

综述

肿瘤转移中EMT的作用及其调控网络

李雅倩, 罗新鹏, 李宇轩, 赵同军*

(河北工业大学理学院生物物理研究所, 天津 300401)

摘要: 恶性肿瘤的转移是肿瘤细胞通过上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)获得间质特性从原发部位向远处转移的过程。转移过程中肿瘤细胞既可能发生完全EMT以单细胞形式转移, 也可能发生部分EMT以混合E/M状态的小细胞簇形式转移, 且混合E/M状态的肿瘤细胞比完全间质状态的肿瘤细胞转移潜力更高。本文对混合E/M状态以及EMT进程在肿瘤转移中的作用等方面的最新研究进展予以综述, 讨论了影响肿瘤转移的EMT相关调控网络, 分析了针对EMT调控网络来抑制肿瘤转移的治疗策略。这些总结有助于深入理解肿瘤转移中EMT及其调控网络的分子机制, 为肿瘤转移与复发等方面的基础实验研究及临床抗肿瘤治疗提供借鉴和参考。

关键词: 上皮间质转化; 肿瘤转移; 混合E/M状态; 调控网络

The impact of EMT on tumor metastasis and its regulatory network

LI Yaqian, LUO Xinpeng, LI Yuxuan, ZHAO Tongjun*

(Institute of Biophysics, School of Science, Hebei University of Technology, Tianjin 300401, China)

Abstract: The migration of malignant tumors is a process in which tumor cells transfer from the primary site to a distant place after acquiring mesenchymal characteristics through epithelial-mesenchymal transition (EMT). It was found that during the process of metastasis, cancer cells may either undergo complete EMT transfer in the form of single cells or partial EMT transfer in the form of small cell clusters when they reach the hybrid E/M state, and cancer cells in the hybrid E/M state have higher metastatic potential than cancer cells in the complete mesenchymal state. This paper presents the latest advancements in understanding the hybrid E/M state and the role of the EMT process in tumor metastasis. It also analyzes and summarizes the regulatory networks associated with EMT that influence tumor metastasis. Additionally, the paper discusses potential therapeutic strategies targeting these EMT regulatory networks to inhibit tumor metastasis. This review is helpful to understand the molecular mechanism of EMT and its regulatory network in cancer metastasis. It can also provide references for basic experimental research and clinical anti-tumor treatment, and open up new ideas for targeted treatment of tumor metastasis and recurrence.

Key Words: epithelial-mesenchymal transition; cancer metastasis; hybrid E/M states; regulation network

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)因其在肿瘤转移过程中极为关键的作用而备

收稿日期: 2023-06-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(11735006)

第一作者: E-mail: 767418615@qq.com

*通信作者: E-mail: zhaotj66@126.com

受关注。肿瘤细胞发生EMT会导致细胞间黏附降低和细胞极性丧失,易于从原发部位脱落,从上皮表型转变为具有较高迁移与侵袭能力的间质表型。这些细胞进入血液并在远处定植形成转移瘤会导致肿瘤的转移^[1]。EMT的发生需要细胞外肿瘤微环境因素、响应刺激的细胞内信号通路以及EMT诱导转录因子的表达调控等共同作用,涉及多种基因的差异表达以及细胞内外因子的变化^[2]。在EMT介导肿瘤转移的研究中,一个重要进展是发现在上皮与间质状态之间还存在混合E/M状态,混合E/M状态的细胞共表达上皮标志物和间质标志物,具有比上皮和间质状态细胞更强的转移能力^[3]。近年来,有关诱导EMT及部分EMT的相关信号和调控网络的研究不断取得新的进展,加深了人们对EMT促进肿瘤细胞表型转变导致肿瘤转移的复杂内在机制的认识,启发人们探索更有效的抗肿瘤转移治疗策略。本文对EMT尤其是混合E/M表型与肿瘤转移的相关性以及肿瘤微环境中诱导EMT的相关信号和调控网络等方面的研究进展予以综述,探讨通过调控EMT来抑制肿瘤转移的治疗策略,为肿瘤转移机制和治疗的相关研究提供借鉴与参考。

1 EMT中的混合E/M状态

传统观点认为,EMT过程仅涉及上皮细胞和间质细胞的二元转变。上皮细胞的重要标志物为E-钙黏蛋白(E-cadherin),由于其黏附性强,可以附着在不同的基底,是发生EMT的基础。间质细胞典型的标志物为N-钙黏蛋白(N-cadherin),由于细长的形态和较低的黏附性,可以在血液中游离定植到其他部位^[4]。然而,研究发现,EMT过程是渐进的,除了上皮和间质状态之外还存在多种过渡的中间状态^[5]。这些中间状态被称为混合E/M状态,其特征是共表达上皮和间质两种状态的典型标志物,兼具这两种细胞的特性。处于混合E/M状态的细胞黏附性降低但未完全丧失,能以小细胞簇的形式进行迁移。

原发性肿瘤中,肿瘤细胞的表型大多在上皮和混合E/M状态之间转换,很少会达到完全EMT状态。近年来,有关混合E/M状态的研究取得了重要进展,这些研究大多利用单细胞实验进行验证。

单细胞研究通过检测上皮和间质标志物的共表达来鉴定肿瘤细胞系中是否有混合E/M状态肿瘤细胞的存在。Grasset等^[6]对三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)患者肿瘤组织的EMT标志物进行了表征,观察到多种混合E/M状态的肿瘤细胞,这些肿瘤细胞不同程度地表达上皮表型标志物E-cadherin及间质表型标志物N-cadherin。采用单细胞RNA测序方法进行的进一步实验揭示了原发性TNBC癌细胞在侵袭和转移性集落形成过程中向多种混合E/M状态和间质状态的发展。乳腺癌小鼠模型中混合E/M状态的细胞簇更有利于转移集落生长的事实也说明肿瘤细胞通常会到达混合E/M状态^[7]。除了有关乳腺癌的研究外,在颈^[8]、肺^[9]、食道^[10]以及皮肤^[11]等癌症的细胞系中,均发现了上皮标志物与间质标志物在同一个细胞中共表达的情况。

上述实验表明,多种癌细胞系中均存在上皮和间质标志物共表达的混合E/M状态,这从根本上挑战了EMT为二元转换的传统观念。然而,值得注意的是,尽管现有的研究可以区分细胞是发生完整的EMT还是获得了混合E/M表型,但仍不能确定这种混合E/M状态代表的是某种稳定的表型,或是上皮和间质状态间的一个过渡阶段。因此,需要进行更深入的研究来精确表征不同的混合E/M状态,寻找特异性的生物标志物并进行临床验证,以便为肿瘤转移的临床诊断和治疗提供依据。

2 EMT在肿瘤转移中的作用

肿瘤转移是指肿瘤细胞从原发部位经血管或淋巴管等途径到达其他部位并继续生长的过程,这是肿瘤恶性转化的一个关键指标^[1]。EMT在肿瘤细胞迁移过程中起着至关重要的作用。当EMT发生时,黏附分子如E-钙黏蛋白的表达减少会导致细胞之间接触丧失,黏附能力降低,使细胞获得间质特性、运动性和侵袭性增强^[4]。此外,EMT还在肿瘤的发生、恶性进展、干性、血管生成以及对抗癌药产生耐药性等过程中发挥重要作用^[12]。

恶性肿瘤的转移需要经历多个步骤(图1)。首先,原发肿瘤中的小部分上皮细胞经历EMT过程,丧失了顶端和基底外侧极性,失去细胞连

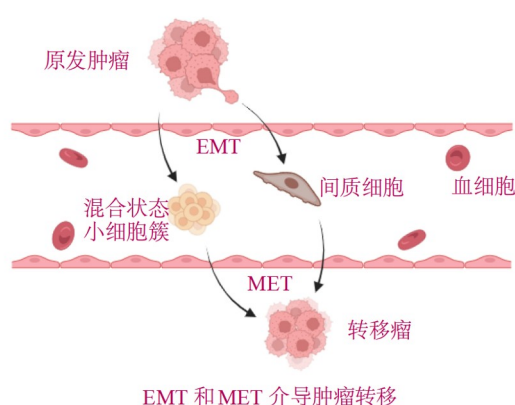


图1 EMT与MET介导肿瘤转移

接, 转变为间质细胞或者混合E/M状态的小细胞簇, 而后单个间质细胞或小细胞簇穿过基底膜进入附近的血管向远处迁移到达其他组织, 最后再通过间质上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)从间质状态或混合E/M状态向上皮表型转化, 并在其他部位定植生长, 形成继发肿瘤或转移瘤, 造成肿瘤的转移^[13]。

原发肿瘤中部分肿瘤细胞发生EMT成为间质细胞或混合E/M状态的小细胞簇。这些细胞或细胞簇进入血管迁移到其他部位, 通过间质上皮转化定植在其他部位, 完成肿瘤的转移。

通常认为, 肿瘤细胞经历EMT转变为间质状态时, 其转移能力、干性和治疗耐药性等特性都会增强, 且研究表明, 当肿瘤细胞处于混合E/M状态时, 其转移能力等特性最强^[3]。Pastushenko等^[14]对自发进行EMT过程的皮肤癌和乳腺癌基因小鼠模型进行了研究, 通过对数百种单克隆抗体进行筛选并进行单细胞RNA测序, 发现皮肤癌和乳腺癌中至少存在7种不同的肿瘤细胞亚群, 分别代表不同的EMT状态。这些EMT状态既包含完全上皮状态和完全间质状态, 又包含至少五种混合E/M状态, 其中混合状态所对应的标志物分别为 $CD106^+$ 、 $CD51^+$ 、 $CD51^+CD61^+$ 、 $CD106^+CD51^+$ 和 $CD106^+CD51^+CD61^+$ 。对该模型进一步分析发现, 肿瘤细胞的转移主要由混合E/M状态的肿瘤细胞完成。另一项实验工作由Simeonov等^[3]完成, 该研究开发了一种基于CRISPR-Cas9的新型诱导谱系示踪技术。他们用此技术分析转移性胰腺癌的小鼠模型, 发现细胞发生EMT是一个连续的过程, 且

在晚期混合E/M状态中, 细胞的转移潜力达到最高。这些高转移潜力的晚期混合E/M状态肿瘤细胞是导致人类胰腺癌和肺癌患者生存率降低的主要原因, 凸显了混合E/M状态细胞与临床肿瘤转移的相关性。

混合E/M状态细胞除了直接介导肿瘤转移外, 还赋予肿瘤细胞干性特征。肿瘤细胞经历EMT过程可以成为混合E/M状态的肿瘤干细胞, 与原始肿瘤细胞及完全间质表型肿瘤细胞相比, 肿瘤干细胞的转移性更强, 易于内渗进入邻近血管, 并且肿瘤干细胞的耐药性也更强, 会导致肿瘤复发、转移和不良预后^[15]。肿瘤干细胞在进入血液循环之后, 通过跨内皮细胞迁移, 外渗到新的继发部位, 通过MET过程再次转化为上皮状态肿瘤细胞, 完成肿瘤的转移^[16]。

综上所述, 肿瘤细胞只需从上皮状态到达混合E/M状态就具备了转移的能力, 并且相关研究表明, 越接近间质状态的混合E/M状态肿瘤细胞转移能力越强^[3]。这些实验事实打破了完全EMT才能导致肿瘤转移的传统认识, 对于理解肿瘤生长、侵袭、转移和耐药性具有重要意义。

3 EMT在肿瘤中的调控网络

肿瘤转移中EMT的相关研究已经取得了一些新的进展, 揭示了EMT是一个渐进的过程, 细胞可在上皮状态、混合E/M状态和间质状态之间可逆转变。基于人们对EMT在肿瘤转移中的重要性的进一步认识, 对于诱导和调控EMT的信号通路和刺激因素的研究也在不断深入。随着研究深入, 诱导和调控整个进程的调控网络也取得了一些新的进展。

在肿瘤发生发展的过程中, EMT的诱导和维持受到细胞外信号的高度调控^[17]。肿瘤细胞受到肿瘤微环境中的信号刺激时, 细胞表面受体被激活并启动细胞内信号通路, 包括转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路、Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路、Notch信号通路和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)/细胞核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路等。信号通路被激活后, 信号分子被转运到细胞核内, 调控EMT核心转录因子(Snail等)及

其他相关特异性转录因子, 导致上皮表型细胞发生EMT转变为完全间质状态或混合E/M状态的细胞并向远处转移^[18]。刺激信号、信号通路与EMT激活转录因子(EMT activating transcription factors, EMT-TFs)共同形成了EMT调控网络(图2), 通过这些调控, 肿瘤细胞状态能发生可逆转换, 从而在肿瘤转移过程中更快速地适应新的环境。

肿瘤微环境包括多种细胞外基质和基质细胞以及细胞分泌的因子等, 这些因素作为刺激信号作用于肿瘤细胞, 激活与EMT相关的信号通路, 将刺激传递到细胞核内, 调控EMT相关转录因子的表达, 最终导致肿瘤细胞表型的改变, 促进肿瘤的转移。

3.1 激活EMT的胞外刺激

EMT可由肿瘤微环境中多种因素触发, 具有显著的环境依赖性。肿瘤微环境中存在的各种基质细胞、免疫细胞以及各种细胞外因子, 均可以作用于信号通路激活EMT。近年来陆续发现了一些重要的EMT刺激因素。

肿瘤微环境中的生长因子是刺激肿瘤细胞EMT发生的最主要因素。基质细胞、肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤相关成纤维细胞分泌的可溶性细胞因子均为生长因子, 这些可溶性细胞因子包括TGF- β ^[19]、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)^[20]、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[21]、成纤维细胞生长因子

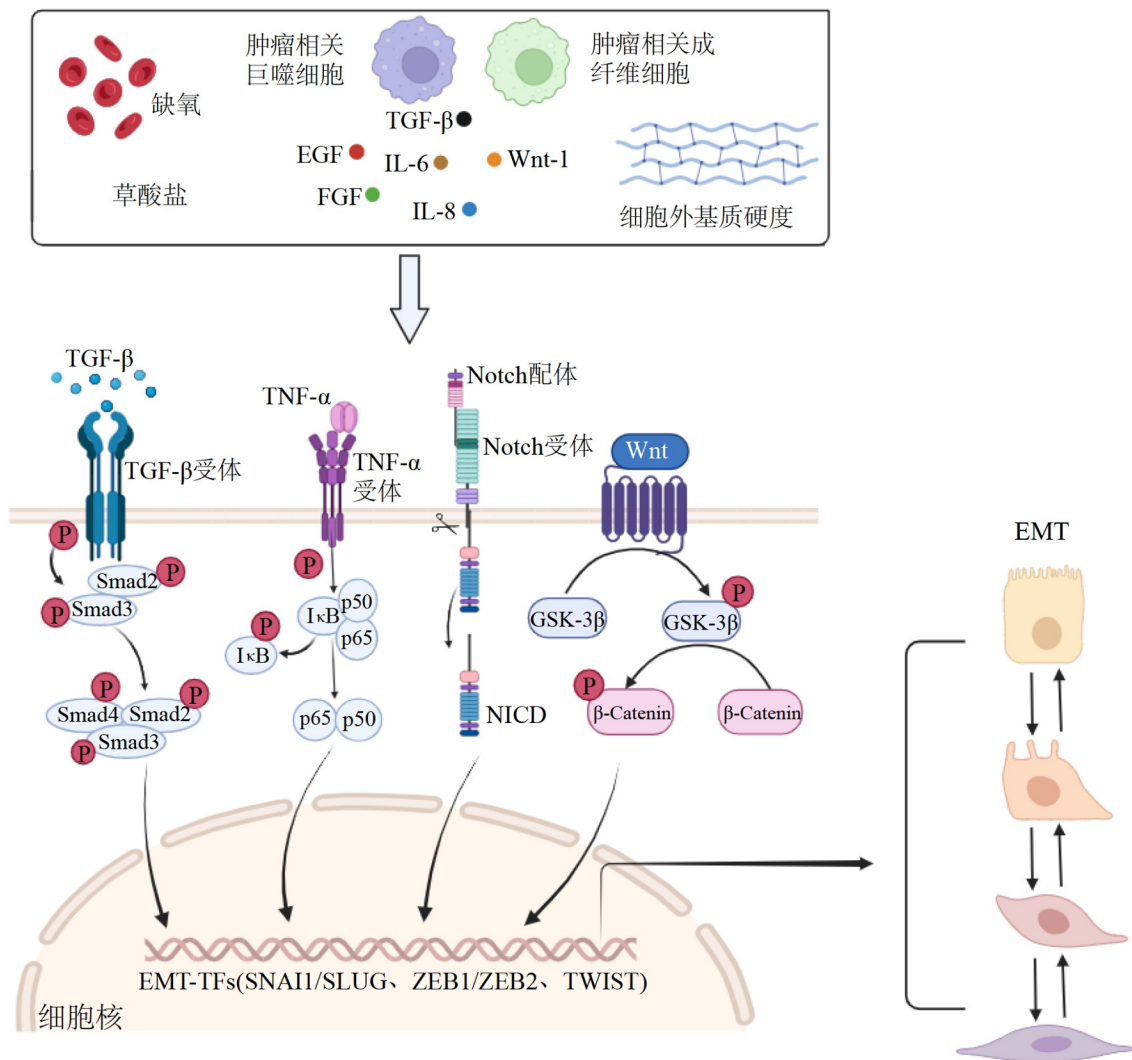


图2 肿瘤微环境中各因素作用于信号通路调控EMT-TFs诱导EMT

(fibroblast growth factor, FGF)^[22]和炎性细胞因子IL-6、IL-8^[23]等。除生长因子外,非生长因子刺激也是造成肿瘤细胞EMT的重要原因。缺氧^[24]、细胞外基质硬度^[25]改变和草酸^[26]都是重要的非生长因子刺激。缺氧是触发肿瘤细胞发生EMT的重要非生长因子刺激因素。肿瘤细胞的转移过程伴随着肿瘤组织中氧含量的降低,处于缺氧环境中的肿瘤细胞会积累缺氧诱导因子1- α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF1- α)^[24]。作为一种转录因子,HIF1- α 可以使肿瘤细胞对缺氧环境做出反应,HIF1- α 通过激活Notch信号通路导致细胞中Twist水平的升高,最终诱导肿瘤细胞上皮特征减少和间充质特征增加^[27]。HIF1- α 还可以促进TGF- β 通路的激活并诱导EMT,也可以通过促进血管生成导致肿瘤的侵袭转移。HIF1- α 除了诱导EMT,还可以调节肿瘤细胞在不同混合E/M状态细胞之间的转换。细胞外基质硬度的改变也可以诱发肿瘤细胞发生EMT。在炎症反应中,肿瘤相关成纤维细胞通过重塑细胞外基质,导致Rho依赖性细胞骨架张力升高,影响细胞间黏附连接,造成肿瘤细胞发生EMT^[25]。另外,细胞外基质中的机械敏感蛋白也可诱导EMT,当基质硬度增加时,机械敏感蛋白使Twist从其胞质锚定蛋白上释放进入细胞核中,与EMT-TFs相结合并驱动EMT^[28]。

草酸盐是一种新发现的非生长因子类刺激,高水平的草酸盐会诱导TGF- β 的生成,并激活相关信号通路,诱导EMT的发生^[29]。最新的实验表明,在发生EMT的体外培养肾细胞和体内乳腺组织中均存在草酸钙这种常规代谢副产物^[30]。在肾小管上皮细胞中,草酸能激活TNF- α /NF- κ B信号通路,产生炎性细胞因子^[31],同样,用草酸处理的小鼠体内也出现了高度侵袭性的未分化乳腺肿瘤,并且草酸还可以促进乳腺上皮细胞中致癌基因*cFos*的表达,从而使细胞恶性增殖转移^[32]。

3.2 响应胞外刺激的胞内信号通路

肿瘤细胞响应外部刺激诱导EMT依赖一系列相关的胞内信号通路。这些通路中最典型的诱导通路为TGF- β 信号通路、Wnt信号通路和Notch通路,三种通路相互串扰协同作用促进EMT,除此之外还有TNF- α /NF- κ B等信号通路。

TGF- β 信号通路是调控EMT最主要的通路。

TGF- β 细胞因子家族是激活和诱导EMT的关键,包括三个成员:TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3^[33]。TGF- β 与TGF- β 受体结合,诱导Smad转录因子家族的Smad2/3复合物磷酸化,形成Smad2/3的活化复合物,并与Smad4形成三聚体结构,Smad2/3/4三聚体被转运到细胞核中,通过直接与DNA的转录调控区结合,调控Snail/Slug、Zeb1/Zeb2和Twist等EMT-TFs的表达^[34]。EMT-TFs调控E-cadherin、N-cadherin和紧密连接蛋白等与细胞黏附性相关因子的转录,降低细胞的黏附力,促进EMT的发生^[35]。

Wnt通路是与TGF- β 通路交叉的信号通路,可以促进EMT进程。Wnt通路的异常激活或突变在许多癌症类型中都有报道,如肠道肿瘤、乳腺癌、前列腺癌和肺癌^[36]。Wnt信号通路下游的主要调节因子为糖原合酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β),其作用是使 β -catenin降解。当Wnt信号通路被激活时,下游的GSK3 β 被磷酸化为非活性形式,导致 β -catenin在细胞质中积累,游离的 β -catenin进入细胞核中,与TCF/LEF一起结合到靶基因(如*Snail*)的启动子区域,并激活其转录。*Snail*还可以通过与 β -catenin的相互作用与 β -catenin形成正反馈,或通过EMT过程间接增加游离 β -catenin的数量,进一步增加EMT相关转录因子的水平^[37]。

Notch信号通路在肿瘤发展中也起重要作用。Notch受体定位于细胞质膜,有四种异构体:Notch1、Notch2、Notch3和Notch4,其五种配体分别为Jagged1、Jagged2、Delta-like 1、Delta-like 3和Delta-like 4^[38]。配体与Notch受体结合之后,Notch蛋白会发生水解,释放出活性Notch胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD),活性NICD转运到细胞核与转录因子结合调控基因表达^[39]。除此之外,TGF- β 信号通路激活后释放的Smad2/3/4也可以促进Notch蛋白裂解释放活性NICD。Notch信号通路通过激活Snail转录或通过激活赖氨酸氧化酶调控Snail的表达,导致EMT的发生,造成肿瘤细胞转移。NICD还可以促进Wnt信号通路中的 β -catenin转录,间接促进EMT的发生。

TNF- α /NF- κ B信号通路也在调控EMT中起关键作用。TNF- α 是一类跨膜蛋白,是一种重要的EMT

相关细胞因子。在肿瘤进展中, TNF- α 能够促进与EMT相关的血管生成、肿瘤侵袭和转移。NF- κ B是一类转录因子, 在TNF- α 刺激下表达, 能够调节免疫应答、血管生成和EMT相关基因的转录。NF- κ B包括p50、p52、p65、c-Rel和RelB五种蛋白质^[40]。长期暴露于TNF- α 信号会使NF- κ B/I κ B- α 复合物中的I κ B- α 磷酸化, 使NF- κ B被解离出来, 暴露核定位序列, 从而被转运至细胞核导致EMT-TFs表达。Pires等^[41]通过荧光素酶检测法和染色质免疫共沉淀技术研究NF- κ B对EMT的调节, 结果表明, NF- κ B蛋白可直接结合到乳腺癌细胞中Slug、Twist1和基质金属蛋白酶基因的启动子上, 诱导EMT, 促进乳腺癌的转移。

综上, 肿瘤细胞中这些信号通路相互串扰、协作调控, 共同促使EMT的发生发展。

3.3 EMT转录因子表达

上述信号通路将胞外刺激信号汇聚至细胞核, 最终激活或调控EMT-TFs的表达, EMT-TFs与microRNAs(miRNAs)相互作用共同调控上皮和间质标志物的表达使细胞发生EMT。EMT过程涉及大量的转录因子, 其中Snail、Zeb和Twist家族的转录因子是较为关键的EMT-TFs。这些转录因子可以直接与E-cadherin启动子中的E-box相结合抑制E-cadherin的表达, 从而启动EMT^[42]。随着对混合EMT状态研究的深入, 人们开始探索各种EMT-TFs对形成混合EMT状态的影响。研究发现, 混合E/M表型可以通过转录因子Prrx1与Snail共同调控肿瘤细胞状态切换来实现^[43]。Snail抑制上皮基因的表达, 而Prrx1促进间充质基因的表达, 二者在短时间的TGF- β 刺激下可使上皮和间质标志物共表达导致混合E/M表型, 长时间刺激则使细胞获得越来越多的间质特征并最终达到完全间质状态。肿瘤细胞利用这一调节机制来获得特定的混合E/M表型, 更好地适应环境变化。GRHL2^[44]和OVOL1^[45]是两种可将细胞维持在混合E/M状态的因子, 它们可以通过抑制Zeb的表达导致细胞间质特性减弱, 抑制细胞向完全EMT状态转化, 从而将细胞稳定在上皮状态或混合E/M状态。

基因表达调控的数学模型也被用于预测混合EMT状态。Lu等^[46]构建了一个EMT核心调控网络, 调控网络由miR-34/Snail和miR-200/ZEB构成

了相互耦合的反馈回路。反馈回路抑制上皮标志物E-cadherin的表达同时促进间质标志物N-cadherin的表达, 导致系统出现双稳态行为, 细胞可以有上皮和间质表型两种不同的形式。然而, 当两个回路之间的相互抑制不够强时, 或者当其他EMT-TFs作用于回路中的任一核心转录因子时, 就可以诱导细胞停留在混合E/M状态^[47]。对EMT在肿瘤转移中作用和EMT调控机制的深入研究, 推动了抗肿瘤治疗中新的治疗策略的构建以及新的抗肿瘤转移药物研发不断取得新的进展。

4 针对EMT抑制肿瘤转移的治疗策略

EMT对肿瘤转移的重要作用启发人们探究新的治疗策略。针对EMT进行治疗一方面可抑制肿瘤细胞的转移, 阻止转移瘤的形成; 另一方面通过减弱肿瘤细胞干性和耐药性可以增强化疗的效果。EMT状态转化是可逆的, 因此目前主要的抗EMT相关治疗旨在将间质状态或者混合E/M状态的肿瘤细胞恢复到上皮状态, 从而达到抑制肿瘤细胞转移的目的。通过分析诱导和调控EMT状态的外部刺激信号和内部信号通路, 可以概括出四种抗肿瘤转移的途径: (1)通过阻断上游细胞外信号及其信号转导途径来预防EMT; (2)抑制关键调控因子EMT-TFs如Snail等的表达或调节其功能; (3)靶向肿瘤微环境中EMT相关基质细胞; (4)抑制MET从而抑制转移瘤的定植。

调节TGF- β 、Wnt/ β -catenin和Notch等上游信号通路可以实现抗EMT治疗。研究发现, 白藜芦醇作为一种信号通路阻断剂, 通过阻断TGF- β 信号通路, 使上皮标志物E-cadherin过表达, 降低了大肠癌原位移植小鼠的肝转移率^[48]。靶向EMT-TFs也是阻断EMT的重要手段。目前已开发的药物包括组蛋白去甲基酶抑制剂、组蛋白甲基转移酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂以及非甾体抗炎药物(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)。NSAIDs中塞来昔布、依托度酸和舒林酸等药物, 通过抑制EMT相关转录因子Slug、Snail和Zeb1蛋白的表达, 阻止细胞向间质状态转化从而抑制肿瘤转移^[49]。除了上述药物, 还可以使用miRNAs抑制EMT-TFs的表达^[50], 或通过CRISPR-Cas9基因编辑技术直接抑制EMT-TFs^[51]。除了直接靶向肿瘤细

胞中的EMT过程外,靶向调控EMT相关的基质细胞也可能是潜在的治疗策略。利用吡非尼酮^[52]和松弛素^[53]等药物抑制肿瘤相关成纤维细胞的活性,或是通过诱导促肿瘤作用的M2型巨噬细胞向抑制肿瘤的M1型巨噬细胞极化等,均可以间接影响EMT过程从而抑制肿瘤的转移^[54]。对肿瘤细胞EMT的调控需要对细胞内外信号通路和基因调节机制精确把控,要解决该网络中的各种未知问题,寻找靶向EMT过程抑制肿瘤转移的有效治疗方法仍面临诸多挑战。

5 总结与展望

因EMT在肿瘤转移方面的重要作用成为抑制肿瘤转移的重要靶点。刺激信号需要借助各信号通路相互协作精确调控EMT过程,促进肿瘤细胞转移。目前,尽管EMT状态在肿瘤转移中的作用及其调控网络等方面的研究取得了重要进展,但仍有许多基本问题尚待解决:肿瘤细胞能否在不同的混合状态之间进行自由切换?如果能够自由切换,又是哪些特定的信号通路以及肿瘤微环境中的什么刺激决定了肿瘤细胞向其他状态的过渡?细胞内外的多种不同信号通路是如何协同作用激活肿瘤细胞EMT过程的?EMT调控网络的多样性和复杂性,同时发挥作用时是如何平衡的?就这些问题继续进行理论和实验研究,探讨EMT及其分子调控机制具有十分重要的意义,有望找到新的与肿瘤EMT特异性相关的潜在的治疗靶点。

参考文献

- [1] Jiang T, Xie L, Zhou S, et al. Metformin and histone deacetylase inhibitor based anti-inflammatory nanoplateform for epithelial-mesenchymal transition suppression and metastatic tumor treatment. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 394
- [2] da Costa KM, Freire-de-Lima L, da Fonseca LM, et al. ABCB1 and ABCC1 function during TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition: relationship between multidrug resistance and tumor progression. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6046
- [3] Simeonov KP, Byrns CN, Clark ML, et al. Single-cell lineage tracing of metastatic cancer reveals selection of hybrid EMT states. *Cancer Cell*, 2021, 39(8): 1150-1162
- [4] Long H, Chen H, Yan J, et al. Emodin exerts antitumor effects in ovarian cancer cell lines by preventing the development of cancer stem cells via epithelial mesenchymal transition. *Oncol Lett*, 2022, 23(3): 95
- [5] Zhang Y, Donaher JL, Das S, et al. Genome-wide CRISPR screen identifies PRC2 and KMT2D-COMPASS as regulators of distinct EMT trajectories that contribute differentially to metastasis. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(4): 554-564
- [6] Grasset EM, Dunworth M, Sharma G. Triple-negative breast cancer metastasis involves complex epithelial-mesenchymal transition dynamics and requires vimentin. *Sci Transl Med*, 2022, 14(656): eabn7571
- [7] Löönd F, Sugiyama N, Bill R, et al. Distinct contributions of partial and full EMT to breast cancer malignancy. *Dev Cell*, 2021, 56(23): 3203-3221.e3211
- [8] Dmello C, Sawant S, Alam H, et al. Vimentin regulates differentiation switch via modulation of keratin 14 levels and their expression together correlates with poor prognosis in oral cancer patients. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0172559
- [9] Zacharias M, Brcic L, Eidenhammer S, et al. Bulk tumour cell migration in lung carcinomas might be more common than epithelial-mesenchymal transition and be differently regulated. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 717
- [10] Yabuuchi Y, Tanaka M, Ono H. Carcinosarcoma of the esophagus with rapid morphological change. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113(5): 642
- [11] Paniz-Mondolfi A, Singh R, Jour G, et al. Cutaneous carcinosarcoma and the EMT: to transition, or not to transition? That is the question. *Virchows Arch*, 2015, 466(3): 359-360
- [12] Cook DP, Vanderhyden BC. Transcriptional census of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Sci Adv*, 2022, 8(1): eabi7640
- [13] Hashemi M, Arani HZ, Orouei S, et al. EMT mechanism in breast cancer metastasis and drug resistance: revisiting molecular interactions and biological functions. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113774
- [14] Pastushenko I, Brisebarre A, Sifrim A, et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT. *Nature*, 2018, 556(7702): 463-468
- [15] Williams ED, Gao D, Redfern A, et al. Controversies around epithelial-mesenchymal plasticity in cancer metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(12): 716-732
- [16] Zou H, Yang Z, Chan YS, et al. Single cell analysis of mechanical properties and EMT-related gene expression profiles in cancer fingers. *iScience*, 2022, 25(3): 103917
- [17] Lewis E, Seltun F, Razzaque MS, et al. Phosphate toxicity and epithelial to mesenchymal transition. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1362: 73-84

- [18] Zhang HY, Wang ZQ, Li YY, et al. Transforming growth factor- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in human esophageal squamous cell carcinoma via the PTEN/PI3K signaling pathway. *Oncol Rep*, 2014, 32(5): 2134-2142
- [19] Weiss A, Attisano L. The TGF β superfamily signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2013, 2(1): 47-63
- [20] Huang K, Gao N, Bian D, et al. Correlation between FAK and EGF-induced EMT in colorectal cancer cells. *J Oncol*, 2020: 5428920
- [21] Chen L, Lin G, Chen K, et al. VEGF promotes migration and invasion by regulating EMT and MMPs in nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer*, 2020, 11(24): 7291-7301
- [22] Ali A, Hossein RG, Ebrahim A, et al. FGF10: type III epithelial mesenchymal transition and invasion in breast cancer cell lines. *J Cancer*, 2013, 5(7): 537-547
- [23] Sytwu HK. Interleukin-6 and interleukin-8 regulate STAT3 activation migration/invasion and EMT in chrysophanol-treated oral cancer cell lines. *Life (Basel)*, 2021, 11(5): 423
- [24] Lin Y, Guo L. GLI1 is involved in HIF-1 α -induced migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in glioma cells. *Folia Histochem Cytobiol*, 2022, 60(2): 156-166
- [25] Yang L, Li J, Zang G, et al. Pin1/YAP pathway mediates matrix stiffness-induced epithelial-mesenchymal transition driving cervical cancer metastasis via a non-Hippo mechanism. *Bioeng Transla Med*, 2023, 8(1): e10375
- [26] Convento MB, Pessoa EA, Cruz E, et al. Calcium oxalate crystals and oxalate induce an epithelial-to-mesenchymal transition in the proximal tubular epithelial cells: contribution to oxalate kidney injury. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 45740
- [27] Jing L, Ruan Z, Sun H, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced cancer-stem-cell-like characteristics in hepatocellular carcinoma. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18448-18458
- [28] Wei SC, Fattet L, Tsai JH, et al. Matrix stiffness drives epithelial-mesenchymal transition and tumour metastasis through a TWIST1-G3BP2 mechanotransduction pathway. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(5): 678-688
- [29] Peerapen P, Thongboonkerd V. p38 MAPK mediates calcium oxalate crystal-induced tight junction disruption in distal renal tubular epithelial cells. *Sci Rep*, 2013, 3(1): 1041
- [30] Convento M, Pessoa E, Aragão A, et al. Oxalate induces type II epithelial to mesenchymal transition (EMT) in inner medullary collecting duct cells (IMCD) *in vitro* and stimulate the expression of osteogenic and fibrotic markers in kidney medulla *in vivo*. *Oncotarget*, 2019, 10(10): 1102-1118
- [31] Kim CS, Joo SY, Lee KE, et al. Paricalcitol attenuates 4-hydroxy-2-hexenal-induced inflammation and epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubular epithelial cells. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63186
- [32] Castellaro AM, Tonda A, Cejas HH, et al. Oxalate induces breast cancer. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 761
- [33] Poniatowski LA, Wojdasiewicz P, Gasik R, et al. Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 137823
- [34] Saxena M, Balaji SA, Deshpande N, et al. AMP-activated protein kinase promotes epithelial-mesenchymal transition in cancer cells by Twist1 upregulation. *J Cell Sci*, 2018, 131: jcs208314
- [35] Koetemann A, Wollscheid B. Apicobasal surfaceome architecture encodes for polarized epithelial functionality and depends on tumor suppressor PTEN. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 16193
- [36] Zhang J, Tian XJ, Xing J. Signal transduction pathways of EMT induced by TGF- β , SHH, and WNT and their crosstalks. *J Clin Med*, 2016, 5(4): 41
- [37] Stemmer V, de Craene B, Berx G, et al. Snail promotes Wnt target gene expression and interacts with β -catenin. *Oncogene*, 2008, 27(37): 5075-5080
- [38] Fulop BD, Sandor B, Szenteleky E, et al. Altered Notch signaling in developing molar teeth of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)-deficient mice. *J Mol Neurosci*, 2019, 68(3): 377-388
- [39] Buyuk B, Jin S, Ye K. Epithelial-to-mesenchymal transition signaling pathways responsible for breast cancer metastasis. *Cel Mol Bioeng*, 2022, 15(1): 1-13
- [40] Gilmore TD, Garbati MR. Inhibition of NF- κ B signaling as a strategy in disease therapy. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2011, 349: 245-263
- [41] Pires BR, Mencalha AL, Ferreira GM, et al. NF- κ B is involved in the regulation of EMT genes in breast cancer cells. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169622
- [42] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-196
- [43] Fazilaty H, Rago L, Kass Youssef K, et al. A gene regulatory network to control EMT programs in development and disease. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5115
- [44] Chung VY, Tan TZ, Ye J, et al. The role of GRHL2 and epigenetic remodeling in epithelial-mesenchymal plasticity in ovarian cancer cells. *Commun Biol*, 2019, 2(1): 272

- [45] Roca H, Hernandez J, Weidner S, et al. Transcription factors OVOL1 and OVOL2 induce the mesenchymal to epithelial transition in human cancer. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e76773
- [46] Lu M, Jolly MK, Levine H, et al. MicroRNA-based regulation of epithelial-hybrid-mesenchymal fate determination. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(45): 18144-18149
- [47] Jolly MK, Tripathi SC, Jia D, et al. Stability of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype. *Oncotarget*, 2016, 7 (19): 27067-27084
- [48] Ji Q, Liu X, Han Z, et al. Resveratrol suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer through TGF- β 1/Smads signaling pathway mediated Snail/E-cadherin expression. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 97
- [49] Chattopadhyay I, Ambati R, Gundamaraju R. Exploring the crosstalk between inflammation and epithelial-mesenchymal transition in cancer. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 9918379
- [50] van Zandwijk N, Pavlakis N, Kao SC, et al. Safety and activity of microRNA-loaded minicells in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma: a first-in-man, phase 1, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1386-1396
- [51] Gao R, Luo Q, Li Y, et al. Biosynthetic nanobubble-mediated CRISPR/Cas9 gene editing of Cdh2 inhibits breast cancer metastasis. *Pharmaceutics*, 2022, 14(7): 1382
- [52] Ji T, Lang J, Wang J, et al. Designing liposomes to suppress extracellular matrix expression to enhance drug penetration and pancreatic tumor therapy. *ACS Nano*, 2017, 11(9): 8668-8678
- [53] A DFM, B GSA, A RB, et al. Nano-targeted relaxin impairs fibrosis and tumor growth in pancreatic cancer and improves the efficacy of gemcitabine *in vivo*. *J Control Release*, 2018, 290: 1-10
- [54] Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs*, 2017, 35(2): 180-188