

DOI: 10.13376/j.cbls/2015019

文章编号: 1004-0374(2015)02-0127-08

TGF- β 调节的EMT在肿瘤浸润、转移中作用的研究进展

黄 颂, 孟爱民*

(北京协和医学院中国医学科学院放射医学研究所天津市放射医学分子核医学重点实验室, 天津 300192)

摘 要: 恶性肿瘤的浸润转移是导致肿瘤患者死亡的主要原因, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 调节的上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 能使肿瘤上皮细胞转变为具有间质特性的细胞, 肿瘤细胞由此获得侵袭性和迁移性, 从原发灶中逸出, 进而发生转移。因此, 对 TGF- β 调节的 EMT 在肿瘤浸润转移中作用的深入研究能够为临床治疗肿瘤转移提供研究基础。将对 TGF- β 调节 EMT 的信号通路, 及其在肿瘤浸润转移中的作用和干预研究进行综述。

关键词: 转化生长因子- β ; 上皮间质转化; 肿瘤浸润转移; 肿瘤干细胞

中图分类号: R734.2 **文献标志码:** A

Progress on TGF- β induced EMT in cancer invasion and metastasis

HUANG Song, MENG Ai-Min*

(Tianjin Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine,
Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Abstract: Invasion and metastasis are main causes of cancer fatality. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) can make a transition from the tumor epithelial cells to mesenchymal-like cells which possess the capacity to invade and migrate, thus facilitates the escape of cancer cells from the primary tumor site and metastasis. Transforming growth factor- β (TGF- β) is a key regulator of EMT. Therefore, further researches on TGF- β induced EMT in cancer invasion and metastasis will allow the development of new therapies to reduce metastasis. Here, we review signaling pathways and the progress on the mechanism of TGF- β induced EMT in cancer invasion and metastasis, and introduce the new inhibitors of EMT.

Key words: TGF- β ; EMT; tumor invasion and metastasis; CSCs; inhibitors

恶性肿瘤的浸润转移是导致肿瘤患者死亡的主要原因, 因此, 对肿瘤浸润转移机制的研究具有重要的意义。肿瘤浸润转移的过程主要包括以下几个步骤: 原发灶肿瘤细胞浸润、内渗入血管进入循环系统, 而后又从循环系统外渗转移至其他远端位点, 最后形成远端转移灶^[1]。肿瘤浸润转移的细胞学基础是肿瘤上皮细胞失去其细胞极性、细胞间黏附作用及细胞间连接, 同时获得间质特征的过程, 这一过程又被称为上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)。

上皮间质转化是指上皮细胞在某些细胞因子的作用下, 通过特定程序转化为具有间质表型及特性细胞的生物学过程。EMT 是人类生长发育的一个

基本程序, 与人胚胎发育期组织、器官的生成有密切联系, 还可见于正常组织器官的发育过程、伤口愈合过程, 以及肺、乳腺等组织分支的形成过程^[2]。EMT 是细胞可逆性重组的过程, 受到转录、转录后和翻译后水平上若干调节回路的调控。上皮状的恶性肿瘤细胞由此过程获得迁移性和侵袭性^[3]。

收稿日期: 2014-04-22; 修回日期: 2014-11-03

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (“973” 项目) 重大专项(2011CB964800-G); 国家自然科学基金海外合作基金项目(81129020); 国家自然科学基金面上项目(81372928)

*通信作者: E-mail: aimingmeng@irm-cams.ac.cn; Tel: 022-8568235

EMT 发生在肿瘤细胞浸润, 向血管内渗的过程中, 其特点主要包括细胞失去上皮特性和获得间质特性两个方面。一方面, 细胞失去上皮特性, 表现为: 细胞间黏附作用的缺失、细胞极性的缺失和上皮细胞间连接的缺失^[4]。极性蛋白构成并调控上皮组织结构, 建立和维持细胞极性。细胞极性由三种极性蛋白复合体决定: Crumbs 复合体、Scribble 复合体和 Par 复合体^[5]。极性蛋白 CRB3 (Crumbs 复合体)、LGL2 (Scribble 复合体) 等的缺失导致细胞极性缺失。而诸如上皮钙黏蛋白 (E-cad-herin)、紧密连接蛋白 ZO-1 (zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白 (occludin) 等连接复合体组成蛋白的抑制, 则导致上皮细胞间连接缺失。另一方面, 细胞获得间质特性表现为: 生成纤黏连蛋白 (fibronectin)、胶原蛋白 (collagen) 等基质蛋白, 以及金属蛋白酶 (metalloprotease)。其中, 金属蛋白酶具有促进细胞迁移的作用。另外, EMT 过程中还会生成许多细胞因子、生长因子, 如细胞外因子 Wnt、白介素样 EMT 诱导物 (interleukin-like EMT inducer, ILEI)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等, 这些因子又进一步增强 EMT 程序, 促进细胞迁移^[6]。经过 EMT 过程的肿瘤细胞能更有效地浸润周围组织, 并向远端位点转移。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是调节 EMT 过程的重要细胞因子。TGF- β 超家族由 33 个成员组成, 包括 TGF- β 亚型、激活素 (activins)、骨生成蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs)、生长分化因子 (growth differentiation factor, GDFs) 等。这些因子不仅对细胞的生长、生存、分化、迁移都具有调控作用, 而且在促进胚胎发育和维持成体组织内稳态两方面也都发挥着重要作用。此外, TGF- β 家族还与若干疾病有关, 如纤维化、自身免疫系统疾病、癌症等^[7-9]。在肿瘤发生、发展过程中, TGF- β 起着抑制和促进的双重作用。在肿瘤起始阶段, TGF- β 通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡以及防止致瘤性炎症发生这三种方式来抑制肿瘤进展。而在肿瘤晚期, TGF- β 则具有促进肿瘤发展及转移的作用。晚期肿瘤组织中 TGF- β 通常呈现过表达, 通过调节 EMT, 致使肿瘤细胞转移、免疫逃避、诱导肿瘤血管生成等, 从而进一步促进肿瘤进展^[6, 8, 10]。这种由 TGF- β 过表达诱导的 EMT 使得肿瘤细胞更具侵袭和转移倾向。另外, TGF- β 还具有抑制免疫监视和招募炎症细胞的作用, 而那些

招募而来的炎症细胞分泌的各类细胞因子又作用于肿瘤细胞, 促进肿瘤发展^[3, 11]。因此, 对 TGF- β 调节的 EMT 在肿瘤浸润转移过程中作用的研究是非常必要的, 这对指导临床肿瘤治疗过程中降低转移率具有一定的指导意义。

1 TGF- β 调节EMT的主要信号通路

根据是否受到 Smads 蛋白 (*Drosophila* mothers against decapentaplegic protein, Smad) 家族的调控, TGF- β 调节 EMT 的信号通路主要可分为 Smads 依赖性和 Smads 非依赖性的两种类型。Smad 蛋白家族可分为 3 群: 受体激活型 Smads (R-Smads), 通用配体型 Smads (Co-Smads) 和抑制型 Smads (I-Smads)。Smads 蛋白在 TGF- β 调节 EMT 的过程中发挥重要作用, 不同的 Smads 蛋白在各条通路中发挥的作用不同^[12]。详见图 1。

1.1 Smads依赖性信号通路

TGF- β 家族成员与丝氨酸 / 苏氨酸激酶受体结合, 形成异四聚体复合物 TGF- β II 型受体 (T β R II) 并使其磷酸化, T β R II 继而激活 TGF- β I 型受体 (T β R I)。T β R I 磷酸化下游 R-Smads (Smad2 和 Smad3), R-Smads 与 Co-smad (smad4) 结合, 形成复合体后进入细胞, 并在细胞核内聚集。该复合体与其他转录因子 (transcription factors, TFs) 一起共同与 DNA 双链结合, 调控特定的基因转录。而在另一条 TGF- β /p38 MAPK 信号通路中, 泛素连接酶 TRAF6 与磷酸化的 T β R I 结合, 介导 MAP 激酶激酶激酶 TAK1 泛素化后, 激活 MAP 激酶激酶 3/6 (MKK3/6)。磷酸化 MKK3/6 激活下游 p38 MAPK 通路, MAPK 再将信号转导至细胞核内, 由 Smads 和 TFs 组成转录复合体进行调控。在这条通路中, I-Smad (Smad7) 作为激酶平台发挥重要调控作用^[12-14]。这两条 Smads 依赖性信号通路能够诱导 HMGA2 (high mobility group A2)、Snail、Slug、Twist 和 ZEB 表达^[15-20]。HMGA2 是一种细胞核蛋白, 它包含 3 个能够与 DNA 结合并与其他几种转录因子相互作用的 AT-hook 基序。HMGA2 上调锌指蛋白 Snail^[16-17] 和螺旋环螺旋蛋白 Twist^[18] 的表达。Snail 又能增强 Twist^[19] 和锌指蛋白 Slug^[16-17] 的表达, 而 Snail 和 Twist 共同作用可使锌指 E 盒结合蛋白 ZEB1 (zinc finger E box binding protein-1)^[20-21] 和 Slug^[22] 的表达上调。另外, Snail 还能诱导锌指 E 盒结合蛋白 ZEB2^[17] 的生成。在这些核转录因子的共同调控下, 细胞上皮程序的表达受到抑制, 而间质程序的表达

得到增强, 促进 EMT 发生。

作为 TGF-β/Smad 通路调节 EMT 的下游关键因子, HMGA2 受到了广泛关注。Morishita 等^[23]的研究结果证明了 HMGA2 可通过激活 TβR II 来增强 TGF-β 配体的敏感性, 以及 HMGA2 可对 TβR II 表达进行调控。因此, TGF-β、TβR II 和 HMGA2 三者之间形成了一个双向正调控循环。Naber 等^[24]研究发现, 在乳腺癌细胞 (MCF10AT) 中, 增强 Slug 或 Snail 的表达能促进单个 MCF10AT 细胞的侵袭能力。他们利用斑马鱼胚胎移植模型进行实验, 得到与体外实验一致的结果: 当增强 Slug 和 Snail 的表达时, 单个 MCF10AT 细胞的侵袭和转移能力也增强。Díaz-López 等^[25]发现 Snail1 和 ZEB1 的相互作用可以诱导 EMT 程序, 在犬肾细胞 MDCK 中需要 Snail1 和 Snai2 的持续表达来维持其间质表型。

1.2 Smads非依赖性信号通路

除上述 TGF-β/p38 MAPK 信号通路外, 泛素连接酶 TRAF6 还介导磷酸化 TβR I 的剪切。此过程依赖金属蛋白酶 TACE 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)。磷酸化 TβR I 招募 TRAF6, 并与其形成

复合物后激活 TACE, TACE 剪切磷酸化 TβR I, 释放其细胞内结构域 (intracellular domain, ICD), ICD 向细胞核内转运。在细胞核内, ICD 结合核染色质, 与转录共激活因子 p300 共同作用, 诱导 Snail 等转录因子的表达, 这些转录因子继而调控转录程序, 下调细胞上皮程序表达, 上调间质程序表达, 促进 EMT 过程, 增强细胞侵袭性^[26]。通过对 NMuMG 细胞及乳腺肿瘤细胞的研究发现, TβR I 与下游许多信号通路关键酶的活化有关, 这些关键酶的活化促进 EMT 的发生, 如 PI3K (phatidylinositol 3 kinase)/AKT 通路激酶、Src 酪氨酸激酶、MAPK/p38 通路激酶、局部黏着斑激酶 (FAK)、小 G 蛋白中的 Rho 家族等^[26-31]。Lamouille 等^[32]研究发现, mTOR (mammalian target of rapamycin) 激酶通路能够与 PI3K 偶联, 作为 TGF-β 下游信号通路对 EMT 进行调控。该研究认为 TβR I 与 PI3K 偶联, 激活 mTOR 复合体 2 (mTORC2), 这对诱导促进 EMT 的转录因子表达以及乳腺肿瘤细胞迁移都具有重要作用。因此, 抑制 mTOR 激酶能够有效地阻断乳腺肿瘤细胞在体内转移。而 Serrano 等^[33]则进一步发现, 整合素连接激酶 (integrin-linked

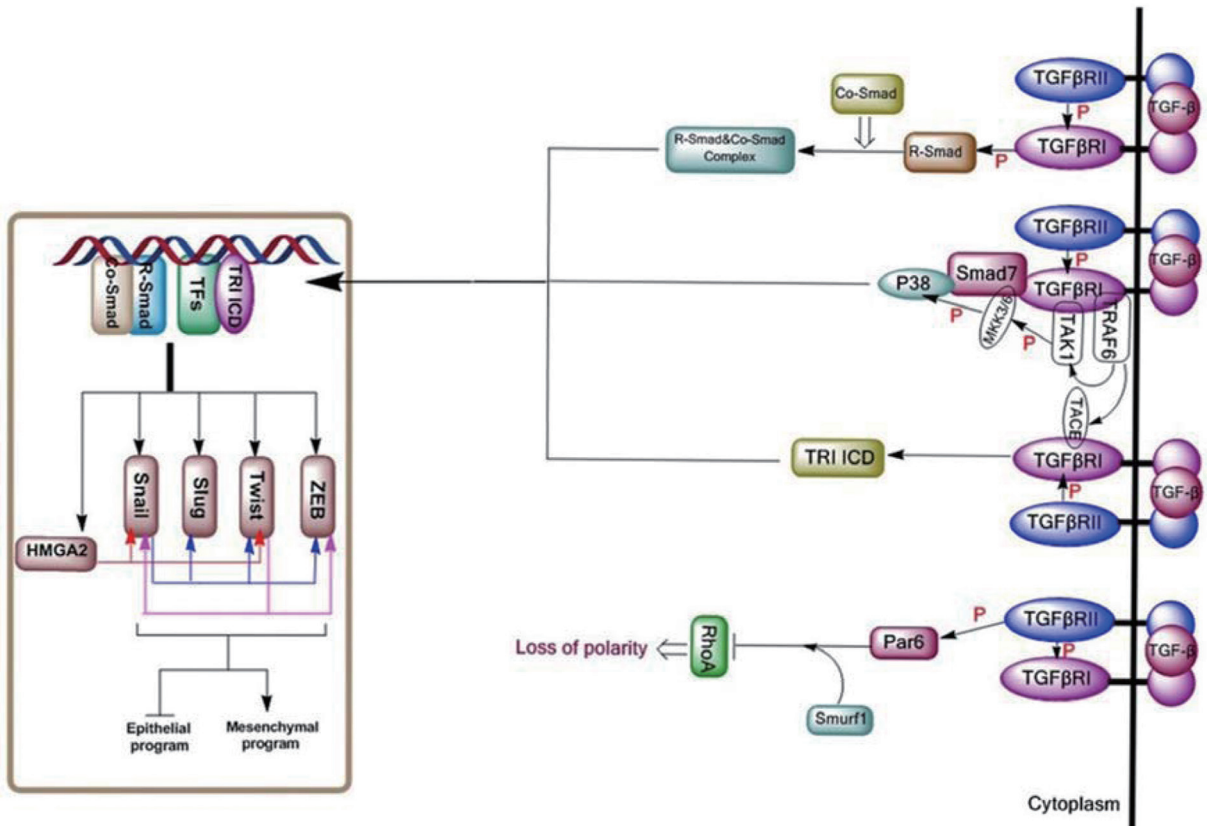


图1 TGF-β调节EMT的主要信号通路

kinase, ILK) 也参与 TGF- β 激活 mTORC2 过程。ILK 与 mTORC2 形成复合体后应答 TGF- β 信号。当 ILK 活性受到抑制时, 也像 mTOR 激酶活性受抑制时一样, 能够抑制 EMT 程序和肿瘤细胞侵袭。另外, 最近有研究人员通过 RNAi Screen 技术发现 mTORC1 在乳腺上皮细胞分化过程中具有重要作用, 当下调 mTORC1 的表达时, 会极大地增强 ZEB1、ZEB2 的表达, 这些转录因子进而促进 EMT 发生^[34]。以上研究结果说明了 mTORC1 和 mTORC2 这两个复合物在乳腺肿瘤进展过程中对 EMT 有重要的调节的作用, 而 mTOR 激酶抑制剂有可能作为抑制肿瘤转移制剂的有效成分应用于临床。

TGF- β / 极性复合物通路中, T β R II 磷酸化激活极性复合体蛋白 Par6, 后者进一步招募泛素连接酶 Smurf1, Smurf1 使具有 GTP 酶活性的小 G 蛋白 RhoA 泛素化降解, 从而导致肌动蛋白微丝局部解聚, 致使乳腺上皮细胞紧密连接、黏着连接等细胞间连接缺失, 引发 EMT 过程^[35]。2013 年, Gunaratne 等^[36]的研究证明了一种极性复合体蛋白酶: 非典型蛋白激酶 Ct (the atypical protein kinase Ct, PKCt), 能够与 TGF- β 受体形成复合体, 增强 T β R II 激酶磷酸化 Par6 的能力, 促进 EMT 进程。

1.3 TGF- β 调节EMT的下游信号

miRNAs 调控驱动 EMT 程序的转录因子水平。其中 miR-200 家族 (miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、miR-429) 和 miR-205 发挥最主要作用^[37-38]。在 EMT 过程中, TGF- β 信号抑制这些 miRNAs 的表达。miR-200 的主要靶点是 EMT 转录因子 ZEB1、ZEB2 mRNAs 的 3'-UTRs, 在上皮细胞状态时, miR-200 下调其靶点的表达。当 TGF- β 信号下调 miR-200 家族的表达时, ZEB1、ZEB2 的表达受到抑制。此外, TGF- β 还发出信号诱导新 ZEB1、ZEB2 mRNA 的表达。而生成的 ZEB1、ZEB2 继而又抑制 miR-200 家族基因表达, 建立了一个双重负反馈循环^[38]。在乳腺癌细胞中, 泛素连接酶 CUL4A 对 ZEB1 启动子进行调节^[39], 对其机制的研究可能有助于我们完全了解 ZEB1/2 转录水平和转录后水平的调节。

2 TGF- β 调节的EMT在肿瘤转移中作用的深入研究

目前对 EMT 的研究阐明了 TGF- β 调节的 EMT 可引起肿瘤细胞从原发灶逸出, 通过循环系统转移至其他组织形成新的转移灶, 增强肿瘤细胞侵袭能

力以及内渗入血管和淋巴的能力^[10]。而经历 EMT 后的肿瘤细胞不仅更具有侵袭性, 而且还能够分泌许多生长因子和趋化因子, 这些因子能够刺激和招募基质细胞, 从而间接促进肿瘤细胞迁移、内渗入循环系统形成转移灶^[40-41], 如甲状旁腺激素相关蛋白 (parathyroid hormone-related protein, PTHRP)、肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 6 (interleukin 6, IL-6) 等^[41]。此外, TGF- β 诱导的 EMT 还具有增强肿瘤细胞抗衰老、凋亡的能力, 增强耐药性等作用。Valdes 等^[42]早在 2002 年就发现, EMT 能使肝细胞获得抵抗 TGF- β 诱导的凋亡作用的能力。随后 Gal 等^[43]的研究表明, NMuMG 细胞暴露在 TGF- β 条件下几周后, 生成表达 EMT 特性的细胞具有抗凋亡能力。而 EMT 的调节蛋白 Snail 和 Twist 也都具有抗凋亡的作用^[44-45]。Twist1 和 Twist2 还可通过抑制 p16/ink4a 和 p21/cip 来阻断细胞衰老进程^[46]。而 ZEB1 也被证明能够防止小鼠胚胎成纤维细胞衰老^[47]。另有研究发现, 结肠上皮细胞癌对奥沙利铂有耐药性, 且为间质细胞表型, 表达 EMT 标志蛋白^[48]; 当 Twist 缺失时, 可部分逆转乳腺癌细胞的多重耐药性^[49]; 由于 Snail 具有抗 p53 介导的凋亡作用, 故可耐受紫杉醇、阿霉素和放射治疗^[50]。

2.1 EMT与肿瘤干细胞

近年来研究发现, TGF- β 调节的 EMT 与肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 密切相关。大部分肿瘤都含有 CSCs 和非肿瘤干细胞 (non-CSCs) 两个亚群。CSCs 是指具有自我更新能力、多向分化能力和高度增殖能力的一群肿瘤细胞, 它与肿瘤的浸润转移密切相关^[51-53]。

Damian 等发现用病毒将人乳腺上皮细胞 (human mammary epithelial cells, HMECs) 进行恶性转化后, 会生成两群细胞。一群为恶性 HMECs; 一群为自发发生 EMT 后的间质样细胞。这群间质样细胞虽与乳腺肿瘤干细胞具有相同的细胞表面标志 CD24/CD44⁺, 但对其进行后续检测后发现这些细胞并不具备进一步的分化能力, 不能形成转移灶。而将转化后的恶性 HMECs 给予外源性 TGF- β 后, 恶性 HMECs 会通过 EMT 程序转化为具有乳腺肿瘤干细胞特性的间质样细胞, 称为类 CSCs 间质样细胞 (mesenchymal/CSCs)。将外源性 TGF- β 移除后, 这群 mesenchymal/CSCs 则转变回恶性 HMECs。因此, 当肿瘤原发灶微环境中存在 TGF- β 时, 肿瘤上皮细胞会通过 EMT 程序转变为 mesenchymal/CSCs 细胞

发生浸润转移,而当达到的远端位点微环境中缺失 TGF- β 时,这些 mesenchymal/CSCs 细胞则转变回肿瘤上皮细胞,继而发展为转移灶^[54]。Tirino 等^[55]将 A549 细胞系(非小细胞肺癌细胞)按照细胞表面标记 CD133 和侧群细胞表型(side population, SP)分为 4 个亚群:具有 CSC 性质的 CD133⁺ 和 SP⁺,以及非 CSC 性质的 CD133⁻ 和 SP⁻。他们发现给予 TGF- β 后,4 群细胞均能检测出波形蛋白(Vimentin)和 Slug 蛋白等间质细胞标志表达增高,而钙黏蛋白、角蛋白等上皮细胞标志表达减少,说明 4 群细胞都发生了 EMT 过程。除 CD133⁻ 细胞群以外的其他 3 群细胞均表现出迁移性明显增强,且基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)的表达也显著增多。MMP9 与细胞外基质的降解有关,而在肺癌中,由于其又具有形成血管的能力,故而也能促进肿瘤的生长和转移。此外,这 3 群细胞中 OCT4 的表达也有显著增强,说明干细胞特性增强。OCT4 是与干细胞的多潜能性和自我更新性密切相关的转录因子,它与干细胞关键蛋白 Nanog 和 SOX2(SRY-related high mobility group-box gene 2)形成复合体,发挥其维持干细胞特性的作用。他们还证明了 TGF- β 还能通过 EMT 增强 CD133⁺、SP⁺ 细胞的运动性,以及 CD133⁺、SP⁺ 和 SP⁻ 细胞的克隆形成能力^[55]。Zubeldia 等^[56]研究证明 TGF- β 通过诱导发生 EMT,使肿瘤细胞获得侵袭性和促进肿瘤血管生成的能力,并且增强肿瘤细胞中 CD44⁺ 和 SOX2 的表达以及自我更新能力,获得干细胞特性,以促进结肠癌的肝转移。上述研究结果表明,TGF- β 调节的 EMT 能够将肿瘤细胞转变为具有侵袭性、迁移性的间质样细胞,这些间质样细胞具有干细胞特性,并发挥肿瘤干细胞自我更新、高度增殖以及多向分化的能力,促进肿瘤转移。

还有观点认为,肿瘤细胞经过 EMT 过程获得了间质特性后内渗进入血管,通过循环系统播散成为了迁移干细胞(migratory stem cells)^[10]。而到达远端位点后,可在休眠期后再度增殖形成转移灶的播散肿瘤细胞(disseminated tumor cells, DTC)则被称为转移干细胞(metastatic stem cells, MetSCs)^[52]。目前迁移干细胞和 MetSCs 的来源尚未明确,可能来源于原发灶肿瘤干细胞,或原发灶肿瘤上皮细胞通过 EMT 获得干细胞特性,亦或是这两种情况共同作用^[10, 57]。同时,由于经历过 EMT 的 MetSCs 形成转移灶需要通过 EMT 的逆反程序间质上皮转化(mesenchymal epithelial transition, MET)保持为上皮

表型^[57],因此,EMT 在此时具有抑制肿瘤细胞增殖和转移灶形成的能力^[58-60]。

2.2 TGF- β 信号抑制剂的研究进展

TGF- β 调节的 EMT 在肿瘤浸润和转移的过程中发挥重要作用,抑制 TGF- β 信号通路已成为研究肿瘤治疗方法的一个重要方面。早前研究发现,一些 TGF- β 受体抑制剂、TGF- β /Smad 信号通路抑制剂和 TGF- β /non-Smad 信号通路抑制剂都具有抑制肿瘤发展和转移的能力^[61]。

最近研究发现,当给予多肽 P17 或 P144 时,能够有效地阻断 TGF- β 信号通路,降低细胞自我更新的能力,以达到减少结肠癌肝转移的目的^[56]。II 型 TGF- β 受体小分子抑制剂 IN-1130 也被证明能有效地抑制乳腺癌细胞向肺转移。体外实验以 MCF10A 和 NMuMG 细胞为模型,利用 TGF- β 刺激细胞后,上皮细胞钙黏蛋白的表达明显下调,而 N-钙黏蛋白、纤维蛋白和波形蛋白的表达上调,说明细胞发生了明显的 EMT 过程;当用 IN-1130 与 TGF- β 共刺激细胞后,上皮细胞钙黏蛋白的表达得以恢复,而 N-钙黏蛋白、纤维蛋白和波形蛋白的表达被抑制,说明 IN-1130 可以抑制 TGF- β 诱导的 EMT,从而抑制肿瘤细胞转移^[62]。I 型 TGF- β 抑制剂 SD-208 能抑制 TGF- β 信号通路和 TGF- β 激活的溶骨性基因的表达,从而抑制黑色素瘤细胞向骨转移,而且,SD-208 还能抑制已经发生骨转移的黑色素瘤细胞的生长^[63]。

目前,TGF- β 抑制剂 LY2157299 已经进入临床试验阶段。体外实验发现,LY2157299 并不会引起肿瘤细胞凋亡,而是抑制肿瘤细胞侵袭和转移。在给予 LY2157299 后,在肿瘤细胞中上皮细胞钙黏蛋白表达增强,同时,LY2157299 还具有抑制肿瘤细胞向血管内渗的作用。第二阶段临床试验结果表明,在 LY2157299 治疗的肝癌患者中,血清中甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)水平较基本水平下降 20% 以上的患者约占 23%。这些患者与无 AFP 应答反应的患者相比,肿瘤进展较慢(18.6 周),且存活时间更久(93.1 周),而且在这些患者体内也发现上皮细胞钙黏蛋白表达增强,这说明 TGF- β 抑制剂 LY2157299 可以通过抑制 TGF- β 信号通路来调节 EMT 程序,从而抑制肝癌进展^[64-65]。

3 结语与展望

EMT 在肿瘤浸润转移过程中发挥重要的作用,TGF- β 通过诱导 EMT 使得肿瘤细胞变得更易从原

发灶逸出, 向其他位点转移^[10]。而现在研究认为, 转变后的细胞不仅获得侵袭性和迁移性, 还获得了肿瘤干细胞特性, 并发挥其自我更新、高度增殖、多向分化的功能, 促进肿瘤转移^[6, 66]。以 TGF- β 信号通路为靶点, 阻断肿瘤细胞内的 TGF- β /Smad 通路, 可以减少 EMT 的发生, 从而减少间质样细胞的生成, 降低肿瘤转移的发生率。另一方面, 通过抑制肿瘤微环境中的外源性 TGF- β 也能够阻断间质样细胞的生成, 从而阻止肿瘤细胞的扩散。这种以肿瘤上皮细胞和肿瘤相关间质细胞之间串扰作用为靶点的思路, 为研究减少肿瘤转移的治疗手段提供了新的方向^[54]。此外, 对肿瘤患者血液中 CSCs 的检测也可以做为诊断手段之一。血液中循环的间质样细胞预示着更坏的疾病进展方向, 因此, EMT 不仅可以作为治疗的研究靶点, 还能为研究新的诊断方法提供方向^[66]。而对诸如多肽 P17 和 P144 以及 TGF- β 抑制剂 LY2157299 等能有效抑制 TGF- β 信号通路的化合物, 还需更进一步的研究以及临床试验^[56, 64]。

[参 考 文 献]

- [1] Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 2011, 147(2): 275-92
- [2] Micalizzi DS, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer. *Future Oncol*, 2009, 5(8): 1129-43
- [3] Nieto MA. The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 347-76
- [4] Moustakas A, Heldin CH. The regulation of TGF β signal transduction. *Development*, 2009, 136(22): 3699-714
- [5] 赵威, 李侠, 岳树强, 等. 极性蛋白调控肿瘤发生的分子机制. *国际肿瘤学杂志*, 2012, 39(003): 179-82
- [6] Heldin CH, Vanlandewijck M, Moustakas A. Regulation of EMT by TGF β in cancer. *FEBS Lett*, 2012, 586(14): 1959-70
- [7] Zhang H, Wang YY, Meng AM. TGF- β /Smad signaling pathway regulates hematopoietic stem cells. *Chn Bull Life Sci*, 2010, 4: 22(4): 377-81
- [8] Massagué J. TGF β in cancer. *Cell*, 2008, 134(2): 215-30
- [9] Gordon KJ, Blobel GC. Role of transforming growth factor- β superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta (BBA): Mol Basis Dis*, 2008, 1782(4): 197-228
- [10] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*, 2009, 139(5): 871-90
- [11] Chiechi A, Waning DL, Stayrook KR, et al. Role of TGF- β in breast cancer bone metastases. *Ad Biosci Biotechnol*, 2013, 4: 15
- [12] Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and smad-independent pathways in TGF- β family signalling. *Nature*, 2003, 425(6958): 577-84
- [13] Morrison CD, Parvani JG, Schiemann WP. The relevance of the TGF- β paradox to EMT-MET programs. *Cancer Lett*, 2013, 341(1): 30-40
- [14] Liu Z, Bandyopadhyay A, Nichols RW, et al. Blockade of autocrine TGF- β signaling inhibits stem cell phenotype, survival, and metastasis of murine breast cancer cells. *J Stem Cell Res Ther*, 2012, 2(1): 1-8
- [15] Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF- β signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression. *Curr Opin Oncol*, 2013, 25(1): 76-84
- [16] Thuault S, Valcourt U, Petersen M, et al. Transforming growth factor- β employs HMGA2 to elicit epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol*, 2006, 174(2): 175-83
- [17] Thuault S, Tan EJ, Peinado H, et al. HMGA2 and Smads co-regulate SNAIL1 expression during induction of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Biol Chem*, 2008, 283(48): 33437-46
- [18] Tan EJ, Thuault S, Caja L, et al. Regulation of transcription factor Twist expression by the DNA architectural protein high mobility group A2 during epithelial-to-mesenchymal transition. *J Biol Chem*, 2012, 287(10): 7134-45
- [19] Smit MA, Geiger TR, Song JY, et al. A Twist-Snail axis critical for TrkB-induced epithelial-mesenchymal transition-like transformation, anoikis resistance, and metastasis. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(13): 3722-37
- [20] Guaita S, Puig I, Francí C, et al. Snail induction of epithelial to mesenchymal transition in tumor cells is accompanied by MUC1 repression and ZEB1 expression. *J Biol Chem*, 2002, 277(42): 39209-16
- [21] Dave N, Guaita-Esteruelas S, Gutarra S, et al. Functional cooperation between Snail1 and twist in the regulation of ZEB1 expression during epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem*, 2011, 286(14): 12024-32
- [22] Casas E, Kim J, Bendesky A, et al. Snail2 is an essential mediator of Twist1-induced epithelial mesenchymal transition and metastasis. *Cancer Res*, 2011, 71(1): 245-54
- [23] Morishita A, Zaidi MR, Mitoro A, et al. HMGA2 is a driver of tumor metastasis. *Cancer Res*, 2013, 73(14): 4289-99
- [24] Naber HP, Drabsch Y, Snaar-Jagalska BE, et al. Snail and Slug, key regulators of TGF- β -induced EMT, are sufficient for the induction of single-cell invasion. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 435(1): 58-63
- [25] Diaz-Lopez A, Diaz-Martin J, Moreno-Bueno G, et al. Zeb1 and Snail1 engage miR-200f transcriptional and epigenetic regulation during EMT. *Int J Cancer*, 2015, 136(4): E62-73
- [26] Mu Y, Sundar R, Thakur N, et al. TRAF6 ubiquitinates TGF β type I receptor to promote its cleavage and nuclear translocation in cancer. *Nat Commun*, 2011, 2: 330
- [27] Galliher AJ, Schiemann WP. Src phosphorylates Tyr284 in TGF- β type II receptor and regulates TGF- β stimulation of p38 MAPK during breast cancer cell proliferation and in-

- vasion. *Cancer Res*, 2007, 67(8): 3752-8
- [28] Cicchini C, Laudadio I, Citarella F, et al. TGF β -induced EMT requires focal adhesion kinase (FAK) signaling. *Exp Cell Res*, 2008, 314(1): 143-52
- [29] Bhowmick NA, Ghiassi M, Bakin A, et al. Transforming growth factor- β 1 mediates epithelial to mesenchymal transdifferentiation through a RhoA-dependent mechanism. *Mol Biol Cell*, 2001, 12(1): 27-36
- [30] Bakin AV, Tomlinson AK, Bhowmick NA, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase function is required for transforming growth factor β -mediated epithelial to mesenchymal transition and cell migration. *J Biol Chem*, 2000, 275(47): 36803-10
- [31] Bakin AV, Rinehart C, Tomlinson AK, et al. p38 mitogen-activated protein kinase is required for TGF β -mediated fibroblastic transdifferentiation and cell migration. *J Cell Sci*, 2002, 115(15): 3193-206
- [32] Lamouille S, Connolly E, Smyth JW, et al. TGF- β -induced activation of mTOR complex 2 drives epithelial-mesenchymal transition and cell invasion. *J Cell Sci*, 2012, 125(5): 1259-73
- [33] Serrano I, McDonald P, Lock F, et al. Role of the integrin-linked kinase (ILK)/Rictor complex in TGF β -1-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT). *Oncogene*, 2012, 32(1): 50-60
- [34] Mikaelian I, Malek M, Gadet R, et al. Genetic and pharmacologic inhibition of mTORC1 promotes EMT by a TGF- β -independent mechanism. *Cancer Res*, 2013, 73(22): 6621-31
- [35] Ozdamar B, Bose R, Barrios-Rodiles M, et al. Regulation of the polarity protein Par6 by TGF β receptors controls epithelial cell plasticity. *Science*, 2005, 307(5715): 1603-9
- [36] Gunaratne A, Thai BL, Di Guglielmo GM. Atypical protein kinase C phosphorylates Par6 and facilitates transforming growth factor β -induced epithelial-to-mesenchymal transition. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(5): 874-86
- [37] Wright JA, Richer JK, Goodall GJ. microRNAs and EMT in mammary cells and breast cancer. *J Mamm Gland Biol Neoplasia*, 2010, 15(2): 213-23
- [38] Brabletz S, Brabletz T. The ZEB/miR-200 feedback loop—a motor of cellular plasticity in development and cancer? *EMBO Rep*, 2010, 11(9): 670-7
- [39] Wang Y, Wen M, Kwon Y, et al. CUL4A induces epithelial-mesenchymal transition and promotes cancer metastasis by regulating ZEB1 expression. *Cancer Res*, 2014, 74(2): 520-31
- [40] Pietras K, Östman A. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Exp Cell Res*, 2010, 316(8): 1324-31
- [41] Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(4): 274-84
- [42] Valdés F, Álvarez AM, Locascio A, et al. The epithelial mesenchymal transition confers resistance to the apoptotic effects of transforming growth factor β in fetal rat hepatocytes. *Mol Cancer Res*, 2002, 1(1): 68-78
- [43] Gal A, Sjoblom T, Fedorova L, et al. Sustained TGF β exposure suppresses smad and non-smad signalling in mammary epithelial cells, leading to EMT and inhibition of growth arrest and apoptosis. *Oncogene*, 2008, 27(9): 1218-30
- [44] Puisieux A, Valsesia-Wittmann S, Ansieau S. A twist for survival and cancer progression. *Br J Cancer*, 2006, 94(1): 13-7
- [45] Barrallo-Gimeno A, Nieto MA. The Snail genes as inducers of cell movement and survival: implications in development and cancer. *Development*, 2005, 132(14): 3151-61
- [46] 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
- [47] Liu Y, El-Naggar S, Darling DS, et al. Zeb1 links epithelial-mesenchymal transition and cellular senescence. *Development*, 2008, 135(3): 579-88
- [48] Yang AD, Fan F, Camp ER, et al. Chronic oxaliplatin resistance induces epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancer cell lines. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(14): 4147-53
- [49] Li QQ, Xu JD, Wang WJ, et al. Twist1-mediated adriamycin-induced epithelial-mesenchymal transition relates to multidrug resistance and invasive potential in breast cancer cells. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(8): 2657-65
- [50] Kurrey NK, Jalgaonkar SP, Joglekar AV, et al. Snail and slug mediate radioresistance and chemoresistance by antagonizing p53-mediated apoptosis and acquiring a stem-like phenotype in ovarian cancer cells. *Stem Cells*, 2009, 27(9): 2059-68
- [51] Chen J, Li Y, Yu TS, et al. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. *Nature*, 2012, 488(7412): 522-6
- [52] Driessens G, Beck B, Caauwe A, et al. Defining the mode of tumour growth by clonal analysis. *Nature*, 2012, 488(7412): 527-30
- [53] Schepers AG, Snippert HJ, Stange DE, et al. Lineage tracing reveals Lgr5+ stem cell activity in mouse intestinal adenomas. *Science*, 2012, 337(6095): 730-5
- [54] Junk DJ, Cipriano R, Bryson BL, et al. Tumor microenvironmental signaling elicits epithelial-mesenchymal plasticity through cooperation with transforming genetic events. *Neoplasia: New York*, 2013, 15(9): 1100
- [55] Tirino V, Camerlingo R, Bifulco K, et al. TGF- β 1 exposure induces epithelial to mesenchymal transition both in CSCs and non-CSCs of the A549 cell line, leading to an increase of migration ability in the CD133 & plus; A549 cell fraction. *Cell Death Dis*, 2013, 4(5): e620
- [56] Zubeldia IG, Bleau AM, Redrado M, et al. Epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes leading to liver metastasis are abrogated by the novel TF β 1-targeting peptides P17 and P144. *Exp Cell Res*, 2013, 319(3): 12-22
- [57] Oskarsson T, Batlle E, Massagué J. Metastatic stem cells: sources, niches, and vital pathways. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(3): 306-21
- [58] Celià-Terrassa T, Meca-Cortés Ó, Mateo F, et al. Epitheli-

- al-mesenchymal transition can suppress major attributes of human epithelial tumor-initiating cells. *J Clin Invest*, 2012, 122(5): 1849-68
- [59] Tsai JH, Donaher JL, Murphy DA, et al. Spatiotemporal regulation of epithelial-mesenchymal transition is essential for squamous cell carcinoma metastasis. *Cancer Cell*, 2012, 22(6): 725-36
- [60] Stankic M, Pavlovic S, Chin Y, et al. TGF- β -Id1 signaling opposes Twist1 and promotes metastatic colonization via a mesenchymal-to-epithelial transition. *Cell Rep*, 2013, 5(5): 1228-42
- [61] 来延奇, 林森森, 孙立, 等. TGF- β 对 EMT 的诱导及 EMT 抑制剂研究进展. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(8): 1746-9
- [62] Park CY, Min KN, Son JY, et al. An novel inhibitor of TGF- β type I receptor, IN-1130, blocks breast cancer lung metastasis through inhibition of epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Lett*, 2014, 351 (1): 72-80
- [63] Mohammad KS, Javelaud D, Fournier PG, et al. TGF- β -RI kinase inhibitor SD-208 reduces the development and progression of melanoma bone metastases. *Cancer Res*, 2011, 71(1): 175-84
- [64] Faivre S, Santoro A, Kelley R. A phase 2 study of a novel transforming growth factor- β (TGF- β 1) receptor I kinase inhibitor, LY2157299 monohydrate (LY), in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*, 2014, 32(3) suppl: LBA173
- [65] Giannelli G, Villa E, Lahn M. Transforming growth factor- β as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2014, 74(7): 1890-4
- [66] Moustakas A, Heldin P. TGF β and matrix-regulated epithelial to mesenchymal transition. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(8): 2621-34