

文章编号: 1004-0374(2012)02-0191-07

## 上皮细胞转分化及其表观遗传学调控

张彦洁, 王俊青, 任建敏, 余 熠, 杨 芬, 许春娣, 周 同\*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025)

**摘要:** 上皮细胞转分化现象及其与疾病发生发展的关系, 近年已成为细胞生物学、免疫学等多学科关注的聚焦点。转分化作为细胞分化发育的基本生物学现象, 存在于机体诸多生理病理过程, 也受表观遗传学的调控。相对于经典遗传学而言, 表观遗传学作为一门新兴学科, 其为生物体的基因表达调控及遗传现象提供了新的理论阐释。现知, DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 等均可导致上皮细胞基因发生表观遗传改变, 与上皮细胞转分化的发生发展密切相关, 并在该过程中发挥重要的调控作用。进一步阐明细胞转分化的分子基础及其表观遗传学调控机制, 将有助于认识生命现象基本过程, 并可为炎症性疾病、自身免疫病、器官纤维化, 以及肿瘤发生与转移等机制的研究与防治, 提供新的思路和应对策略。对上皮细胞转分化与表观遗传学调控关系作一简述。

**关键词:** 上皮细胞; 转分化; 表观遗传学; DNA 甲基化; 组蛋白修饰; microRNA

**中图分类号:** Q344

**文献标志码:** A

## Epithelial cell transdifferentiation and epigenetic regulation

ZHANG Yan-Jie, WANG Jun-Qing, REN Jian-Min, YU Yi, YANG Fen, XU Chun-Di, ZHOU Tong\*

(Department of Pediatrics, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

**Abstract:** Recently, the phenomenon of epithelial cell transdifferentiation has become a focus of multiple discipline such as cell biology and immunology, since it closely relates to pathogenesis and development of diseases in human, which including inflammatory diseases, organ fibrosis, tumorigenesis and metastasis. As a basically biological phenomenon in cellular differentiation and development, transdifferentiation exists in various physiological and pathological processes. The epigenetics can provide new theories to interpret the regulatory mechanism in gene expression and biological heredity. As is known that epigenetic changes of genes that mediated by DNA methylation, histone modification, and non-coding RNAs, play crucial roles in transdifferentiation of epithelial cells. Further identification of mechanisms of transdifferentiation will contribute to better understand of the basic processes in vital phenomenon and providing novel diagnostic and therapeutic targets for related diseases. This review describes the relationship between epithelial cell transdifferentiation and epigenetic regulation.

**Key words:** epithelial cells; transdifferentiation; epigenetics; DNA methylation; histone modification; microRNA

上皮细胞覆盖机体表面和诸多器官管腔内表面, 承载机体多种重要生理功能。上皮细胞在机体正常发育过程中以及各种生理病理条件下, 可出现细胞转分化现象, 即细胞从表型至功能均发生改变。其特点是在遭遇病原体刺激或在炎症环境中, 细胞发生了极性、形态及功能等改变, 并以获得的新表型和功能适应新环境而发挥作用<sup>[1]</sup>。如目前关注的上皮-间充质细胞转分化(epithelial-

mesenchymal transition, EMT), 通常表现为细胞抗凋亡及迁移能力增强, 且可大量分泌细胞外基质,

收稿日期: 2011-10-31; 修回日期: 2011-11-29

基金项目: 国家自然科学基金项目(81070567, 81000163, 81070022); 上海市科委基金项目(09JC-1409900, 10ZR1419600)

\*通信作者: E-mail: zhou tong\_cn@hotmail.com

参与炎症损伤修复与组织重塑<sup>[2]</sup>。此外, 上皮-免疫细胞转分化亦是上皮细胞基于局部防御机制, 调节固有免疫和适应性免疫反应的一种表现形式<sup>[3]</sup>。因而上皮细胞在抵御及清除病原体入侵, 调控局部炎症免疫反应以及促进组织损伤修复中, 均发挥不可或缺的自稳作用。由此, 上皮细胞转分化过程中的调控机制以及与疾病的关系也日益引起人们的关注。表观遗传学是一门新兴学科, 随着对其认识的不断深入, 越来越多的证据显示上皮细胞转分化过程中存在表观遗传学调控机制, 如 DNA 甲基化、组蛋白修饰及非编码 RNA 等调节, 与上皮细胞转分化的发生发展密切相关<sup>[4-6]</sup>。因此, 对上皮细胞转分化及其表观遗传学相关调控机制的深入研究, 可为临床感染与炎症性疾病、自身免疫病、器官纤维化以及肿瘤等发病机制与防治措施, 提供新的思路和应对策略。

## 1 上皮细胞

### 1.1 上皮细胞生物学

上皮细胞通过细胞间紧密连接等结构组成了上皮组织, 广泛覆盖人体表面和诸多器官管腔内表面, 承载机体多种重要生理功能<sup>[7]</sup>。作为免疫防御机制的首道防线, 上皮细胞及其上皮组织最初被认为仅是抵御病原体入侵的被动屏障, 直至最近发现上皮细胞能触发与髓系细胞相似的免疫应答, 从而使其在免疫防御机制中的作用逐渐受到重视<sup>[8-11]</sup>。上皮细胞的免疫防御功能与其特殊的解剖位置有关, 表现为细胞顶部面对外来抗原, 基部与定居的树突状细胞 (dendritic cell, DC)、T 细胞等衔接和互动, 且作为信号转导枢纽, 时刻感知内外环境变化和刺激并积极应对调控; 还可通过细胞增生、分化及自噬或凋亡程序不断进行组织更新, 以维持内环境稳态<sup>[9-11]</sup>。由此决定了上皮细胞在承载器官生理功能的同时, 又能在病原体刺激或组织受损时积极发挥免疫防御和调节功能。然而在机体防御机制的免疫系统研究中, 上皮细胞的作用易被忽视, 以至对其研究也欠深入。

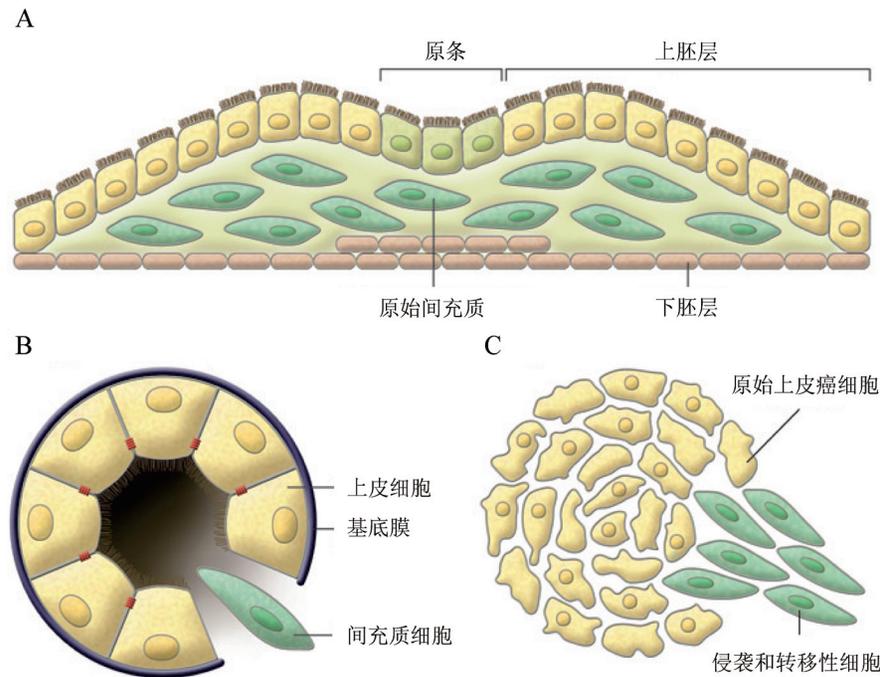
目前认为, 固有免疫系统在抵御病原体和抗感染方面, 主要依赖模式识别受体等天然免疫分子调控, 上皮细胞以及上皮下的中性粒细胞、巨噬细胞、DC 等应答反应, 并呈不同层面有序进行<sup>[12-13]</sup>。上皮细胞因最先接触病原微生物, 而主要启动最初的炎症性防御; 朗格汉斯细胞 (Langerhans cell, LC) 可识别皮肤和肠道等上皮中病原菌和益生菌, 并对后

者产生免疫豁免<sup>[14]</sup>; 而 DC 则主要负责启动针对穿越上皮的病原菌的适应性免疫应答<sup>[15]</sup>。在此过程中, 上皮细胞基于病原体-宿主平衡, 并在免疫系统的精细调控下, 在相应区域内免疫事件的整体效应中, 发挥不可或缺的区室化调节作用<sup>[9-17]</sup>。其既可释放各种促炎和抗炎介质抵御病原体, 同时避免过度炎症激发; 还可因受刺激活化后通过表型转化发挥免疫细胞功能, 启动和调节后续的适应性免疫应答; 并在随后的损伤修复中转化为间充质细胞, 参与组织重建<sup>[18]</sup>。然而病理状况下, 如病原体糖抗原修饰、分子模拟、表位扩展等机制, 可影响和规避模式识别受体的识别与调控, 导致上皮细胞免疫稳态的调节紊乱以及上皮组织炎症慢性化, 或引发多种自身免疫病, 甚或由慢性炎症转化为肿瘤发生<sup>[11,19-22]</sup>。

### 1.2 上皮细胞转分化及其生理病理意义

作为固有免疫系统抵御病原体的“屏障细胞”, 上皮细胞维系并影响着固有免疫与适应性免疫及其病理生理过程, 包括其免疫调节功能及损伤修复机制与细胞转分化现象密切相关。

转分化 (transdifferentiation) 是一种经过特定程序转化的可逆性细胞生物学行为, 并是多步骤、有序且高度调控的过程<sup>[1-3]</sup>。其不仅见于胚胎干细胞向不同胚层各类成体细胞如神经元细胞、心肌细胞、皮肤细胞等分化过程<sup>[1]</sup>; 而且也见于终末分化细胞在特定生理病理环境中, 通过转分化而转变为其他类型的组织细胞<sup>[23-24]</sup>, 如前述的上皮细胞 EMT<sup>[2]</sup>。EMT 是目前最为关注的终末分化细胞转分化的一种类型, 主要包括与胚胎植入、胚胎形成和器官发育相关, 与伤口愈合、组织重构和器官纤维化相关, 以及与肿瘤侵袭和转移相关等三种类型 (图 1)<sup>[25]</sup>。目前发现, 上皮细胞不仅同胚层可发生 EMT 或逆反过程 (mesenchymal-epithelial transition, MET), 亦可出现跨胚层如向免疫细胞转分化的现象, 由此赋予了特殊解剖位置的上皮细胞十分丰富的生物学功能。如其在遭遇病原体刺激或炎症等情况下, 上皮细胞可通过转分化而发生极性、形态及功能等改变。表现为上皮细胞间细胞连接结构解离, 导致细胞骨架重排或细胞离散等细胞极性改变, 以及细胞与基膜之间黏附关系变化引起的细胞迁移穿越能力增强, 同时显示了较强的抗凋亡能力, 与组织损伤修复、器官纤维化以及肿瘤转移密切相关<sup>[2-3]</sup>。此外, 本课题组也发现胃肠道和肾脏上皮细胞在感染和炎症条件下, 显现专职抗原提呈细胞功能的上皮-免疫细胞转分化现象, 且与炎症启动或免疫损伤以及



A: 1型EMT, 与胚胎植入、原肠胚形成和器官发育相关; B: 2型EMT, 参与炎症反应, 与伤口愈合、组织重构和器官纤维化相关; C: 3型EMT, 与肿瘤侵袭和转移相关。

图1 三种EMT类型<sup>[25]</sup>

疾病转归十分关联<sup>[26-27]</sup>。这种独立激发免疫应答的现象, 最近也见于炎症条件下与转分化有关的中性粒细胞和嗜碱性粒细胞的抗原提呈功能<sup>[28-30]</sup>。该现象可能作为免疫系统局部防御和炎症环境区室化调控的重要格局或补充, 由此影响和调节机体免疫应答的生理病理过程。现知, 不同病理条件下包括上皮细胞的细胞转分化意义和结局不尽相同, 其既可作为机体的一种生理性免疫防御措施或损伤修复机制; 也可因持续转分化而导致免疫稳态失衡、组织过度重塑甚或肿瘤发生, 并成为相关疾病发生发展的重要基础而贯穿于整个病理过程<sup>[3]</sup>。

从上述意义来说, 伴随着机体抗感染及炎症与损伤修复机制的精细调控, 上皮细胞在受病原体等因素刺激活化后, 既可通过表型转化显示专职免疫细胞功能, 维系局部固有免疫与适应性免疫调节; 亦可在随后损伤修复中通过 EMT, 参与组织重建甚或进一步器官损害。如研究发现, 胃上皮细胞在幽门螺杆菌刺激下可发生并通过转分化, 发挥 DC 样专职免疫细胞功能, 启动针对病原体的有别于 DC 介导免疫逃逸的 Th1 促炎反应<sup>[26]</sup>。而在非感染性疾病的炎症性肠病中, 本课题组发现上皮细胞与 DC 的调节作用保持一致, 均力促于炎症应答<sup>[31]</sup>。上皮细胞与 DC 在区域内的分工及调节特点异同,

可能与不同病理条件下的免疫系统区室化调节格局及整体效应有关。同样在肠道病原菌感染下, 肠上皮细胞可特异性分泌 IL-17C, 后者可以自分泌方式作用于上皮细胞表面 IL-17RE/IL-17RA 受体复合物, 并借助信号转导激活炎症因子和抗菌肽, 以此抵御病原菌或进一步扩大抗感染效应<sup>[32]</sup>。此外, IL-17C 还可与 Th17 细胞上的 IL-17RE 结合, 甚或启动后续的 Th17 促炎应答<sup>[33]</sup>。上述现象也出现于肾小管上皮细胞对肾脏炎症的调节, 其在肾小管间质损伤和随后的修复过程中, 既可以 DC 样细胞功能参与并调节局部炎症应答, 抑或引发后续炎症-免疫级联反应; 亦可经 EMT 参与损伤修复, 以及随后促进肾小管间质病变乃至肾纤维化形成<sup>[27,34]</sup>。此外也发现, 肺泡上皮细胞可通过 EMT 形式参与 TGF- $\beta$  诱导的肺纤维化过程<sup>[35]</sup>。同样, 来源于硬化肝脏的肝细胞可呈现 EMT 转变, 并显示炎症转向早期癌变的某些特征<sup>[36]</sup>。至肿瘤发生时, 上皮细胞随极性改变, 其黏附蛋白如 MUC1 也发生非极性分布, 由细胞腔面集中表达转为细胞表面明显上调, 并出现新的糖抗原表位, 与肿瘤侵袭、转移及预后密切相关<sup>[37]</sup>。目前认为, 多种致癌因素作用下的上皮细胞可发生基因突变和表观遗传改变, 致使细胞增殖失控, 转移是其致死的主要原因<sup>[21]</sup>。而 EMT

则是肿瘤发生发展中上皮性癌细胞获得迁移和侵袭能力的主要生物学过程,且作为连接“炎症-肿瘤转变”的重要纽带,EMT在促进肿瘤转移、肿瘤耐药以及肿瘤干性维持中均起着关键作用<sup>[2,21-22]</sup>。在此基础上,近年随着表观遗传学成为生物医学研究的热点,人们对包括肿瘤细胞分化程序的上皮细胞转分化过程的调控机制给予了高度关注。

## 2 表观遗传学

### 2.1 表观遗传学概念和基本内容

表观遗传学是一门研究生命有机体发育与分化过程中,导致基因发生表观遗传改变的新兴学科。首先由生物学家 Waddington 于 20 世纪 40 年代提出<sup>[38]</sup>,并定义为研究从基因型到表现型过程机制的生物学分支学科,此概念的最初意义涵盖了调节基因型表达为特定表现型的所有分子信号通路。随后研究认为,基因表达活性的变化不仅发生在发育过程中,也发生于生物体已分化的细胞,且基因表达的某种变化可通过有丝分裂的细胞遗传下去。数十年来随着对表观遗传学研究的不断深入,目前普遍定义为表观遗传是与 DNA 突变无关的可遗传的表型变化,且是染色质调节的基因转录水平的变化,这种变化不涉及 DNA 序列的改变<sup>[39]</sup>。

表观遗传学内容包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、遗传印记、随机染色体失活及非编码 RNA 等调节<sup>[4-6]</sup>。研究表明,这些表观遗传学因素是对环境各种刺激因素变化的反映,且均为维持机体内环境稳定所必需。它们通过相互作用以调节基因表达,调控细胞分化和表型,有助于机体正常生理功能的发挥,然而表观遗传学异常也是诸多疾病发生的诱因。因此,进一步了解表观遗传学机制及其生理病理意义,是目前生物医学研究的关键切入点(图 2)。

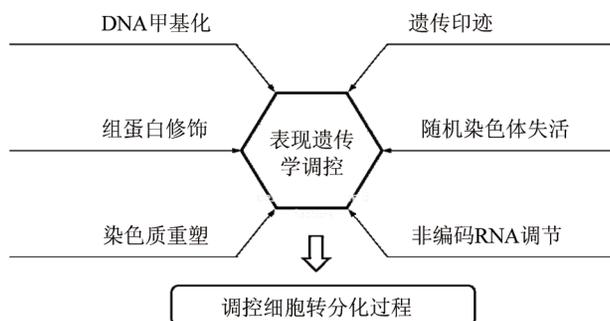


图2 表观遗传学调控与细胞转分化

### 2.2 表观遗传修饰与调控的分子机制

如上述, DNA 甲基化、组蛋白修饰以及非编码 RNA 等表观遗传学改变,可调节基因的表达,并涉及表观遗传修饰与调控的分子机制。现有研究认为,在人体中, DNA 的碱基修饰主要为双核苷酸 CpG 中的胞嘧啶甲基化,其次为腺嘌呤及鸟嘌呤的甲基化<sup>[40]</sup>。启动子区域内的胞嘧啶甲基化可阻止特定转录因子与之结合或吸引染色质重塑的介质(如组蛋白修饰酶或其他抑制基因表达物质),从而抑制基因表达<sup>[41]</sup>。DNA 碱基的甲基化过程主要由 DNA 甲基转移酶介导,分为 DNMT1 和 DNMT3 家族。其中前者在有丝分裂 DNA 复制过程中发挥作用;后者包括 DNMT3A 及 DNMT3B,主要负责未甲基化位点的从头甲基化,而对位点的选择取决于细胞类型及其发育阶段<sup>[42]</sup>。

同样,在染色质结构重塑与基因转录调节过程中,也涉及 DNA 与组蛋白(包括 H1、H2A、H2B、H3 和 H4)共价修饰及翻译后的修饰,如乙酰化、磷酸化、泛素化及相应修饰基团的去除等。组蛋白修饰酶的特异性决定了组蛋白氨基酸末端特定残基(如丝氨酸、赖氨酸和精氨酸)翻译后修饰的多样性,且氨基酸的种类及修饰程度将导致不同的结果,即发生转录激活或抑制<sup>[43]</sup>。上述一系列的修饰过程使得染色质位置与结构发生变化,即染色质重塑,使得密集的染色质丝在核小体连接处解压缩而暴露顺式作用元件,利于反式作用因子与之结合,从而调节 DNA 的复制、转录、修复及重组过程<sup>[44]</sup>。此外,在雌性哺乳类细胞中的两条 X 染色体其中之一可随机失去活性,浓缩为异染色质而沉默化,即染色体失活现象,其发生机制与 X 失活中心基因表达产物介导的 DNA 甲基化及组蛋白修饰有关,从而发挥剂量补偿效应以弥补性别之间的基因剂量差异<sup>[45]</sup>。与之类似的遗传印记现象,是指父源和母源的同源等位基因在子代中的表达活性具有差异,目前认为其发生与生殖细胞发育过程中亲代特异性的 DNA 甲基化和某些亲代基因的关闭相关,还可能涉及非编码 RNA 的调节<sup>[46]</sup>。

非编码 RNA 在表观遗传学修饰中亦具有举足轻重的地位,近年来对其研究日益增多,尤以 microRNA(miRNA)的功能及调控机制为甚。miRNA 是由 20~24 个核苷酸组成的内源性非编码小分子 RNA,以 mRNA 为靶点在转录后水平调节基因表达<sup>[4]</sup>。至今为止,在人类基因组中已经发现了约 700 种不同的 miRNA,每个 miRNA 能抑制多种靶

基因的表达, 因而形成复杂的调节网络。基因组 DNA 经 RNA 聚合酶 II 转录生成初始转录物 pri-miRNA。Drosha 酶对 pri-miRNA 进行加工, 生成带有发夹结构的 miRNA 前体 pre-miRNA, 随后经输出蛋白 importin 从细胞核转运至细胞质。此处 pre-miRNA 被 Dicer 酶进一步加工为 miRNA 双链结构, 其中一条引导链被蛋白包装成 RNA 诱导的转录沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC), 然后被引导至其靶点 mRNA 的 3' 非编码区 (untranslated region, UTR) 按碱基互补配对原则进行结合, 加速 mRNA 3' 端脱腺苷酸化而使其降解和 (或) 抑制翻译<sup>[5-6]</sup>。研究表明 miRNA 的表达和功能控制发生在三个层面, 即转录、加工和亚细胞定位。对 miRNA 基因的甲基化调控、炎症刺激以及细胞因子等影响因素, 都能使成熟 miRNA 的产生、定位和功能发生变化, 而某些关键 miRNAs 的表达紊乱则可能引发肿瘤等疾病的发生<sup>[6]</sup>。在此基础上, 近年研究显示长链非编码 RNA (large intergenic non-coding RNAs, lincRNAs) 也参与 X 染色体沉默、基因组印记染色质修饰、转录激活、转录干扰、核内运输等多个重要调控过程。lincRNAs 是一类长度超过 200 nt 的 RNA 分子, 系 RNA 聚合酶 II 转录副产物。其并不编码蛋白质, 而是以 RNA 形式在表观遗传调控、转录调控以及转录后调控等多个层面上调控基因表达水平, 并与胚胎干细胞的分化及多潜能性丧失密切相关<sup>[47]</sup>。

### 3 上皮细胞转分化过程中的表观遗传学调控

#### 3.1 上皮细胞转分化与 DNA 甲基化及组蛋白修饰

上皮细胞基因表达改变可促使其发生转分化, 并涉及特异性组蛋白修饰与 DNA 甲基化, 但目前对相关基因的研究仍十分有限。据资料显示, E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 作为细胞间黏附连接的核心元件, 是启动上皮细胞转分化过程如 EMT 的关键。E-cadherin 是一类  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的细胞黏附分子, 主要介导上皮细胞之间的嗜同性黏附, 在胚胎发育不同阶段的细胞识别、迁移和分化, 以及成体组织器官的构建和修复中起重要作用, 其表达缺陷是上皮性肿瘤发生的关键诱因<sup>[7]</sup>。尽管先前有研究表明 DNA 的超甲基化可能是 E-钙黏蛋白失活的机制之一<sup>[48]</sup>, 但现有报道认为, 组蛋白的可逆性修饰相较 DNA 去甲基化在 E-钙黏蛋白基因表达激活中具有更重要的作用<sup>[49]</sup>。转分化过程中基因表达改变及随后的细胞表型与功能变化, 涉及特异性组蛋白的甲基化

尤其上皮细胞紧密连接结构的相关基因, 且更显现出相应的表观遗传修饰过程<sup>[50]</sup>。据报道, 组蛋白 H2A 和 H2B 在组蛋白乙酰基转移酶 CBP 的作用下发生乙酰化, 是维持上皮细胞表型所必需的, 而其活性受蛋白激酶 MAP3K4 控制; 两者共同失活后可抑制上皮细胞基因表达, 并诱发 EMT<sup>[51]</sup>。此外小鼠模型中, 抑制组蛋白去乙酰化酶可保持肝细胞的上皮表型及功能, 避免 EMT 以及随后肝纤维化的发生<sup>[52]</sup>。另据全基因组水平的研究发现, 特定组蛋白与 DNA 的甲基化共同参与了 EMT 过程中的基因表达, 甚或与后续的肿瘤发生密切相关<sup>[50]</sup>。

#### 3.2 上皮细胞转分化与 microRNA 的调控作用

随着对非编码 RNA 研究的不断深入, miRNA 与上皮细胞转分化调控关系也逐渐引起广泛关注。如 miR-200 家族成员与 miR-205 参与胚胎发育过程中的 EMT, 并维持上皮细胞表型<sup>[53]</sup>。另据报道, 用 TGF- $\beta$ 1 与 IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$  及 TNF- $\alpha$  组合刺激人支气管上皮细胞后, 其 miRNA-146a 发生上调。而用 miR-146a 抑制剂处理后, 可促进上皮细胞对上述细胞因子的反应而发生 EMT<sup>[54]</sup>。同样在肾脏纤维化模型中也发现, 经 TGF- $\beta$ 1 处理后的上皮细胞超氧化物歧化酶 2 的表达发生下调, 导致肾小管上皮细胞 EMT; 而 miR-382 上调则可促进 TGF- $\beta$ 1 诱导上皮细胞失去原有表型<sup>[55]</sup>。本课题组研究发现, 幽门螺杆菌感染下的胃黏膜上皮细胞 miR-155 表达明显增强, 与上皮细胞转分化并出现 DC 表型 DC-SIGN 相关; 利用细菌菌液与 INF- $\gamma$  共刺激后这种现象更显著。miRNA 除在维持正常细胞功能中具有调节作用, 也常在肿瘤发生发展中出现异常调节, 尤其与上皮细胞 EMT 相关的肿瘤侵袭和转移。研究表明, miR-155 参与子宫内膜癌肉瘤中上皮细胞 EMT 过程, 使 RhoA 表达下调, 导致细胞失去上皮表型而向间质细胞转变<sup>[56]</sup>。TGF- $\beta$  经 Smad4 诱导正常鼠类乳腺上皮细胞中 miR-155 的明显上调, 促进细胞间紧密连接的松懈以及细胞迁移。此外, 在侵入性乳腺癌组织中也发现 miR-155 的水平升高, 其以 RhoA 为靶点可促进 TGF- $\beta$  诱导的 EMT 及增强细胞迁移侵袭能力<sup>[57]</sup>。此外有报道, 利用 TGF- $\beta$  处理 MDCK 细胞后发生的 EMT 过程中, miR-200 家族 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、miR-429 等成员与 miR-205 均发生下调; 而将这些 miRNA 导入 MDCK 细胞后, 细胞不能对 TGF- $\beta$  反应, 可抑制 EMT 的发生。其中关键的转录因子 ZEB1 和 ZEB2 的 3' UTR 中存在 miR-200 家族的结

合位点<sup>[58]</sup>。此外最近发现, miR-200s 在肿瘤转移中的调节作用具有双向性, 一方面其能减缓原发性乳腺癌细胞向血液循环系统的初始逃逸, 抑制该过程中癌细胞的扩散速度; 而另一方面, 当癌细胞已出现逃逸并寻找新的转移处如肺部时, 其又能积极发挥促进作用<sup>[59]</sup>。表明 EMT 及 MET 在肿瘤转移过程中不仅影响癌细胞本身的特征, 且也影响癌细胞和周围微环境的相互作用, 从而影响它们转移到其他器官的能力。在此基础上, miRNA 不仅对上皮细胞转分化过程具有重要的调控作用, 并可能同时影响组蛋白修饰及 DNA 甲基化, 以及与之协同发挥激活或抑制基因表达的效应, 促使上皮细胞表型及功能的转变。

#### 4 前景与展望

综上所述, 基于特殊解剖位置及复杂生物学特性的上皮细胞转分化, 是机体抗感染和组织损伤修复机制中不可或缺的重要环节, 并与诸多病生理过程及相关疾病发生发展密切相关<sup>[60]</sup>。因此进一步阐明细胞转分化的分子基础, 以及相关表观遗传学调控及其信号通路及调节网络中的作用, 将有助于认识生命现象的基本过程, 并可为临床疾病的诊断与治疗提供新的思路和应对策略。例如目前利用 miRNA 拮抗剂或激动剂转输到体内特定细胞的技术<sup>[61]</sup>, 使得靶向调控 mRNA 成为可能, 从而使 miRNA 作为疾病早期诊断标志以及发展为新型分子的治疗措施亦成为可能。此外, 也有利用特定的 miRNA 对疾病中关键靶基因进行干预, 促进或抑制其表达。然而, 鉴于目前对表观遗传学在人体细胞分化发育以及疾病中调控机制、作用靶点与信号通路等认识的局限性, 还需更多研究和探索, 为最终实现将理论成果转化应用于临床实际作进一步努力。

#### [参 考 文 献]

- [1] Eisenberg LM, Eisenberg CA. Stem cell plasticity, cell fusion, and transdifferentiation. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2003, 69(3): 209-18
- [2] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, 2009, 139(5): 871-90
- [3] 戴胜川, 张玉梅, 周同, 等. 细胞转分化的病理生理意义. *生命科学*, 2006, 18(1): 58-61
- [4] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116(2): 281-97
- [5] Chekulaeva M, Filipowicz W. Mechanisms of miRNA-mediated post-transcriptional regulation in animal cells. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(3): 452-60
- [6] O'Connell RM, Rao DS, Chaudhuri AA, et al. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(2): 111-22
- [7] 汤雪明. 医学细胞生物学[M]. 北京: 科学出版社, 2004: 226-56
- [8] Gribar SC, Richardson WM, Sodhi CP, et al. No longer an innocent bystander: epithelial toll-like receptor signaling in the development of mucosal inflammation. *Mol Med*, 2008, 14(9-10): 645-59
- [9] Vroeling AB, Fokkens WJ, van Drunen CM. How epithelial cells detect danger: aiding the immune response. *Allergy*, 2008, 63(9): 1110-23
- [10] Dugger K, Lowder TW, Tucker TA, et al. Epithelial cells as immune effector cells: the role of CD40. *Semin Immunol*, 2009, 21(5): 289-92
- [11] Bulek K, Swaidani S, Aronica M, et al. Epithelium: the interplay between innate and Th2 immunity. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(3): 257-68
- [12] den Dunnen J, Gringhuis SI, Geijtenbeek TB. Innate signaling by the C-type lectin DC-SIGN dictates immune responses. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(7): 1149-57
- [13] Abreu MT. Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(2): 131-44
- [14] Shklovskaya E, O'Sullivan BJ, Ng LG, et al. Langerhans cells are precommitted to immune tolerance induction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(44): 18049-54
- [15] Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(3): 193-204
- [16] Wullaert A, Bonnet MC, Pasparakis M. NF- $\kappa$ B in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. *Cell Res*, 2011, 21(1): 146-58
- [17] Weindl G, Wagener J, Schaller M. Epithelial cells and innate antifungal defense. *J Dent Res*, 2010, 89(7): 666-75
- [18] 陈静, 周同, 蔡敏超, 等. 肾脏免疫区室化与肾小管间质损伤. *生命科学*, 2010, 22(3): 278-83
- [19] Dam TK, Brewer CF. Lectins as pattern recognition molecules: the effects of epitope density in innate immunity. *Glycobiology*, 2010, 20(3): 270-9
- [20] Bergman M, Del Prete G, van Kooyk Y, et al. *Helicobacter pylori* phase variation, immune modulation and gastric autoimmunity. *Nat Rev Microbiol*, 2006, 4(2): 151-9
- [21] Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 2011, 147(2): 275-92
- [22] Ai J, Tang Q, Wu Y, et al. The role of polymeric immunoglobulin receptor in inflammation-induced tumor metastasis of human hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(22): 1696-712
- [23] Krause DS, Theise ND, Collector MI, et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cell*, 2001, 105(3): 369-77
- [24] Horb ME, Shen CN, Tosh D, et al. Experimental conversion of liver to pancreas. *Curr Biol*, 2003, 13(2): 105-15
- [25] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-8
- [26] 林凯, 曾敬清, 刘伟, 等. 固有免疫分子DC-SIGN在幽门螺杆菌感染胃黏膜上皮细胞表达意义. *现代免疫学*,

- 2011, 31(2): 101-5
- [27] Zhou T, Li X, Zou J, et al. Effects of DC-SIGN expression on renal tubulointerstitial fibrosis in nephritis. *Front Biosci*, 2009, 14: 3814-24
- [28] Aleman M, de la Barrera SS, Schierloh PL, et al. In tuberculous pleural effusions, activated neutrophils undergo apoptosis and acquire a dendritic cell-like phenotype. *J Infect Dis*, 2005, 192(3): 399-409
- [29] Abi Abdallah DS, Egan CE, Butcher BA, et al. Mouse neutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 and Th17 T-cell differentiation. *Int Immunol*, 2011, 23(5): 317-26
- [30] Sokol CL, Chu NQ, Yu S, et al. Basophils function as antigen-presenting cells for an allergen-induced T helper type 2 response. *Nat Immunol*, 2009, 10(7): 713-20
- [31] 曾敬清, 刘伟, 周同, 等. 肠上皮细胞的免疫调节与炎症性肠病. *临床儿科杂志*, 2011, 29(11): 1099-102
- [32] Song X, Zhu S, Shi P, et al. IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens. *Nat Immunol*, 2011, 12(2): 1151-8
- [33] Chang SH, Reynolds JM, Pappu BP, et al. Interleukin-17C promotes Th17 cell responses and autoimmune disease via interleukin-17 receptor E. *Immunity*, 2011, 35(4): 611-21
- [34] Ngan CY, Du C. Renal tubular epithelial cells as immunoregulatory cells in renal allograft rejection. *Transplant Rev (Orlando)*, 2009, 23(3): 129-38
- [35] Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops *in vivo* during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(35): 13180-5
- [36] Nitta T, Kim JS, Mohuczy D, et al. Murine cirrhosis induces hepatocyte epithelial mesenchymal transition and alterations in survival signaling pathways. *Hepatology*, 2008, 48(3): 909-19
- [37] 万紫薇, 黄雷. MUC1与肿瘤转移的研究进展. *生命科学*, 2008, 20(4): 625-28
- [38] Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med*, 2009, 27(5): 351-7
- [39] Wu C, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science*, 2001, 293(5532): 1103-5
- [40] Ratel D, Ravanat JL, Berger F, et al. N6-methyladenine: the other methylated base of DNA. *Bioessays*, 2006, 28(3): 309-15
- [41] Nan X, Ng HH, Johnson CA, et al. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature*, 1998, 393(6683): 386-9
- [42] Okano M, Bell DW, Haber DA, et al. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for *de novo* methylation and mammalian development. *Cell*, 1999, 99(3): 247-57
- [43] Marmorstein R, Trievel RC. Histone modifying enzymes: structures, mechanisms, and specificities. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1789(1): 58-68
- [44] 周光炎. 免疫系统和表观遗传学调控: 一个新的前沿领域. *现代免疫学*, 2004, 24(1): 2-4
- [45] Okamoto I, Arnaud D, Le Baccon P, et al. Evidence for *de novo* imprinted X-chromosome inactivation independent of meiotic inactivation in mice. *Nature*, 2005, 438(7066): 369-73
- [46] Lucifero D, Mann MR, Bartolomei MS, et al. Gene-specific timing and epigenetic memory in oocyte imprinting. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(8): 839-49
- [47] Guttman M, Donaghey J, Carey BW, et al. lincRNAs act in the circuitry controlling pluripotency and differentiation. *Nature*, 2011, 477(7364): 295-300
- [48] Yoshiura K, Kanai Y, Ochiai A, et al. Silencing of the E-cadherin invasion-suppressor gene by CpG methylation in human carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(16): 7416-9
- [49] Yang X, Pursell B, Lu S, et al. Regulation of  $\beta$ 4-integrin expression by epigenetic modifications in the mammary gland and during the epithelial-to-mesenchymal transition. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 14): 2473-80
- [50] Ke XS, Qu Y, Cheng Y, et al. Global profiling of histone and DNA methylation reveals epigenetic-based regulation of gene expression during epithelial to mesenchymal transition in prostate cells. *BMC Genomics*, 2010, 11: 669
- [51] Abell AN, Jordan NV, Huang W, et al. MAP3K4/CBP-regulated H2B acetylation controls epithelial-mesenchymal transition in trophoblast stem cells. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(5): 525-37
- [52] Kaimori A, Potter JJ, Choti M, et al. Histone deacetylase inhibition suppresses the transforming growth factor  $\beta$ 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocytes. *Hepatology*, 2010, 52(3): 1033-45
- [53] Landgraf P, Rusu M, Sheridan R, et al. A mammalian microRNA expression atlas based on small RNA library sequencing. *Cell*, 2007, 129(7): 1401-14
- [54] Liu X, Nelson A, Wang X, et al. MicroRNA-146a modulates human bronchial epithelial cell survival in response to the cytokine-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380(1): 177-82
- [55] Kriegel AJ, Fang Y, Liu Y, et al. MicroRNA-target pairs in human renal epithelial cells treated with transforming growth factor  $\beta$ 1: a novel role of miR-382. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(22): 8338-47
- [56] Castilla MA, Moreno-Bueno G, Romero-Perez L, et al. Micro-RNA signature of the epithelial-mesenchymal transition in endometrial carcinosarcoma. *J Pathol*, 2011, 223(1): 72-80
- [57] Kong W, Yang H, He L, et al. MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor  $\beta$ /Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(22): 6773-84
- [58] Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, et al. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 593-601
- [59] Korpala M, Ell BJ, Buffa FM, et al. Direct targeting of Sec23a by miR-200s influences cancer cell secretome and promotes metastatic colonization. *Nat Med*, 2011, 17(9): 1101-8
- [60] 张彦洁, 许春娣, 周同. 上皮细胞转分化, 抗原提呈及区室化免疫调节. *现代免疫学*, 2011, 31(6): 441-4
- [61] Iorio MV, Casalini P, Piovan C, et al. Breast cancer and microRNAs: therapeutic impact. *Breast*, 2011, 20(Suppl 3): S63-70