

DOI: 10.13376/j.cblls/2014096

文章编号: 1004-0374(2014)07-0690-06

# 上皮间质转化和细胞衰老在肿瘤发生中的共同调节分子

许桂琴, 刘永忠\*

(上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市肿瘤研究所癌基因及相关基因国家重点实验室, 上海 200032)

**摘要:** 上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和细胞衰老是与肿瘤发生密切相关的两个重要事件。在肿瘤发展过程中, 上皮间质转化是促进迁移和侵袭的重要机制。细胞衰老作为一个重要的细胞自主的肿瘤预防机制, 可以抑制细胞转化和肿瘤发生。虽然 EMT 和细胞衰老发生在肿瘤发展过程中的不同时间段, 但众多研究发现, 多种介导 EMT 发生的关键信号通路和转录因子能调节细胞衰老过程; 同时, 参与细胞衰老的经典信号通路也影响着 EMT 进程。就联系这两种细胞生物学事件的调控因素作一综述。

**关键词:** 上皮间质转化; 细胞衰老; 信号通路; 转录因子; 肿瘤发生

**中图分类号:** Q255; R730.2 **文献标志码:** A

## The co-regulatory molecules of epithelial-mesenchymal transition and cellular senescence during tumor development

XU Gui-Qin, LIU Yong-Zhong\*

(State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Shanghai Cancer Institute, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** The epithelial-mesenchymal transition (EMT) and cellular senescence are two significant cellular processes, which are related to tumorigenesis. EMT is an important mechanism for migration and invasion during tumor development. Cellular senescence functions as a critical cell-autonomous mechanism that can prevent cell transformation and tumorigenesis. Although EMT and cellular senescence occur in the different periods of tumor progression, emerging evidence indicates that numerous EMT-related signaling pathways and transcription factors can regulate cellular senescence. Meanwhile, the classic signaling pathways participating in cellular senescence also affect the EMT process. Here, we discuss the recent advances in the understanding of how these important cellular processes are linked and reciprocally regulated.

**Key words:** epithelial-mesenchymal transition; senescence; signaling pathway; transcription factor; tumorigenesis

肿瘤细胞的转移性传播与转化细胞获得运动和侵袭的能力有关, 这种特性由 EMT 诱导产生。在肿瘤发生和发展过程中, EMT 降低细胞间黏附, 使细胞运动能力增强, 在肿瘤转移中扮演着重要的角色。细胞衰老 (senescence) 是指细胞不可逆地增殖停滞, 对于肿瘤发生而言, 细胞的提前衰老 (premature senescence) 是机体中严密调控细胞转化 (cell transformation) 和防止肿瘤发生的自限机制。EMT 和细胞衰老在肿瘤发生中都起着重要作用, 那么这两种生物学事件是否相互影响, 又涉及哪些信号通路和分子, 非常值得关注。本文综述了最近此方面的研究进展。

### 1 上皮间质转化

EMT 是指上皮细胞丧失其极性特征, 如细胞间黏附、运动能力低等, 并获得间质细胞特性, 包括迁移、侵袭、抗凋亡等。EMT 的发生伴随着上皮细胞标志物如 E-钙黏蛋白 (E-cadherin)、紧密连接蛋白、角蛋白、桥粒斑蛋白等表达下调或缺失, 间充质细胞表型标记物如 N-cadherin、波形蛋白

收稿日期: 2013-12-17; 修回日期: 2014-03-14

基金项目: 上海市自然科学基金项目(12ZR1430100)

\*通信作者: E-mail: liuyzq@shsci.org

(vimentin)、纤连蛋白、 $\alpha$ -肌动蛋白等表达上调。众多研究表明, TGF- $\beta$ 、Wnt/ $\beta$ -catenin、Notch 等多种信号通路均能调节 EMT 过程, 而它们的最终下游往往都是以 E-cadherin 为代表的黏附分子<sup>[1]</sup>。一些转录因子, 如 Snail、Slug、Twist 和 ZEB 蛋白等, 能够直接与 E-cadherin 启动子结合而抑制其转录<sup>[2]</sup>, 从而诱导 EMT 的发生。E-cadherin 能与  $\beta$ -catenin 直接结合, 形成蛋白复合体连接到肌动蛋白细胞骨架, 从而能维持上皮细胞极性和细胞间黏附, 阻止肿瘤侵袭和转移。总之, EMT 导致肿瘤细胞上皮极性丧失, 获得迁移、侵袭、转移等能力, 是启动肿瘤转移反应的关键步骤。

EMT 在肿瘤转移侵袭中的作用已研究清楚, 但 EMT 也可能影响与肿瘤发生密切相关的其他生物学事件。有研究表明, EMT 过程抑制癌基因诱导的细胞提前衰老。细胞衰老抑制的机制可能是与 EMT 相关的, EMT 诱导因素的组成型表达能够维持间质细胞表型并通过抑制细胞衰老与凋亡, 从而使微转移细胞存活<sup>[3]</sup>。

## 2 细胞衰老

20 世纪 60 年代初, Leonard Hayflick 在体外培养细胞时发现了一种特殊的细胞生命活动状态, 并将其命名为细胞衰老。细胞衰老可由多种诱导因素触发, 如染色质端粒长度过短、DNA 损伤、癌基因、抑癌基因的活性异常以及外界刺激(如缺氧等)等<sup>[4]</sup>。细胞衰老的特征表现为细胞整体体积增大扁平、细胞核染色质损伤、 $\beta$ -半乳糖苷酶表达增加、分泌多种蛋白酶、炎症因子、趋化因子等。目前, 将细胞衰老主要分为两种类型: 复制型衰老和提前衰老。

复制型衰老(replicative senescence)通常指 Hayflick 发现的、由于细胞增殖代次增加而引起的衰老, 这种衰老一般为生理性的细胞衰老, 主要与端粒的缩短有关。一方面, 正常细胞随增殖代次增加会逐渐丢失端粒末端的序列, 当端粒长度缩短到一定程度, 端粒功能出现异常, 会造成持续的 DNA 损伤应激反应(DNA damage response, DDR), 有丝分裂的细胞发生不可逆的细胞周期停滞, 这时细胞发生衰老。另一方面, 在端粒缩短过程中 p14<sup>ARF</sup> 被激活, 它能使被 MDM2 抑制的 p53 稳定并激活, 进而促进其靶基因 p21<sup>CIP1</sup> 的表达, p21<sup>CIP1</sup> 可以抑制 CyclinA/E-CDK2 复合物的活性, 从而阻止 pRB 的磷酸化, 非活性形式的 pRB 与 E2F 转录因子结合, 抑制细

胞周期必需的基因表达, 导致细胞周期阻滞, 从而抑制细胞增殖<sup>[5]</sup>, 细胞进入衰老状态。

提前衰老(premature senescence)是指细胞在非端粒缩短信号刺激下的、由其他细胞内外的应激所触发的衰老。这种形式的细胞衰老与细胞的具体增殖代次无关, 也与端粒的缩短无关。它可以由氧化应激、DNA 损伤、癌基因激活、抗肿瘤药物等因素作用发生。Braig 和 Schmitt<sup>[6]</sup> 研究发现, 细胞衰老可以在癌基因诱导下发生, 被称为癌基因诱导衰老, 这种衰老被认为是抑制肿瘤形成的细胞的自我保护机制之一。

细胞衰老是一个细胞永久进入细胞周期阻滞状态的过程, 从而构成一个强大的肿瘤抑制机制, 但是也有越来越多的证据表明, 衰老的细胞在组织微环境中也具有有害作用, 其中一个最显著的作用是获得衰老相关性分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP), 它通过在附近的上皮细胞处诱导 EMT 发生, 从而使衰老的成纤维细胞转变成具有促进肿瘤发生能力的促炎性细胞<sup>[7]</sup>。

## 3 参与EMT的信号通路与转录因子调控细胞衰老

EMT 的发生与生长因子、信号通路、转录因子以及微环境改变等多种因素有关, 是多种细胞因子和信号通路相互作用的结果。

### 3.1 与EMT形成有关的主要的信号通路

#### 3.1.1 TGF- $\beta$ 信号通路

TGF- $\beta$  是目前已知的最强的 EMT 诱导剂。TGF- $\beta$  引起 EMT 的发生主要有两条途径。其一, TGF- $\beta$  可通过 Smad 依赖通路来诱导 EMT 的发生。TGF- $\beta$  与受体结合后可磷酸化 Smad2 和 Smad3 蛋白, 接着与 Smad4 形成复合物入核, 促进多种转录因子, 如 Snail、Slug、ZEB1、ZEB2、Twist 等的表达, 这些核转录因子能够引起上皮生物标志物, 如 E-cadherin 和紧密连接蛋白如 claudin-1、ZO-1 等的表达下调, 间质生物标志物 N-cadherin、vimentin 等蛋白表达上调, 使上皮来源的肿瘤细胞失去极性呈现纤维样表型, 黏附能力下降, 细胞迁移和侵袭能力增强, 促进 EMT 的发生<sup>[8]</sup>。除了 TGF- $\beta$ /Smad 通路, TGF- $\beta$  还可以以一种非 Smad 依赖方式传递信号。TGF- $\beta$  可激活 TGF- $\beta$  活化激酶 TAK1, 进而激活下游的一系列信号转导通路, 如 Erk、JNK、PI3K 及 p38 MAPK 激酶信号通路, 引起 EMT 发生<sup>[9]</sup>。

由于 TGF- $\beta$  在肿瘤发生中具有双重作用<sup>[10]</sup>,

在早期阶段, TGF- $\beta$  能通过抑制细胞周期同时诱导细胞衰老和凋亡从而抑制肿瘤生长, 而到后期则能通过诱导 EMT 发生从而促进肿瘤细胞的转移和侵袭, 因此, TGF- $\beta$  也能够作为细胞衰老的诱导剂。在复制型衰老中, TGF- $\beta$  能够下调端粒酶的活性。TGF- $\beta$  处理后, Smad3 能够与转录因子 c-myc 相互作用, Smad3 复合体阻断了 c-myc 的活性, 从而抑制 hTERT 基因的表达<sup>[11]</sup>, 诱导衰老。同时, 由 TGF- $\beta$  介导的对 hTERT 启动子的抑制作用能够通过 TGF- $\beta$  活化激酶 TAK1 途径的活化而增强<sup>[12]</sup>。最近有文献报道, TGF- $\beta$  也能够诱导细胞提前衰老, 如 Fu 等<sup>[13]</sup> 在研究 TGF- $\beta$ 1 在细胞周期和肾小球系膜细胞表型中的作用时发现, TGF- $\beta$  能够诱导肾小球系膜细胞的早衰和肌纤维母细胞样表型转变。

### 3.1.2 Wnt信号通路

在诱导 EMT 发生的信号通路中, Wnt 信号通路是诱导上皮组织 EMT 发生的关键信号通路。Wnt 经典信号通路调节由胞质  $\beta$ -catenin 的磷酸化/降解引起。 $\beta$ -catenin 进入细胞核并堆积在核内, 与肿瘤细胞 EMT 的发生以及肿瘤转移密切相关。Zhao 等<sup>[14]</sup> 发现, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路作为一个必要的内源性信号, 可能直接控制缺氧诱导因子 -1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) 诱导的 EMT 发生。Stemmer 等<sup>[15]</sup> 发现, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号激活可以使转录因子 Snail、Slug、Twist 等表达增加, 降低 E-cadherin 的表达, 发生 EMT。

抑制 Wnt 信号通路能够促进细胞衰老的进程。在 WI38 细胞中, 由癌基因诱导的衰老或复制型衰老中, Wnt2 的表达是被抑制的, 这种改变伴随着 Wnt 信号通路活性的降低, 表现为 GSK3 激酶的活性增加而  $\beta$ -catenin 活性降低<sup>[16]</sup>, 敲降 Wnt2 能够诱导提前衰老。Delmas 等<sup>[17]</sup> 研究表明, 激活  $\beta$ -catenin 能够抑制由 Ras 基因诱导的黑色素细胞衰老。

### 3.1.3 PI3K/AKT 信号通路

EMT 中最为重要的上皮标记物 E-cadherin 定位于上皮细胞间的黏接头部位, 参与了细胞间黏附结构的形成, 在维持上皮细胞的黏附性和完整性中发挥着重要的作用。细胞间 E-cadherin 的表达受 PI3K/AKT 信号的调控。在 PI3K/AKT 通路中, PI3K 激活, 在质膜上产生第二信使 PIP3 继而使 AKT 活化, 从而上调 Snail 等转录因子表达, 导致 EMT 发生。在激活 PI3K/AKT 信号通路后, 直接诱导 EMT 发生主要通过以下两种途径: 其一, PI3K/AKT 信号上调细胞内 Snail、Slug、Twist、ZEB 等核转录因子的表达, 直接抑制细胞内 E-cadherin 的水平,

诱导 EMT 的发生<sup>[18]</sup>; 其二, PI3K/AKT 诱导基质金属蛋白酶表达, 促进基质金属蛋白酶对 E-cadherin 的降解。

同时也有大量的证据表明, 激活 PI3K/AKT 信号通路能够诱导细胞衰老。PI3K/AKT 信号通路的负调节因子 PTEN 缺失能够诱导小鼠胚胎成纤维细胞和前列腺上皮细胞衰老<sup>[19]</sup>。研究认为细胞内 ROS 水平的增加在 AKT 诱导细胞衰老中起着一个主要的作用。AKT 能够通过增加耗氧量以及抑制 ROS 清道夫 FOXO 的下游特别是 sestrin3 的表达, 从而来增加细胞内的 ROS 水平, 在 p53 存在的条件下诱导细胞衰老<sup>[20]</sup>。2012 年, Astle 等<sup>[21]</sup> 报道, AKT 诱导细胞衰老是 p53 依赖的, 同时需要 mTORC1 的调节。

### 3.1.4 Notch信号通路

Notch 信号通路在维持细胞增殖、分化、凋亡以及组织器官发育过程中起重要作用; 同时, Notch 信号通路与多种肿瘤的发生发展也密切相关。在对乳腺癌研究的过程中发现, 肿瘤发生 EMT 现象时伴有 Notch 通路的激活。Chen 等<sup>[22]</sup> 报道, 乳腺癌细胞系中缺氧微环境提高了 Notch1、Notch2 受体和 Jagged-1 配体的表达, 进一步升高 Notch 通路靶基因 Snail、Slug、HES1 和 HEY1 的表达, 抑制 E-cadherin 表达, 诱导 EMT 发生, 促进乳腺癌迁移和浸润。

Nocth 信号通路通常被认为能够促进增殖, 抑制分化或细胞凋亡, 从而发挥其致癌基因的作用。但有趣的是, Notch 信号通路在白血病和各实体瘤中也能发挥肿瘤抑制的作用, 各实体瘤包括皮肤、肺、肝、前列腺和头部及颈部的实体瘤。这其中的分子机制还不清楚, 但有研究发现, Notch3 是一个重要的细胞衰老的调节分子, 由于衰老限制了细胞恶性转变的增殖, 这就为 Notch3 介导的肿瘤抑制作用提供了一种可能的机制<sup>[23]</sup>。在内皮细胞中激活 Notch 信号通路调节的 RhoA/Rho 激酶, 增加了 p53 和 p21 的表达, 导致了衰老样表型<sup>[24]</sup>。

## 3.2 与EMT形成有关的主要的转录因子

### 3.2.1 Snail/Slug转录因子家族

Snail 和 Slug 属于同一个转录因子家族, 是一种含有锌指结构的结合蛋白, 两者均可以通过直接结合到 E-cadherin 启动子部位的 E-box 序列来抑制 E-cadherin 的表达, 从而诱导 EMT 的发生。Snail 与 E-cadherin 的表达呈负相关, 缺乏 E-cadherin 的癌细胞出现大量的 Snail, 而将 Snail 过表达至

E-cadherin 阳性的细胞将诱导 EMT 的发生, 并表达出间质标记物。Slug 能抑制  $\beta$ -catenin, 并参与细胞黏附与 Wnt 通路。

Snail 诱导 EMT 使得上皮细胞转化为具有迁移能力的间质细胞, 因此, Snail 有助于上皮性肿瘤获得侵袭能力。除了能诱导 EMT 发生, Snail 家族成员也发挥着其他作用。Snail 能够通过抑制 cyclin D2 以及诱导 p21<sup>CIP1</sup> 的表达来调节细胞周期<sup>[25]</sup>。在前列腺癌细胞中, 除了影响与 EMT 相关的特定分子, Snail 主要促进细胞存活并抑制细胞衰老, 从而能使细胞发生恶性转化。在 LNCaP 细胞系中敲降 Snail, 诱导了细胞衰老; 反之, Snail 表达能够抑制细胞衰老<sup>[26]</sup>。

### 3.2.2 ZEB 蛋白家族

ZEB 蛋白家族是重要的细胞核转录因子之一, 其家族成员包括 ZEB1 和 ZEB2。ZEB1 对 EMT 的发生具有重要作用, 它能与位于 E-cadherin 启动子上的 E2 box 结合, 抑制 E-cadherin 的转录, 诱导肿瘤细胞发生 EMT, 增强细胞的侵袭转移能力。ZEB1 可以作为 Smads 的辅因子, 通过与 TGF- $\beta$  信号通路中的 R-Smads 相互作用, 并且在 TGF- $\beta$  信号刺激下, 与 R-Smads-Smad4 复合体直接结合, 从而调节 p15、p21、SMA 等多个直接或间接与 EMT 过程相关的基因转录<sup>[27]</sup>。ZEB2 可以通过与编码 E-cadherin、plakophilin 2、connexin 26 和 ZO-3 等基因的启动子区域结合, 抑制这些基因的转录, 进而削弱肿瘤细胞之间的连接作用, 使细胞获得更强的运动性, 发生浸润、转移<sup>[28]</sup>。

ZEB1 除了能诱导 EMT 发生, 它在维持周期素依赖性蛋白激酶抑制物 (cyclin dependent kinase inhibitors, CDKI) 的抑制性方面也起着重要作用。ZEB1 基因突变能够提高 CDKI 的表达, 从而导致原代细胞发生提前衰老。在癌细胞中由于没有肿瘤抑制基因 Rb1 抑制, Ras 突变能够诱导 EMT 相关的转录因子 ZEB1 的表达, 从而促进肿瘤侵袭和转移; 相反的, 为了预防细胞转化, 在原代细胞中 Ras 突变激活了 Rb1 途径, 从而抑制 ZEB1 的表达, 触发细胞周期阻滞, 导致原代细胞发生癌基因诱导的细胞衰老<sup>[29]</sup>。由 ZEB1/miR-200 负反馈机制调控, 它能促进 EMT 并抑制肿瘤细胞衰老, 从而促进肿瘤发展<sup>[30]</sup>。Ozturk 等<sup>[31]</sup> 研究发现, ZEB2 能够通过抑制 hTERT 的活性诱导细胞衰老。在皮肤鳞癌细胞中 ZEB2 的过表达能够通过直接抑制 cyclinD1 的转录而引起细胞周期 G1 期阻滞; 而 cyclinD1 的过

表达可以影响 ZEB2 对细胞周期的调控, 在膀胱癌细胞中, ZEB2 的过表达能直接抑制 cyclinD1, 从而增加 G1 期细胞所占的比例<sup>[32]</sup>。

### 3.2.3 Twist

Twist 是一个高度保守的转录因子, 它也能与 E-box 序列结合, 负向调节 E-cadherin 的表达, 而 E-cadherin 的缺失可诱导 Twist 的表达, 形成正反馈, 促进 EMT 发生<sup>[33]</sup>。Kogan-Sakin 等<sup>[34]</sup> 通过分析野生型和突变型 p53 的前列腺癌上皮细胞, 观察到突变型 p53 能通过上调 Twist1 的表达, 促进 EMT 的发生。Fu 等<sup>[35]</sup> 的研究指出, Twist 以 Twist/Mi2/NuRD 蛋白复合物的形式发挥作用, Twist/Mi2/NuRD 与 E-cadherin 的启动子区域结合, 抑制 E-cadherin 的表达, 减弱细胞间连接, 促进细胞侵袭及转移, 从而诱导 EMT 的发生。

肺上皮细胞中 Twist1 的异位表达与 EMT 产生相关, 但在 K-Ras 突变的肺肿瘤细胞中敲降 Twist1 能使其失去肿瘤特性并诱导发生细胞衰老<sup>[36]</sup>, 这与过表达 Twist 能够阻止与细胞衰老相关的 p21<sup>CIP1</sup> 和 p53 的上调有关<sup>[37]</sup>。Ansieau 等<sup>[38]</sup> 发现与 Twist 能够下调 Rb 和 p53 通路一致, Twist 能够影响 p16<sup>INK4A</sup> 和 p21<sup>CIP1</sup> 的转录调控, 它们都能够影响细胞衰老的进程。

## 4 参与细胞衰老的信号通路调控 EMT

细胞衰老依赖的生长停滞主要依赖于 p16/pRb 和 p53/p21 信号通路, 这两条信号通路都能介导细胞的生长、生存, 以及与细胞衰老有关基因的表达, 在细胞衰老调控通路中起着核心作用。

### 4.1 p16/pRb 信号通路

Rb 基因是最早发现的肿瘤抑制基因, Rb 蛋白的磷酸化程度与细胞周期密切相关。Rb 蛋白的磷酸化修饰对细胞生长、分化起着非常重要的调节作用。研究发现, p16 对 pRb 具有正向调节作用, 可以通过特定的信号通路发挥肿瘤抑制剂的作用。近年研究发现, p16/pRb 途径中的成员在人类绝大多数肿瘤细胞中表达下调, 而在体外培养的多种衰老细胞中则表达上调。此外, p16 还参与 Ras 相关的细胞衰老的调节<sup>[39]</sup>。总之, p16 基因作为关键调节基因, 通过 Rb 的参与, 诱导细胞周期阻滞从而启动细胞衰老过程。

Rb 下调导致 EMT 的发生。病毒癌蛋白 SV40LT 能够下调细胞周期调节因子 p53 和 Rb 的表达, 并且抑制 E-cadherin 的表达, 从而诱导一个间质样的

形态, 这种改变依赖于 Rb 的下调<sup>[40]</sup>。在 MCF10A 细胞由 TGF- $\beta$ /TNF $\alpha$  诱导的 EMT 中, Rb 是下调的, 并且过表达 Rb 阻断了这种形态的转变, 以及对 E-cadherin 表达的抑制<sup>[41]</sup>。

#### 4.2 p53/p21信号通路

p53 是一种应激蛋白, 是一个主要的诱导细胞衰老的因素, 在细胞受到刺激后迅速上调, 诱导 p21<sup>CIP1</sup> 的表达, 从而能够抑制 cyclinA/E-CDK2 的活性, 阻止 Rb 的磷酸化, 进而引起 G1 期限制点停顿, 引发细胞衰老。p53 与细胞衰老的关系较为复杂, p53 可以通过激活 p21<sup>CIP1</sup> 引起细胞衰老, 而大量的 p53 会促进凋亡因子 Bax 和 Puma 等的表达, 诱导细胞凋亡<sup>[42]</sup>。

p53 能通过 MDM2 抑制转录因子 Slug 的活性, 而突变 p53 则增加了 Slug 的表达, 从而促进了肿瘤细胞的侵袭能力<sup>[43]</sup>。Chang 等<sup>[44]</sup>发现, 在 HMEC-Snail 细胞中过表达 p53 能使间质细胞表型转化为上皮细胞表型, 而没有显著诱导产生细胞衰老, 表明 p53 可能独立于细胞衰老而调节 EMT 过程。另外, 其下游靶基因 p21<sup>CIP1</sup> 也能影响 EMT。在乳腺癌细胞中, 由 Ras 和 c-Myc 诱导的 EMT 相关基因的表达是被 p21<sup>CIP1</sup> 抑制的。p21<sup>CIP1</sup> 不仅能在体外对 EMT 起作用, 在体内也发挥作用。表达 Ras<sup>V12</sup> 的转基因小鼠只表现出 EMT 的部分特征, 而缺失了 p21<sup>CIP1</sup> 的转基因小鼠由于更多的 EMT 特征被诱导产生则加速了乳腺肿瘤的形成<sup>[45]</sup>。

## 5 总结与展望

综上所述, EMT 和细胞衰老在细胞增殖过程中可能并不是一个独立的事件, 多种信号通路和转录因子能共同参与调节这两种生物学事件, 通过复杂的调控系统, 从而决定肿瘤的发展进程。一个或多个癌基因活化既能诱导 EMT 发生, 又可诱导细胞衰老, 这依赖于细胞内外所处的环境。EMT 和细胞衰老作为肿瘤发生发展中的两个重要的过程, 在促进癌症发展的过程中相互影响。靶向调控 EMT 和细胞衰老的主要相关因子, 将是肿瘤治疗的新策略。

### [参 考 文 献]

- [1] Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(5): 548-58
- [2] Leshem O, Madar S, Kogan-Sakin I, et al. Tmprss2/ERG promotes epithelial to mesenchymal transition through the ZEB1/ZEB2 axis in a prostate cancer model. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21650
- [3] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, 2009, 139(5): 871-90
- [4] Prieur A, Peeper DS. Cellular senescence *in vivo*: a barrier to tumorigenesis. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(2): 150-5
- [5] Roninson IB. Tumor cell senescence in cancer treatment. *Cancer Res*, 2003, 63(11): 2705-15
- [6] Braig M, Schmitt CA. Oncogene-induced senescence: putting the brakes on tumor development. *Cancer Res*, 2006, 66(6): 2881-4
- [7] Laberge RM, Awad P, Campisi J, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by senescent fibroblasts. *Cancer Microenviron*, 2012, 5(1): 39-44
- [8] Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF- $\beta$  signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(1): 76-84
- [9] Chen XF, Zhang HJ, Wang HB, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 induces epithelial-to-mesenchymal transition in human lung cancer cells via PI3K/Akt and MEK/Erk1/2 signaling pathways. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(4): 3549-56
- [10] Naber HP, Drabsch Y, Snaar-Jagalska BE, et al. Snail and Slug, key regulators of TGF- $\beta$ -induced EMT, are sufficient for the induction of single-cell invasion. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 435(1): 58-63
- [11] Li H, Liu JP. Mechanisms of action of TGF- $\beta$  in cancer: evidence for Smad3 as a repressor of the hTERT gene. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1114: 56-68
- [12] Fujiki T, Miura T, Maura M, et al. TAK1 represses transcription of the human telomerase reverse transcriptase gene. *Oncogene*, 2007, 26(36): 5258-66
- [13] Fu RG, Wu JJ, Xue RL, et al. Premature senescence and cellular phenotype transformation of mesangial cells induced by TGF- $\beta$ 1. *Ren Fail*, 2013, 35(8): 1142-5
- [14] Zhao JH, Luo Y, Jiang YG, et al. Knockdown of  $\beta$ -catenin through shRNA cause a reversal of EMT and metastatic phenotypes induced by HIF-1 $\alpha$ . *Cancer Invest*, 2011, 29(6): 377-82
- [15] Stemmer V, de Craene B, Berx G, et al. Snail promotes Wnt target gene expression and interacts with  $\beta$ -catenin. *Oncogene*, 2008, 27(37): 5075-80
- [16] Ye X, Zerlanko B, Kennedy A, et al. Downregulation of Wnt signaling is a trigger for formation of facultative heterochromatin and onset of cell senescence in primary human cells. *Mol Cell*, 2007, 27(2): 183-96
- [17] Delmas V, Beermann F, Martinuzzi S, et al.  $\beta$ -catenin induces immortalization of melanocytes by suppressing p16INK4a expression and cooperates with N-Ras in melanoma development. *Genes Dev*, 2007, 21(22): 2923-35
- [18] Moustakas A, Heldin CH. Signaling networks guiding epithelial-mesenchymal transitions during embryogenesis and cancer progression. *Cancer Sci*, 2007, 98(10): 1512-20
- [19] Chen Z, Trotman LC, Shaffer D, et al. Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis. *Nature*, 2005, 436(7051): 117-21

- 725-30
- [20] Nogueira V, Park Y, Chen CC, et al. Akt determines replicative senescence and oxidative or oncogenic premature senescence and sensitizes cells to oxidative apoptosis. *Cancer Cell*, 2008, 14(6): 458-70
- [21] Astle MV, Hannan KM, Ng PY, et al. AKT induces senescence in human cells via mTORC1 and p53 in the absence of DNA damage: implications for targeting mTOR during malignancy. *Oncogene*, 2012, 31(15): 1949-62
- [22] Chen J, Imanaka N, Chen J, et al. Hypoxia potentiates Notch signaling in breast cancer leading to decreased E-cadherin expression and increased cell migration and invasion. *Br J Cancer*, 2010, 102(2): 351-60
- [23] Cui H, Kong Y, Xu M, et al. Notch3 functions as a tumor suppressor by controlling cellular senescence. *Cancer Res*, 2013, 73(11): 3451-9
- [24] Venkatesh D, Fredette N, Rostama B, et al. RhoA-mediated signaling in Notch-induced senescence-like growth arrest and endothelial barrier dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(4): 876-82
- [25] Vega S, Morales AV, Ocana OH, et al. Snail blocks the cell cycle and confers resistance to cell death. *Genes Dev*, 2004, 18(10): 1131-43
- [26] Emadi Baygi M, Soheili ZS, Schmitz I, et al. Snail regulates cell survival and inhibits cellular senescence in human metastatic prostate cancer cell lines. *Cell Biol Toxicol*, 2010, 26(6): 553-67
- [27] Liu Y, El-Naggar S, Darling DS, et al. Zeb1 links epithelial-mesenchymal transition and cellular senescence. *Development*, 2008, 135(3): 579-88
- [28] Vandewalle C, Comijn J, De Craene B, et al. SIP1/ZEB2 induces EMT by repressing genes of different epithelial cell-cell junctions. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(20): 6566-78
- [29] Liu Y, Sanchez-Tillo E, Lu X, et al. The ZEB1 transcription factor acts in a negative feedback loop with miR200 downstream of Ras and Rb1 to regulate Bmi1 expression. *J Biol Chem*, 2014, 289(7): 4116-25
- [30] Smit MA, Peeper DS. Epithelial-mesenchymal transition and senescence: two cancer-related processes are crossing paths. *Aging* : Albany NY, 2010, 2(10): 735-41
- [31] Ozturk N, Erdal E, Mumcuoglu M, et al. Reprogramming of replicative senescence in hepatocellular carcinoma-derived cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(7): 2178-83
- [32] Kim T, Veronese A, Pichiorri F, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition through microRNAs targeting ZEB1 and ZEB2. *J Exp Med*, 2011, 208(5): 875-83
- [33] Lo HW, Hsu SC, Xia W, et al. Epidermal growth factor receptor cooperates with signal transducer and activator of transcription 3 to induce epithelial-mesenchymal transition in cancer cells via up-regulation of TWIST gene expression. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9066-76
- [34] Kogan-Sakin I, Tabach Y, Buganim Y, et al. Mutant p53(R175H) upregulates Twist1 expression and promotes epithelial-mesenchymal transition in immortalized prostate cells. *Cell Death Differ*, 2011, 18(2): 271-81
- [35] Fu J, Qin L, He T, et al. The TWIST/Mi2/NuRD protein complex and its essential role in cancer metastasis. *Cell Res*, 2011, 21(2): 275-89
- [36] Tran PT, Shroff EH, Burns TF, et al. Twist1 suppresses senescence programs and thereby accelerates and maintains mutant Kras-induced lung tumorigenesis. *PLoS Genet*, 2012, 8(5): e1002650
- [37] Valsesia-Wittmann S, Magdeleine M, Dupasquier S, et al. Oncogenic cooperation between H-Twist and N-Myc overrides failsafe programs in cancer cells. *Cancer Cell*, 2004, 6(6): 625-30
- [38] 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
- [39] Beausejour CM, Krtolica A, Galimi F, et al. Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways. *EMBO J*, 2003, 22(16): 4212-22
- [40] Martel C, Harper F, Cereghini S, et al. Inactivation of retinoblastoma family proteins by SV40 T antigen results in creation of a hepatocyte growth factor/scatter factor autocrine loop associated with an epithelial-fibroblastoid conversion and invasiveness. *Cell Growth Differ*, 1997, 8(2): 165-78
- [41] Arima Y, Inoue Y, Shibata T, et al. Rb depletion results in deregulation of E-cadherin and induction of cellular phenotypic changes that are characteristic of the epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Res*, 2008, 68(13): 5104-12
- [42] Cano CE, Gommeaux J, Pietri S, et al. Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 is a major mediator of p53 antioxidant function. *Cancer Res*, 2009, 69(1): 219-26
- [43] Wang SP, Wang WL, Chang YL, et al. p53 controls cancer cell invasion by inducing the MDM2-mediated degradation of Slug. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(6): 694-704
- [44] Chang CJ, Chao CH, Xia W, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition and stem cell properties through modulating miRNAs. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(3): 317-23
- [45] Liu M, Casimiro MC, Wang C, et al. p21CIP1 attenuates Ras- and c-Myc-dependent breast tumor epithelial mesenchymal transition and cancer stem cell-like gene expression *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(45): 19035-9