

上皮间质化与肿瘤相关性的研究进展

郭 轶¹综述,尹江燕²审校(1. 重庆市中医院普外科 400021;2. 重庆医科大学附属第一医院 超声科 400016)

【关键词】 肿瘤转移; 上皮间质化; 研究进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.048 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)08-1107-02

预防肿瘤远处转移是提高恶性肿瘤治疗效果的关键,但因其机制尚不明确,当前尚无确切有效的治疗手段。近期许多研究发现,上皮间质化(EMT)与肿瘤的进展及转移密不可分^[1]。多种生物因子参与 EMT 过程,包括上皮特异性分子、间质特异性分子、转化因子等^[2]。本文对 EMT 在恶性肿瘤发展及转移过程中的作用的相关文献进行综述,以进一步指导研究恶性肿瘤的进展和转移机制。

1 EMT 与肿瘤转移

EMT 和上皮来源的恶性肿瘤转移均为复杂的分子生物过程^[3]。EMT 主要表现为细胞上皮特性减少、细胞间质特性增强、细胞骨架重塑和细胞基质黏附消失;从而导致细胞间黏附减少、细胞极性消失、细胞运动能力及细胞活动性增强。而来源于上皮的恶性肿瘤转移主要表现为肿瘤细胞从原发肿瘤组织脱离,然后侵入肿瘤间质,最后进入循环系统到达其他组织器官形成肿瘤的转移。上皮来源的恶性肿瘤的转移过程与 EMT 过程有着惊人的相似之处,说明两者可能存在密切的关系。近期许多研究指出,EMT 与恶性肿瘤转移密切相关^[1]。因此,胚胎发育中与 EMT 相关的通路可能与恶性肿瘤的转移关系密切^[4]。胚胎发育中的 EMT 过程需要被特定的信号分子激活,同时致癌基因可以自发激活恶性肿瘤转移过程中的 EMT^[5]。比较上述两种 EMT 的激活过程,可以通过研究肿瘤转移相关的特异基因和生物分子找到新的恶性肿瘤治疗靶点。

2 恶性肿瘤发生 EMT 的分子机制

多种复杂的分子信号系统参与恶性肿瘤细胞的 EMT 过程。E-钙粘蛋白(E-cadherin)、转化生长因子 β (TGF- β)和微小 RNA(miRNA)是当前研究的热点。

2.1 E-cadherin 的调节 E-cadherin 是一种钙通道跨膜蛋白,常于上皮细胞中表达,是构成细胞间紧密连接的主要蛋白,其低表达可明显降低恶性肿瘤细胞黏附力,导致恶性肿瘤细胞的运动能力增强。因此,E-cadherin 表达降低是恶性肿瘤细胞发生 EMT 最重要的特征性表现之一。有研究显示有恶性肿瘤的进展、转移和预后不良的患者多伴有 E-cadherin 的低表达。与恶性肿瘤进展和转移相关的多种因素均可导致 E-cadherin 表达下降^[6]。

2.2 TGF- β 信号通路 研究表明 TGF- β 信号通路是诱发恶性肿瘤细胞发生 EMT 的重要信号通路之一。TGF- β 在抑制恶性肿瘤细胞生长、抑制恶性肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤血管生成、抑制人体免疫力等方面发挥双重作用^[7]。此外,TGF- β 可以通过复杂的信号通路相互级联作用,进一步促进恶性肿瘤细胞发生 EMT。

2.3 转录因子 转录因子是通过抑制蛋白转录从而调节细胞功能的重要分子。与 EMT 关系密切的常见 E-cadherin 转录抑制因子有:Snail 家族(Snail,Slug)、锌指蛋白(ZEB1,ZEB2)、螺旋蛋白(Twist)等^[8]。其中 ZEB2 和 Snail 可以下调 E-cadherin 的表达;ZEB1 和 Slug 使 E-cadherin 的表达维持在抑制状态^[9]。多种信号通路如 Wnt 通路、PI3K/AKT 通路、TGF- β 信号通路等均通过上述机制从而下调 E-cadherin 的表达,诱导

恶性肿瘤细胞发生 EMT^[10-11]。有研究表明,miRNAs 对 E-cadherin 表达的降低作用是通过调节 E-cadherin 转录抑制因子实现的,故其可抑制恶性肿瘤细胞的 EMT 过程,进而达到预防恶性肿瘤转移。

2.4 miRNA 的调节 有研究表明,过量的 miR-10b 表达与肿瘤细胞的转移能力密切相关^[12]。miR-205 和 miR-200 家族可通过靶向作用于 E-cadherin 相关转录因子 ZEB1 和 ZEB2,促发 EMT 过程^[13]。同时,miR-200 家族可以诱发 EMT 的过程及调节表皮生长因子受体(EGFR)的活性^[14]。因此,研究 EMT 相关 miRNAs 对多种信号通路的调节作用很可能成为深度探究 EMT 过程的重点。

3 EMT 与肿瘤微环境

肿瘤微环境是恶性肿瘤进展和转移的必须因素,其由细胞外基质(ECM)、肿瘤相关成纤维细胞、成肌纤维细胞、免疫细胞等组成。肿瘤微环境与肿瘤细胞的相互作用诱发 EMT 过程^[5]。有关乳腺癌细胞和口腔鳞癌细胞的研究中发现一些微环境细胞(例如:成纤维细胞、成肌纤维细胞)诱发相应癌细胞 EMT 过程,进而导致癌细胞的发展与转移^[15-16]。

4 EMT 与肿瘤耐药

EMT 可以使恶性肿瘤细胞变得更具侵袭力和抵抗力。有研究表明,放疗和缺氧可诱发肿瘤细胞发生 EMT,抗肿瘤药物可能诱发肿瘤细胞发生 EMT^[17-18]。近期已有研究表明,对奥沙利铂、吉西他滨、紫杉醇等化疗药物耐药的恶性肿瘤细胞可以发生 EMT^[19-20]。还有研究指出,EMT 可以诱发恶性肿瘤细胞对分子靶向药物产生耐药,所以 EMT 可能是导致肿瘤细胞对药物耐药的重要原因^[21]。

5 EMT 与肿瘤干细胞

近期,研究人员发现少量肿瘤干细胞(CSC),即可以自我更新和分化的未成熟肿瘤细胞^[22]。CSC 和发生 EMT 的肿瘤细胞均被证实较分化的子细胞具有更强的耐药性和抗放疗性。同时许多研究发现,EMT 与肿瘤干细胞间存在相关性,指出发生 EMT 的肿瘤细胞有自我更新和分化的干细胞特性^[28]。因此,EMT 可能在肿瘤干细胞的发育中起关键作用,因而在肿瘤的侵袭、转移、复发和耐药过程中发挥作用。但这些理论需要得到更进一步的研究。

6 EMT 的治疗

与 EMT 相关的信号通路为其治疗提供了治疗靶点。例如:整联蛋白激酶(ILK)抑制剂增强表皮生长因子靶向药对肝细胞肝癌的治疗效果^[24];hedgehog 信号通路抑制剂可以预防前列腺癌细胞发生 EMT^[25];shRNA 沉默 Snail 蛋白可诱发间质上皮化(MET)并且抑制肿瘤生长等^[26]。同时,针对维持 EMT 肿瘤微环境的治疗也是有效途径之一。更多关于 EMT 靶向治疗研究正在广泛开展,将为肿瘤治疗开创更多新途径。

7 EMT 的临床意义

多种 EMT 指标可以在临床标本中被检测并被临床广泛运用于判断肿瘤的预后,但是临床标本中发生 EMT 的肿瘤细胞的分离仍十分困难^[27]。因此,许多学者指出实验和临床的

差异是因为 EMT 只能发生在特定的实验条件中^[3]。发生 EMT 的肿瘤细胞会获得转移的潜能,但是发生 EMT 的细胞数占总细胞数的比例非常低。在临床中,肿瘤芽殖非常常见,芽殖细胞是位于肿瘤侵袭尖端的单一细胞或者极小的细胞团,具有极强的侵袭能力,这类细胞常有 E-cadherin 表达的下降并具有肿瘤干细胞特性^[28]。因此,在临床标本中发生 EMT 的细胞很难分离,但其存在毋庸置疑。

8 总 结

EMT 是复杂的分子生物过程,其广泛存在于胚胎发育及肿瘤进展的过程中。肿瘤细胞的 EMT 是肿瘤进展,复发和转移的关键因素之一。EMT 其主要的分子基础是细胞上皮特性的消失及间质特性的增强,并有许多分子生物信号通路参与其中并与肿瘤微环境因素密切相关,针对于 EMT 相关因素的治疗可以为肿瘤治疗开辟新方向。

参考文献

- [1] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(6): 442-454.
- [2] Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression; an alliance against the epithelial phenotype[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(6): 415-428.
- [3] Voulgari A, Pintzas A. Epithelial-mesenchymal transition in Cancer metastasis: mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1796(2): 75-90.
- [4] Moustakas A, Heldin CH. Signaling networks guiding epithelial-mesenchymal transitions during embryogenesis and Cancer progression[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(10): 1512-1520.
- [5] Boyer B, Vallés AM, Edme N. Induction and regulation of epithelial-mesenchymal transitions[J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60(8): 1091-1099.
- [6] Graff JR, Herman JG, Lapidus RG, et al. E-cadherin expression is silenced by DNA hypermethylation in human breast and prostate carcinomas[J]. *Cancer Res*, 1995, 55(22): 5195-5199.
- [7] Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and Cancer progression[J]. *Nat Genet*, 2001, 29(2): 117-129.
- [8] Yang J, Mani SA, Donaher JL, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis[J]. *Cell*, 2004, 117(7): 927-939.
- [9] Peinado H, Portillo F, Cano A. Transcriptional regulation of cadherins during development and carcinogenesis[J]. *Int J Dev Biol*, 2004, 48(5/6): 365-375.
- [10] Zavadil J, Bottinger EP. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions[J]. *Oncogene*, 2005, 24(4): 5764-5774.
- [11] Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and Cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways [J]. *Oncogene*, 2005, 24(50): 7443-7454.
- [12] Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast Cancer[J]. *Nature*, 2007, 449(7163): 682-688.
- [13] Park SM, Gaur AB, Lengyel E, et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of Cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2 [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(7): 894-907.
- [14] Adam L, Zhong M, Choi W, et al. miR-200 expression regulates epithelial-to-mesenchymal transition in bladder Cancer cells and reverses resistance to epidermal growth factor receptor therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(16): 5060-5072.
- [15] Lebreton SC, Newgreen DF, Thompson EW, et al. Induction of epithelial to mesenchymal transition in PMC42-LA human breast carcinoma cells by carcinoma-associated fibroblast secreted factors[J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(1): 19-23.
- [16] Lewis MP, Lygoe KA, Nystrom ML, et al. Tumour-derived TGF-beta1 modulates myofibroblast differentiation and promotes HGF/SF-dependent invasion of squamous carcinoma cells[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(4): 822-832.
- [17] Jung JW, Hwang SY, Hwang JS, et al. Ionising radiation induces changes associated with epithelial-mesenchymal trans-differentiation and increased cell motility of A549 lung epithelial cells[J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(7): 1214-1224.
- [18] Yang MH, Wu MZ, Chiou SH, et al. Direct regulation of TWIST by HIF-1alpha promotes metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(3): 295-305.
- [19] Yang AD, Fan F, Camp ER, et al. Chronic oxaliplatin resistance induces epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal Cancer cell lines[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(14 Pt 1): 4147-4153.
- [20] Kajiya H, Shibata K, Terauchi M, et al. Chemoresistance to paclitaxel induces epithelial-mesenchymal transition and enhances metastatic potential for epithelial ovarian carcinoma cells[J]. *Int J Oncol*, 2007, 31(2): 277-283.
- [21] Fuchs BC, Fujii T, Dorfman JD, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and integrin-linked kinase mediate sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibition in human hepatoma cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(7): 2391-2399.
- [22] O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, et al. A human colon Cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice[J]. *Nature*, 2007, 445(7123): 106-110.
- [23] Sagar J, Chaib B, Sales K, et al. Role of stem cells in Cancer therapy and Cancer stem cells: a review[J]. *Cancer Cell Int*, 2007, 7: 9.
- [24] Prindull G. Hypothesis: cell plasticity, linking embryonal stem cells to adult stem cell reservoirs and metastatic Cancer cells? [J]. *Exp Hematol*, 2005, 33(7): 738-746.
- [25] Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, et al. Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic Cancer invasion and metastases: a new paradigm for combination therapy in solid cancers[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 2187-2196.
- [26] Olmeda D, Jordá M, Peinado H, et al. Snail silencing effectively suppresses tumour growth and invasiveness[J]. *Oncogene*, 2007, 26(13): 1862-1874.
- [27] Garber K. Epithelial-to-mesenchymal transition is important to metastasis, but questions remain[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(4): 232-233.
- [28] Brabletz T, Jung A, Spaderna S, et al. Opinion: migrating Cancer stem cells - an integrated concept of malignant tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(9): 744-749.