



Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas

ISSN: 1870-0195

rmcf@afmac.org.mx

Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.

México

Soria Jasso, Luis Enrique; Sánchez Peña, L. Carmen; Leyva-García, Norberto; Cisneros Vega, Bulmaro; Suárez Sánchez, María del Rocío
Distroglicano en el desarrollo de cáncer
Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, vol. 43, núm. 4, 2012, pp. 15-21
Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57928311003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Revisión Bibliográfica

Distroglicano en el desarrollo de cáncer

Dystroglycan in cancer development

Luis Enrique Soria Jasso,¹ L. Carmen Sánchez Peña,² Norberto Leyva-García,³
Bulmaro Cisneros Vega,⁴ María del Rocío Suárez Sánchez.³

¹Área Académica de Medicina, I.C.Sa., Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

²Departamento de Toxicología, CINVESTAV-IPN

³Laboratorio de Medicina Genómica, Servicio de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación

⁴Departamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-IPN

Resumen

Los mecanismos celulares y moleculares involucrados en el desarrollo de cáncer, como la transición de tumores benignos a invasivos, cáncer maligno y la diseminación metastásica han sido ampliamente estudiados. Se sabe que la comunicación entre las células tumorales, así como la expresión de moléculas de adhesión y proteínas de matriz extracelular son importantes en el desarrollo de esta patología. Los estudios sobre moléculas de adhesión en cáncer se han centrado en las integrinas, aunque recientemente ha surgido un gran interés en el papel que desempeñan otras moléculas. Por ejemplo, los patrones de expresión de distroglicano, una proteína descrita como miembro de un complejo transmembranal con funciones estructurales, se han reportado alterados en varios tipos de cáncer. Esta revisión presenta evidencia de la participación del distroglicano en el desarrollo de cáncer

Abstract

In the past, cellular and molecular processes involved in the transition of benign tumors to invasive tumors and the subsequent metastatic dissemination have been extensively studied. Interactions among malignant cells are crucial for the development of pathogenesis in which, adhesion proteins and components of extracellular matrix are key factors. Many studies have focused on the role of integrins because of their role in cell adhesion; however, recent research have started to explore the role of others molecules. Changes in the expression patterns of dystroglycan have been described in several types of malignant processes. Dystroglycan is a protein initially described as component of a membrane complex with structural functions. In this revision we describe the involvement of this protein in cancer development.

Palabras clave: cáncer, moléculas de adhesión, distroglicano.

Key words: cancer, adhesion molecules, dystroglycan.

Correspondencia:

M. en C. María del Rocío Suárez Sánchez
Laboratorio de Medicina Genómica
Servicio de Genética
Instituto Nacional de Rehabilitación
Calz. México Xochimilco No. 289 Col. Arenal de
Guadalupe, C.P.14389.
Tel. (55)5999-1000 ext. 14710.
E-mail: srossmary@gmail.com

Fecha de recepción: 17 de abril de 2012

Fecha de recepción de modificaciones: 18 de septiembre de 2012

Fecha de aceptación: 05 de noviembre de 2012

Introducción

Actualmente, una de las principales causas de muerte a nivel mundial es el cáncer. Datos revelados por la Organización Mundial de la Salud indican que en el año 2008, 7.6 millones de las muertes a nivel mundial (13%) fueron causadas por cáncer. En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó que de acuerdo al comportamiento observado de 1998 a 2008, la tasa de defunciones por cáncer en nuestro país fué en aumento, pasando de 57.7 a 66.6 por cada 100 mil habitantes. De acuerdo a datos publicados por el INEGI para el año 2008, los tipos de cáncer con mayor porcentaje de defunciones en hombres fueron el cáncer de próstata (8.1%) y de tráquea, bronquios y pulmón (7%), mientras que en mujeres fueron el cáncer de mama (7.6%) y los tumores malignos de ovarios (6.4%). Por su parte, el cáncer cervicouterino mostró la mayor tasa de mortalidad en mujeres de entre 30 a 59 años de edad (10.24 por cada 100 mil habitantes).

El cáncer es considerado un padecimiento altamente heterogéneo debido a que diferentes etiologías moleculares pueden provocar las mismas manifestaciones clínicas. Se sabe que además de las células cancerosas, diversos tipos celulares deben movilizarse y coordinarse con componentes no celulares, como los elementos de matriz extracelular (ECM), para permitir la sobrevivencia, crecimiento e invasión de las células cancerosas.¹ Así mismo, varios factores de riesgo, ambientales y genéticos, se encuentran asociados con el desarrollo de cáncer.^{2,3} En el caso del cáncer cervicouterino se requiere de la infección persistente del epitelio cervical con alguno de los tipos oncogénicos del virus de papiloma humano (VPH).⁴ Se ha reportado que solo del 17% al 36% de las mujeres infectadas con VPH desarrolla una anormalidad citológica en 5 años, mientras que del 4% al 7% de los casos parecen ser negativos a VPH.^{4,5}

Existen diversas pruebas encaminadas al diagnóstico de cáncer cervicouterino, tales como pruebas moleculares, colposcopia, histopatología y citología cervicovaginal, de las cuales la más conocida es la prueba de Papanicolaou (Pap).⁶ Esta es una prueba citológica usada para la detección temprana de lesiones cervicales precancerosas de cuello uterino o de las etapas iniciales de cáncer cervicouterino. El uso del Pap como prueba diagnóstica extendida trajo consigo una importante reducción en la mortalidad y la morbilidad en países industrializados. No obstante en países con ingresos medios y bajos, los programas de detección temprana han tenido un impacto limitado debido a la cobertura insuficiente y a la falta de control de calidad.⁷

Los avances en biología molecular han llevado a la identificación de diversos biomarcadores para carcinogénesis,

los cuales permiten la detección temprana y el establecimiento de un pronóstico de las lesiones cancerosas, haciendo posible un manejo personalizado de las terapias.^{8,9} Tal es el caso de los marcadores Ki-67 (implicado en la proliferación del tumor) y E-caderina (implicado en el proceso de invasión tumoral), los cuales han sido usados para demostrar la correlación entre marcadores tumorales y factores de pronóstico de la agresividad en cáncer cervicouterino.¹⁰

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de la patogénesis de cáncer muchos aspectos siguen sin ser comprendidos en su totalidad y la necesidad de contar con métodos eficientes de diagnóstico y prognosis resulta imperativa. Recientemente, la proteína de adhesión distroglicano ha sido reportada como un elemento clave en el desarrollo y prognosis de esta enfermedad, por lo que resulta importante analizar su papel en esta patología y su posible uso como biomarcador.

Moléculas de adhesión en cáncer

Las moléculas de adhesión son proteínas transmembranales que se caracterizan por contener un dominio extracelular que les permite interactuar con diversas proteínas, y un dominio citoplasmático a través del cual pueden modular procesos de señalización. Las moléculas de adhesión se encuentran en la superficie de todas las células y desempeñan un papel importante en las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular, contribuyendo de esta manera al intercambio de información entre el ambiente extracelular y el citoesqueleto. Adicionalmente, favorecen la organización del citoesqueleto y participan en la transducción de señales, regulando diversos procesos celulares, tales como crecimiento, proliferación, organización espacial y migración.^{11,12}

Se ha descrito que en condiciones patológicas como cicatrización, inflamación, neoplasia, invasión tumoral y metástasis, estos procesos celulares se encuentran desregulados. De hecho, previamente ha sido demostrado que cambios en la expresión de algunas moléculas de adhesión participan en el comportamiento aberrante de las células tumorales debido a que los procesos celulares dependientes de moléculas de adhesión resultan afectados.¹³⁻¹⁵ La mayoría de los estudios sobre la participación de las moléculas de adhesión en desarrollo de cáncer se han centrado principalmente en las proteínas de la familia de las integrinas, sin embargo, a la fecha existen nuevas evidencias que indican que otras proteínas implicadas en adhesión también pueden estar implicadas en el desarrollo de cáncer.^{14,16} Tal es el caso de distroglicano, cuya desregulación ha sido recientemente asociada al desarrollo y progresión de varios tipos de cáncer.

Distroglicano

El distroglicano es un componente transmembranal del complejo de proteínas asociadas a distrofina (DAP) el cual permite la unión entre el citoesqueleto y la matriz extracelular gracias a su unión con proteínas de matriz extracelular como laminina y agrina, y con el citoesqueleto de actina a través de su unión directa o mediada por distrofina.¹⁷ El distroglicano es una proteína con amplia distribución tisular encontrándose en todos los tipos musculares, sistema nervioso, riñón y pulmón, entre otros.^{18, 19} En tejido muscular, se ha demostrado que los componentes del complejo DAP estabilizan al sarcolema durante los ciclos de contracción-relajación transmitiendo la fuerza generada en los sarcómeros a la matriz extracelular.^{20, 21}

Diversos estudios han mostrado que mutaciones en los componentes del complejo DAP provocan susceptibilidad al daño en las fibras musculares generando fenotipos de distrofias musculares.²² En el caso de distroglicano, se ha observado que patrones de glicosilación aberrantes causan múltiples enfermedades conocidas como distroglicanopatías, las cuales son un grupo de distrofias musculares clínicamente heterogéneas a menudo asociadas con patologías en el sistema nervioso central y en algunos casos en ojo.²³

Estructura del Distroglicano

El distroglicano es codificado por el gen *DAG-1*, el cual se encuentra ubicado en el brazo corto del cromosoma humano 3 (3p21) y está formado por 2 exones separados por un largo intrón que genera un transcrito de 5.8 kb a partir del cual se traduce un propéptido de 895 aminoácidos. Los primeros 29 residuos de este propéptido son predominantemente hidrofóbicos y representan un péptido señal que le permite al distroglicano anclarse a la membrana.

Este propéptido es procesado postraduccionalmente por un corte en la serina 654 produciendo dos proteínas maduras: α -distroglicano y β -distroglicano. El α -distroglicano permanece como una proteína extracelular unida al extremo amino del β -distroglicano, el cual es una proteína transmembranal que interactúa con distrofina a través de su región intracelular (Figura 1). Adicionalmente, se sabe que el distroglicano interacciona con una amplia variedad de proteínas, tales como ezrina, plectina, utrofina, Src, vinexina, Tks5, entre otras, muchas de las cuales tienen un papel importante en transducción de señales y adhesión celular. La versatilidad y variedad de dichas interacciones señala al distroglicano como un elemento importante en procesos de señalización y como un regulador clave de diversos procesos celulares.^{17, 24}

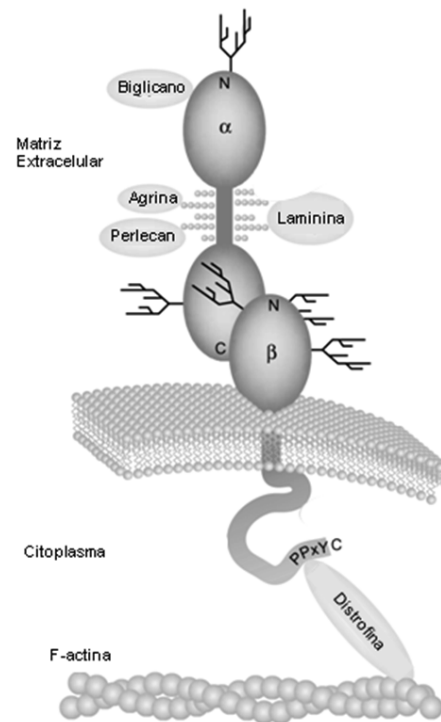


Figura 1. Proteínas asociadas a α/β -distroglicano. α -distroglicano se une a proteínas de matriz extracelular como agrina, perlecan y laminina a través del dominio glicosilado en la región tipo mucina, y a biglicano a través de las regiones no glicosiladas del amino terminal. A su vez, β -distroglicano se une al dominio WW de distrofina a través del dominio PPXY (Modificado de Winder, 2001).

El α -distroglicano tiene un peso molecular predicho de 72 kDa, pero se ha demostrado que este puede variar dependiendo de su grado de glicosilación (120-180 kDa). Dicha proteína contiene 3 sitios potenciales de N-glicosilación y se ha visto que la remoción de una N-glicosilación solo modifica el peso en 4 kDa, por lo tanto la variabilidad en el peso molecular del distroglicano probablemente es el resultado de la O-glicosilación. Esta modificación postraduccional se concentra en el dominio central de la proteína madura, llamado dominio tipo mucina, el cual además es rico en residuos de serina y treonina y conecta a los dominios globulares amino y carboxilo terminales. Diversos autores han demostrado que la O-glicosilación es desarrollo-, tejido- y especie-específica lo que podría explicar la amplia variabilidad observada en los pesos moleculares del α -distroglicano.^{24, 25} A la fecha se conocen siete distintas glicosiltransferasas que participan en la glicosilación del distroglicano: proteína O-manosiltransferasa 1 y 2 (POMT-1 y POMT-2), O-manosa beta-1, 2-N-acetilglucosaminil transferasa (POMGnT1), proteína similar a acetilglucosaminil transferasa (LARGE), LARGE 2, fukutina y

la proteína relacionada a fukutina (FKRP).^{23, 24, 26} El α -dístroglicano funciona como receptor para varias proteínas en la matriz extracelular, incluyendo laminina,²⁷ agrina (glicoproteína sináptica implicada en la formación de las uniones neuromusculares),²⁸ neurexinas (familia de proteínas de la superficie neuronal),²⁹ perlecan³⁰ y biglicano³¹ (proteoglicanos de la matriz extracelular). Se ha demostrado que las interacciones entre dístroglicano y laminina, agrina, neuroxinas y perlecan son dependientes de la glicosilación, y dado que el grado de glicosilación de dístroglicano varía entre tejidos, los complejos proteicos son en consecuencia diferenciales.³²⁻³⁴ De hecho, los pacientes con distrofias musculares asociadas a dístroglicano presentan aberraciones en los patrones de glicosilación, los cuales en general son causados por mutaciones en los genes que codifican para glicosiltransferasas.²³ Así mismo, recientemente fue descrita una mutación en dístroglicano que elimina un sitio de glicosilación necesario para su unión a laminina.³⁵

El β -dístroglicano tiene un peso molecular de 43 kDa y está formado por un dominio transmembranal, un sitio potencial de N-glicosilación y un dominio citoplasmático carboxilo terminal de 121 residuos enriquecido en prolina. Esta última región contiene la secuencia PPXY la cual permite la unión con diversas proteínas. Se sabe que la tirosina 892 en el humano (Y890 en ratón), contenida en la secuencia PPXY de β -dístroglicano, es un blanco de fosforilación para la cinasa Src y para otras cinasas de la misma familia. Adicionalmente, se ha demostrado que esta fosforilación es capaz de regular la interacción de dístroglicano con algunas proteínas, tales como utrofina y distrofina, y que dicha regulación tiene importantes implicaciones en la señalización mediada por la unión de dístroglicano a proteínas de la matriz extracelular.^{24, 36, 37}

Diversos estudios han demostrado que el dístroglicano es esencial para el desarrollo epitelial *in vivo* y para la morfogénesis *in vitro*, apoyando la importancia del papel de esta molécula en la regulación de las interacciones de las células epiteliales con la matriz extracelular y en el ensamble de la membrana basal (MB). El dístroglicano participa de manera importante en la organización del citoesqueleto, la polaridad celular y en el control del crecimiento en células epiteliales de mamífero, procesos que han sido asociados con el desarrollo de tumores y metástasis, por lo que las alteraciones en la expresión y/o en la función de esta molécula se han relacionado con el desarrollo de cáncer.³⁸⁻⁴⁰

Dístroglicano y Cáncer

El cáncer derivado de células epiteliales es uno de los tipos de cáncer más estudiado. Esto se debe a que más del 80% de los cánceres en humanos derivan de este tipo celular.

Las células epiteliales son separadas del estroma circundante a través de las MBs, las cuales son matrices celulares especializadas compuestas principalmente de laminina, colágeno, entactina/nidógeno y proteoglicanos como perlecan, y en algunos casos también incluyen fibronectinas o tenascinas.⁴¹ Se sabe que gran parte de la información que controla el desarrollo y la diferenciación de las células epiteliales es mediado por cambios en la MB y que la degradación selectiva y modificaciones en esta estructura constituyen por un lado un importante componente en la remodelación de tejidos, y por otro un proceso característico del desarrollo y progresión de varios tipos de cáncer.⁴² A la fecha se conocen varias proteínas involucradas en mantener y estabilizar la interacción entre las células epiteliales y la MB, una de las cuales es el α -dístroglicano, cuya expresión se ha visto alterada en diversos tipos de cáncer.^{43, 44}

En diversos estudios de cáncer de origen epitelial entre los que se incluye cáncer de próstata, de colon, de mama y cervicouterino, se encontró que la pérdida de inmunoreactividad de los anticuerpos contra α -dístroglicano correlaciona con el grado del tumor y una pobre prognosis.^{39, 45-49} Resultados similares han sido encontrados en carcinoma oral de células escamosas, cánceres de piel y cáncer pancreático en los cuales la disminución de dístroglicano también se ha asociado a la progresión tumoral.⁵⁰⁻⁵² Una disminución de α -dístroglicano también ha sido descrita en glioblastoma, en donde además se ha encontrado que dicha disminución está confinada al área del tumor y no se observa en los vasos sanguíneos del área circundante.^{53, 54} Diversos autores han reportado que el dístroglicano está implicado en el proceso por el cual las células cancerosas pueden modificar su adhesión a la matriz extracelular, lo que trae como consecuencia el crecimiento y dispersión de las células cancerosas.^{43, 52, 55, 56} Bao y colaboradores reportaron en el 2009 que en líneas celulares de cáncer de seno y de próstata la unión entre dístroglicano y laminina disminuye a causa de una deficiencia en la glicosilación de dístroglicano, lo que trae como consecuencia un aumento en la migración celular.⁵⁶ Otros estudios han reportado que el grado de alteración de dístroglicano correlaciona con el estadio de la tumorigénesis y la prognosis.^{49, 57-59} Tal es el caso del cáncer de estómago, en el que se reportó que los niveles de expresión de α -dístroglicano correlacionan con el nivel de sobrevivencia de los pacientes.⁵⁸

Adicionalmente, se han reportado casos de pacientes con cáncer que presentan niveles normales pero no funcionales de dístroglicano. En estos casos la pérdida de la función de esta proteína se ha asociado a una falla en el procesamiento postranscripcional⁶⁰ ó postraducciona^{61, 62} que puede causar defectos en la glicosilación y generar formas no funcionales del

distroglicano. Por otra parte, un estudio realizado en muestras de tumores esofágicos describió niveles bajos de distroglicano, sin cambio en los niveles del RNA mensajero, lo que indica que, en este caso, la alteración es debida a un mecanismo postraduccional.⁶³

Estudios recientes utilizando diferentes líneas celulares de cáncer epitelial metastásico mostraron que el silenciamiento de la glicosiltransferasa LARGE es responsable de la hipoglicosilación de α -distroglicano. Esto resultó en la incapacidad de distroglicano para unirse a laminina-1, su ligando natural en la matriz extracelular, y provocó defectos en la adhesión celular. Este fenómeno fue revertido al restaurar la expresión de LARGE, lo que modificó el fenotipo de las células cancerosas a uno menos invasivo. Esto indica que los defectos en la función de adhesión de distroglicano representan un factor importante en la progresión de cáncer,⁵⁵ por lo que la deficiencia en sus niveles se ha sugerido como un indicador de mal pronóstico en ciertos tipos de cáncer, como carcinoma celular renal (RCC), carcinoma celular oral escamoso, cáncer de estómago, de colon, de páncreas y de próstata^{8, 45, 58, 59, 64, 65} En un estudio realizado en epitelio cervical y vulvar se observó una reducción de la expresión de α -distroglicano en las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) de bajo grado, la cual disminuyó aún más en las lesiones de alto grado, alcanzando el nivel más bajo en los carcinomas invasivos del cérvix. A partir de estos resultados, los autores sugieren que la disminución en los niveles y por lo tanto en la función del distroglicano podría desempeñar un papel importante desde los primeros estadios del desarrollo de cáncer vulvar y cervical.³⁹

Conclusiones

Como se ha descrito en esta revisión, la pérdida de la función de distroglicano, desempeña un papel muy importante en el desarrollo y progresión de diversos tipos de cáncer, entre los que se encuentran cáncer cervicouterino, glioblastoma, cáncer de colon, próstata, estómago, esófago, páncreas y riñón. Además, se ha descrito una correlación entre la pérdida de la función de distroglicano con el desarrollo de la lesión. Los resultados recientes indican la participación de distroglicano en el desarrollo de cáncer, sin embargo estudios ulteriores son necesarios para proponer la detección de la expresión de esta proteína como un marcador de diagnóstico y de pronóstico en cáncer.

Referencias

1. Lu, P., V.M. Weaver, Z. Werb. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. *J Cell Biol.* 2012; 196(4): 395-406.
2. Magnusson, P.K., P. Lichtenstein, U.B. Gyllensten. Heritability of cervical tumours. *Int J Cancer.* 2000; 88(5): 698-701.
3. Kjellberg, L., G. Hallmans, A.M. Ahren, R. Johansson, F. Bergman, G. Wadell, T. Angstrom, J. Dillner. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer.* 2000; 82(7): 1332-8.
4. Jin, X.W., A. Sison, B. Yen-Lieberman. Cervical cancer screening: Less testing, smarter testing. *Cleve Clin J Med.* 2011; 78(11): 737-47.
5. Bosch, F.X., A. Lorincz, N. Munoz, C.J. Meijer, K.V. Shah. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55(4): 244-65.
6. Karla R. Dzul-Rosado, M.P.-S., María del R. González-Losa. Cáncer cervicouterino: métodos actuales para su detección. *Rev Biomed.* 2004; 15: 233-241.
7. Lazcano-Ponce, E., B. Allen-Leigh. Innovation in cervical cancer prevention and control in Mexico. *Arch Med Res.* 2009; 40(6): 486-92.
8. Detchokul, S., A.G. Frauman. Recent developments in prostate cancer biomarker research: therapeutic implications. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71(2): 157-74.
9. Sheng, J., W.Y. Zhang. Identification of biomarkers for cervical cancer in peripheral blood lymphocytes using oligonucleotide microarrays. *Chin Med J (Engl).* 2010; 123(8): 1000-5.
10. Ancuta, E., C. Ancuta, L.G. Cozma, C. Iordache, I. Anghelache-Lupascu, E. Anton, E. Carasevici, R. Chiriac. Tumor biomarkers in cervical cancer: focus on Ki-67 proliferation factor and E-cadherin expression. *Rom J Morphol Embryol.* 2009; 50(3): 413-8.
11. Freemont, A.J., J.A. Hoyland. Cell adhesion molecules. *Clin Mol Pathol.* 1996; 49(6): M321-30.
12. Smith, C.W. 3. Adhesion molecules and receptors. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121(2 Suppl): S375-9; quiz S414.
13. Rathinam, R., S.K. Alahari. Important role of integrins in the cancer biology. *Cancer Metastasis Rev.* 2010; 29(1): 223-37.
14. Yoon, K.J., M.K. Danks. Cell adhesion molecules as targets for therapy of neuroblastoma. *Cancer Biol Ther.* 2009; 8(4): 306-11.
15. Lyons, A.J., J. Jones. Cell adhesion molecules, the extracellular matrix and oral squamous carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 36(8): 671-9.
16. Drivalos, A., A.G. Papatsois, M. Chrisofos, E. Efstathiou, M.A. Dimopoulos. The role of the cell adhesion molecules (integrins/cadherins) in prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2011; 37(3): 302-6.
17. Moore, C.J., S.J. Winder. Dystroglycan versatility in cell adhesion: a tale of multiple motifs. *Cell Commun Signal.* 2010; 8: 3.

18. Durbeej, M.,K.P. Campbell. Biochemical characterization of the epithelial dystroglycan complex. *J Biol Chem.* 1999; 274(37): 26609-16.
19. Gorecki, D.C., J.M. Derry,E.A. Barnard. Dystroglycan: brain localisation and chromosome mapping in the mouse. *Hum Mol Genet.* 1994; 3(9): 1589-97.
20. Lovering, R.M.,P.G. De Deyne. Contractile function, sarcolemma integrity, and the loss of dystrophin after skeletal muscle eccentric contraction-induced injury. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2004; 286(2): C230-8.
21. Petrof, B.J., J.B. Shrager, H.H. Stedman, A.M. Kelly,H.L. Sweeney. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90(8): 3710-4.
22. Cohn, R.D.,K.P. Campbell. Molecular basis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve.* 2000; 23(10): 1456-71.
23. Godfrey, C., A.R. Foley, E. Clement,F. Muntoni. Dystroglycanopathies: coming into focus. *Curr Opin Genet Dev.* 2011; 21(3): 278-85.
24. Barresi, R.,K.P. Campbell. Dystroglycan: from biosynthesis to pathogenesis of human disease. *J Cell Sci.* 2006; 119(Pt 2): 199-207.
25. Martin, P.T. Dystroglycan glycosylation and its role in matrix binding in skeletal muscle. *Glycobiology.* 2003; 13(8): 55R-66R.
26. Endo, T. Dystroglycan glycosylation and its role in alpha-dystroglycanopathies. *Acta Myol.* 2007; 26(3): 165-70.
27. Ibraghimov-Beskrovnaia, O., J.M. Ervasti, C.J. Leveille, C.A. Slaughter, S.W. Sernett,K.P. Campbell. Primary structure of dystrophin-associated glycoproteins linking dystrophin to the extracellular matrix. *Nature.* 1992; 355(6362): 696-702.
28. Gee, S.H., F. Montanaro, M.H. Lindenbaum,S. Carbonetto. Dystroglycan-alpha, a dystrophin-associated glycoprotein, is a functional agrin receptor. *Cell.* 1994; 77(5): 675-86.
29. Sugita, S., F. Saito, J. Tang, J. Satz, K. Campbell,T.C. Sudhof. A stoichiometric complex of neuexins and dystroglycan in brain. *J Cell Biol.* 2001; 154(2): 435-45.
30. Talts, J.F., Z. Andac, W. Gohring, A. Brancaccio,R. Timpl. Binding of the G domains of laminin alpha1 and alpha2 chains and perlecan to heparin, sulfatides, alpha-dystroglycan and several extracellular matrix proteins. *EMBO J.* 1999; 18(4): 863-70.
31. Bowe, M.A., D.B. Mendis,J.R. Fallon. The small leucine-rich repeat proteoglycan biglycan binds to alpha-dystroglycan and is upregulated in dystrophic muscle. *J Cell Biol.* 2000; 148(4): 801-10.
32. Winder, S.J. The complexities of dystroglycan. *Trends Biochem Sci.* 2001; 26(2): 118-24.
33. Ervasti, J.M., A.L. Burwell,A.L. Geissler. Tissue-specific heterogeneity in alpha-dystroglycan sialoglycosylation. Skeletal muscle alpha-dystroglycan is a latent receptor for Vicia villosa agglutinin b4 masked by sialic acid modification. *J Biol Chem.* 1997; 272(35): 22315-21.
34. Chiba, A., K. Matsumura, H. Yamada, T. Inazu, T. Shimizu, S. Kusunoki, I. Kanazawa, A. Kobata,T. Endo. Structures of sialylated O-linked oligosaccharides of bovine peripheral nerve alpha-dystroglycan. The role of a novel O-mannosyl-type oligosaccharide in the binding of alpha-dystroglycan with laminin. *J Biol Chem.* 1997; 272(4): 2156-62.
35. Hara, Y., B. Balci-Hayta, T. Yoshida-Moriguchi, M. Kanagawa, D. Beltran-Valero de Bernabe, H. Gundesli, T. Willer, J.S. Satz, R.W. Crawford, S.J. Burden, S. Kunz, M.B. Oldstone, A. Accardi, B. Talim, F. Muntoni, H. Topaloglu, P. Dincer,K.P. Campbell. A dystroglycan mutation associated with limb-girdle muscular dystrophy. *N Engl J Med.* 2011; 364(10): 939-46.
36. Sotgia, F., H. Lee, M.T. Bedford, T. Petrucci, M. Sudol,M.P. Lisanti. Tyrosine phosphorylation of beta-dystroglycan at its WW domain binding motif, PPxY, recruits SH2 domain containing proteins. *Biochemistry.* 2001; 40(48): 14585-92.
37. Bozzi, M., S. Morlacchi, M.G. Bigotti, F. Sciandra,A. Brancaccio. Functional diversity of dystroglycan. *Matrix Biol.* 2009; 28(4): 179-87.
38. Muschler, J., D. Levy, R. Boudreau, M. Henry, K. Campbell,M.J. Bissell. A role for dystroglycan in epithelial polarization: loss of function in breast tumor cells. *Cancer Res.* 2002; 62(23): 7102-9.
39. Sgambato, A., E. Tarquini, F. Resci, B. De Paola, B. Faraglia, A. Camerini, A. Rettino, M. Migaldi, A. Cittadini,G.F. Zannoni. Aberrant expression of alpha-dystroglycan in cervical and vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(2): 397-404.
40. Sgambato, A.,A. Brancaccio. The dystroglycan complex: from biology to cancer. *J Cell Physiol.* 2005; 205(2): 163-9.
41. Yurchenco, P.D.,B.L. Patton. Developmental and pathogenic mechanisms of basement membrane assembly. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(12): 1277-94.
42. Radisky, D., J. Muschler,M.J. Bissell. Order and disorder: the role of extracellular matrix in epithelial cancer. *Cancer Invest.* 2002; 20(1): 139-53.
43. Bao, X.,M. Fukuda. A tumor suppressor function of laminin-binding alpha-dystroglycan. *Methods Enzymol.* 2010; 479: 387-96.
44. Henry, M.D.,K.P. Campbell. A role for dystroglycan in basement membrane assembly. *Cell.* 1998; 95(6): 859-70.

45. Coco, C., G.F. Zannoni, E. Caredda, S. Sioletic, A. Boninsegna, M. Migaldi, G. Rizzo, L.R. Bonetti, G. Genovese, E. Stigliano, A. Cittadini, A. Sgambato. Increased expression of CD133 and reduced dystroglycan expression are strong predictors of poor outcome in colon cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res.* 2012; 31(1): 71.
46. Sgambato, A., M.A. Di Salvatore, B. De Paola, A. Rettino, B. Faraglia, A. Boninsegna, C. Graziani, A. Camerini, G. Proietti, A. Cittadini. Analysis of dystroglycan regulation and functions in mouse mammary epithelial cells and implications for mammary tumorigenesis. *J Cell Physiol.* 2006; 207(2): 520-9.
47. Sgambato, A., M. Migaldi, M. Montanari, A. Camerini, A. Brancaccio, G. Rossi, R. Cangiano, C. Losasso, G. Capelli, G.P. Trentini, A. Cittadini. Dystroglycan expression is frequently reduced in human breast and colon cancers and is associated with tumor progression. *Am J Pathol.* 2003; 162(3): 849-60.
48. Henry, M.D., M.B. Cohen, K.P. Campbell. Reduced expression of dystroglycan in breast and prostate cancer. *Hum Pathol.* 2001; 32(8): 791-5.
49. Sgambato, A., A. Camerini, D. Amoroso, G. Genovese, F. De Luca, M. Cecchi, M. Migaldi, A. Rettino, C. Valsuani, G. Tartarelli, S. Donati, O. Siclari, G. Rossi, A. Cittadini. Expression of dystroglycan correlates with tumor grade and predicts survival in renal cell carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2007; 6(12): 1840-6.
50. Brennan, P.A., J. Jing, M. Ethunandan, D. Gorecki. Dystroglycan complex in cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30(6): 589-92.
51. Jiang, X., S. Rieder, N.A. Giese, H. Friess, C.W. Michalski, J. Kleeff. Reduced alpha-Dystroglycan Expression Correlates with Shortened Patient Survival in Pancreatic Cancer. *J Surg Res.* 2011; 171(1): 120-6.
52. Jing, J., C.F. Lien, S. Sharma, J. Rice, P.A. Brennan, D.C. Gorecki. Aberrant expression, processing and degradation of dystroglycan in squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer.* 2004; 40(14): 2143-51.
53. Noell, S., K. Wolburg-Buchholz, A.F. Mack, R. Ritz, M. Tatagiba, R. Beschorner, H. Wolburg, P. Fallier-Becker. Dynamics of expression patterns of AQP4, dystroglycan, agrin and matrix metalloproteinases in human glioblastoma. *Cell Tissue Res.* 2012; 347(2): 429-41.
54. Calogero, A., E. Pavoni, T. Gramaglia, G. D'Amati, G. Ragona, A. Brancaccio, T.C. Petrucci. Altered expression of alpha-dystroglycan subunit in human gliomas. *Cancer Biol Ther.* 2006; 5(4): 441-8.
55. de Bernabe, D.B., K. Inamori, T. Yoshida-Moriguchi, C.J. Weydert, H.A. Harper, T. Willer, M.D. Henry, K.P. Campbell. Loss of alpha-dystroglycan laminin binding in epithelium-derived cancers is caused by silencing of LARGE. *J Biol Chem.* 2009; 284(17): 11279-84.
56. Bao, X., M. Kobayashi, S. Hatakeyama, K. Angata, D. Gullberg, J. Nakayama, M.N. Fukuda, M. Fukuda. Tumor suppressor function of laminin-binding alpha-dystroglycan requires a distinct beta3-N-acetylglucosaminyltransferase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(29): 12109-14.
57. Ahsan, M.S., M. Yamazaki, S. Maruyama, T. Kobayashi, H. Ida-Yonemochi, M. Hasegawa, A. Henry Ademola, J. Cheng, T. Saku. Differential expression of perlecan receptors, alpha-dystroglycan and integrin beta1, before and after invasion of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2011; 40(7): 552-9.
58. Shen, J.G., C.Y. Xu, X. Li, M.J. Dong, Z.N. Jiang, J. Wang, L.B. Wang. Dystroglycan is associated with tumor progression and patient survival in gastric cancer. *Pathol Oncol Res.* 2012; 18(1): 79-84.
59. Moon, Y.W., S.Y. Rha, X. Zhang, H.C. Jeung, W.I. Yang, O. Kwon, J.H. Jeong, S.H. Cheon, N.C. Yoo, H.C. Chung. Increments of alpha-dystroglycan expression in liver metastasis correlate with poor survival in gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2009; 100(6): 459-65.
60. Losasso, C., F. Di Tommaso, A. Sgambato, R. Ardito, A. Cittadini, B. Giardina, T.C. Petrucci, A. Brancaccio. Anomalous dystroglycan in carcinoma cell lines. *FEBS Lett.* 2000; 484(3): 194-8.
61. Martin, L.T., M. Glass, E. Dosunmu, P.T. Martin. Altered expression of natively glycosylated alpha dystroglycan in pediatric solid tumors. *Hum Pathol.* 2007; 38(11): 1657-68.
62. Singh, J., Y. Itahana, S. Knight-Krajewski, M. Kanagawa, K.P. Campbell, M.J. Bissell, J. Muschler. Proteolytic enzymes and altered glycosylation modulate dystroglycan function in carcinoma cells. *Cancer Res.* 2004; 64(17): 6152-9.
63. Parberry-Clark, C., J.P. Bury, S.S. Cross, S.J. Winder. Loss of dystroglycan function in oesophageal cancer. *Histopathology.* 2011; 59(2): 180-7.
64. Sgambato, A., E. Caredda, P. Leocata, G. Rossi, A. Boninsegna, A. Vitale, T. Grandi, A. Cittadini, M. Migaldi. Expression of alpha-dystroglycan correlates with tumour grade and predicts survival in oral squamous cell carcinoma. *Pathology.* 2010; 42(3): 248-54.
65. Sgambato, A., A. Camerini, G. Genovese, F. De Luca, P. Viacava, M. Migaldi, A. Boninsegna, M. Cecchi, C.A. Sepich, G. Rossi, V. Arena, A. Cittadini, D. Amoroso. Loss of nuclear p27(kip1) and alpha-dystroglycan is a frequent event and is a strong predictor of poor outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Sci.* 2010; 101(9): 2080-6.