

DOI: 10.13376/j.cbls/2018089

文章编号: 1004-0374(2018)07-0752-06

白藜芦醇抑制上皮肿瘤细胞侵袭和迁移的机制

高俊英, 季淑华, 郑兆娣, 李国荣*

(山东师范大学生命科学学院, 济南 250014)

摘要: 白藜芦醇是一种多酚类的植物抗毒素, 具有多种生物学活性, 其中, 抗肿瘤作用受到人们越来越多的关注。大量实验表明, 白藜芦醇具有靶向抑制癌细胞侵袭和迁移的能力。EMT 过程使上皮细胞获得间充质表型, 从而促进癌细胞的侵袭和迁移。MicroRNAs 可靶向 EMT 的转录因子以及上皮和间充质标志物来调节 EMT 过程。MMP-2 和 MMP-9 是细胞外基质的两个重要成分, 均参与肿瘤细胞的转移。白藜芦醇通过影响 EMT 过程、调控 microRNAs 家族的表达以及抑制 MMPs 的蛋白表达和酶活性来影响上皮肿瘤细胞的侵袭和迁移。现对白藜芦醇抑制上皮肿瘤细胞侵袭、迁移的机制进行综述。

关键词: 白藜芦醇; EMT; microRNAs; MMPs; 迁移

中图分类号: Q279

文献标志码: A

Mechanisms of resveratrol inhibiting the invasion and migration of epithelial tumor cells

GAO Jun-Ying, JI Shu-Hua, ZHENG Zhao-Di, LI Guo-Rong*

(School of Life Sciences, Shandong Normal University, Jinan 250014, China)

Abstract: Resveratrol is a polyphenolic phytoalexin that has a variety of biological activities. Its antitumor effect is drawing more and more attention. Experimental data exhibit that resveratrol is able to inhibit the invasion and migration of cancer cells. EMT processes transform mesenchymal phenotypes of epithelial cells to promote invasion and migration of cancer cells. MicroRNAs target transcription factors of EMT as well as the markers of epithelium and mesenchyme to regulate the EMT process. MMP-2 and MMP-9 are two important components of extracellular matrix and involve in metastasis of tumor cells. Resveratrol hinders the invasion and migration of epithelium tumor cells by modulating the EMT process, regulating the expression of microRNAs family and inhibiting the protein expression or enzyme activity of MMPs. In this review, we discussed the molecular mechanisms of resveratrol inhibiting epithelial tumor cells migration and invasion.

Key words: resveratrol; EMT; microRNAs; MMPs; migration

1 引言

1940 年, 人们在白藜芦根部第一次发现了白藜芦醇^[1], 它属于二苯乙烯家族, 是具有多效用的植物化学物质(其结构式见图 1)。随后, 在虎杖、花生和多种浆果(葡萄、黑草莓和蓝莓)中均发现有白藜芦醇; 其中, 葡萄皮中白藜芦醇的浓度最高^[2]。高效液相色谱联合气相色谱-质谱联用仪的分析结果显示: 白藜芦醇在葡萄酒中存在顺式和反式异构体, 反式异构体的浓度和生理活性均高于顺

式异构体^[3]。

白藜芦醇具有抗氧化、抗炎症、抗衰老和抗肿瘤等多种有益于人体生命活动的生物学活性^[4]。Pintea 等^[5]通过对视网膜色素上皮细胞的研究, 报道了白藜芦醇对 H₂O₂ 诱导细胞毒性的保护作用; 白藜芦醇可减少促炎细胞因子(IL-6、IL-8 和 TNF- α)

收稿日期: 2017-12-18; 修回日期: 2018-01-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(31672377)

*通信作者: E-mail: grli@sdsu.edu.cn; Tel: 0531-86182690

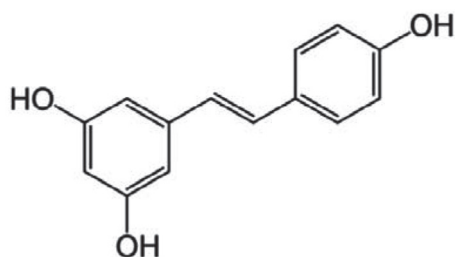


图1 反式白藜芦醇的化学结构

的分泌,也能减少黏附蛋白和白细胞化学引诱物的表达,以剂量依赖性方式抑制环氧合酶-1 (cyclooxygenase-1, COX-1) 和 COX-2 活性,增加抗炎细胞因子的产生,最终发挥抗炎作用^[6];白藜芦醇具有抗老化作用, Ren 等^[7]发现白藜芦醇以动力相关蛋白 1 (dynammin-related protein 1, Drp1) 依赖性方式抑制线粒体延伸,从而发挥减缓心肌细胞衰老的作用,而 parkin 和 PTEN 诱导型激酶 1 (PTEN-inducible kinase 1, PINK1) 的激活可能是白藜芦醇治疗与衰老有关的心血管并发症的潜在机制;在 1997 年, Jang 等^[8]首次报道白藜芦醇在癌症起始、形成及发展三个过程中均有较强预防和阻止癌症的活性。白藜芦醇可通过多条途径调节癌细胞的周期、生长、凋亡、血管生成和迁移,发挥癌症预防和治疗的生物学活性,且很少有毒性或副作用^[9-11]。癌症转移的体内外研究显示,白藜芦醇对癌症侵袭和迁移具有潜在的抑制作用。本文就白藜芦醇通过上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、microRNAs (miRNAs) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 相关信号通路抑制上皮肿瘤侵袭和迁移的作用机制进行综述。

2 白藜芦醇抑制上皮肿瘤细胞侵袭和迁移的机制

肿瘤的侵袭和迁移是一个复杂的过程。侵袭的多步骤模型表明,癌细胞必须首先黏附到细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 然后通过蛋白水解酶降解基质,最后癌细胞通过突破基底膜和组织屏障迁移到周围组织中^[12]。通常,上皮细胞通过细胞-细胞之间的黏附相互联系,其基底表面与基底层结合。EMT 通过上皮细胞丧失其细胞-细胞相互作用并获得间充质表型,增强了肿瘤细胞的侵袭和迁移并降低了其凋亡能力,也增加了 ECM 中某些组分的表达量和促进了细胞骨架的重排^[13]。EMT 在胚胎发育中形成分散的细胞,在受损组织中形成间充质细胞,以及在上皮癌中启动癌细胞的侵袭和转

移^[14]。MiRNAs 通过靶向 EMT 转录因子进而调节 EMT 过程^[15], MMPs 与肿瘤侵袭和迁移密切相关,也可参与癌细胞的 EMT 过程。白藜芦醇作为一种天然的抗癌药物可通过以上多个方面影响肿瘤细胞的侵袭和迁移。

2.1 白藜芦醇抑制 EMT 过程

EMT 是上皮细胞通过基因的重编程而脱分化、游离并发生转化的过程,在胚胎发育、组织修复和伤口愈合的生理过程中起着重要作用^[16],它也涉及到多个病理过程,包括器官纤维化、癌症的发展以及癌细胞对化疗的耐药性^[17]。EMT 期间细胞将经历从上皮表型转变为更具能动性 and 侵袭性的间充质表型,使其能侵入组织并形成转移,EMT 的主要特点是 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的缺失^[18]。在上皮性肿瘤中,许多锌指家族转录因子包括 Slug、Snail、E12、Twist、SIP1 (ZEB2) 和 δ EF1 (ZEB1) 结合 E-cadherin 启动子抑制其转录^[19]。多种信号转导途径都与 EMT 过程相关,其中, TGF- β 、Wnt 和 Notch 信号通路是诱导 EMT 过程的关键信号通路,它们调节上述转录因子的活化,从而诱导癌细胞迁移。另外, Hedgehog 和表皮生长因子 (EGF) 信号通路也成为介导早期癌症转移中 EMT 过程的新机制^[20-22]。因此,EMT 相关分子调节剂的鉴定可能成为新的癌症治疗策略。

研究表明,白藜芦醇可通过抑制 EMT 过程进而抑制上皮肿瘤细胞的侵袭和转移^[23]。在 A549 肺癌细胞中,白藜芦醇 (20 μ mol/L) 通过增加 E-cadherin 的表达,减少纤维连接蛋白 (fibronectin) 和波形蛋白 (vimentin) 的表达,以及减少转录因子 Snail 和 Slug 来抑制 TGF- β 诱导的 EMT^[24]。Ji 等^[25]证明白藜芦醇 (12 μ mol/L) 通过抑制 Smad2/3 进而抑制 TGF- β 诱导的 EMT 和结肠癌的侵袭和转移。在结肠癌 LoVo 和 HCT116 细胞系中,白藜芦醇 (50 μ mol/L) 抑制 Wnt / β -catenin 信号转导途径,导致转移相关的肺腺癌转录物 1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 的下调,进而抑制结肠癌的转移^[26]。在 Panc-1 胰腺癌细胞中,白藜芦醇 (50 μ mol/L) 通过 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路调节 EMT 相关因子 (E-cadherin、N-cadherin、vimentin、MMP-2 和 MMP-9),以剂量依赖性的方式抑制癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[27]。pre-mRNAs 可编码黏附和迁移中的关键因子 (ENAH、CD44 和 FGFR2),白藜芦醇通过影响 pre-mRNAs 的可变剪接,抑制乳腺癌细胞系中 TGF- β 诱导的 EMT 表型,白藜芦

醇可促使上述关键因子从特异性的间充质形式转变为各自的上皮形式,并增加 RNA 结合蛋白 KHSRP 和 hnRNPA1 的表达^[29]。这些结果表明白藜芦醇能够有效地抑制 EMT 相关信号途径,进而抑制肿瘤侵袭和转移过程。

2.2 白藜芦醇通过调控 miRNAs 来抑制上皮肿瘤细胞的侵袭和迁移

miRNAs 是一类经典的小型非编码 RNAs,通过与靶 mRNAs 的 3' 非翻译区结合而抑制靶基因表达,导致 mRNA 降解或翻译抑制。大约有 3% 的人类基因编码 miRNAs,而高达 30% 的人类蛋白质编码基因可能受到 miRNAs 的调控^[30]。miRNAs 的异常表达与多种癌症的发生和进展有关。研究表明,miRNAs 在程序性细胞死亡、细胞增殖、分化、侵袭、迁移和血管生成等许多生物学过程中起着抑癌或致癌作用。每种 miRNAs 能够调控几种基因的表达,并同时调控多种细胞信号转导途径^[31]。

最近发现,miRNAs 通过靶向 EMT 转录因子如 ZEB1/2 和 Snail/Slug 以及上皮和间充质标志物 (E-cadherin、N-cadherin 和 vimentin) 来调节 EMT 过程。miR-200 家族成员 (miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141 和 miR-429) 以维持上皮表型的方式增强对 ZEB 水平的抑制^[15]。miR-29b 和 miR-30a 均可抑制 Snail^[32],而 miR-506、miR-124 和 miR-181a 能够调节 Slug^[33]。miR-9 则直接靶向 E-cadherin,从而促进乳腺上皮细胞的 EMT 和间充质表型的形成^[34],相反,miR-194 和 miR-138 分别减少间充质标记物 N-cadherin 和 vimentin,从而抑制 EMT 和转移过程^[35]。不同的 miRNAs 通过影响细胞之间的黏着连接、紧密连接和桥粒所需的细胞结构成分来参与 EMT 过程^[32]。除了作为生物标志物之外,miRNAs 已经成为治疗癌症的新型生物学工具^[36],鉴定 miRNAs 在人类癌症发病机制中的作用引发了白藜芦醇对 miRNAs 表达调控的研究。

白藜芦醇的抗癌功效也可通过对 miRNAs 的调节来实现^[37]。在肺癌患者中,叉头框 C2 (forkhead box C2, FOXC2) 的高表达与促进 EMT、细胞运动、转移及预后较差有关,白藜芦醇 (10 $\mu\text{mol/L}$) 处理 CLI-5 和 A549 肺癌细胞,抑制了 miR-520h 介导的信号级联反应,进而抑制了 FOXC2 的表达^[28]。Sheth 等^[38]发现白藜芦醇 (25 $\mu\text{mol/L}$ 和 50 $\mu\text{mol/L}$) 通过下调 Akt 和 miR-21 的表达并诱导程序性细胞死亡蛋白 4 (programmed cell death 4, PDCD4) 和 maspin (miR-21 靶蛋白) 的产生,从而减弱雄激素非依赖

的高侵袭性前列腺癌细胞 PC-3M-MM2 的活力和侵袭力,抑制前列腺肿瘤的生长和转移。白藜芦醇类似的作用在另外两种前列腺癌细胞 LNCap 和 DU145 中以及在前列腺癌重症联合免疫缺陷 (severe combined immunodeficient, SCID) 的小鼠异种移植模型中也得到证实,表明白藜芦醇抑制前列腺癌细胞增殖和迁移的作用是通过下调 Akt/miR-21 信号通路来实现的。相比于癌旁组织,患者胃癌样本显示 PDCD4 蛋白低表达和 miR-21 的过度表达,它们之间存在显著的负相关,而两者的 mRNA 表达没有差异,表明这种负相关是 PDCD4 蛋白翻译后修饰的结果,白藜芦醇处理 AGS 胃癌细胞系后下调了 miR-21 并上调 PDCD4 蛋白的表达^[39]。白藜芦醇处理人 SW480 结肠癌细胞后,降低了靶向 Dicer1 的多种具有致癌作用的 miRNAs 水平,增加了靶向 TGF- β 1 的具有抑癌作用的 miR-663 水平,白藜芦醇的保护作用至少部分来自其改变细胞中 miRNAs 群体组成的能力,对 miR-663 的调控增强了白藜芦醇的抗癌作用^[37]。在另一项研究中,白藜芦醇上调多种具有抑癌作用的 miRNAs (包括 miR-141 和 miR-200c),从而抑制 MDA-MB-231-luc-D3H2LN 细胞 (表达荧光素酶的 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞系) 的乳腺癌干细胞样特征^[40]。此外,白藜芦醇通过特异性激活 miR-34c-KITLG、上调 p53 来抑制结肠癌,也可上调 miR-34 激活癌细胞对奥沙利铂处理的化学敏感性^[41]。

2.3 白藜芦醇抑制 MMPs 的蛋白表达和酶活性进而抑制上皮肿瘤细胞的侵袭和迁移

MMPs 属于 Zn^{2+} 依赖型肽链内肽酶家族,是第一个被鉴定的能够催化胶原蛋白水解的酶^[42]。在癌症侵袭过程中,各种 MMPs 参与 ECM 的蛋白水解过程^[43]。20 多种不同的 MMPs 作用于广泛的底物,包括 I 型、II 型、III 型和 IV 型胶原以及基质胶原^[44]。IV 型胶原蛋白是 ECM 和基底膜的主要结构蛋白,MMP-2 (明胶酶 A) 和 MMP-9 (明胶酶 B) 是 ECM 的两个主要成分,在 IV 型胶原和明胶的降解中起关键作用,均参与癌细胞的入侵、转移和 EMT 过程^[45]。通常,MMP-2 在肿瘤间质的成纤维细胞和内皮细胞中表达^[46-47],而 MMP-9 的表达可被各种细胞因子、生长因子或 12-O-十四烷酰佛波醚-13-乙酸酯 (TPA) 类的化学物质所激活,也能通过细胞内各种信号通路激活^[48-49]。金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMP) 是一个分泌性蛋白家族,为 MMPs 的天然抑制剂,在肿瘤

和间质组织中均有表达^[50], 可通过激活 TIMP 的方式抑制 MMPs 的表达, 从而抑制肿瘤细胞的转移。

白藜芦醇可通过多条途径对 MMPs 进行调控, 如 PI3K/Akt、MAPK、JAK/STAT 和 NF- κ B 途径, 从而抑制肿瘤的迁移^[51]。在肝细胞癌中, PI3K/AKT 通路经常被激活, 通过上调 MMP-9 促进癌细胞侵袭和转移。白藜芦醇可降低 MMP-9 的蛋白表达、酶活性, 并抑制佛波酯 (phorbol myristate acetate, PMA) 刺激的 MMP-9 启动子的活性^[52]。Tang 等^[53]发现白藜芦醇通过抑制胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 抑制其介导的 PI3K/Akt 信号通路和 MMP-2 的表达, 最终减弱 MDA-MB-435 乳腺癌细胞的侵袭和迁移。Jiao 等^[54]在体外用 20 μ mol/L 白藜芦醇处理来自多形性成胶质细胞瘤患者的恶性胶质瘤起始细胞 (glioblastoma-initiating cells, GICs), 通过抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路及 MMP-2 蛋白表达和酶活性, 抑制 GICs 的侵袭; 在体内, 将 GICs (2×10^5 /mice) 注射到六周龄雄性非肥胖糖尿病严重联合免疫缺陷 (NOD/SCID) 小鼠的右侧纹状体中使其致癌, 白藜芦醇 (10 mg/kg) 处理后显著减少了小鼠体内肿瘤的侵袭。在人转移性肺癌和宫颈癌细胞中, 白藜芦醇通过抑制 NF- κ B 和 AP-1 的反式激活抑制了 MMP-9 的转录^[55]。白藜芦醇也抑制磷酸化的 c-Jun N 末端激酶 (JNK) 1/2 和细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2, 而 JNK1/2 和 ERK1/2 均参与 MMP-9 的蛋白表达和转录^[56]。对苯二甲酸通过诱导 MMP-9、COX-2 的蛋白表达和酶活性促进乳腺癌 MCF-7 细胞系的侵袭和迁移, 加入含白藜芦醇的金纳米粒子 (Res-AuNPs) 后, 这些蛋白的表达减少, MCF-7 细胞的侵袭和迁移受到抑制。此外, Res-AuNPs 通过诱导血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 来抑制 MMP-9 和 COX-2 的蛋白表达及 MMP-9 的酶活性^[57]。白藜芦醇的类似物白皮杉醇可抑制 NF- κ B 的转录活性及 NF- κ B 与 MMP-9 启动子的结合, 从而抑制 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的侵袭^[58]。

3 展望

天然产物白藜芦醇因对正常细胞的毒性较低且具有广谱的抗癌作用, 受到越来越多的关注。大量体内外的实验结果表明, 白藜芦醇通过调控多种蛋白及多条信号通路实现对癌细胞侵袭和迁移的抑制。因此, 白藜芦醇在抗癌细胞转移方面具有良好的应用前景。然而, 白藜芦醇抑制癌细胞转移作用的分子机制和临床应用仍需进一步深入研究。

为更好地探究白藜芦醇的抗癌作用, 还需对以下问题进行深入研究: (1) 白藜芦醇对正常细胞几乎没有毒性, 而对癌细胞却有较强的抑制作用, 白藜芦醇的毒性敏感性差异的机理尚不明确。(2) 很多研究表明白藜芦醇可增强传统化疗药物的抗癌作用, 也可改善癌细胞对传统化疗药物的耐药性且无明显的毒副作用, 但对于相关的分子机制仍需进一步的探究。为使天然化合物的治疗潜力最大化, 可通过白藜芦醇和其他植物化合物联合作用协同预防治疗癌症。(3) 白藜芦醇具有良好的抗癌效果, 但它的生物活性可能受吸收率低和首过代谢的限制而导致生物利用度低, 使其在临床的应用上受到很大的限制, 所以对于白藜芦醇的生物利用度的提高仍需更深入的探究。(4) 白藜芦醇除了调控 EMT 过程、miRNA 和 MMPs 之外, 还能够导致癌细胞线粒体的功能异常、ROS 的产生增加, 进而激活下游信号分子抑制侵袭和迁移的发生。白藜芦醇通过影响 FAK 和 Src 的磷酸化和蛋白表达水平提高肿瘤细胞的黏附性, 使其不易迁移。白藜芦醇对更多与癌症相关蛋白的影响仍需探究, 有文献报道白藜芦醇可作用于肝癌缺失基因 1 (deleted in liver cancer 1, DLC1), 它是一种肿瘤抑制基因, 属于 RhoGTPase 激活蛋白 (RhoGAP) 家族^[59], 可与多种蛋白质相互作用, 其中包括 S100A10^[60]、14-3-3^[61] 和 α -catenin^[62], DLC1 过表达可以诱导癌细胞凋亡, 抑制不同组织癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[63-66]。我们实验室的研究结果表明, 白藜芦醇处理 HepG2 细胞 24 h 后, 通过 PI3K/AKT 通路上调 DLC1 的蛋白表达, 使肝癌细胞的迁移受到抑制^[67]。白藜芦醇喂食一年生鱼贡式假鳃鳞后, 通过激活 SIRT1 经 PI3K/AKT 通路间接降低 DLC1 的磷酸化, 上调了 DLC1 的肿瘤抑制活性, 抑制了贡式假鳃鳞年龄依赖性自发性肿瘤的发生和发展^[68]。以上体内外的实验结果证明, 白藜芦醇对 DLC1 翻译后修饰以及其相关信号通路的作用尚有很大的研究空间, 需要进一步地深入探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Takaoka MJ. Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.). J Faculty Sci Hokkaido Imperial University, 1940, 3: 1-16
- [2] Nonomura S, Kanagawa H, Makimoto A. Chemical constituents of polygonaceous plants. i. studies on the components of ko-j o-kon. (*Polygonum Cuspidatum* Sieb. Et Zucc.). Yakugaku Zasshi, 1963, 83: 988-90
- [3] Cai L, Koziel JA, Dharmadhikari M, et al. Rapid

- determination of trans-resveratrol in red wine by solid-phase microextraction with on-fiber derivatization and multidimensional gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 2009, 1216: 281-7
- [4] Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 493-506
- [5] Pinteá A, Ruginã D, Pop R, et al. Antioxidant effect of trans-resveratrol in cultured human retinal pigment epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2011, 27: 315-21
- [6] Latruffe N, Lançon A, Frazzi R, et al. Exploring new ways of regulation by resveratrol involving miRNAs, with emphasis on inflammation. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1348: 97-106
- [7] Ren X, Chen L, Xie J, et al. Resveratrol ameliorates mitochondrial elongation via Drp1/Parkin/PINK1 signaling in senescent-like cardiomyocytes. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4175353
- [8] Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*, 1997, 275: 218-20
- [9] Athar M, Back JH, Tang XX, et al. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 224: 274-83
- [10] Ndiaye M, Kumar R, Ahmad N. Resveratrol in cancer management: where are we and where we go from here. *Ann NY Acad Sci*, 2011, 1215: 144-9
- [11] Saiko P, Szakmary A, Jaeger W, et al. Resveratrol and its analogs: defense against cancer, coronary disease and neurodegenerative maladies or just a fad. *Mutat Res*, 2008, 658: 68-94
- [12] Fidler IJ, Kripke ML. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor. *Science*, 1977, 197: 893-5
- [13] Jeon SY, Hwang KA, Choi KC. Effect of steroid hormones, estrogen and progesterone, on epithelial mesenchymal transition in ovarian cancer development. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 158: 1-8
- [14] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*, 2009, 119: 1420-8
- [15] Abba ML, Patil N, Leupold JH, et al. MicroRNA regulation of epithelial to mesenchymal transition. *J Clin Med*, 2016, 5: 8
- [16] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2: 442-54
- [17] Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, et al. EMT: 2016. *Cell*, 2016, 166: 21-45
- [18] Lombaerts M, van Wezel T, Philippo K, et al. E-cadherin transcriptional downregulation by promoter methylation but not mutation is related to epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer cell lines. *Br J Cancer*, 2006, 94: 661-71
- [19] Castro Alves C, Rosivatz E, Schott C, et al. Slug is overexpressed in gastric carcinomas and may act synergistically with SIP1 and Snail in the down-regulation of E-cadherin. *J Pathol*, 2007, 211: 507-15
- [20] Gao Q, Yuan Y, Gan HZ, et al. Resveratrol inhibits the hedgehog signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition and suppresses gastric cancer invasion and metastasis. *Oncol Lett*, 2015, 9: 2381-7
- [21] Li W, Cao L, Chen X, et al. Resveratrol inhibits hypoxia-driven ROS-induced invasive and migratory ability of pancreatic cancer cells via suppression of the Hedgehog signaling pathway. *Oncol Rep*, 2016, 35: 1718-26
- [22] Vergara D, Valente CM, Tinelli A, et al. Resveratrol inhibits the epidermal growth factor-induced epithelial mesenchymal transition in MCF-7 cells. *Cancer Lett*, 2011, 310: 1-8
- [23] Xu Q, Zong L, Chen X, et al. Resveratrol in the treatment of pancreatic cancer. *Ann NY Acad Sci*, 2015, 1348: 10-9
- [24] Wang H, Zhang H, Tang L, et al. Resveratrol inhibits TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses lung cancer invasion and metastasis. *Toxicology*, 2013, 303: 139-46
- [25] 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. *BCM Cancer*, 2015, 15: 1-12
- [26] Ji Q, Liu X, Fu X, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/ β -catenin signal pathway. *PLoS One*, 2013, 8: e78700
- [27] Li W, Ma J, Ma Q, et al. Resveratrol inhibits the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via suppression of the PI-3K/Akt/NF- κ B pathway. *Curr Med Chem*, 2013, 20: 4185-94
- [28] Yu YH, Chen HA, Chen PS, et al. MiR-520h mediated FOXC2 regulation is critical for inhibition of lung cancer progression by resveratrol. *Oncogene*, 2013, 32: 431-43
- [29] Moshiri A, Puppo M, Rossi M, et al. Resveratrol limits epithelial to mesenchymal transition through modulation of KHSRP/hnRNPA1-dependent alternative splicing in mammary gland cells. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1860: 291-8
- [30] Wang J, Wang Q, Liu H, et al. MicroRNA expression and its implication for the diagnosis and therapeutic strategies of gastric cancer. *Cancer Lett*, 2010, 297: 137-43
- [31] Phuah NH, Nagoor NH. Regulation of microRNAs by natural agents: new strategies in cancer therapies. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 804510
- [32] Lamouille S, Subramanyam D, Blelloch R, et al. Regulation of epithelial-mesenchymal and mesenchymal-epithelial transitions by microRNAs. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25: 200-7
- [33] Roy-Chaudhuri B, Valdmanis PN, Zhang Y, et al. Regulation of microRNA mediated gene silencing by microRNA precursors. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21: 825-3
- [34] Ma L, Young J, Prabhala H, et al. MiR-9, a MYC/MYCN activated microRNA, regulates E-cadherin and cancer metastasis. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 247-56
- [35] Zhang J, Liu D, Feng Z, et al. MicroRNA-138 modulates metastasis and EMT in breast cancer cells by targeting vimentin. *Biomed Pharmacother*, 2016, 77: 135-41

- [36] Naidu S, Magee P, Garofalo M. MiRNA-based therapeutic intervention of cancer. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 68
- [37] Tili E, Michaille JJ, Alder H, et al. Resveratrol modulates the levels of microRNAs targeting genes encoding tumor-suppressors and effectors of TGF β signaling pathway in SW480 cells. *Biochem Pharmacol*, 2010, 80: 2057-65
- [38] Sheth S, Jajoo S, Kaur T, et al. Resveratrol reduces prostate cancer growth and metastasis by inhibiting the Akt/microRNA-21 pathway. *PLoS One*, 2012, 7: e51655
- [39] Cao Z, Yoon JH, Nam SW, et al. PDCD4 expression inversely correlated with miR-21 levels in gastric cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138: 611-9
- [40] Hagiwara K, Kosaka N, Yoshioka Y, et al. Stilbene derivatives promote Ago2-dependent tumour-suppressive microRNA activity. *Sci Rep*, 2012, 2: 314
- [41] Yang S, Li W, Sun H, et al. Resveratrol elicits anti-colorectal cancer effect by activating miR-34c-KITLG *in vitro* and *in vivo*. *BMC Cancer*, 2015, 15: 1-11
- [42] Gross J, Lapierre CM. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1962, 48: 1014-22
- [43] Curran S, Murray GI. Matrix metalloproteinases: molecular aspects of their roles in tumour invasion and metastasis. *Eur J Cancer*, 2000, 36: 1621-30
- [44] Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, et al. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 1135-49
- [45] Itoh Y, Nagase H. Matrix metalloproteinases in cancer. *Essays Biochem*, 2002, 38: 21-36
- [46] Giannelli G, Falk-Marzillier J, Schiraldi O, et al. Induction of cell migration by matrix metalloproteinase-2 cleavage of laminin-5. *Science*, 1997, 277: 225-8
- [47] Vartio T, Vaheri A. A gelatin-binding 70,000-dalton glycoprotein synthesized distinctly from fibronectin by normal and malignant adherent cells. *J Biol Chem*, 1981, 256: 13085-90
- [48] Steinbrenner H, Ramos MC, Stuhlmann D, et al. Tumor promoter TPA stimulates MMP-9 secretion from human keratinocytes by activation of superoxide-producing NADPH oxidase. *Free Radic Res*, 2005, 39: 245-53
- [49] Cho HJ, Kang JH, Kwak JY, et al. Ascofuranone suppresses PMA-mediated matrix metalloproteinase-9 gene activation through the Ras/Raf/MEK/ERK- and Ap1-dependent mechanisms. *Carcinogenesis*, 2007, 28: 1104-10
- [50] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 2003, 92: 827-39
- [51] Kundu JK, Surh YJ. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: Mechanistic perspectives. *Cancer Lett*, 2008, 269: 243-61
- [52] Chen JS, Wang Q, Fu XH, et al. Involvement of PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway in invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma: association with MMP-9. *Hepatol Res*, 2009, 39: 177-86
- [53] Tang FY, Su YC, Chen NC, et al. Resveratrol inhibits migration and invasion of human breast-cancer cells. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52: 683-91
- [54] Jiao Y, Li H, Liu Y, et al. Resveratrol inhibits the invasion of glioblastoma-initiating cells via down-regulation of the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. *Nutrients*, 2015, 7: 4383-402
- [55] Kim YS, Sull JW, Sung HJ. Suppressing effect of resveratrol on the migration and invasion of human metastatic lung and cervical cancer cells. *Mol Biol Rep*, 2012, 39: 8709-16
- [56] Lin Y, Yngve A, Lagergren J, et al. A dietary pattern rich in lignans, quercetin and resveratrol decreases the risk of oesophageal cancer. *Br J Nutr*, 2014, 112: 2002-9
- [57] Park SY, Chae SY, Park JO, et al. Gold-conjugated resveratrol nanoparticles attenuate the invasion and MMP-9 and COX-2 expression in breast cancer cells. *Oncol Rep*, 2016, 35: 3248-56
- [58] Hyun Suk Ko, Hyo-Jeong Lee, Sung-Hoon Kim, et al. Piceatannol suppresses breast cancer cell invasion through the inhibition of MMP-9: involvement of PI3K/AKT and NF- κ B pathways. *J Agric Food Chem*, 2012, 60: 4083-89
- [59] Kandpal RP. Rho GTPase activating proteins in cancer phenotypes. *Curr Protein Pept Sci*, 2006, 7: 355-65
- [60] Yang X, Popescu NC, Zimonjic DB. DLC1 interaction with S100A10 mediates inhibition of *in vitro* cell invasion and tumorigenicity of lung cancer cells through a RhoGAP-independent mechanism. *Cancer Res*, 2011, 71: 2916-25
- [61] Scholz RP, Regner J, Theil A, et al. DLC1 interacts with 14-3-3 proteins to inhibit RhoGAP activity and block nucleocytoplasmic shuttling. *J Cell Sci*, 2009, 122: 92-102
- [62] Tripathi V, Popescu NC, Zimonjic DB. DLC1 interaction with α -catenin stabilizes adherens junctions and enhances DLC1 antioncogenic activity. *Mol Cell Biol*, 2012, 32: 2145-59
- [63] Liao YC, Lo SH. Deleted in liver cancer-1 (DLC-1): a tumor suppressor not just for liver. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40: 843-7
- [64] Durkin ME, Yuan BZ, Zhou X, et al. DLC-1: a Rho GTPase-activating protein and tumour suppressor. *J Cell Mol Med*, 2007, 11: 1185-207
- [65] Feng X, Li C, Liu W, et al. DLC-1, a candidate tumor suppressor gene, inhibits the proliferation, migration and tumorigenicity of human nasopharyngeal carcinoma cells. *Int J Oncol*, 2013, 42: 1973-84
- [66] Peng D, Ren CP, Yi HM, et al. Genetic and epigenetic alterations of DLC-1, a candidate tumor suppressor gene, in nasopharyngeal carcinoma. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2006, 38: 349-55
- [67] Chai R, Fu H, Zheng Z, et al. Resveratrol inhibits proliferation and migration through SIRT1 mediated post-translational modification of PI3K/AKT signaling in hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 8037-44
- [68] Liu T, Ma L, Zheng Z, et al. Resveratrol inhibits age-dependent spontaneous tumorigenesis by SIRT1-mediated post-translational modulations in the annual fish *Nothobranchius guentheri*. *Oncotarget*, 2017, 8: 55422-34