循环,其具有肿瘤细胞特性,被认为与多种肿瘤的预后相关,包括乳腺癌、肺癌和结直肠癌等^[37-39]。而细胞与细胞之间的黏附决定了 CTCs 以细胞簇或是单细胞形式存在,而这两者之间,JUP 表达的差异起着决定作用。在小鼠模型中,JUP 的降低消除了 CTCs 细胞簇的形成并抑制了其在肺部的转移。在乳腺癌患者中,大量 CTCs 细胞簇的形成和高表达 JUP 蛋白水平都预示了不良的临床预后^[40-41]。此外,在另一项关于前列腺癌 PC3 细胞的研究中,将前列腺癌小鼠的血液中分离出来的 PC3-CTCs 与 PC3 细胞在悬浮状态下的存活率、黏附性能及对失巢凋亡的抗性进行了比较,结果显示 PC3-CTC 中,E-钙黏蛋白、JUP 和 β 4-整合素减少,Bcl-2 表达增加,同时黏附力降低,对失巢凋亡的抵抗力增加^[42]。总的来说,在 CTCs 细胞簇中,E-钙黏蛋白、JUP 和连环蛋白的上调可以增加细胞与细胞

间的黏附并通过在 CTCs 细胞簇进入循环时稳定细胞簇并提供优势的生存环境,从而导致肿瘤的远处转移,降低肿瘤患者的生存期^[43]。

4 小 结

早期研究认为 JUP 的功能主要是维持细胞与细胞间的正常黏附,近来学者们关注其在肿瘤中的作用,而单一探究 JUP 在肿瘤中作用的研究较少,更多则是探究 JUP 通过调节癌基因、癌相关蛋白分子及信号通路发挥联合或相互作用。一方面,JUP 通过维持肿瘤细胞与细胞之间的黏附,抑制肿瘤的转移和进一步发展,发挥其抑制肿瘤的作用。另一方面,与其同源物 β -catenin 功能类似,JUP 可以通过多种机制,包括参与信号通路、基因表达的调控和调节 CTCs 等发挥促肿瘤作用。虽然 JUP 在肿瘤中的重要作用是肯定的,但到底是抑制作用还是促进作用及其具体机制仍不清楚,且 JUP 在不同肿瘤中作用不同,在血液系统恶性肿瘤中主要发挥促肿瘤作用,而在胃癌、结直肠癌等实体肿瘤中主要起抑制作用。因此,探究 JUP 在不同肿瘤中异质性的缘由,对此类肿瘤的靶向治疗也具有重要意义。此外,在同种肿瘤中,如乳腺癌、前列腺癌,也有不同研究分别表明其对肿瘤的促进和抑制作用。因此,进一步研究 JUP 对肿瘤的这种双重作用对肿瘤的防治具有重要的意义。

参考文献

- [1] ABERLE H,BIERKAMP C,TORCHARD D, et al. The human plakoglobin gene localizes on chromosome 17q21 and is subjected to loss of heterozygosity in breast and ovarian cancers [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(14): 6384-6388.
- [2] RADULOVIC P,KRUSLIN B. Immunohistochemical expression of nedd9, e-cadherin and gamma-catenin and their prognostic significance in pancreatic ductal adenocarcinoma (pdac) [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2018, 18(3): 246-251.
- [3] AKTARY Z,ALAEI M,PASDAR M. Beyond cell-cell adhesion: plakoglobin and the regulation of tumorigenesis and metastasis [J]. Oncotarget, 2017, 8(19): 32270-32291.
- [4] WANG J Y,WANG X,WANG X J, et al. Curcumin inhibits the growth via wnt/ β -catenin pathway in non-small-cell lung cancer cells [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(21): 7492-7499.
- [5] NUSSE R,CLEVERS H. Wnt/beta-catenin sig-

- naling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6):985-999.
- [6] ALMEIDA L L, SEBBAGH M, BERTUCCI F A, et al. The SCRIB paralog LANO/LRRC1 regulates breast cancer stem cell fate through wnt/beta-catenin signaling[J]. *Stem Cell Reports*, 2018, 11(5):1040-1050.
- [7] WICKLINE E D, DU Y, STOLZ D B, et al. Gamma-catenin at adherens junctions: mechanism and biologic implications in hepatocellular cancer after beta-catenin knockdown[J]. *Neoplasia*, 2013, 15(4):421.
- [8] ZHOU G X, YANG L L, GRAY A, et al. The role of desmosomes in carcinogenesis[J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10:4059-4063.
- [9] KIM Y M, GANG E J, KAHN M. CBP/catenin antagonists: targeting lscs' achilles heel[J]. *Exp Hematol*, 2017, 52:1-11.
- [10] ALAEE M, NOOL K, PASDAR M. Plakoglobin restores tumor suppressor activity of p53 (r175h) mutant by sequestering the oncogenic potential of beta-catenin[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(6):1876-1888.
- [11] VISHAL S, TILWANI S, DALAL S N. Plakoglobin localization to the cell border restores desmosome function in cells lacking 14-3-3 gamma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2):1998-2003.
- [12] ALAEE M, DANESH G, PASDAR M. Plakoglobin reduces the in vitro growth, migration and invasion of ovarian cancer cells expressing N-cadherin and mutant p53 [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0154323.
- [13] STAVRINO S, CLARK A, IRVING J, et al. Differential expression of e-cadherin and catenins in ovarian sex cord stromal tumours [J]. *Histopathology*, 2016, 69(2):298-306.
- [14] KOKADO M, MIYAJIMA M, OKADA Y, et al. Lack of plakoglobin impairs integrity and wound healing in corneal epithelium in mice [J]. *Lab Invest*, 2018, 98(11):1375-1383.
- [15] ROTEMBERG V, GARZON M, LAUREN C et al. A novel mutation in junctional plakoglobin causing lethal congenital epidermolysis bullosa[J]. *J Pediatr*, 2017, 191:266-269.
- [16] ASIMAKI A, PROTONOTARIOS A, JAMES C A, et al. Characterizing the molecular pathology of arrhythmogenic cardiomyopathy in patient buccal mucosa cells[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(2):e003688.
- [17] COOKSLEY-DECASPER S, REISER H, THOMMEN D S, et al. Antibody phage display assisted identification of junction plakoglobin as a potential biomarker for atherosclerosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47985.
- [18] NAGASHIMA H, OKADA M, HIDAI C, et al. The role of cadherin-catenin-cytoskeleton complex in angiogenesis: antisense oligonucleotide of plakoglobin promotes angiogenesis in vitro, and protein kinase c (pkc) enhances angiogenesis through the plakoglobin signaling pathway [J]. *Heart Vessels*, 1997, 12(12):110-112.
- [19] TUNG B, SCHADE B, CARDIFF R D, et al. Beta-catenin haploinsufficiency promotes mammary tumorigenesis in an erbb2-positive basal breast cancer model[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(5):e707-e716.
- [20] HÜTZ K, ZEILER J, SACHS L, et al. Loss of desmoglein 2 promotes tumorigenic behavior in pancreatic cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(8):1884-1895.
- [21] NAGEL J M, LAHM H, OFNER A, et al. Gamma-catenin acts as a tumor suppressor through context-dependent mechanisms in colorectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(9):1243-1251.
- [22] HAN F, LIU W B, SHI X Y, et al. SOX30 inhibits tumor metastasis through attenuating Wnt-signaling via transcriptional and posttranslational regulation of beta-catenin in lung cancer[J]. *Ebiomedicine*, 2018, 31:253-266.
- [23] HAO X L, HAN F, MA B J, et al. SOX30 is a key regulator of desmosomal gene suppressing tumor growth and metastasis in lung adenocarcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):111.
- [24] 陈燕林. JUP 对胃癌细胞迁移侵袭影响及其分子机制[D]. 重庆:重庆医科大学, 2018.
- [25] YIM J H, BAEK J H, LEE C W, et al. Identification of HDAC4 as a target of gamma-catenin that regulates the oncogenic K-ras-mediated malignant phenotype of rat2 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 436(3):436-442.
- [26] LI Y, HU K S, XIAO X, et al. FBW7 suppresses cell proliferation and G₂/M cell cycle transition via promoting gamma-catenin k63-linked ubiquitylation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(2):473-479.

- [27] KUDO I, ESUMI M, KUSUMI Y et al. Particular gene upregulation and p53 heterogeneous expression in Tp53-mutated maxillary carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4):4633-4640.
- [28] AKTARY Z, PASDAR M. Plakoglobin represses SATB1 expression and decreases in vitro proliferation, migration and invasion[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e78388.
- [29] ALAEE M, PADDA A, MEHRABANI V, et al. The physical interaction of p53 and plakoglobin is necessary for their synergistic inhibition of migration and invasion[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18):26898-26915.
- [30] AKTARY Z, CHAPMAN K, LAM L, et al. Plakoglobin interacts with and increases the protein levels of metastasis suppressor NM23-H2 and regulates the expression of NM23-H1[J]. *Oncogene*, 2010, 29(14):2118-2129.
- [31] WILLIAMSON L, RAESS N A, CALDELARI R, et al. Pemphigus vulgaris identifies plakoglobin as key suppressor of c-myc in the skin[J]. *Embo J*, 2006, 25(14):3298-3309.
- [32] MORGAN R G, PEARN L, LIDDIARD K, et al. Gamma-catenin is overexpressed in acute myeloid leukemia and promotes the stabilization and nuclear localization of beta-catenin[J]. *Leukemia*, 2013, 27(2):336-343.
- [33] HUETZ K, ZEILER J, SACHS L, et al. Loss of desmoglein 2 promotes tumorigenic behavior in pancreatic cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(8):1884-1895.
- [34] PIVEN O, WINATA C L. The canonical way to make a heart; beta-catenin and plakoglobin in heart development and remodeling[J]. *Exp Biol Med*, 2017, 242(18):1735-1745.
- [35] KOBAYASHI W, OZAWA M. The epithelial-mesenchymal transition induced by transcription factor LEF-1 is independent of beta-catenin[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2018, 15:13-18.
- [36] CONACCI-SORRELL M E, BEN-YEDIDIA T, SH TUTMAN M, et al. Nr-cam is a target gene of the beta-catenin/lef-1 in melanoma and colon cancer and its expression enhances motility and confers tumorigenesis[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(16):2058-2072.
- [37] CHERDYNTSEVA N V, LITVIAKOV N V, DENISOV E V, et al. Circulating tumor cells in breast cancer: functional heterogeneity, pathogenetic and clinical aspects[J]. *Exp Oncol*, 2017, 39(1):2-11.
- [38] HAMILTON G, RATH B. Mesenchymal-epithelial transition and circulating tumor cells in small cell lung cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 994:229-245.
- [39] ZHANG Y, ZARRABI K, HOU W, et al. Assessing clinical outcomes in colorectal cancer with assays for invasive circulating tumor cells[J]. *Biomedicine*, 2018, 6(2):e69.
- [40] ECONOMOPOULOU P, KOTSANTIS I, KYRODIMOS E, et al. Liquid biopsy: an emerging prognostic and predictive tool in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Focus on circulating tumor cells (ctcs)[J]. *Oral Oncol*, 2017, 74:83-89.
- [41] GOTO W, KASHIWAGI S, ASANO Y, et al. Correction to: Circulating tumor cell clusters-associated gene plakoglobin is a significant prognostic predictor in patients with breast cancer[J]. *Biomark Res*, 2018, 6:9.
- [42] HOWARD E W, LEUNG S C, YUEN H F, et al. Decreased adhesiveness, resistance to anoikis and suppression of GRP94 are integral to the survival of circulating tumor cells in prostate cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(5):497-508.
- [43] ACETO N, BARDIA A, MIYAMOTO D T, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis[J]. *Cell*, 2014, 158(5):1110-1122.