

盘状蛋白结构域受体 1 与肿瘤细胞信号通路关系的研究进展

马金鹏¹,熊彬²,徐世霞¹,王小娟¹,张德奎²,张文亮¹

(1. 兰州大学第二临床医学院,甘肃 兰州 730030;2. 兰州大学第二医院,甘肃 兰州 730030)

摘要:盘状蛋白结构域受体 1(discoidin domain receptor 1,DDR1)是酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor,RTK)家族重要成员之一,胶原作为其受体可使其活化,并调节机体多种重要的生理及病理过程,如个体的正常发育、器官纤维化及肿瘤的侵袭和迁移等。最近的多项研究表明 DDR1-胶原信号在多种肿瘤中起重要作用。胶原直接通过细胞表面受体与肿瘤细胞相互作用,磷酸化的 DDR1 对肿瘤细胞的存活及侵袭、迁移等生物学行为起着至关重要的作用。本综述将讨论 DDR1 在肿瘤细胞增殖、侵袭、细胞粘附中的作用并展望 DDR1 在肿瘤靶向治疗中的运用前景。

关键词:盘状蛋白结构域受体 1;肿瘤;信号转导通路;靶向治疗

中图分类号:R730 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)08-0608-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.08.A009

Discoidin Domain Receptor 1 and Tumor Cell Signaling Pathway

MA Jin-peng¹,XIONG Bin²,XU Shi-xia¹,WANG Xiao-juan¹,ZHANG De-kui²,ZHANG Wen-liang¹

(1. Lanzhou University Second Clinical Medical College,Lanzhou 730030,China;2. Lanzhou University Second Hospital,Lanzhou 730030,China)

Abstract:Discoidin domain receptor 1 (DDR1) is an important member of the tyrosine kinase receptor (RTK) family. Collagen,as its receptor,can activate and regulate a variety of important physiological and pathological processes,such as individual development,tumor invasion and migration. Recent studies have shown that DDR1-collagen signaling plays vital role in a variety of tumorigenesis. Collagen interacts directly with tumor cells through cell surface receptors,and phosphorylated DDR1 is closely related to survival,invasion,migration and other biological behaviors of tumor cells. This review summarizes the potential role of DDR1 in tumor cell proliferation,invasion,cell adhesion,and the application prospect of DDR1 in cancer targeting therapy.

Key words:discoidin domain receptor 1;tumor;cell signaling pathway;targeting therapy

1 DDR1 概述

作为受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase,RTK)家族重要成员,DDR1 的特征在于其具有与胶

原结合的细胞外盘状蛋白(DS)同源结构域^[1-2],其由包含胶原结合位点的细胞外盘状蛋白(DS)同源域、参与胶原诱导受体激活的 DS 样域、包含 N 和 O 糖基化位点和基质金属蛋白酶裂解位点的细胞外近膜区域、介导胶原非依赖性受体二聚化的跨膜结构域、细胞内近膜区域、含有 DDR 结合蛋白停靠位点的细胞内酪氨酸激酶结构域组成^[3-5],参与胶原诱导受体的激活。编码 DDR1 的基因定位于人 6 号染色体(6p21.3)和小鼠 17 号染色体,DDR1 基因组包含有 17 个外显子,其中胞外区有 8 个,跨膜区及近膜区 4

收稿日期:2019-03-26;修回日期:2019-06-03

基金项目:兰州大学第二医院萃英学子科研培育计划项目(CYXZ2018-38);甘肃省科技计划项目(18JR3RA321);甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY2017-01);兰州大学第二医院萃英科技创新计划项目(CY2017-QN10);兰州市人才创新创业项目(2018-RC-76);兰州市城关区科技计划项目(2018SHFZ0043)

通信作者:熊彬,E-mail:410692366@qq.com

个,胞内激酶催化区 5 个。根据胞内激酶催化区基因 mRNA 选择性剪接,DDR1 又分为 a、b、c、d、e 5 种亚型,DDR1 在上皮细胞特别在胰腺、脑、肺、肾和胎盘中高水平表达^[6]。作为胶原蛋白传感器的 DDR1 不仅参与细胞增殖、分化、粘附过程,还与肿瘤迁移和侵袭过程密切相关^[7-8]。DDR1 在包括非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌、食管癌、胶质细胞瘤、肝细胞癌、卵巢癌和甲状腺癌在内的多种肿瘤中过表达^[9-14],并且表达水平与淋巴结转移和预后不良显著相关^[10,15]。

2 DDR1 的活化

在受体酪氨酸激酶家族中,DDRs 能唯一被各种胶原蛋白磷酸化^[5]。Vogel 等^[16]发现各种类型的胶原蛋白充当 DDRs 配体,DDR1 由 I~VI 和 VIII 型胶原特别是纤维状胶原蛋白 I~III 激活。DDR1 不同于其他 RTK 的一个显著特征是其形成非共价连接的配体为非依赖性稳定二聚体^[17],尽管细胞外和细胞质区域之间的相互作用对于上述二聚化必不可少,但跨膜区域亮氨酸拉链基序突变可以破坏二聚化过程,说明跨膜区在 DDR1 配体非依赖性二聚化中具有极其重要的作用^[17]。DDR1 二聚体可能在受配体结合之前就存在于细胞表面并通过 N-糖基化来维持自身灭活状态^[18],研究表明,存在于 DDR1 盘状蛋白结构域内三个表面暴露环中由疏水层包围的带电残基组成的胶原结合区与处于天然三螺旋构象的特异性受体胶原蛋白结合后通过形成侧簇而被激活^[19],DDR1 二聚体磷酸化导致 DDR1 胞内近膜区及激酶结构域中多种下游信号分子组装到受体上并使其酪氨酸残基发生了自体磷酸化^[19-20]。此磷酸化募集了胞质内用于组装传递受体信号的蛋白复合物信号分子,如 Src Homology-2 (SH2)和 PTB 结构域。不过对 DDR1b 和 DDR1c 两个亚型而言,胞内近膜区和激酶结构域中含有的 15 个酪氨酸残基可在受体激活时发生磷酸化并且为 SH2/3 或包含衔接蛋白的 PTB 提供停靠位点。虽然典型的 RTK 在结合配体后几秒到几分钟内被激活,随后是由磷酸酶介导的去磷酸化或受体/配体内化、降解而引起活性快速下调^[20],但 DDR1 磷酸化过程异乎寻常地缓慢并不会被内吞降解或失活^[7,21],虽然对这种现象有过许多推测,但都不能很好地解释 DDR1 如何经历配体诱导而发生

受体自体磷酸化。

3 DDR1 的细胞信号通路及网络调节

Dejmek 等^[22]发现异源三聚体 G 蛋白信号介导活化的 Wnt-5a 通过刺激 Src 和非经典 Wnt/Ca²⁺途径反式激活 DDR1。T 细胞通过表面受体和蛋白激酶 C 依赖途径诱导人 T 细胞表达 DDR1,并通过 Ras/Raf/ERK 信号传导途径调节 DDR1 表达^[23]。DDR1 活化后与包括整合素 $\alpha 2 \beta 1$ 、Wnt-5a 信号系统和 Notch1、胰岛素样生长因子 1 等多种受体系统相互作用,导致包括 FAK、AKT 和 ERK1/2 在内的多种下游信号通路激活。此外,在基因毒性应激下 DDR1 通过激活 Ras /Raf /ERK 和 PI3K /AKT 通路上调抗凋亡蛋白 Bcl-xL 表达促进细胞存活^[24],最终影响肿瘤细胞表型及生物学行为,如肿瘤细胞存活、分化、迁移及侵袭行为的改变。

3.1 DDR1 与肿瘤细胞增殖

体内外研究表明 DDR1 参与多种肿瘤细胞增殖过程。DDR1 过表达可促进胃癌细胞^[15]、骨肉瘤细胞^[25]、胰腺癌细胞^[26]小鼠移植瘤生长,乳腺癌中胰岛素样生长因子 I 经 DDR1 激活后可促进细胞增殖^[27]。此外,DDR1 通过活化 MAPK 和 PI3K 激酶途径促进肺癌细胞增殖^[28]。DDR1 是抑癌基因 p53 的直接靶标,p53 诱导 DDR1 表达,并通过胶原非依赖性途径激活 DDR1 以响应 DNA 损伤,同时反馈性增加 p53 及下游靶基因表达水平促进肿瘤细胞在应激环境下存活^[24]。在乳腺癌和结肠癌细胞系中,已经证实在基因毒性应激条件下活化的 DDR1 通过调节细胞周期,NF- κ B 信号途径及激活其下游效应物环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 削弱 p53 介导的凋亡效应而增加肿瘤化疗耐药性^[29]。在结肠癌细胞中 DDR1 可促使 Notch 被 γ -分泌酶切割,使 Notch1 细胞内结构域转位至细胞核以调节 Hes1 和 Hey2 基因表达以促进细胞存活^[30],此外,有报道认为在前列腺癌中前列腺癌抗原-1 可促进 DDR1 表达并促进抗凋亡分子 Bcl-xL 和 MMP-9 参与疾病进展^[31]。不过与上述报道不同的是,有作者提出乳腺癌中激活的 DDR1 通过 BIK 诱导(pro apoptotic Bcl-2 interaction killer protein)促进了细胞凋亡,这可能是 DDR1 在细胞凋亡中具有肿瘤细胞类型差异性^[32]。

3.2 DDR1 与肿瘤侵袭性

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在肿瘤侵袭中发挥重要作用,其参与细胞存活、侵袭性增强、免疫治疗/化疗抵抗及免疫逃逸等过程。在包括 Twist、Snail 和 Slug 在内的信号转录调控因子诱导下,细胞呈现出运动性、侵袭性和干细胞样特性增加的间充质表型,并丧失细胞-细胞粘附和顶端-基底极性获得迁移和侵入行为^[33],肿瘤细胞经历 EMT 后表现出间充质特点:以波形蛋白和 N-钙黏蛋白为代表的间充质标志物表达增多,而以 E-钙黏蛋白和细胞角蛋白为代表的上皮标志物减少,同时肿瘤细胞通过骨架动力学转变促进细胞运动、侵袭和转移^[34]。越来越多的研究证实 DDR1 以配体和细胞类型依赖性方式促进和抑制 EMT,在肾透明细胞癌、胃癌、直肠癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤、胰腺癌等肿瘤中 DDR1 高表达并诱导细胞发生上皮-间质转化,进而促进肿瘤细胞侵袭和转移^[10,15,25,35]。在胰腺癌细胞系中,DDR1 磷酸化后在适配分子 Shc1 介导下与 $\alpha 2\beta 1$ 整合素协同介导上皮-间质转化和细胞散射形态变化,从而促进肿瘤细胞转移。蛋白酪氨酸激酶 2(Pyk 2)与 DDR1 发生特异性结合, $\alpha 2\beta 1$ 整合素通过 p130 Cas 作为两类受体的支架和汇合点,通过非重叠的粘着斑激酶(FAK)通路,使得 Rap1 GTPase 信号激活 JNK 通路,上调 N-钙黏素表达最终促进细胞散射性生长^[36]。此外,转录因子 E2F1 通过 E2F1/DDR1/STAT3 通路诱导 DDR1 活化,参与驱动骨细胞发生上皮-间质转化使得 STAT3 磷酸化以促进肿瘤细胞迁移和侵袭^[25]。有趣的是,三阴性乳腺癌细胞上皮-间质转化过程则下调 DDR1 表达,报道者认为这归因于 DDR1 启动子内存在与锌指 E 结合的同源框 1(ZEB1)结合位点^[37],其被 H-Ras 信号通路上调并抑制 DDR1 转录,从而导致细胞出现 EMT 核心特征^[38]。此外,由于 DDR1 启动子的 CpG 甲基化,DDR1 表达与上皮卵巢癌细胞系中 EMT 过程呈负相关^[39]。DDR1 抑制整合素 $\alpha 2\beta 1$ 介导的迁移和扩散并稳定 Madin Darby 犬肾细胞中上皮标志物 E-钙黏蛋白^[40]。因此 DDR1 在 EMT 中的作用不能一概而论,这不仅取决于癌细胞类型,还取决于细胞外基质发生背景。综上报道,DDR1 对不同肿瘤细胞侵袭行为具有不同的影响,我们将进一步综述该受体功能的多样性及复杂性。

3.2.1 DDR1 与肿瘤黏附性

DDR1 在正常和肿瘤细胞中均参与细胞粘附调节,并且这种调节不依赖其与胶原蛋白相互作用,因为无活性的激酶 K618A 和胶原结合所形成的突变体(R105A)对 DDR1 的这种功能并无影响^[41]。定位于细胞-细胞连接处的 DDR1 通过胞外结构域与 E-钙黏蛋白相互作用并调节细胞粘附,从而维持上皮正常分化和细胞极性^[19,40-41],E-钙黏蛋白与其形成复合物负性调节胶原诱导的 DDR1 活化,E-钙黏蛋白降低后将 DDR1 从侧膜重新分布到顶端和基底部位来恢复 DDR1 活性^[42]。Yeh 等^[43]发现 DDR1 通过负性调节细胞周期蛋白 42(Cdc42)来稳定细胞表面的 E-钙黏蛋白并促进细胞-细胞连接、聚集,进一步研究证实 DDR1 通过抑制整合素 $\beta 1$ -Src 介导的 E-钙黏蛋白内吞作用促进 E-钙黏蛋白稳定性,并且 DDR1 敲除增加了 Src 负向调控细胞-细胞粘附,在细胞接触处的 DDR1 通过招募 Par3 和 Par6,在羧基末端 PDZ 结合基序处形成 DDR1/Par3/Par6 复合物,进而控制 RhoE 定位,拮抗 Rho-ROCK 介导的肌球蛋白调控进而使肌球蛋白活性降低,从而削弱了肌动蛋白收缩性,反之增加了细胞间粘附作用^[41],由此推断 DDR1 通过充当支架蛋白来维系细胞-细胞相互作用而促进细胞侵袭性,而这种不依赖于胶原结合或受体激酶的途径在调控肿瘤集体迁移中发挥了重要作用。类似研究表明,在人口腔鳞状细胞癌中 DDR1 以相似机制促进肿瘤集体迁移,DDR1 下调导致细胞-细胞粘附丧失和集体细胞侵袭减少^[41]。因此,我们认为 DDR1 对癌细胞侵袭性表型的影响相当复杂,这不仅涉及胶原蛋白依赖性和非依赖活化机制,还取决于细胞遗传背景、细胞入侵模式(单一或集体)以及细胞外基质的物理性质和组成。

3.2.2 DDR1 与肿瘤微环境重建

肿瘤细胞侵袭性的形成也是一个由肿瘤微环境中蛋白酶介导基质降解和组织重塑的过程。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一类细胞外基质降解和重构的锌依赖性内肽酶,在肿瘤进展的多个步骤中发挥着多样化作用,包括血管生成、细胞生长和分化、凋亡、细胞迁移和侵袭。MMPs 特别是 MMP-2 和 MMP-9 在转移性肿瘤中高表达^[44],其可通过多种机制促进肿瘤细胞侵袭:如诱导细胞发生上皮-间充质转变;通过切割连接蛋白释放单个

细胞;降解细胞外基质允许细胞移动等促使肿瘤细胞侵袭和转移^[10,45]。研究表明激活的 DDR1 可上调 MMPs 表达^[46],DDR1 不仅在血管平滑肌、支气管上皮中介导 MMP-2、MMP-9 和 MMP-7 表达,并且在包括肝细胞癌、乳腺癌、胃癌、非小细胞肺癌、胶质瘤在内的多种恶性细胞中介导 MMP-2、MMP-9 表达^[47]。最近研究证实,在乳腺癌中Ⅳ型胶原不仅通过激活 DDR1-Src 细胞信号增加 MMP-2 和 MMP-9 分泌,还可以加速 pro-MMP-2 向其活性形式转化^[48],进而通过调节 EMT 促进肿瘤细胞迁移和侵袭^[49]。有报道已证实 DDR1 在肿瘤中参与所谓的线性入侵体式结构,以 DDR1/Tuba-Cdc42 依赖方式降解胶原基质,调节肌动蛋白细胞骨架促进肿瘤侵袭^[50],DDR1 与 TM4SF1 协同作用增加了线性入侵体的形成以及 MMP-2 和 MMP-9 表达^[51]。可见 DDR1 可通过多种方式参与肿瘤微环境重建和肿瘤侵袭过程。

3.2.3 DDR1 与肿瘤迁移

从文献可以看出 DDR1 通过 EMT 诱导迁移程序以及激活多种受体不断促进肿瘤细胞适应新环境。在多种癌细胞系中都可以看到 DDR1 对细胞迁移调节的报道,包括神经胶质瘤、肝癌、肺癌、胰腺癌、结直肠癌和乳腺癌^[52-56]。然而,这种调节却依赖于细胞类型和受体同分异构体型。在 DDR1 高表达的胶质瘤、肝细胞癌和非小细胞肺癌中显示了肿瘤细胞运动能力的改变。DDR1 在胰腺癌细胞中的促迁移作用似乎部分是通过下调 TGF- β 1 介导^[52]。Ⅳ型胶原刺激的 MDA-MB-231 乳腺癌细胞能够通过 DDR1 和 CD9 依赖性途径诱导细胞迁移^[55]。在 MDA-MB-468 乳腺癌细胞中通过调节迁移抑制酪氨酸-蛋白激酶(SYK)活性诱导 DDR1 依赖的促细胞迁移作用^[54]。在 MCF-7 细胞中,DDR1 促细胞迁移作用与肌球蛋白 II A 表达相关,通过 RhoA ROCK-MAPK-ERK 和 p38 途径 DDR1 还可诱导 Th17 细胞在三维胶原基质中迁移^[56-57],有趣的是,DDR1 也具有抑制细胞迁移作用,DDR1 与磷酸酶 SHP-2 结合可抑制 α 2 β 1 介导胶原诱导的转录激活因子 Stat1 和 Stat3 磷酸化,进而抑制细胞迁移,还通过抑制小 Rho 家族 GTP 酶 Cdc42 活性来抑制 α 2 β 1 依赖性细胞扩散^[50]。同时还有报道称在 I 型胶原 3D 培养系统中明确证实了 DDR1 降低了 Hs587T 乳腺癌细胞在体外的迁移行为^[38]。在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞

中进一步研究证实 DDR1 仅在与相互作用的多巴胺和 cAMP 调节的神经元磷蛋白-32(DARPP-32)共表达时才抑制迁移^[58]。因此,DDR1 可能以细胞类型依赖途径在不同肿瘤中发挥促迁移作用,具体的机制有待进一步深入研究。

4 DDR1 与肿瘤靶向治疗

DDR1 在肿瘤细胞侵袭和转移中扮演重要角色,这提示 DDR1 可能成为肿瘤细胞潜在的生物标志物和治疗靶点,目前已通过多种策略开发酪氨酸激酶靶向抑制剂,如结合 DDR1 DS 样结构域的单克隆抗体和抑制 DDR1 自体磷酸化的磷酸酶激活剂。位于 DDRs 细胞内近膜中的酪氨酸磷酸化和该区域中信号衔接蛋白已被证实受 PDGFR、TrkA、Shc 和 Src 调节,据报道这些激酶的小分子抑制剂具有间接干扰 DDRs 信号传导作用。作为 RTK 超家族的重要成员,靶向胞质激酶结构域的小分子抑制剂代表了 DDR1 生物学功能调节中最有希望的策略之一。由于激酶结构域结构相似性,许多公认的激酶抑制剂,如 Bcr-Abl 抑制剂尼罗替尼、达沙替尼和 B-Raf 抑制剂索拉非尼、VEGFR 抑制剂帕唑帕尼、c-Met/VEGFR-2 抑制剂 GSK1363089、p38 MAPK 抑制剂 BIRB796 可有效抑制 DDR1 的功能^[59]。最近研究表明由 FDA 获批治疗慢性粒细胞白血病的尼罗替尼可通过抑制 DDR1 及 RAS 非依赖性途径抑制其介导的 Tyr177 上 BCR 磷酸化^[60],进而抑制结直肠癌细胞转移行为和体外侵袭性。针对存在 DDR1 突变的肿瘤患者,尼罗替尼目前正在进行Ⅱ期临床试验,不过这些抑制剂在针对 DDRs 靶点的同时也会作用其他受体酪氨酸激酶。近年来,选择性 DDRs 激酶抑制剂,如 Gao 等人发现的吡唑并吡啶炔衍生物 3-(2-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)乙炔基)苯甲酰胺 7RH 选择性地拮抗 DDR1 功能^[61],从而抑制胰腺导管癌^[26]、肺腺癌^[62]、鼻咽癌^[63]和胃癌^[64]异种移植小鼠模型中肿瘤细胞增殖,DDR1 还可被 DDR1-IN-1 或 DDR1-IN-2 特异性抑制^[65-66],这些结果让人们看到了 DDR1 作为肿瘤靶向治疗的前景与希望。更令我们惊讶的是,多靶点抑制剂 DDR1-IN-2 以单位微摩尔浓度和较低的浓度就可抑制多种细胞系的增殖。尽管 DDR1 的作用机制仍未被充分了解,但新的强效和

选择性抑制剂 DDR1-IN-1/2 将作为有用的药理学工具,为深度剖析其功能奠定一定的基础。

5 结 语

本文初步综述了 DDR1 在部分肿瘤及肿瘤细胞发生发展阶段的关键作用及信号网络调节途径。DDR1 是位于不同亚细胞区室中的复杂受体,其作用的发挥还有赖于细胞类型及细胞环境差异。纵观小分子 DDR1 靶向抑制剂在肿瘤治疗中的发展历程和已取得的可喜成就,我们相信随着 DDR1 在肿瘤细胞行为学中作用的深入研究,DDR1 必将成为肿瘤治疗的新靶点,针对不同作用途径深度开发新型 DDR1 靶向治疗药物必将带给肿瘤患者新的希望。

参考文献:

- [1] Kadler KE, Baldock C, Bella J, et al. Collagens at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 12): 1955–1958.
- [2] Shrivastava A, Radziejewski C, Campbell E, et al. An orphan receptor tyrosine kinase family whose members serve as nonintegrin collagen receptors[J]. *Mol Cell*, 1997, 1(1): 25–34.
- [3] Carafoli F, Mayer MC, Shiraishi K, et al. Structure of the discoidin domain receptor 1 extracellular region bound to an inhibitory Fab fragment reveals features important for signaling[J]. *Structure*, 2012, 20(4): 688–697.
- [4] Carafoli F, Hohenester E. Collagen recognition and transmembrane signalling by discoidin domain receptors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1834(10): 2187–2194.
- [5] Fu HL, Valiathan RR, Arkwright R, et al. Discoidin domain receptors: unique receptor tyrosine kinases in collagen-mediated signaling[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(11): 7430–7437.
- [6] Yeh YC, Wu CC, Wang YK, et al. DDR1 triggers epithelial cell differentiation by promoting cell adhesion through stabilization of E-cadherin [J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(7): 940–953.
- [7] Borza CM, Pozzi A. Discoidin domain receptors in disease [J]. *Matrix Biol*, 2014, 34: 185–192.
- [8] Henriët E, Sala M, Abou HA, et al. Multitasking discoidin domain receptors are involved in several and specific hallmarks of cancer[J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(4): 363–377.
- [9] Wu A, Chen Y, Liu Y, et al. miR-199b-5p inhibits triple negative breast cancer cell proliferation, migration and invasion by targeting DDR1 [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4):

4889–4896.

- [10] Miao L, Zhu S, Wang Y, et al. Discoidin domain receptor 1 is associated with poor prognosis of non-small cell lung cancer and promotes cell invasion via epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(3): 626.
- [11] Sirvent A, Lafitte M, Roche S. DDR1 inhibition as a new therapeutic strategy for colorectal cancer[J]. *Mol Cell Oncol*, 2018, 5(4): e1465882.
- [12] Lee JH, Poudel B, Ki HH, et al. Complement C1q stimulates the progression of hepatocellular tumor through the activation of discoidin domain receptor 1 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4908.
- [13] Deng Y, Zhao F, Hui L, et al. Suppressing miR-199a-3p by promoter methylation contributes to tumor aggressiveness and cisplatin resistance of ovarian cancer through promoting DDR1 expression[J]. *J Ovarian Res*, 2017, 10(1): 50.
- [14] Vella V, Nicolosi ML, Cantafio P, et al. DDR1 regulates thyroid cancer cell differentiation via IGF-2/IR-A autocrine signaling loop [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019, 26(1): 197–214.
- [15] Xie R, Wang X, Qi G, et al. DDR1 enhances invasion and metastasis of gastric cancer via epithelial-mesenchymal transition[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 12049–12059.
- [16] Vogel WF, Abdulhussein R, Ford CE. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function[J]. *Cell Signal*, 2006, 18(8): 1108–1116.
- [17] Juskaite V, Corcoran DS, Leitinger B. Collagen induces activation of DDR1 through lateral dimer association and phosphorylation between dimers[J]. *Elife*, 2017, 6.
- [18] Fu HL, Valiathan RR, Payne L, et al. Glycosylation at Asn211 regulates the activation state of the discoidin domain receptor 1 (DDR1)[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(13): 9275–9287.
- [19] Yeh YC, Lin HH, Tang MJ. A tale of two collagen receptors, integrin $\beta 1$ and discoidin domain receptor 1, in epithelial cell differentiation [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 303(12): C1207–C1217.
- [20] Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases[J]. *Cell*, 2010, 141(7): 1117–1134.
- [21] Leitinger B. Discoidin domain receptor functions in physiological and pathological conditions[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2014, 310: 39–87.
- [22] Dejmek J, Dib K, Jönsson M, et al. Wnt-5a and G-protein signaling are required for collagen-induced DDR1 receptor activation and normal mammary cell adhesion [J]. *Int J Cancer*, 2003, 103(3): 344–351.

- [23] Chetoui N, El AMA, Boisvert M, et al. Discoidin domain receptor 1 expression in activated T cells is regulated by the ERK MAP kinase signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(12):3666–3674.
- [24] Ongusaha PP, Kim JI, Fang L, et al. p53 induction and activation of DDR1 kinase counteract p53-mediated apoptosis and influence p53 regulation through a positive feedback loop[J]. *EMBO J*, 2003, 22(6):1289–1301.
- [25] Wang Z, Sun X, Bao Y, et al. E2F1 silencing inhibits migration and invasion of osteosarcoma cells via regulating DDR1 expression[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(6):1639–1650.
- [26] Aguilera KY, Huang H, Du W, et al. Inhibition of discoidin domain receptor 1 reduces collagen-mediated tumorigenicity in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(11):2473–2485.
- [27] Malaguarnera R, Nicolosi ML, Sacco A, et al. Novel cross talk between IGF-IR and DDR1 regulates IGF-IR trafficking, signaling and biological responses [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18):16084–16105.
- [28] Xiao Q, Jiang Y, Liu Q, et al. Minor type IV collagen $\alpha 5$ chain promotes cancer progression through discoidin domain receptor-1[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(5):e1005249.
- [29] Das S, Ongusaha PP, Yang YS, et al. Discoidin domain receptor 1 receptor tyrosine kinase induces cyclooxygenase-2 and promotes chemoresistance through nuclear factor-kappaB pathway activation[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16):8123–8130.
- [30] Kim HG, Hwang SY, Aaronson SA, et al. DDR1 receptor tyrosine kinase promotes pro-survival pathway through Notch1 activation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(20):17672–17681.
- [31] Shimada K, Nakamura M, Ishida E, et al. Prostate cancer antigen-1 contributes to cell survival and invasion through discoidin receptor 1 in human prostate cancer [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(1):39–45.
- [32] Assent D, Bourgot I, Hennuy B, et al. A membrane-type-1 matrix metalloproteinase(MT1-MMP)-discoidin domain receptor 1 axis regulates collagen-induced apoptosis in breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0116006.
- [33] De Craene B, Berx G. Regulatory networks defining EMT during cancer initiation and progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(2):97–110.
- [34] Aokage K, Ishii G, Ohtaki Y, et al. Dynamic molecular changes associated with epithelial-mesenchymal transition and subsequent mesenchymal-epithelial transition in the early phase of metastatic tumor formation[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(7):1585–1595.
- [35] Song J, Chen X, Bai J, et al. Discoidin domain receptor 1 (DDR1), a promising biomarker, induces epithelial to mesenchymal transition in renal cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8):11509–11521.
- [36] Shintani Y, Fukumoto Y, Chaika N, et al. Collagen I-mediated up-regulation of N-cadherin requires cooperative signals from integrins and discoidin domain receptor 1[J]. *J Cell Biol*, 2008, 180(6):1277–1289.
- [37] Taube JH, Herschkowitz JI, Komurov K, et al. Core epithelial-to-mesenchymal transition interactome gene-expression signature is associated with claudin-low and metaplastic breast cancer subtypes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(35):15449–15454.
- [38] Koh M, Woo Y, Valiathan RR, et al. Discoidin domain receptor 1 is a novel transcriptional target of ZEB1 in breast epithelial cells undergoing H-Ras-induced epithelial to mesenchymal transition [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(6):E508–E520.
- [39] Chung VY, Tan TZ, Huang RL, et al. Loss of discoidin domain receptor 1 (DDR1) via CpG methylation during EMT in epithelial ovarian cancer[J]. *Gene*, 2017, 635:9–15.
- [40] Eswaramoorthy R, Wang CK, Chen WC, et al. DDR1 regulates the stabilization of cell surface E-cadherin and E-cadherin-mediated cell aggregation [J]. *J Cell Physiol*, 2010, 224(2):387–397.
- [41] Hidalgo-Carcedo C, Hooper S, Chaudhry SI, et al. Collective cell migration requires suppression of actomyosin at cell-cell contacts mediated by DDR1 and the cell polarity regulators Par3 and Par6[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(1):49–58.
- [42] Wang CZ, Yeh YC, Tang MJ. DDR1/E-cadherin complex regulates the activation of DDR1 and cell spreading[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297(2):C419–C429.
- [43] Yeh YC, Wang CZ, Tang MJ. Discoidin domain receptor 1 activation suppresses $\alpha 2\beta 1$ integrin-dependent cell spreading through inhibition of Cdc42 activity [J]. *J Cell Physiol*, 2009, 218(1):146–156.
- [44] Reel B, Korkmaz CG, Arun MZ, et al. The regulation of matrix metalloproteinase expression and the role of discoidin domain receptor 1/2 signalling in zoledronate-treated PC3 cells[J]. *J Cancer*, 2015, 6(10):1020–1029.
- [45] Castro-Sanchez L, Soto-Guzman A, Guaderrama-Diaz M, et al. Role of DDR1 in the gelatinases secretion induced by native type IV collagen in MDA-MB-231 breast cancer cells [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2011, 28(5):463–477.
- [46] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(6):442–454.

- [47] Valiathan RR,Marco M,Leitinger B,et al. Discoidin domain receptor tyrosine kinases:new players in cancer progression[J]. *Cancer Metastasis Rev*,2012,31(1-2):295-321.
- [48] Jing H,Song J,Zheng J. Discoidin domain receptor 1:new star in cancer-targeted therapy and its complex role in breast carcinoma[J]. *Oncol Lett*,2018,15(3):3403-3408.
- [49] Epanchintsev A,Shyamsunder P,Verma RS,et al. IL-6, IL-8,MMP-2,MMP-9 are overexpressed in Fanconi anemia cells through a NF- κ B/TNF- α dependent mechanism [J]. *Mol Carcinog*,2015,54(12):1686-1699.
- [50] Juin A,Di MJ,Leitinger B,et al. Discoidin domain receptor 1 controls linear invadosome formation via a Cdc42-Tuba pathway[J]. *J Cell Biol*,2014,207(4):517-533.
- [51] Yang JC,Zhang Y,He SJ,et al. TM4SF1 promotes metastasis of pancreatic cancer via regulating the expression of DDR1[J]. *Sci Rep*,2017,7:45895.
- [52] Rudra-Ganguly N,Lowe C,Mattie M,et al. Discoidin domain receptor 1 contributes to tumorigenesis through modulation of TGFBI expression[J]. *PLoS One*,2014,9(11):e111515.
- [53] Hu Y,Liu J,Jiang B,et al. MiR-199a-5p loss up-regulated DDR1 aggravated colorectal cancer by activating epithelial-to-mesenchymal transition related signaling[J]. *Dig Dis Sci*,2014,59(9):2163-2172.
- [54] Neuhaus B,Bühren S,Böck B,et al. Migration inhibition of mammary epithelial cells by Syk is blocked in the presence of DDR1 receptors [J]. *Cell Mol Life Sci*,2011,68(22):3757-3770.
- [55] Castro-Sanchez L,Soto-Guzman A,Navarro-Tito N,et al. Native type IV collagen induces cell migration through a CD9 and DDR1-dependent pathway in MDA-MB-231 breast cancer cells[J]. *Eur J Cell Biol*,2010,89(11):843-852.
- [56] Kadiri M,El AMA,Berrazouane S,et al. Human Th17 Migration in Three-Dimensional Collagen Involves p38 MAPK[J]. *J Cell Biochem*,2017,118(9):2819-2827.
- [57] El AMA,Kadiri M,Boisvert M,et al. Discoidin domain receptor 1 promotes Th17 cell migration by activating the RhoA/ROCK/MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Oncotarget*,2016,7(29):44975-44990.
- [58] Hansen C,Greengard P,Nairn AC,et al. Phosphorylation of DARPP-32 regulates breast cancer cell migration downstream of the receptor tyrosine kinase DDR1 [J]. *Exp Cell Res*,2006,312(20):4011-4018.
- [59] Davis MI,Hunt JP,Herrgard S,et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity [J]. *Nat Biotechnol*,2011,29(11):1046-1051.
- [60] Jeitany M,Leroy C,Tosti P,et al. Inhibition of DDR1-BCR signalling by nilotinib as a new therapeutic strategy for metastatic colorectal cancer[J]. *EMBO Mol Med*,2018,10(4).
- [61] Gao M,Duan L,Luo J,et al. Discovery and optimization of 3-(2-(Pyrazolo [1,5-a]pyrimidin-6-yl)ethynyl)benzamides as novel selective and orally bioavailable discoidin domain receptor 1(DDR1) inhibitors[J]. *J Med Chem*,2013,56(8):3281-3295.
- [62] Ambrogio C,Nadal E,Villanueva A,et al. KRAS-driven lung adenocarcinoma:combined DDR1/Notch inhibition as an effective therapy[J]. *ESMO Open*,2016,1(5):e000076.
- [63] Lu QP,Chen WD,Peng JR,et al. Antitumor activity of 7RH,a discoidin domain receptor 1 inhibitor,alone or in combination with dasatinib exhibits antitumor effects in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*,2016,12(5):3598-3608.
- [64] Hur H,Ham IH,Lee D,et al. Discoidin domain receptor 1 activity drives an aggressive phenotype in gastric carcinoma[J]. *BMC Cancer*,2017,17(1):87.
- [65] Kim HG,Tan L,Weisberg EL,et al. Discovery of a potent and selective DDR1 receptor tyrosine kinase inhibitor[J]. *ACS Chem Biol*,2013,8(10):2145-2150.
- [66] Elkamhawy A,Park JE,Cho NC,et al. Discovery of a broad spectrum antiproliferative agent with selectivity for DDR1 kinase:cell line-based assay,kinase panel,molecular docking,and toxicity studies [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*,2016,31(1):158-166.