

综述

Twist及其调控因子与人胃癌侵袭及转移

于 淇¹, 段全红², 张 庭¹, 徐万鹏^{2*}⁽¹潍坊医学院临床医学院, 潍坊 261000; ²潍坊医学院附属医院(临床医学院), 潍坊 261000)

摘要: 胃癌(gastric cancer, GC)是一种危害人类健康和生命的严重恶性肿瘤。*Twist*基因在促进肿瘤形成方面发挥着重要作用, 主要通过调控基因表达和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。*Twist*在胃癌中促进了EMT的发生, 但对于*Twist*及其调控因子在EMT发生机制以及*Twist*引发的EMT在肿瘤转移中的作用机制尚未完全明确。本文旨在介绍*Twist*基因及其调控因子在胃癌进展中的作用, 回顾相关研究进展, 并提出发展方向预测。通过深入分析和探讨, 本文将为进一步理解胃癌的发生机制和开展有效的治疗策略提供有益的指导和建议。

关键词: Twist; 上皮-间充质转化; 胃癌; 侵袭; 转移

Research progress on Twist and its regulators and human gastric cancer invasion and metastasis

YU Qi¹, DUAN Quanhong², ZHANG Ting¹, XU Wanpeng^{2*}⁽¹School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261000, China;²Affiliated Hospital of Wanfang Medical University, School of Clinical Medicine, Weifang 261000, China)

Abstract: Gastric cancer (GC) is a severe malignant tumor that poses a significant threat to human health and life. Recent studies have revealed the crucial role of the Twist gene in promoting tumor formation, primarily through the regulation of gene expression and epithelial-mesenchymal transition (EMT). Previous research has demonstrated that Twist promoted EMT occurrence in gastric cancer. However, the mechanisms underlying Twist and its regulatory factors in EMT initiation, as well as the role of Twist-induced EMT in tumor metastasis, remain incompletely understood. This paper aims to comprehensively present the role of the *Twist* gene and its regulatory factors in the progression of gastric cancer, reviewing relevant research advances and providing unique academic perspectives and predicted development directions. Through in-depth analysis and exploration, this paper will offer valuable guidance and suggestions for further understanding the mechanisms of gastric cancer occurrence and the development of effective therapeutic strategies, while adhering to the language characteristics of scientific papers.

Key Words: Twist; EMT; gastric cancer; invasion, metastasis

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 胃癌的发病在地域上有明显的差别, 尤其是在我国西北

和东部的沿海地区, 发病率相比南方地区明显要高许多。胃癌的高发年龄为50岁以上, 但由于现

收稿日期: 2023-02-09

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(202104010652)

第一作者: E-mail: 840501038@qq.com

*通信作者: E-mail: 2101576@163.com

代人们的饮食结构改变、逐渐增大的工作压力以及幽门螺杆菌感染等原因,使得胃癌呈现年轻化倾向。同时,随着社会经济发展与生活水平的提高,胃癌在欧美等发达国家发病率和死亡率呈下降趋势,然而在亚洲、拉丁美洲仍然高发。虽然胃癌的早期诊断率、综合治疗效果、手术切除率以及术后存活率都有所提高^[1],但对胃癌发生转移的根治性治疗仍是有限的。Twist是人类胚胎发育的主要调控因子,在肿瘤发生上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程中, E-钙黏蛋白表达减少,细胞之间的黏附性下降, N-钙黏蛋白和波形蛋白等间叶标志物表达升高,细胞获得了较强的迁移能力,触发肿瘤的侵袭和转移,其中*Twist1*基因通过其诱导EMT的能力,被证明有利于癌细胞的转移扩散。有研究表明,很大一部分人类癌症过度表达了*Twist1*或*Twist2*基因^[2]。其中,淋巴结转移是导致胃癌患者死亡的原因之一。Xin等^[3]的研究证实,细胞分裂周期27(cell division cycle 27, CDC27)通过Twist诱导的EMT促进了胃癌细胞的增殖、侵袭和转移,这为胃癌患者提供了一种新的治疗方法。KLF转录因子11(KLF transcription factor 11, KLF11)、表皮生长因子受体2也通过增加Twist1表达促进胃癌的侵袭和迁移^[4,5],胃癌细胞的侵袭和转移使得临床治疗效果降低,导致了高死亡率。Twist及Twist调控因子的研究综述多在于乳腺癌、肺癌、卵巢癌,关于Twist在胃癌方面也开始了很多的研究,现对Twist及Twist调控因子在胃癌侵袭及转移的研究进展进行综述。

1 Twist的结构

Twist是一种高度保守的碱性螺旋-环-螺旋转录因子,在胚胎发育过程中具有重要的调控功能^[6]。我们考虑Twist可能在成年人的病理生理过程中也发挥着重要作用。例如, Twist在肿瘤细胞的侵袭和转移中扮演着重要角色,同时也与骨骼发育、心血管系统发育、神经系统发育等多种生理过程密切相关^[7]。Twist最初是在果蝇体内发现,它具有一个基本的DNA结合域,其中包含电子盒序列59-CANNTG-39和螺旋-环-螺旋结构域作为共识目标。人类的*Twist1*基因定位于染色体的7q21.2位置

上, *Twist1*基因内部包括一个内含子、两个外显子,其中一个外显子的开放阅读框编码202个氨基酸,而另一个外显子不编码蛋白^[7],后来发现了与*Twist1*的高度同源性和重叠表达模式的*Dermo1*基因。Twist1和Dermo1的N端区域具有不同的特征:在Twist1中, N端较为分叉,而Dermo1则缺乏这种分叉结构。此外, Twist1的N端区域包含一个富含甘氨酸的区域,而Dermo1则缺乏这一特征, *Dermo1*基因随后又被重新命名为*Twist2*^[8]。因此,深入了解Twist的功能和调控机制,将对人类疾病的预防和治疗提供有价值的参考。

2 Twist的表达及其与EMT之间的关系

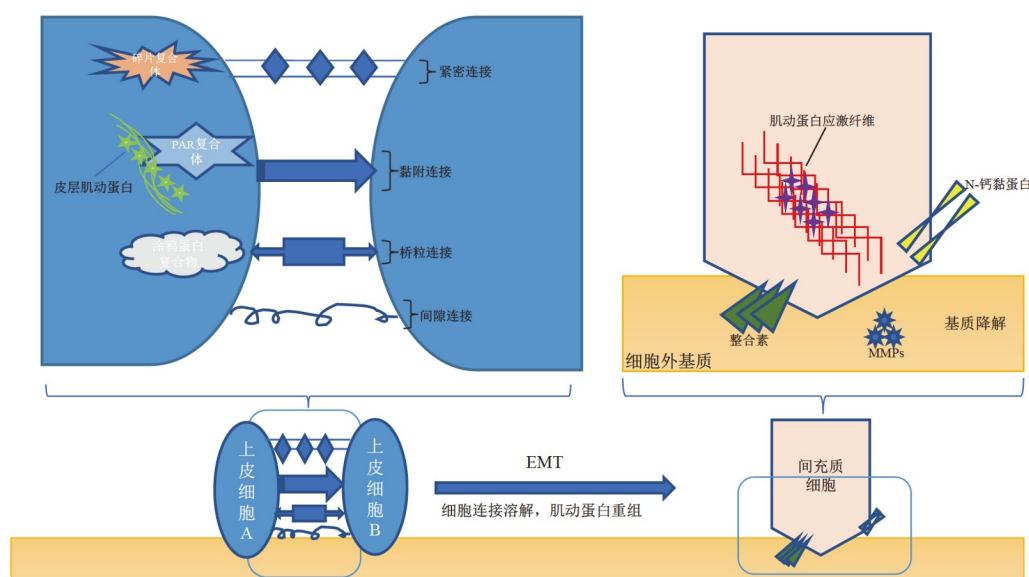
2.1 Twist的表达

在哺乳动物中, Twist是在胚胎中发现的,其与胚胎发育有关。在正常人体细胞中, Twist主要在前体和干细胞中表达并一直维持在未分化状态。然而, Twist也会在各种人体肿瘤中过表达,变为分化状态,包括多种类型的癌症以及肉瘤、胶质瘤、神经母细胞瘤和黑色素瘤^[9]。

2.2 Twist与EMT之间的关系

EMT指处于稳定静止状态的上皮细胞,其连接和极性的丧失并获得间充质细胞的表型特征生理现象。EMT通常在机体发育、伤口愈合和组织纤维化过程中观察到。然而,这一过程可以出现在肿瘤细胞中,并经常与抗凋亡、获得组织侵袭性、癌症干细胞特性和癌症治疗过程中的耐药性有关^[10]。

通过近些年的研究, EMT与肿瘤的迁徙侵袭及转移尤为相关, EMT相关的转录因子Twist会促进EMT的发展。当肿瘤细胞出现EMT现象时,即癌细胞开始侵袭、转移的过程,与非侵袭性细胞相比,当由一磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)激活AMP依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)后,上皮-间充质转化细胞的Twist1转录水平的有了更明显增加,证明了EMT与Twist的表达更加密切^[11,12]。在EMT过程中,彼此靠近的肿瘤细胞之间或肿瘤与正常细胞之间的紧密相连变得松动,细胞所拥有的极性逐渐消失,形态上从不规则的上皮样细胞转化成具有间质细胞特征的纺锤样细胞。这种松动可能影响了细胞表面的黏附蛋白,



EMT的第一步是通过破坏紧密连接、黏附连接、桥粒连接和间隙连接等上皮细胞间的接触以及破坏碎片复合体、极性调节蛋白(polarity regulators, PAR)和涂鸦蛋白来使细胞失去细胞极性。伴随着上皮基因表达的抑制,间充质基因表达被激活。接下来,上皮细胞的肌动蛋白结构重新组织,细胞通过形成伪足,并表达可降解细胞外基质蛋白的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)来获得侵袭转移能力

图1 细胞发生EMT过程机制图

比如,连环蛋白 β 1(catenin beta 1, CTNNB1)可与黏附分子(E钙黏蛋白、N钙黏蛋白、VE钙黏蛋白)、跨膜型黏蛋白[细胞表面相关黏蛋白1(mucin 1, cell surface associated, MUC1)和细胞表面相关黏蛋白16(mucin 16, cell surface associated, MUC16)]、信号调节因子[Wnt信号通路的APC调节因子(APC regulator of WNT signaling pathway, APC)、轴抑制蛋白1(axis inhibition protein 1, AXIN1)、轴抑制蛋白2(axis inhibition protein 2, AXIN2)和钠氢交换子调节因子1(Na^+/H^+ exchanger regulatory factor 1, NHERF1)/磷酸化蛋白50(ERM-binding phosphoprotein 50, EBP50)]以及表观遗传或转录调节因子[B-淋巴细胞瘤蛋白9(B-cell lymphoma 9, Bcl9)、B-淋巴细胞瘤蛋白9L(B-cell lymphoma 9L, Bcl9L)、环磷酸腺苷反应元件结合蛋白的结合蛋白(CREB binding protein, CREBBP)、E1A结合蛋白p300(E1A binding protein p300, EP300)、Forkhead box M1(FOXO1)、调解复合体亚基(mediator complex subunit 12, MED12)、SWI/SNF相关基因组重塑调节器亚基A4(related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4, SMARCA4)和T细胞转录因子(transcription factor T

cell factor, TCF)]相互作用,在膀胱癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌和子宫癌中发现其发生了突变,致使正常细胞发生癌变^[13]。Twist和黏附蛋白呈负相关的实验更加证实了这一点,上调Twist基因表达可促进EMT过程的发生,干扰Twist基因可以有效地抑制肿瘤细胞中Twist基因的表达,从而抑制癌细胞的迁移和侵袭^[14]。也有报道了Twist基因在疾病中诱导EMT,并使该过程失调^[15,16]。Twist在肿瘤的进展方面起到重要作用,受到各种信号转导通路和其他因子的调控,通过接受上游的信号并转导至基因的下游,在细胞之间的联系、肿瘤所处的微环境和EMT等方面中均起到重要作用^[17]。Wang等^[14]在研究中也发现, Twist基因表达上调可诱导波形蛋白分子高表达、E-钙黏蛋白分子低表达,从而促进EMT增强肿瘤细胞的转移能力。当肿瘤细胞到达转移部位时,肿瘤细胞经历了EMT的部分逆转,即所谓的MET^[18]。此时,肿瘤细胞的上皮性标志物重新开始表达,如E-钙黏附素,而与EMT相关的转录因子Twist则被抑制表达^[19]。这也说明Twist与EMT有密切关系, Twist的激活和失活可作为预后因子和肿瘤治疗靶点。Yu等^[20]进行了生物信息学分析并发现了一种微小RNA(microRNAs, miRNA)的基

因, miR-6852-5p可能是长基因间非蛋白编码RNA1235(long intergenic non-protein coding RNA1235, LINC01235)调控*Twist2*的关键。LINC01235-*Twist2*正反馈环主要影响胃癌细胞的迁移和侵袭,提示LINC01235-*Twist2*也可能成为胃癌治疗的潜在靶点。

3 胃癌细胞中*Twist*的调控因素

*Twist*基因可作为抑制肿瘤的靶点进行胃癌的治疗, miRNA可与作为靶点基因的信使RNA(messenger RNA, mRNA)结合,来抑制其蛋白质的翻译,从而降低作为靶点的基因表达,而关于miRNA的药物研发是近年来新兴的一种方向。

3.1 *Twist*的抑制因素

目前就有很多以*Twist*基因为靶点的miRNA药物研究,例如miR-34a可以识别并下调*Twist*基因所对应mRNA的表达。Nairismägi等^[21]发现,miR-300可以直接识别*Twist*的mRNA,在肿瘤细胞MDA-MB-431中促使miR-300过表达,进而抑制了肿瘤EMT的发生。近年来,在乳腺癌中的研究发现,细胞质聚腺苷酸化元件结合蛋白1(cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1, CPEB1)通过与*Twist*的3'端非编码区上的CPE结合,进而负向调控*Twist*的表达抑制了肿瘤细胞的进展^[22]。当前的研究表明,诱导肿瘤细胞发生铁下垂被认为是治疗癌症的一种新策略,而CPEB1是否抑制*Twist1*的表达进而使胃癌细胞发生铁下垂。有研究发现,CPEB1对胃癌细胞铁下垂的调节是由*Twist1*介导的,其中,CPEB1通过抑制*Twist1*并进一步激活ATF4/CHAC1通路,增强了erastin诱导的胃癌细胞的铁下垂,所以抑制*Twist*基因的表达对胃癌细胞的也起到了一定的抑制作用^[22]。在胃癌与miR-381的研究中,有研究通过胃癌双荧光素酶分析,预测并证实*Twist1*是miR-381的直接靶点,miR-381上调导致胃癌细胞*Twist1*在mRNA和蛋白水平的表达下降^[23],这表明miR-381在胃癌细胞抑制了*Twist*基因的表达,同时也说明了miR-381因此可能抑制胃癌细胞的生长。精氨酸琥珀酸合成酶1(argininosuccinate synthase 1, ASS1)是精氨酸生物合成过程中的限速酶。在精氨酸原生性胃癌中,ASS1缺失的细胞会促进自噬液泡的形成和成熟,

从而促进自噬作用,这种自噬作用可以降解EMT相关蛋白*Twist*,从而降低癌症的发生和转移^[24]。由于ASS1的缺少激活了自噬,缺少ASS1的细胞显示出较低的侵袭能力,因此可以通过敲除ASS1来减少*Twist*的表达,进而抑制胃癌的进展。非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是指不编码蛋白质的RNA,其中包括核糖体RNA(ribosomal RNA, rRNA)、转运RNA(transfer RNA, tRNA)、核小RNA(small nuclearRNA, snRNA)、小核仁RNA(small nucleolar RNA, snoRNA)和miRNA等多种已知功能的RNA,还包括未知功能的RNA。研究表明,*Twist*的表达也受ncRNAs的调控,如miR-15a-3p和miR-16-1-3p。这两种miRNA都与*Twist1*的异常表达和胃癌进展中的EMT过程有关^[25]。Roozbehani等^[26]从土木香中分离出倍半萜内酯盖拉丁(Gaillardin)并利用其对胃癌细胞NF- κ B通路的影响进行了研究探索,发现Gaillardin对胃癌具有抑制作用,抑制作用可归因于抑制了NF- κ B通路和NF- κ B所调节的下游基因*Twist1*。有研究表明,*Twist*基因被沉默时,SGC7901细胞(一种人胃腺癌)也会被诱导凋亡,且使细胞周期停滞于G₀/G₁期,抑制细胞增殖,有效降低胃癌细胞的迁移和侵袭能力^[27]。同样,在研究我国中草药方剂补阳还五汤是否抑制胃癌细胞的EMT及调节相关基因的表达时研究发现,该方剂能促进E-钙黏蛋白的表达,并降低N-钙黏蛋白的表达^[28]。N-钙黏蛋白和E-钙黏蛋白都是EMT的重要标志物,但实际上各自起到的作用却不同,其中N-钙黏蛋白被认为会促进恶性肿瘤的进展,E-钙黏蛋白则被认为是肿瘤的抑制因子^[29],并且我们知道*Twist*是调控胃癌患者肿瘤转移的重要转录因子,胃癌患者经过补阳还五汤治疗后,该团队利用免疫印迹法检测了*Twist1*、*MMP2*、*MMP9*等基因的表达,发现*Twist1*、*MMP2*、*MMP9*等基因的表达均被抑制,提示补阳还五汤可能通过调节E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白、*Twist1*、*MMP2*和*MMP9*等的表达来抑制EMT,进而抑制胃癌的侵袭转移^[28]。在研究转录因子方面,激活转录因子3(activating transcription factor 3, ATF3)抑制了胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力的原因是,ATF3过表达时抑制了EMT过程的相关基因*Twist*,降低了*Twist*在mRNA和蛋白水平的

表达,提示ATF3可能通过调节EMT过程而抑制胃癌的侵袭转移,同时也表明ATF3可能是一个很有前途的胃癌治疗靶点^[30]。在研究卵巢癌抑癌因子时,通过实时荧光定量PCR(quantitative real-time PCR, qRT-PCR)和蛋白质印迹等实验证实,miR-543与*Twist1*基因呈负相关,并且当组织发生癌变时,miR-543在细胞中的表达会明显降低,同时发现miR-543过表达时,会抑制*Twist1*的表达来抑制细胞的增殖、迁移和侵袭^[31]。而在胃癌细胞中miR-543是否对*Twist1*具有同样的作用仍有待研究,因此这也是当前可以探索的一条道路。毛茛科植物黑色茴香花(*Nigella sativa*)以其与消化系统活动有关的药用特性而闻名,其提取物含有丰富的萜类化合物,其中百里香醌(thymoquinone, TQ)被认为是本类植物提取物中含量较高的挥发物。Nakoneczna等^[32]发现,TQ依赖Akt通路下调*Twist*的表达,并上调E-钙黏蛋白和细胞角蛋白-19等来抑制胃癌细胞的迁移能力。

3.2 *Twist*的上调因素

长链非编码核酸(long non-coding RNA, lncRNA)中的小核仁RNA宿主基因3(small nucleolar RNA host gene 3, SNHG3)可能通过miR-326/*Twist*轴促进胃癌的进展,可能为胃癌的诊断和预后提供新的生物标志物^[33]。研究发现,*SOX5*基因也可能通过激活*Twist*介导的EMT促进GC细胞的侵袭,并证明了*SOX5*基因加速了胃癌细胞的转移,一定程度上是通过上调*Twist*来诱导EMT,进而使胃癌发生进展,因此说明了*Twist*基因在胃癌进展起着重要作用^[34]。在下调胃癌细胞的*HIF-1 α* 基因后,E-钙黏蛋白及*Twist*的基因和蛋白表达水平皆显著降低,而E-钙黏蛋白的基因和蛋白表达水平显著升高,提示了*HIF-1 α* 基因可通过促进胃癌细胞的*Twist*基因表达进而可促进胃癌细胞的转移^[35]。我们知道,幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)通过破坏参与EMT的多条信号通路而诱导EMT,从而导致胃癌的发生。对于Hp如何诱导EMT的过程,Hamidi等^[36]对此进行探索发现,Hp感染所致的胃癌细胞中,72.2%的胃癌细胞相比非Hp感染所致胃癌细胞的*Twist*基因的表达明显升高,说明HP感染会促进*Twist*基因的表达,从而诱导EMT的发生,使胃癌发生侵袭转移,同时也发现在Hp阳性的样

本中,*Twist1*的过度表达与性别显著相关。在这些胃癌组织中,女性患者*Twist1*的表达水平明显高于男性,提示*Twist1*可能受性激素的转录调控,有待进一步研究。胃癌的进展过程中伴随着E-钙黏蛋白的缺失^[37],E-钙黏蛋白又可诱导EMT过程,*Twist1*可通过与E-box DNA序列结合而减少上皮基因的表达,激活间充质基因^[35],将继续促进胃癌的进展。非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是一种强烈的内源性一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂,抑制血管活性物质NO的合成,导致内皮功能障碍。Guo等^[38]在探讨双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)的抗肿瘤作用时,发现在胃癌细胞中,ADMA在蛋白质和mRNA水平上可以抑制胃癌细胞内的E-钙黏蛋白表达,同时促进间充质标记物(Vimentin)和*Twist*的表达。 β -连环蛋白是一种具有多功能特性的蛋白,其与细胞骨架进行相互作用,从而使细胞对细胞内外的信号和影响作出反应,即 β -连环蛋白从细胞膜转移到细胞核启动TCF/LEF的转录,导致了*Twist*基因的表达增加以及E-钙黏蛋白表达减少,这两者进而也促进对于胃癌的进展^[39]。在涉及到胃癌的预后方面时,研究胃癌的不良预后并探索胃癌的上皮-间质转化促进胃癌细胞转移的过程中发现,PI3K/Akt信号通路的激活可促进胃癌上皮细胞的间充质继续转化并促进*Twist*基因的表达^[40,41]。

4 *Twist*的检测及在胃癌治疗上的应用

近年来,针对胃癌治疗,*Twist*被广泛研究作为抑制肿瘤的潜在靶点。另外,miRNA作为一种新兴的药物研发方向,能够与作为靶点的基因的mRNA结合,从而抑制该基因的蛋白质翻译,进而降低靶点基因的表达水平。这一研究方向在近年来备受关注,为胃癌治疗提供了有希望的新途径。Nairismägi等^[21]的研究对此有了较为有力的支持。Jhi等^[42]用流体辅助分离技术(fluid-assisted separation technique, FAST)检测了31例胃癌患者的外周血中循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)和*Twist*的表达,该团队将*Twist*免疫染色阳性的CTC定义为*Twist*⁺ CTC,并发现4/5的转移性胃癌患者存在CTC和*Twist*⁺ CTC,高水平的CTC和

Twist⁺ CTC可能会降低病人的预后及生存率。该研究为使用CTC和Twist⁺ CTCs作为转移性胃癌患者的预后及生物标志物检测提供了较为重要的研究基础。此前研究发现, Hp感染所致胃癌细胞的Twist1过表达与肠道胃癌的发生有密切相关, 且所研究的35例Twist1过表达的胃癌标本中有25例(71.4%)为肠道组织型, 因此这也可以在临床病理方面作为一种支持手段^[36]。同时, 继续用DHA处理胃癌细胞时, ADMA对Twist的上调作用则受到抑制, 此研究的结果不仅表明DHA可以抑制Twist的表达, 也说明DHA可能是一种很有前途的胃癌治疗药物^[38]。有证据表明, 一些lncRNA可以介导EMT过程使胃癌患者产生对一些化疗药物的耐药性, 而LEIGC(lower expression in gastric cancer)是一种抗EMT的lncRNA, LEIGC通过抑制*Twist*基因以及其他EMT标志物来增强癌细胞对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)的敏感性, 然而, 这种现象所涉及的潜在分子机制和信号通路尚不清楚^[43]。而当前有一点已经明确, 通过双荧光素酶实验验证Twist和胶原蛋白I型 $\alpha 2$ 链(collagen type I $\alpha 2$ chain, COL1A2)之间具有靶向关系, 并且发现EP300和*Twist*基因的结合对COL1A2的表达具有协同调节作用, 从而促进了胃癌细胞对抗肿瘤药物阿帕替尼的耐药性, 在敲除*Twist*时, 抑制了COL1A2的表达, 并提高了胃癌细胞对阿帕替尼的敏感性, 在抗肿瘤药物的研究中可作为一项重要的治疗靶点^[44]。Feng等^[45]发现, LINC01272是一种长非编码RNA, 在胃癌细胞中表达, 并可能在胃癌发生和发展中发挥作用, DLGAP1-AS2也是一种长非编码RNA, 与细胞黏附和信号传导等过程相关。Feng等^[45]将胃癌细胞暴露于小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA): LINC01272 siRNA和DLGAP1-AS2 siRNA之中, 来抑制LINC01272和DLGAP1-AS2的表达, 进而明显抑制了*Twist*的表达。该研究表明, LINC01272 siRNA和DLGAP1-AS2 siRNA在胃癌治疗方面具有重要的研究价值, 进一步的研究可以深入探究它们在胃癌细胞中的作用机制, 并评估其在临床应用中的潜力。

5 结论

在胃癌细胞中Twist通过促进EMT过程来促进

肿瘤的侵袭和转移, 同时还会增强胃癌细胞对化疗药的耐药性, 减少化疗药对胃癌细胞所产生的诱导凋亡作用, 使胃癌继续侵袭和转移。然而, 也有其他影响因子调控Twist, 进而影响EMT进程, 包括miR-34a、miR-300、CPEB1等可以抑制Twist所介导的EMT过程。AMPK的激活、SOX5、HIF-1 α 等可以促进Twist所介导的EMT过程。本文总结了近年来Twist及其调控因子参与胃癌细胞侵袭和转移的最新研究进展。随着对Twist研究的深入, Twist及其调控因子在胃癌侵袭和转移将逐渐明确, 在临床上对胃癌患者进行预后评估和靶向治疗。总之, Twist及其调控因子可以作为胃癌细胞的生物标志物来评估肿瘤的进展, 也是肿瘤化疗中具有研究前景的治疗靶点, 日后可寻找合适的抑制剂或基因进行靶向治疗来抑制Twist的表达, 进而控制胃癌的进展。

参考文献

- [1] Wang RX, Ou XW, Kang MF, et al. Association of HIF-1 α and NDRG2 expression with EMT in gastric cancer tissues. *Open Life Sci*, 2019, 14(1): 217-223
- [2] Ansieau S, Bastid J, Doreau A, et al. Induction of EMT by twist proteins as a collateral effect of tumor-promoting inactivation of premature senescence. *Cancer Cell*, 2008, 14(1): 79-89
- [3] Xin Y, Ning S, Zhang L, et al. CDC27 facilitates gastric cancer cell proliferation, invasion and metastasis via twist-induced epithelial-mesenchymal transition. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(2): 501-511
- [4] Luo X, He Y, Tang H, et al. Effects of HER2 on the invasion and migration of gastric cancer. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12): 7604-7613
- [5] Ji Q, Li Y, Zhao Q, et al. KLF11 promotes gastric cancer invasion and migration by increasing Twist1 expression. *Neoplasia*, 2019, 66(1): 92-100
- [6] Simpson P. Maternal-zygotic gene interactions during formation of the dorsoventral pattern in drosophila embryos. *Genetics*, 1983, 105(3): 615-632
- [7] Xue G, Hemmings BA. Phosphorylation of basic helix-loop-helix transcription factor Twist in development and disease. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(1): 90-93
- [8] Šošić D, Richardson JA, Yu K, et al. Twist regulates cytokine gene expression through a negative feedback loop that represses NF- κ B activity. *Cell*, 2003, 112(2): 169-180
- [9] Yang J, Mani SA, Donaher JL, et al. Twist, a master

- regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell*, 2004, 117(7): 927-939
- [10] Georgakopoulos-Soares I, Chartoumpakis DV, Kyriazopoulou V, et al. EMT factors and metabolic pathways in cancer. *Front Oncol*, 2020, 10: 499
- [11] 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(14): jcs208314
- [12] Chang Z, Cui J, Song Y. Long noncoding RNA PVT1 promotes EMT via mediating microRNA-186 targeting of Twist1 in prostate cancer. *Gene*, 2018, 654: 36-42
- [13] Katoh M. Multi-layered prevention and treatment of chronic inflammation, organ fibrosis and cancer associated with canonical WNT/ β -catenin signaling activation (Review). *Int J Mol Med*, 2018, 42(2): 713-725
- [14] Zang C, Liu X, Li B, et al. IL-6/STAT3/TWIST inhibition reverses ionizing radiation-induced EMT and radioresistance in esophageal squamous carcinoma. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11228-11238
- [15] Fan Q, Qiu MT, Zhu Z, et al. Twist induces epithelial-mesenchymal transition in cervical carcinogenesis by regulating the TGF- β /Smad3 signaling pathway. *Oncol Rep*, 2015, 34(4): 1787-1794
- [16] Meng J, Chen S, Han JX, et al. Twist1 regulates vimentin through Cul2 circular RNA to promote EMT in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2018, 78(15): 4150-4162
- [17] Steinestel K, Eder S, Schrader AJ, et al. Clinical significance of epithelial - mesenchymal transition. *Clin Transl Med*, 2014, 3(1): 17
- [18] Ocaña OH, Córcoles R, Fabra Á, et al. Metastatic colonization requires the repression of the epithelial-mesenchymal transition inducer prrx1. *Cancer Cell*, 2012, 22(6): 709-724
- [19] Tan YE, Xing Y, Ran BL, et al. LINC01235-TWIST2 feedback loop facilitates epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer by inhibiting THBS2. *Aging*, 2020, 12(24): 25060-25075
- [20] Yu J, Xie F, Bao X, et al. miR-300 inhibits epithelial to mesenchymal transition and metastasis by targeting Twist in human epithelial cancer. *Mol Cancer*, 2014, 13(1): 121
- [21] Nairismägi ML, Vislovukh A, Meng Q, et al. Translational control of TWIST1 expression in MCF-10A cell lines recapitulating breast cancer progression. *Oncogene*, 2012, 31(47): 4960-4966
- [22] Wang J, Wang T, Zhang Y, et al. CPEB1 enhances erastin-induced ferroptosis in gastric cancer cells by suppressing twist1 expression. *IUBMB Life*, 2021, 73(9): 1180-1190
- [23] Yin Y, Li X, Guo Z, et al. MicroRNA-381 regulates the growth of gastric cancer cell by targeting TWIST1. *Mol Med Report*, 2019, 20(5): 4376-4382
- [24] Tsai CY, Chi HC, Chi LM, et al. Argininosuccinate synthetase 1 contributes to gastric cancer invasion and progression by modulating autophagy. *FASEB J*, 2018, 32(5): 2601-2614
- [25] Landeros N, Santoro PM, Carrasco-Avino G, et al. Competing endogenous RNA networks in the epithelial to mesenchymal transition in diffuse-type of gastric cancer. *Cancers*, 2020, 12(10): 2741
- [26] Roozbehani M, Abdolmohammadi MH, Hamzeloo-Moghadam M, et al. Gaillardin, a potent sesquiterpene lactone induces apoptosis via down-regulation of NF- κ B in gastric cancer cells, AGS and MKN45. *J EthnoPharmacol*, 2021, 281: 114529
- [27] Zhang H, Gong J, Kong D. Anti-proliferation effects of Twist gene silencing in gastric cancer SGC7901 cells. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(10): 2926-2936
- [28] Liu J, Chen Y, Cao Z, et al. Babao Dan inhibits the migration and invasion of gastric cancer cells by suppressing epithelial-mesenchymal transition through the TGF- β /Smad pathway. *J Int Med Res*, 2020, 48(6): 030006052092559
- [29] Zhai L, Chen W, Cui B, et al. Overexpressed versican promoted cell multiplication, migration and invasion in gastric cancer. *Tissue Cell*, 2021, 73: 101611
- [30] Huang C, Chen R, Zheng F, et al. Inhibitory role of ATF3 in gastric cancer progression through regulating cell EMT and stemness. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 127
- [31] Yu Q, Zhang Z, He B, et al. MiR-543 functions as tumor suppressor in ovarian cancer by targeting TWIST1. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(1): 101-110
- [32] Nakonieczna S, Grabarska A, Kukula-Koch W. The potential anticancer activity of phytoconstituents against gastric cancer—a review on *in vitro*, *in vivo*, and clinical studies. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8307
- [33] Rao J, Fu J, Meng C, et al. LncRNA SNHG3 promotes gastric cancer cells proliferation, migration, and Invasion by targeting miR-326. *J Oncol*, 2021, 2021: 9935410
- [34] You J, Zhao Q, Fan X, et al. SOX5 promotes cell invasion and metastasis via activation of Twist-mediated epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Oncol Targets Ther*, 2019, 12: 2465-2476
- [35] Huang Y, Xu Y, Ma Q, et al. Dextran sulfate effects EMT of human gastric cancer cells by reducing HIF-1 α /TGF- β . *J Cancer*, 2021, 12(11): 3367-3377
- [36] Hamidi AA, Forghanifard MM, Gholamin M, et al. Elucidated tumorigenic role of MAML1 and TWIST1 in gastric cancer is associated with *Helicobacter pylori* infection. *Microb Pathog*, 2022, 162: 105304
- [37] Wang H, Zhang B, Wang X, et al. TRPV4 overexpression

- promotes metastasis through epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer and correlates with poor prognosis. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 8383-8394
- [38] Guo Q, Xu J, Huang Z, et al. ADMA mediates gastric cancer cell migration and invasion via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(2): 325-334
- [39] Weng J, Li S, Lin H, et al. PCDHGA9 represses epithelial-mesenchymal transition and metastatic potential in gastric cancer cells by reducing β -catenin transcriptional activity. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3): 206
- [40] Fattahi S, Amjadi-Moheb F, Tabaripour R, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: epigenetics and beyond. *Life Sci*, 2020, 262: 118513
- [41] Jin Q, Ren Q, Chang X, et al. Neuropilin-1 predicts poor prognosis and promotes tumor metastasis through epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *J Cancer*, 2021, 12(12): 3648-3659
- [42] Jhi JH, Kim GH, Park SJ, et al. Circulating tumor cells and TWIST expression in patients with metastatic gastric cancer: a preliminary study. *J Clin Med*, 2021, 10(19): 4481
- [43] Fattahi S, Kosari - Monfared M, Golpour M, et al. LncRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in gastric cancer: a novel approach to personalized medicine. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3189-3206
- [44] Yu G, Chen W, Li X, et al. TWIST1-EP300 expedites gastric cancer cell resistance to apatinib by activating the expression of COL1A2. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2022, 2022: 5374262
- [45] Feng YN, Li BY, Wang K, et al. Epithelial-mesenchymal transition-related long noncoding RNAs in gastric carcinoma. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 977280