

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.05.025

上皮间质细胞转化的分子机制及其在肿瘤转移中的作用

Mechanism of epithelial-mesenchymal transition and its role in tumor metastasis

陆虹旻 综述; 马俐君* 审阅 (上海交通大学医学院附属仁济医院 肿瘤科, 上海 200127)

[摘要] 上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是具有极性的上皮细胞转换为具有移行能力的间质细胞并获得侵袭和迁移能力的过程,它存在于人体多个生理和病理过程中。EMT与肿瘤细胞的侵袭和转移有着密切的关系。E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)用于维持正常细胞间连接的稳定性,其表达水平与EMT的发生以及肿瘤的侵袭能力呈负相关,是EMT的关键分子。转录因子如锌指蛋白Snail、SIP1等可下调E-cad的表达而促进EMT;Slug、Twist也可诱导EMT的发生。多种生长因子如HGF、TGF- β 等可通过细胞内多个不同信号转导途径调控EMT的发生,促进肿瘤的转移。细胞外基质(ECM)对EMT的发生起着重要的作用,整合素介导的细胞与基质之间的黏附作用改变可引起EMT,基质金属蛋白酶(MMPs)通过影响ECM诱导EMT的发生。不同的MicroRNA如microRNA-10b或microRNA-200对EMT发生有促进或抑制作用。发生EMT的肿瘤细胞可获得某些类似于干细胞的能力如自我更新等,而胚胎干细胞在分化时伴有类似EMT过程的分子生物学事件。EMT的分子生物学过程、信号转导通路还有待更深入地研究完善。

[关键词] 上皮细胞间质转化(EMT);肿瘤侵袭;肿瘤转移;分子机制

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)04-0541-05

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在特定的生理和病理情况下向间质细胞转化的现象,上皮细胞表型的缺失及间质特性的获得是其主要特征。EMT最早发现于发育生物学,细胞实验^[1]发现,上皮细胞会暂时丧失它们的细胞极性,并且表现出具有移行能力的间质细胞特征,正式提出EMT的概念。以后的研究^[2]证实,EMT是多细胞生物胚胎发生过程中的基础过程,参与胚胎发育、组织重建、创伤愈合,心瓣膜和颅面结构以及肌肉骨骼系统的形成。EMT也存在于多种慢性疾病(如肾纤维化)的发病以及肿瘤的浸润转移过程中^[3]。

细胞间的黏附作用是建立和维持组织细胞正常形态和功能的基础,其异常将导致细胞的堆积、去分化,甚至侵袭和转移,即形成恶性肿瘤。在实体肿瘤中,肿瘤中央的细胞呈现上皮表型,而周围的细胞常分散呈现间质细胞表型,这些细胞有较强的运动能力,可浸润和转移。一旦这些细胞转移到淋巴结则重新呈现上皮表型,即所谓上皮间质转化和间质上皮转化。在临床上可见某些肿瘤同时含有上皮和间质成分,不同情况下分别称为“肉瘤样癌”或“癌肉瘤”。由于上皮和间质组织多掺杂在一起,并有移行过渡区,因此有人认为肉瘤样成分是由上皮癌组织化生而来。而且随着免疫组化和电镜技术的开展,发现在肉瘤样组织中常见有上皮标记,电镜观察也证实肉瘤样间质中确实存在角质颗粒、张力原纤维、桥粒和前黑素颗粒等上皮标记物^[3]。这种表型的转换允许肿瘤细胞摆脱细胞-细胞间连接,而表现得更具侵袭性。很明显,EMT在肿瘤细胞的转移中起着重要作用,因而成为肿瘤研究中的一

个热点。

本文就EMT的发生机制及其在肿瘤转移过程中的作用研究现状加以综述。

1 EMT的概念

EMT是具有极性的上皮细胞转换成具有活动能力、能够在细胞基质间自由移动的细胞的过程。该过程包括细胞形态学的改变及基因型的改变,具体包括:(1)细胞黏附分子(如E-钙黏蛋白)表达减少,导致立方上皮细胞失去细胞间相互作用;(2)立方上皮细胞的细胞角蛋白结构改变,外形演变为纺锤形纤维细胞形态;(3)获得了纤维原细胞或间质细胞的“特性”,如波形蛋白、骨桥蛋白、Snail、I型胶原酶及其他间质蛋白表达的上调。在基础研究中,这些蛋白常用作发生EMT的标志,细胞获得较强的侵袭和移动能力。但是有时EMT过程仅在功能上有所改变,形态上可能毫无异常^[2]。

2 EMT发生与肿瘤转移

EMT的发生与多种蛋白分子、微环境及MicroRNA等有关,涉及到多个信号转导通路和复杂的分子机制,在肿瘤细胞的侵袭和转移过程中扮演了重要的角色。

2.1 E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)

钙连接素是上皮组织中的一类依赖Ca²⁺的细胞

[作者简介] 陆虹旻(1975-),男,上海市人,硕士,主要从事恶性肿瘤的基础与临床研究工作, E-mail: luhongmin@21.cn.com

*通信作者(Corresponding author)。E-mail: ljma5@yahoo.com

间跨膜黏连糖蛋白分子,主要参与细胞间的连接,分为 E-钙黏蛋白、P-钙黏蛋白和 N-钙黏蛋白三种,而 E-钙黏蛋白(E-cad)是其中影响肿瘤侵袭转移较重要的一种,同时也是 EMT 的关键分子。具有侵袭性的肿瘤细胞重新表达 E-cadherin,可以逆转肿瘤细胞的侵袭性。

E-cad 可与 β 连环素(β -catenin)和 γ 连环素(γ -catenin)结合,再与 α 连环素相连,形成 E-cadherin- β 连环素- α 连环素复合体^[4],此复合体再直接连接到肌动蛋白细胞骨架上,用以维持细胞间黏附的稳定性和细胞的极性,这对于成体器官中上皮组织的功能发挥及动态平衡是必需的。细胞连接复合体不仅可以介导细胞与细胞间的黏连,还直接或间接参与细胞的信号转导,对胚胎发育中的细胞识别、迁移和组织分化以及肿瘤的发生、发展和转移具有重要作用^[5],因此维持稳定的细胞连接需要 E-cad 的存在。在上皮细胞发生间质细胞表型转化以及癌症发生过程中,经常会发现 E-cad 表达的下调或 E-cad-环连蛋白复合体功能的失调^[6]。E-cad 的表达下调或抑制可以开启 EMT,并导致肿瘤的浸润及转移。E-cad 的表达与肿瘤的侵袭能力呈负相关。染色体丢失、基因突变或 E-cad 启动子的甲基化都可以使得 E-cad 的水平下降^[3]。在胚胎发育及癌症中,EMT 部位可以观察到 E-cad 的丢失。E-cad 丢失的细胞侵袭性增加,在动物模型中可以引起腺瘤向腺癌的转化^[7]。已有的研究^[8]表明,在多数肿瘤的原位已有 EMT 的发生,而且 E-cad 的表达水平通常与肿瘤的分级分期呈负相关。E-cad 的等位基因发生突变的个体罹患弥漫型胃癌的危险性增高^[3]。

除了 E-cad 表达的丧失,EMT 过程中还可伴有其他钙连接素的生成。另一种钙黏蛋白,N-钙黏蛋白(N-cad)在 EMT 发生后表达增加。与 E-cad 的作用相反,在间质型细胞中,N-cad 具有促进肿瘤细胞运动和转移的作用,而且其介导肿瘤细胞的侵袭作用可超过 E-cad 介导细胞间的黏附作用^[9]。因此,Cavallaro 等^[4]提出 cadherin-switch 学说。即上皮细胞发生间质细胞表型转化时,伴随 E-cad 的丢失和 N-cad 的表达,该学说有力支持了恶性肿瘤是由良性肿瘤进一步发展而来的观点。

此外,许多蛋白参与 E-cad 介导的细胞间黏附,如 p60src,是癌基因 src 的底物,也叫 p120cm; IQ-GAP-1,为 Rac 和 Cdc42 的下游效应物;肿瘤抑制蛋白(APC),与 E-cad 竞争 p 连环素结合位点,影响 B 连环素在 Wnt 信号通路中的作用。

2.2 转录调节因子

Snail 是一种含有锌指结构的 DNA 结合蛋白,可以通过同 Smad 相互作用蛋白(SIP1)竞争性结合 E-cad 启动子部位的 E-box 连接基序,抑制 E-cad 基

因的表达以及波形蛋白表达水平的上升,引起上皮细胞向间质细胞表型的转变,同时伴有 E-cad 的下调,从而引起 EMT。最早在果蝇中发现它特异表达于尚未发生 EMT 的中胚层细胞中,调控原肠胚的形成^[10];在 MDCK(Madin Darby canine kidney)细胞中,Snail 与 E-cad 的表达呈负相关^[11],缺乏 E-cad 的癌细胞出现大量的 Snail,将 Snail 转染至 E-cad 阳性的细胞可以导致细胞 E-cad 表达水平的下降,并表达出波形纤维蛋白等间质标记物,从而导致细胞 EMT 的发生^[10]。Snail 基因可以通过依赖组蛋白去乙酰化酶途径被 MTA3 所抑制。MTA3 是转录抑制复合物 Mi-2/NuRO 的成员,同时也是雌激素依赖途径的一个重要环节。雌激素受体阴性的乳腺癌不表达 MTA3,因此导致对 Snail 的抑制作用丧失,E-cad 表达下降,并发生 EMT^[3]。对人类乳腺癌的微阵列分析提示,预后较差的早期乳腺癌患者的癌细胞往往表达高水平的 Snail^[12]。事实上,在侵袭性乳腺癌的上皮和内皮细胞中发现均有 Snail 的过表达,而正常的乳腺中则没有^[13]。

SIP1(Smad-inducible protein)也是一种锌指蛋白,也可以抑制 E-cad 的表达。SIP1 与 E-box 的结合序列有部分与 Snail 重叠。在某些 E-cad 缺失的人类癌细胞系中,SIP1 呈高表达。另外,某些 E-cad 启动子高度甲基化的细胞系亦呈高表达 SIP1^[11]。

Slug 和 Snail 同属于锌指蛋白 Snail 超家族,与 Snail 在小鼠原肠胚形成过程中下调 E-cad 一样,在鸡原肠胚形成过程中,Slug 也可以下调 E-cad 的表达^[10]。在 FGF-1 诱导的 EMT 中,上皮细胞 Slug mRNA 水平短暂性上升。反义或显性负突变实验表明,Slug 可以诱导 EMT 的发生。

Yang 等^[14]从野生型 BALB/c 小鼠乳腺肿瘤细胞系,发现了一个新的诱导 EMT 的转录因子 Twist,其分子机制与 Snail/Slug 相似,都是结合 E-钙黏蛋白启动子区的 E-box 连接基序,抑制 E-钙黏蛋白的表达。Twist 是一个高度保守的转录因子,它可以调节胚胎发育中的组织重建,并赋予细胞迁移的能力。研究发现^[14],在 MDCK 细胞中,表达 Twist 的细胞呈细长形,E-cad 和 β -catenin 等黏附连接蛋白表达降低,从而引起 EMT。Twist 在上皮来源的乳腺癌转移中起重要作用。另外,Twist 的过度表达也是弥漫性胃癌发生 EMT 的一种重要因素^[15]。Twist 可以直接促进 snail 的表达^[16]。运用 sir-RNA 抑制 Twist 的表达可以极大地减弱肿瘤细胞的转移特性。

2.3 生长因子

EMT 的发生受多种生长因子的调控,如上皮细

胞生长因子 EGF、转化生长因子 TGF- β 、胰岛素样生长因子 IGF、成纤维细胞生长因子 FGF、肝细胞生长因子 HGF 等,均可与上皮细胞表面的相应受体结合,通过细胞内的 Ras、Src、Rho、PI3K、Wnt 等信号转导途径将信号转入细胞内,活化不同的核内转录因子,调节转导基因的表达,最终促进 EMT 的发生。

肝细胞生长因子(HGF)是 c-met 原癌基因跨膜酪氨酸激酶受体的配体。在过度表达 c-met 的卵巢癌细胞中,HGF 可增加细胞的迁移力、趋化力及有丝分裂的发生。卵巢癌腹水中 HGF 表达水平较高,将其加入到卵巢癌 SKOV-3 细胞的培养体系中,可刺激细胞发生 EMT,而 HGF 的中和抗体可以消除其促转移作用^[17]。

TGF- β 是强力的 EMT 诱发因素,它主要通过 β -整合素信号转导途径发挥作用,促进 Smad3 分子依赖的细胞转录过程,也可以通过非 Smad 分子依赖的 P38MAP 激酶途径及 GTP 酶介导的信号转导途径发挥作用。根据组织类型的不同,三种 TGF- β 均可参与 EMT 的诱导机制。特别注意的是 TGF- β 在肿瘤中扮演着双重角色^[18]:一方面,它作为一种肿瘤生长抑制因子,能抑制原位肿瘤细胞的增殖,诱发衰老和凋亡来阻止肿瘤的生长;另一方面,在肿瘤的侵袭和转移过程中,TGF- β 却扮演着肿瘤生长促进因子的角色,不但促使细胞周期阻滞,加速凋亡,还能诱导维持 EMT 状态。一项研究^[19]表明,TGF- β 1 可促进肾小管上皮细胞间的 E-cad 断裂。事实上,在多种高表达 TGF- β 的肿瘤中,TGF- β 既能够通过自分泌的形式作用于肿瘤细胞本身,又可以通过旁分泌的形式调节细胞外基质。因此,上皮细胞与基质细胞之间复杂的生物学作用可能是 EMT 的重要诱发因素。

2.4 微环境/细胞外基质

多种研究证明微环境对细胞 EMT 的发生起着至关重要的作用。上皮细胞从同类细胞之间以及基底膜上的解离,与周围基质的重构关系密切。细胞外基质通过生理和物理作用,限制和调节上皮细胞的增生和演化。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)在细胞转移的过程中发挥了关键的作用。例如,在 I 型/III 型胶原培养基上生长的胰腺癌细胞可以发生 EMT 改变,变得更加具有侵袭性。另外,基底膜的破坏可以被当作 EMT 发生的一个可靠证据。细胞外基质及其相关酶类的改变,可以导致细胞增殖、外形的改变和转移能力的获得。由于 ECM 是间充质细胞分泌的,因此,上皮细胞分泌 ECM 可以看作其向间质细胞转化的一个证据。同时,发生了

EMT 的细胞会分泌大量的 ECM 及其酶类,这可能与它从原位的逸出有关^[20]。

整合素介导的细胞与基质之间的作用也是维持细胞稳定的一个主要因素。整合素是一种大的跨膜蛋白,与细胞外基质成分如纤维连接蛋白、胶原特异性结合。在细胞内,整合素又与细胞骨架蛋白结合,影响细胞骨架的重建和细胞收缩。抗 α 3 或 β 1 整合素抗体可以导致细胞与基质之间的分离。而整合素介导的肿瘤细胞与细胞外基质成分的粘着,是转移灶形成的重要环节。在小鼠乳腺上皮细胞发生 EMT 转化的过程中,基质裂解素-1 和整合素相关激酶的表达水平上升。黏着斑激酶 FAK 是一种连接分子,可以将不同的信号蛋白聚集在黏着斑上,同时也是生长因子受体介导磷酸化的一个靶点。整合素信号通过 FAK 激活肌球蛋白轻链激酶(MLCK),使肌球蛋白轻链磷酸化,细胞收缩迁移^[10]。整合素连接激酶过量表达可以下调 E-cad 水平,导致 p-连环蛋白(p-catenin)转位至细胞核,活化 B-cat/LEF 途径而引起 EMT^[21]。

基质金属蛋白酶(MMPs)是一族锌肽酶超家族,具有降解细胞外基质成分的能力,是目前已知的惟一能降解胶原纤维的酶类。VI 型胶原、层黏连蛋白、纤维连接蛋白都是它的作用底物,其活性对细胞黏附系统的失活有一定的作用。蛋白酶在肿瘤生长、血管形成及肿瘤转移中发挥作用。肿瘤细胞本身表达 MMPs 的同时还能直接刺激宿主成纤维细胞大量表达 MMPs,由此造成 ECM 物理和化学结构的改变,影响肿瘤细胞的增殖和迁移等行为。体外乳腺上皮细胞中溶基质素(MMPs/stromelysin-1)可以诱导 EMT 的发生^[11]。

2.5 MicroRNA

MicroRNAs(miRNAs)是一种大小约 20~22 个碱基的单链小分子 RNA,在转录后水平调控基因表达。MicroRNAs 在细胞增殖、分化、凋亡、基因调控及疾病的发生中扮演重要的角色。最近发现 MicroRNA 对 EMT 有很强的调节作用。microRNA-10b 可以上调 HOXD10 基因的翻译、下调 RhoC 的表达,从而促进肿瘤的侵袭和转移,其表达水平与临床上乳腺癌的进展密切相关。而 Twist 可以促进 microRNA-10b 的转录^[22]。此外,数项研究^[23~25]显示 microRNA-200 家族可显著下调 TGF- β 对 EMT 发生的作用。microRNA-200 直接作用于 ZEB1 及 SIP1 的 mRNA,上调肿瘤细胞系中 E-cad 的表达,减少 EMT 的发生,降低其侵袭性^[26];而在那些侵袭程度高的乳腺癌细胞系中常发现 microRNA-200 的丢失以及

E-cad 的缺乏。在人类皮肤癌角化细胞中, 发现了一种 EMT 特异性 MicroRNA; miR-21^[27]。目前认为 miR-21 是一种肿瘤基因, 可以抑制原肌球蛋白 1 (TPM1) 和程序性死亡 4 基因 (PDCD4) 这两种抑癌基因的表达, 从而抑制细胞凋亡^[28-29]。

2.6 肿瘤干细胞

Weinberg 等^[30]发现, 发生 EMT 的乳腺癌细胞除获得抗凋亡能力外, 还产生了部分干细胞的特性, 如自我更新等。Snail 或 Twist 的异常表达可导致球囊形成, 这一般被视为上皮干细胞的标志。正常乳腺细胞在发生 EMT 后产生更多的“乳腺癌干细胞”样细胞。这些 CD44⁺/CD24^(-/low) 细胞表现出明显的 E-cad 含量减少、纤维连接蛋白和波形蛋白的表达上升、高水平的 FOXC2、Snail、Twist 和 Slug。与此类似的是, 人胚胎干细胞在分化时同样伴有 E-cad 含量减少, 波形蛋白的表达上升, Snail 和 Slug 的上调和细胞移动能力的增强等这些在 EMT 中发生的事件^[31-32]。EMT 被看成是人胚胎干细胞分化时的重要的一步。EMT 不仅使癌细胞从原发肿瘤播散出去, 也赋予了它们类似于干细胞的自我更新能力。

3 结 语

目前, 在 EMT 的研究中有一些领域还需要进一步探讨。比如, 目前大多数 EMT 的分子标记物也可出现在 EMT 以外的生理过程中, 故还有待寻找能更精确的指示 EMT 的新标记物。其次, EMT 是一个涉及数小时至数周之久的动态过程, 在此期间, 有许多其他的细胞学事件发生并嵌入其中。有待于进一步从细胞学和基因水平鉴别真正的 EMT 过程。第三, EMT 中不同信号转导通路和分子之间的相互作用极为复杂, 还需要更深入地研究 EMT 的分子生物学机制。

EMT 是胚胎发育过程中必需的生理机制, 同时在上皮性肿瘤的演进中发挥了关键的作用。研究 EMT 的发生机制及其调节因素在肿瘤生长、逃逸、转移中的作用, 以及如何阻断这一机制的发生, 在肿瘤的诊断治疗中有重要意义, 势必成为肿瘤研究的新热点。对 EMT 这个复杂过程的进一步阐明可能给寻找治疗肿瘤转移的方法提供新的思路。

[参 考 文 献]

[1] Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells [J]. *J Cell Biol*, 1982, 95(1): 333-339.
[2] Boyer B, Vallés AM, Edme N. Induction and regulation of epithelial-mesenchymal transitions [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60

(8): 1091-1099.

[3] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15(6): 740-746.
[4] Cavallaro U, Schaffhauser B, Christofori G. Cadherins and the tumour progression: is it all in a switch [J]? *Cancer Lett*, 2002, 176(2): 123-128.
[5] Stetler-Stevenson WG, Aznavoorian S, Liotta LA. Tumor cell interactions with the extracellular matrix during invasion and metastasis [J]. *Annu Rev Cell Biol*, 1993, 9(6): 541-573.
[6] Christofori G, Semb H. The role of the cell-adhesion molecule E-cadherin as a tumour-suppressor gene [J]. *Trends Biochem Sci*, 1999, 24(2): 73-76.
[7] Foty RA, Steinberg MS. Cadherin-mediated cell-cell adhesion and tissue segregation in relation to malignancy [J]. *Int J Dev Biol*, 2004, 48(5-6): 397-409.
[8] Cowin P, Rowlands TM, Hatsell SJ. Cadherins and catenins in breast cancer [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(5): 499-508.
[9] Hazan RB, Phillips GR, Qiao RF, *et al.* Exogenous expression of N-cadherin in breast cancer cells induces cell migration, invasion, and metastasis [J]. *J Cell Biol*, 2000, 148(4): 779-790.
[10] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(6): 442-454.
[11] Savagner P. Leaving the neighborhood: molecular mechanisms involved during epithelial-mesenchymal transition. [J]. *Bioessays*, 2001, 23(10): 912-923.
[12] Moody SE, Perez D, Pan TC, *et al.* The transcriptional repressor Snail promotes mammary tumor recurrence. [J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(3): 197-209.
[13] Parker BS, Argani P, Cook BP, *et al.* Alterations in vascular gene expression in invasive breast carcinoma. [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(21): 7857-7866.
[14] Yang J, Mani SA, Donaher JL, *et al.* Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis [J]. *Cell*, 2004, 117(7): 927-939.
[15] Rosivatz E, Becker I, Specht K, *et al.* Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators snail, SIP1, and twist in gastric cancer [J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(5): 1881-1891.
[16] Castanon I, Baylies MK. A Twist in fate: evolutionary comparison of Twist structure and function. [J]. *Gene*, 2002, 287(1-2): 11-22.
[17] Ueoka Y, Kato K, Wake N. Hepatocyte growth factor modulates motility and invasiveness of ovarian carcinomas via ras mediated pathway [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2003, 202(1-2): 81-88.
[18] Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathways [J]. *Oncogene*, 2005, 24(50): 7443-7454.
[19] Zheng G, Lyons JG, Tan TK, *et al.* Disruption of E-cadherin by matrix metalloproteinase directly mediates epithelial-mesenchymal transition downstream of transforming growth factor-beta1 in renal tubular epithelial cells [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(2): 580-591.
[20] Moinfar F, Man YG, Arnould L, *et al.* Concurrent and independ-

- ent genetic alterations in the stromal and epithelial cells of mammary carcinoma: implications for tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(9): 2562-2566.
- [21] Gotzmann J, Mikula M, Eger A, *et al.* Molecular aspects of epithelial cell plasticity: implications for local tumor invasion and metastasis [J]. *Mutat Res*, 2004, 566(1): 9-20.
- [22] Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer [J]. *Nature*, 2007, 449(7163): 682-688.
- [23] Burk U, Schubert J, Wellner U, *et al.* A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells [J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(6): 582-589.
- [24] Korpál M, Lee ES, Hu G, *et al.* The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2 [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(22): 14910-14914.
- [25] Park SM, Gaur AB, Lengyel E, *et al.* The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2 [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(7): 894-907.
- [26] Li Y, Vandenboom TG 2nd, Kong D, *et al.* Up-regulation of miR-200 and let-7 by natural agents leads to the reversal of epithelial-to-mesenchymal transition in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(16): 6704-6712.
- [27] Zavadil J, Narasimhan M, Blumenberg M, *et al.* Transforming growth factor-beta and microRNA: mRNA regulatory networks in epithelial plasticity [J]. *Cells Tissues Organs*, 2007, 185(1-3): 157-161.
- [28] Asangani IA, Rasheed SA, Nikolova DA, *et al.* MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer [J]. *Oncogene*, 2008, 27(15): 2128-2136.
- [29] Zhu S, Si ML, Wu H, *et al.* MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1) [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(19): 14328-14336.
- [30] Mani SA, Guo W, Liao MJ, *et al.* The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells [J]. *Cell*, 2008, 133(4): 704-715.
- [31] Eastham AM, Spencer H, Soncin F, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition events during human embryonic stem cell differentiation [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(23): 11254-11262.
- [32] Chen YC, Chen YW, Hsu HS, *et al.* Aldehyde dehydrogenase 1 is a putative marker for cancer stem cells in head and neck squamous cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 385(3): 307-313.
- [收稿日期] 2009 - 05 - 18 [修回日期] 2009 - 08 - 15
[本文编辑] 韩 丹

(上接第 536 页)

- [38] Yang SH, Park MJ, Yoon IH, *et al.* Soluble mediators from mesenchymal stem cells suppress T cell proliferation by inducing IL-10 [J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41(5): 315-324.
- [39] Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, *et al.* Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation [J]. *Blood*, 2006, 107(4): 1484-1490.
- [40] Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, *et al.* Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions [J]. *Blood*, 2006, 107(1): 367-372.
- [41] Rafei M, Hsieh J, Fortier S, *et al.* Mesenchymal stromal cell-derived CCL2 suppresses plasma cell immunoglobulin production via STAT3 inactivation and PAX5 induction [J]. *Blood*, 2008, 12(13): 4991-4998.
- [42] Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, *et al.* Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote *in vitro* and *in vivo* arteriogenesis through paracrine mechanisms [J]. *Circ Res*, 2004, 94(5): 678-685.
- [43] Zacharek A, Chen J, Cui X, *et al.* Angiopoietin1/Tie2 and VEGF/Flk1 induced by MSCs treatment amplifies angiogenesis and vascular stabilization after stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(10): 1684-1691.
- [44] Serakinci N, Guldberg P, Burns JS, *et al.* Adult human mesenchymal stem cell as a target for neoplastic transformation [J]. *Oncogene*, 2004, 23(29): 5095-5098.
- [45] Houghton J, Stoicov C, Nomura S, *et al.* Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells [J]. *Science*, 2004, 306(5701): 1568-1571.
- [46] Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ, *et al.* Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(2): 371-379.
- [47] Rubio D, Garcia S, De la Cueva T, *et al.* Human mesenchymal stem cell transformation is associated with a mesenchymal-epithelial transition [J]. *Exp Cell Res*, 2008, 314(4): 691-698.
- [48] Marta C, Ángel MC, David S, *et al.* Tumor immunotherapy using gene -modified human mesenchymal stem cells loaded into synthetic extracellular matrix scaffold [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(3): 753-760.
- [收稿日期] 2009 - 06 - 22 [修回日期] 2009 - 08 - 19
[本文编辑] 韩 丹