

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.03.018

· 综述 ·

ZEB1与卵巢上皮癌化疗耐药相关的研究进展

Research progress on the relationship between ZEB1 and chemotherapy drug resistance of epithelial ovarian cancer

周丹 综述; 李力 审阅(广西医科大学附属肿瘤医院 妇瘤科暨 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 广西南宁 530021)

[摘要] 卵巢上皮癌(epithelial ovarian cancer, EOC)是妇科肿瘤中最致命的恶性肿瘤,在进行最大限度的肿瘤细胞减灭术后需结合铂类药物及紫杉醇联合化疗。多数临床化疗结果表明,EOC患者肿瘤复发后常引起化疗药物的耐药,导致预后差、病死率高。锌指E盒结合同源框1(zinc finger E-box-binding homeobox 1, ZEB1)是多种肿瘤发生、发展、迁移、转移和侵袭的重要调控因子。ZEB1可能通过调控上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程、非编码RNA(如miRNA、lncRNA)调控影响卵巢癌耐药;此外,ZEB1还可介导p73和BRCA1相关的表观遗传调控参与卵巢癌的耐药。本文从ZEB1的结构与生理功能、在卵巢癌发生发展和在卵巢癌耐药中的作用及其可能涉及的机制,以及其作为卵巢癌生物标志物的潜力等方面做一综述,为临床治疗EOC寻找新的治疗策略。

[关键词] 卵巢上皮癌;化疗耐药;锌指E盒结合同源框1;上皮间质转化;非编码RNA;表观遗传学

[中图分类号] R737.31;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)03-0327-06

卵巢癌是一种早期隐匿、预后差的疾病。多数诊断时已为晚期,其5年生存率约为47%^[1]。大多数卵巢癌起源于上皮细胞,卵巢上皮癌(epithelial ovarian cancer, EOC)约占所有卵巢癌的90%,是妇科肿瘤中最致命的恶性肿瘤^[2]。目前关于EOC的一线治疗是以肿瘤细胞减灭术为主,术后辅以铂类药物及紫杉醇的联合化疗。在疾病初期,紫杉醇/铂类药物(如顺铂、卡铂)化疗对EOC患者治疗效果还较为满意,大多数患者病情得以缓解。然而,肿瘤复发的患者对随后治疗的含铂类药物几乎无一例外地产生了耐药性,这可能与肿瘤异质性、靶向药物浓度降低、靶区药物结构改变、诱导的病灶修复增加等多种机制相关^[3]。耐药的发生发展是癌症治疗的主要障碍之一。新的证据^[4-6]表明,锌指E盒结合同源框1(zinc finger E-box-binding homeobox 1, ZEB1)与癌症的耐药性相关。本文着重从ZEB1与卵巢癌耐药的关系、影响卵巢癌耐药所可能涉及的机制以及其作为卵巢癌的生物标志物的潜力等方面进行阐述,为临床治疗EOC寻找新的治疗策略。

1 ZEB1的结构与生理功能

1.1 ZEB1的结构

ZEB1由Zfhx1a基因编码,是重要的细胞核转录因子。ZEB1(亦称TCF8、 δ EF1、BZP、AREB6、FECD6、NIL2A、PPCD3、ZFHEP、ZFH1A、DELTAEF1)位于人染色体10号短臂上(location: 10p11.22),属于delta-EF1/ZFH-1 C2H2-type锌指家族。其结构含有

2个侧翼的C2H2型指簇,与配对的CACCT(G)e-box启动子元件相互作用,并有一个中心的类似于pou的同源域,缺乏DNA结合活性^[7]。ZEB1中存在多个蛋白结构域,包括Smad-、CtBP-和p300-P/CAFinteraction域,这些结构域有助于调控ZEB1的转录活性。因此,尽管ZEB1、ZEB2同属ZEB家族在最初被报道为通过与CtBP辅抑制因子的相互作用而产生的转录抑制因子,但其也可以通过与p300和P/CAF等辅激活因子的相互作用而激活转录。这种双重活性在EMT的调控中是最重要的^[8]。

1.2 ZEB1的生理功能

ZEB1是一种关键的核转录因子,它可以直接与不同基因启动子区域的E2-盒[5'-CACCT(G)]序列结合,抑制基因转录活性^[7]。ZEB1在EMT、DNA修复、干细胞生物学和肿瘤诱导免疫抑制等方面发挥重要作用。ZHANG等^[9]报道了CSN5通过抑制ZEB1的降解促进肾细胞癌的转移和EMT;KREBS等^[10]更是

[基金项目] 广西科学研究与技术开发计划课题资助项目(No. 14124004);广西壮族自治区自然科学基金资助项目(No. 2014jj-AA40673)。Project supported by the Science Research and Technological Development Plan of Guangxi Zhuang Autonomous Region (No. 14124004), and the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region (No. 2014jjAA40673)

[作者简介] 周丹(1995-),女,硕士生,主要从事卵巢癌化疗耐药机制及治疗的研究,E-mail:danzhou025@163.com

[通信作者] 李力(LI Li, corresponding author),博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事妇科肿瘤的基础与临床研究,E-mail:lili@gxmu.edu.cn

报道了在动物体内实验中,ZEB1的缺失抑制了肿瘤细胞的干性、定植能力,特别是表型/代谢可塑性。肿瘤相关因子启动子图谱揭示了ZEB1在DNA损伤中对结肠癌细胞可作为DNA修复调节剂^[11]。OCT4信号的激活和EMT诱导剂ZEB1的上调可诱导肿瘤细胞中PD-L1的表达,提示肿瘤干细胞在转移过程中可能存在免疫逃避机制^[12]。

在哺乳动物中,ZEB1有3个抑制区^[13]。Zone-I主要调控T淋巴细胞的分化。WU等^[14]研究显示,在T细胞急性淋巴母白血病中(T-acute lymphoblastic leukemia, T-ALL)ZEB1有调节T细胞分化的功能。未发现Zone-II有抑制活性,Zone-III与肌肉分化有关^[13]。LI等^[15]研究发现,MYOD上调miR-223通过抑制ZEB1能促进成肌细胞分化。此外,ZEB1在营养不良和急性损伤肌肉中有着调节炎症、修复反应的作用,它能保护骨骼肌免受损伤,是骨骼肌再生所必需的^[16]。NINFALI等^[17]报道,ZEB1在体内和体外以与MYOD1形成阶段性依赖和反向模式的方式直接抑制肌肉萎缩相关基因(Fbxo32和Trim63启动子)的转录来保护肌肉免于萎缩损伤。

ZEB1在组织的胚胎形成及发育过程中发挥重要作用。已有相关研究^[18]显示,ZEB1基因突变的小鼠出生后存活能力极差,存在呼吸衰竭、严重的胸腺T细胞缺陷和各种骨骼发育缺陷,几乎不能存活。除此以外,ZEB1还有维持血脑屏障及促进肿瘤血管生成的作用。LEDUC-GALINDO等^[19]评估了HIF1A、ZO1及ZEB1 mRNA和ZO1蛋白在体内血脑屏障模拟系统中的丰度,发现在无缺氧影响的状态下,ZEB1和ZO1 mRNA表达高度相关。LIANG等^[20]发现在血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)结肠癌标本中,ZEB1和波形蛋白表达上调,E-钙黏连蛋白表达下调;ZEB1敲除后VM的形成受到抑制,细胞表型恢复。证明了ZEB1的下调抑制了人乳腺癌细胞株MDA-MB-231 VM和EMT的形成。

2 ZEB1在卵巢癌发生发展中的作用

相关研究^[21]表明,卵巢癌是女性最具致命性的恶性肿瘤,易发生转移是导致卵巢癌患者预后较差的原因之一。ZEB1可以抑制E-cadherin的表达。E-cadherin是一经典的转移抑制因子,当其低表达或缺失可使肿瘤细胞之间的黏附减少,导致细胞无限增殖,进而发生浸润与转移^[22]。EOC中EMT通路及肿瘤细胞侵袭性、癌症干性和化学耐药性相关,证实了卵巢上皮癌的播散实际上是一个反复进行EMT和间充质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)的过程,且这些细胞具有可塑性^[23]。ZEB1通

过EMT过程在EOC转移中起着关键作用^[18,24-25]。LI等^[26]报道了Circ-CSPP1/miR-1236-3p/ZEB1轴在卵巢癌中的作用,circ-CSPP1通过调控miR-1236-3p,削弱了miR-1236-3p对ZEB1的抑制作用,进而促进EMT和卵巢癌的发展。此外,一些非编码RNA(如miRNA、LncRNA)可靶向调控ZEB1来影响卵巢癌的发生发展、转移及侵袭。LIANG等^[27]报道lncRNA PTAR可通过竞争性结合miR-101-3p调控ZEB1表达,促进浆液性卵巢癌的EMT和侵袭转移。PTAR作为miR-101的竞争性内源性RNA,当PTAR强迫表达时降低miR-101的表达和活性,下调的miR-101可调控ZEB1来促进Ovca细胞系的EMT和细胞侵袭转移。GAO等^[28]研究报道了长链非编码RNA(Long non-coding RNA, lncRNA)MAGI1-IT1通过竞争性结合miR-200a,上调ZEB1和ZEB2来促进EOC转移和侵袭。

3 ZEB1在卵巢癌化疗耐药中的作用

卵巢癌对传统化疗有耐药性,耐药是卵巢癌治疗的主要障碍之一。DASARI等^[29]研究显示,卵巢癌中存在着不同的、异质性的肿瘤成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)亚群,这可能对卵巢癌细胞的侵袭性和转移能力有重要影响,与耐药相关。

早期传播、转移和治疗耐药性是侵袭性癌症类型的中心特征,也是癌症相关死亡的主要原因^[30-31]。EMT诱导的转录抑制因子ZEB1是这些过程中的关键刺激因子,尤其它可通过将细胞活力的激活与干性、生存特性相结合而发挥作用^[30]。MITRA等^[32]研究表明,ZEB1转录因子在诱导EMT介导的干性和耐药方面发挥了重要作用,通过TGF-1驱动的EMT可向卵巢癌细胞传递干性和耐药性。GHERMAN等^[33]研究发现,肿瘤治疗的耐药性可能与ZEB1和ZEB2过表达有关;ZEB1在卵巢癌中的表达与患者较短的生存时间相关,其促进肿瘤血管生成、生长和转移。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)依赖ZEB1发挥促癌作用,CORTÉS等^[34]研究显示,在卵巢癌小鼠模型中,发现从ZEB1(+/-)小鼠中分离的ID8RI细胞对顺铂的敏感性高于从野生型小鼠中分离的ID8RI细胞。同样,用野生型小鼠TAMs衍生的条件培养液(conditional medium, CM)孵育ID8细胞,使癌细胞对顺铂更具有耐药性。上述结果表明,TAMs需要表达完整水平的ZEB1才能增强肿瘤对顺铂的耐药性,ZEB1的完整表达与卵巢癌耐药相关。SAKATA等^[4]研究证明,ZEB1的表观遗传调控可能是预测其耐药的关键生物标志物,预示着ZEB1可能介导表观遗传调控卵巢癌耐药。同时,

CUI等^[21]还研究发现,在顺铂耐药的SKOV3/DDP细胞中ZEB1升高,且下调ZEB1可显著降低顺铂诱导的细胞存活率,增加顺铂诱导的细胞凋亡,减少顺铂诱导的细胞迁移和侵袭。这些结果表明,ZEB1的表达与卵巢癌耐药相关,ZEB1低表达可能降低卵巢癌耐药细胞对于顺铂的耐药性。由此可得,ZEB1表达与卵巢癌耐药相关,但其中涉及的作用机制仍需进一步研究。

4 ZEB1参与卵巢癌化疗耐药可能的作用机制

4.1 ZEB1可能通过EMT影响卵巢癌耐药

转录抑制因子ZEB1被广泛认为是肿瘤侵袭、转移、耐受放化疗的诱导因子,这很大程度上是通过介导癌细胞的EMT实现的^[18]。EMT是转移级联的关键步骤,它通过失去细胞间黏附特性将不游动的上皮细胞转化为可游动的侵袭性间质细胞。EMT的特征之一是细胞表面标记物E-钙黏连蛋白功能丧失,通过提高间质蛋白(如波形蛋白、纤维连接蛋白1和N-钙黏连蛋白)水平,获得间质特征。

ZEB家族(ZEB1和ZEB2)与EMT相关,可以抑制E-钙粘蛋白的表达,从而触发上皮细胞向间质细胞状态转化,进而启动转移的早期步骤^[25]。同时,越来越多的证据表明,EMT可赋予肿瘤细胞干细胞样特征,使得肿瘤治疗耐药和复发。因此,ZEB1可能是通过EMT过程来参与肿瘤治疗发生的耐药和复发过程。QIU等^[35]研究发现,抵抗素在卵巢癌中具有致瘤和化疗耐药诱导性能力。其通过miRNA介导的EMT过程,下调上皮标志物E-cadherin和上调间质标志物波形蛋白/ZEB1及上调干性标志物Sox2、Oct4和Nanog来诱导顺铂耐药。同时,MOMENY等^[36]研究显示,达可米替尼是一种广泛抑制ErbB受体药物,能减少卵巢癌细胞的生长、失巢凋亡抵抗以及诱导细胞凋亡。它可通过降低EMT转化标志物ZEB1、ZEB2和CDH2(编码N-钙黏连蛋白)的表达来降低卵巢上皮性细胞的迁移和侵袭,从而达到减少EOC耐药的效果。

除此之外,SAKATA等^[5]还提供了卵巢癌细胞对顺铂耐药机制的新见解,ZEB1可能参与EOC的转移和紫杉醇耐药,抑制ZEB1可逆转慢性化疗耐药卵巢癌细胞的转移特性,恢复紫杉醇敏感性,其机制是外源性TGF- β 诱导来自间皮层的内源性TGF- β 产生,导致协同积累TGF- β 。在紫杉醇耐药细胞中,TGF- β 刺激导致了磷酸化Smad协同ZEB1表达增强。上述结果表明,TGF- β 和ZEB1是EOC细胞耐药的关键。EOC和间皮层微环境细胞两者之间的交流促进TGF- β 自动刺激的积累,进而协同ZEB1的增加,最终导致获

得性转移潜能和卵巢上皮癌慢性紫杉醇耐药。

4.2 通过非编码RNA(miRNA、lncRNA等)调控影响卵巢癌耐药

关于肿瘤耐药热点当前研究较多的是非编码RNA,其主要指miRNA及lncRNA。miRNAs是一类短片段、非编码内源性RNA,可与mRNA的3'-UTRs结合,能在转录后水平调控多种生物学功能。miRNA参与卵巢癌的发展,并参与其耐药^[37]。HUH等^[38]通过采用微阵列和qRT-PCR技术,比较了紫杉醇耐药SKpac亚系中miRNA的表达情况,发现了miR-591的下调靶向ZEB1与卵巢癌细胞和人类肿瘤样本中的紫杉醇耐药有关。紫杉醇联合铂类用药是治疗卵巢癌的一线化疗方式。虽然有很多因素导致肿瘤细胞对顺铂药物的耐药,但已有研究^[6,39]表明,其耐药的发展与凋亡相关,以及顺铂治疗后肿瘤细胞自噬的增加是耐药这一过程的关键。ZOU等^[6]研究发现,上调miRNA-429可促进EOC细胞对顺铂的敏感性。过表达miRNA-429显著减少了自噬相关蛋白ATG-7和LC3A/B表达,表明miR-429表达可能通过诱导卵巢癌细胞凋亡和抑制自噬来增加卵巢癌细胞对顺铂的敏感性,其作用机制可能是miR-429作用于靶基因ZEB1,下调ZEB1,从而解除了对发挥抑癌基因功能的自噬相关基因PTEN的表达抑制,促使耐药细胞的PI3K/AKT自噬通路受到抑制,而使其对顺铂的敏感性增加。

相关研究^[40]表明,miR-200家族通过靶向调控E-cadherin表达的ZEB1和ZEB2,是EMT/MET的一个强有力的调控因子。MUTLU等^[41]报道了miR-200c和miR-200家族的其他miRNA已被证明能够使EMT表型较强的卵巢癌细胞株对抗癌药物紫杉醇和卡铂敏感。转染了pre-miR-591的紫杉醇耐药SKpac细胞通过增强凋亡过程,抑制细胞迁移和增殖,使得紫杉醇耐药SKpac细胞再次敏感^[38]。这些结果说明了miRNA能够有效逆转侵袭性较强的卵巢癌细胞的耐药性。此外,lncRNA同样被证实对EOC起关键作用^[27-28]。GAO等^[28]研究显示,lncRNA MAGI1-1T1可能通过miRNA-200a和ZEB1/2轴促进卵巢上皮癌转移的ceRNA,ZEB1/2可能是参与该通路的重要下游靶点。相关研究^[42]表明,lncRNA NEAT1(核旁转录因子1)被鉴定为miRNA-94上调ZEB1的分子海绵,NEAT1的下调通过miR-194/ZEB1轴来影响紫杉醇诱导的细胞的凋亡,从而在功能上增强细胞对紫杉醇的敏感性。

4.3 ZEB1通过参与p73和BRCA1相关表观遗传调控卵巢癌耐药

p73是p53的家族成员,GARUTTI等^[43]研究显

示, p73 在乳腺癌中可作为铂反应的预测因子。同时, IBRAHIM 等^[44]研究证实了 p73 能编码促凋亡蛋白, 在许多情况下与化疗耐药有关; 发现卵巢癌耐药与 BRCA1 和 Tap73 的表观遗传调控通路有关, 且 Tap73 的上调是通过控制 ZEB1 转录抑制因子的 DNA 结合的表观遗传机制介导的, 这可能是 BRCA1 缺陷肿瘤化疗敏感性的一个重要因素。BRCA1 缺失的卵巢癌在 p73 调控区域内表现出高甲基化, 该调控区域包括 p73 转录抑制因子 ZEB1 的结合位点, DNA 的高甲基化阻止了转移抑制因子 ZEB1 的结合能力, 导致 ZEB1 结合的失败和活化 p73 亚型 (Tap73) 的表达增加, 进而影响卵巢癌的耐药。顺铂治疗可选择性诱导 BRCA1 缺陷的卵巢癌细胞中 Tap73 的促凋亡转录靶基因, 而敲除 Tap73 可促进 BRCA1 缺陷细胞的特异性耐药, 以提高该疾病的化疗敏感性。

5 ZEB1 在卵巢癌的诊治和预后预测中的应用价值

5.1 ZEB1 作为卵巢癌诊断标志物的可能性

越来越多的证据^[45]表明, EMT 的异常活化在肿瘤细胞侵袭转移中起着重要作用。ZEB1 是 EMT 的重要调节因子, 在 EOC 细胞中 ZEB1 阳性表达占 32.8%, 与晚期肿瘤分期有显著相关性; 多因素分析表明, ZEB1 表达是卵巢癌 5 年 PFS 的独立危险因素, 显示 ZEB1 可能在促进侵袭性卵巢癌进展中发挥关键作用; 因此, ZEB1 可作为 EOC 的治疗干预和预测的潜在靶点。FUKAGAWA 等^[46]研究显示, EMT 转录相关因子 (SLUG、TWIST1、ZEB1) 在卵巢癌细胞中的表达, 包括浆液性癌、黏液性癌、子宫内膜样癌和透明细胞癌, 发现在亚组中 ZEB1 呈显著高表达状态。CAO 等^[24]首次揭示了 CCAT1-miR-152/miR-130b-ADAM17/WNT1/STAT3/ZEB1 调控网络在 EOC 细胞转移中的关键作用, ADAM1、WNT1、STAT3 及 ZEB1 其中任何一种蛋白的下调都能抑制 EOC 细胞的 EMT、迁移和侵袭, 为 EOC 的诊断和预后提供了潜在的生物标志物。

5.2 ZEB1 具有卵巢癌疗效和预后的预测作用

EOC 是一种异质性的肿瘤亚群, 患者治疗中最大的问题就是大部分患者最终对化疗药物产生耐药。DAVIDSON 等^[47]研究显示, 波形蛋白及 ZEB1 表达与化疗中不良化疗反应显著相关, 提出了将波形蛋白和 ZEB1 作为转移性浆液性卵巢癌患者化疗效果差的标志物, 以判断患者化疗疗效。SAKATA 等^[4]研究发现, ZEB1 在实体恶性肿瘤中的表达对患者的临床预后具有重要意义; 其研究了在 EOC 患者中 ZEB1 表达与复发/无进展生存期的关系, 结果显示, ZEB1 中度/强表达的患者无进展生存期明显较

差; 在 EOC 组织免疫组化中, 随着 ZEB1 表达阳性的增加, EOC 患者的总体生存期变差。上述结果表明, ZEB1 阳性表达可能是预测 EOC 患者无进展生存期及总体生存期不良的一个指标。然而现今, 卵巢癌仍是女性生殖器恶性肿瘤死亡的主要原因, 对其发病及耐药机制的认识不足, 给其研究带来了困难。

6 结 语

ZEB1 作为 EMT 的驱动因子, 在肿瘤的进展和转移中起重要作用。根据具体的癌症类型和治疗类型, ZEB1 有多种不同的机制来调节癌症的化疗耐药, 这可能是由不同的转录靶点和与 ZEB1 相互作用的多种不同蛋白介导的。对于卵巢癌而言, ZEB1 可能通过 EMT 依赖和非 EMT 依赖的机制 (如 miRNA 靶向调控、lncRNA 间接调控及表观遗传调控等) 参与影响其化疗耐药。但目前, 对于 ZEB1 在卵巢癌化疗耐药机制中的作用还存有疑惑, 尤其是对于涉及相关通路的下游阶段仍不清楚。ZEB1 如何降低卵巢癌化疗耐药性的具体潜在机制有待进一步研究。前期已表明 miRNA-429 靶向下调 ZEB1 可增强卵巢癌耐药细胞的敏感性, 但具体通路仍不清楚。到目前为止, 大多数对于 ZEB1 作为卵巢癌诊治、预后测评和耐药的生物标志物的研究都是初步的, 研究技术仍不够成熟, 还必须通过长期的深入研究和大量的临床数据加以证明。

[参 考 文 献]

- [1] MOUFARRIJ S, DANDAPANI M, ARTHOFER E, et al. Epigenetic therapy for ovarian cancer: promise and progress[J/OL]. *Clin Epigenetics*, 2019, 11(1): 7[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC633491/>. DOI:10.1186/s13148-018-0602-0.
- [2] TORRE L.A, TRABERT B, DESANTIS C.E, et al. Ovarian cancer statistics, 2018 [J]. *Cancer J Clin*, 2018, 68(4): 284-296. DOI:10.3322/caac.21456.
- [3] DAMIA G, BROGGINI M. Platinum resistance in ovarian cancer: role of DNA repair[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1): E119[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357127/>. DOI:10.3390/cancers 11010119.
- [4] SAKATA J, KAJIYAMA H, SUZUKI S, et al. Impact of positive ZEB1 expression in patients with epithelial ovarian carcinoma as an oncologic outcome-predicting indicator[J/OL]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4287-4293[2019-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5592854/>. DOI:10.3892/ol.2017.6658.
- [5] SAKATA J, UTSUMI F, SUZUKI S, et al. Inhibition of ZEB1 leads to inversion of metastatic characteristics and restoration of paclitaxel sensitivity of chronic chemoresistant ovarian carcinoma cells[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 99482-99494[2019-12-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725108/>. DOI: 10.18632/

- oncotarget.20107.
- [6] ZOU J, LIU L, WANG Q, et al. Downregulation of miR-429 contributes to the development of drug resistance in epithelial ovarian cancer by targeting ZEB1[J/OL]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 1357-1368[2019-11-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5376026/>. PMID:28386361.
- [7] VANDEWALLE C, VAN ROY F, BERX G. The role of the ZEB family of transcription factors in development and disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(5): 773-787. DOI: 10.1007/s00018-008-8465-8.
- [8] CAMEL J, LIGIER M, PUISIEUX A. Pleiotropic roles for ZEB1 in cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 30-35. DOI: 10.1158/0008-5472.can-17-2476.
- [9] ZHANG S H, HONG Z D, CHAI Y, et al. CSN5 promotes renal cell carcinoma metastasis and EMT by inhibiting ZEB1 degradation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488(1): 101-108. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.05.016.
- [10] KREBS A M, MITSCHKE J, LASIERRA LOSADA M, et al. The EMT-activator Zeb1 is a key factor for cell plasticity and promotes metastasis in pancreatic cancer[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5): 518-529. DOI:10.1038/ncb3513.
- [11] WANG M, HE S F, LIU L L, et al. Potential role of ZEB1 as a DNA repair regulator in colorectal cancer cells revealed by cancer-associated promoter profiling[J/OL]. *Oncol Rep*, 2017, 38(4): 1941-1948[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652938/>. DOI: 10.3892/or.2017.5888.
- [12] DONG P X, XIONG Y, YUE J M, et al. Tumor-intrinsic PD-L1 signaling in cancer initiation, development and treatment: beyond immune evasion[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8: 386[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156376/>. DOI: 10.3389/fonc.2018.00386.
- [13] POSTIGO A A, DEAN D C. Differential expression and function of members of the zfh-1 family of zinc finger/homeodomain repressors [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(12): 6391-6396[2019-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC18613/>. DOI:10.1073/pnas.97.12.6391.
- [14] WU C, LI J J, TIAN C C, et al. Epigenetic dysregulation of ZEB1 is involved in LMO2-promoted T-cell acute lymphoblastic leukaemia leukaemogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(8): 2511-2525. DOI:10.1016/j.bbdis.2018.05.013.
- [15] LI G H, LUO W, ABDALLA B A, et al. MiRNA-223 upregulated by MYOD inhibits myoblast proliferation by repressing IGF2 and facilitates myoblast differentiation by inhibiting ZEB1[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3094[2019-11-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682648/>. DOI:10.1038/cddis.2017.479.
- [16] SILES L, NINFALI C, CORTÉS M, et al. ZEB1 protects skeletal muscle from damage and is required for its regeneration[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1364[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434033/>. DOI:10.1038/s41467-019-08983-8.
- [17] NINFALI C, SILES L, DARLING D S, et al. Regulation of muscle atrophy-related genes by the opposing transcriptional activities of ZEB1/CtBP and FOXO3[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(20): 10697-10708[2019-11-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6237734/>. DOI:10.1093/nar/gky835.
- [18] ZHANG P J, SUN Y T, MA L. ZEB1: at the crossroads of epithelial-mesenchymal transition, metastasis and therapy resistance[J/OL]. *Cell Cycle*, 2015, 14(4): 481-487[2019-11-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4614883/>. DOI: 10.1080/15384101.2015.1006048.
- [19] LEDUC-GALINDO D, QVIST P, TÓTH A E, et al. The effect of hypoxia on ZEB1 expression in a mimetic system of the blood-brain barrier[J]. *Microvasc Res*, 2019, 122: 131-135. DOI:10.1016/j.mvr.2018.08.004.
- [20] LIANG W L, SONG S S, XU Y T, et al. Knockdown of ZEB1 suppressed the formation of vasculogenic mimicry and epithelial-mesenchymal transition in the human breast cancer cell line MDA-MB-231[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6711-6716. DOI: 10.3892/mmr.2018.8677.
- [21] CUI Y J, QIN L, TIAN D F, et al. ZEB1 promotes chemoresistance to cisplatin in ovarian cancer cells by suppressing SLC3A2[J]. *Chemotherapy*, 2018, 63(5): 262-271. DOI:10.1159/000493864.
- [22] BRUNER H C, DERKSEN P W B. Loss of E-cadherin-dependent cell-cell adhesion and the development and progression of cancer[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(3): a029330[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830899/>. DOI:10.1101/cshperspect.a029330.
- [23] VAN STAALDUINEN J, BAKER D, TEN DIJKE P, et al. Epithelial-mesenchymal-transition-inducing transcription factors: new targets for tackling chemoresistance in cancer?[J]. *Oncogene*, 2018, 37(48): 6195-6211. DOI:10.1038/s41388-018-0378-x.
- [24] CAO Y, SHI H R, REN F, et al. Long non-coding RNA CCAT1 promotes metastasis and poor prognosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1): 185-194. DOI: 10.1016/j.yexcr.2017.07.030.
- [25] WU D, LIU L, REN C C, et al. Epithelial-mesenchymal interconversions and the regulatory function of the ZEB family during the development and progression of ovarian cancer[J/OL]. *Oncol Lett*, 2016, 11(2): 1463-1468[2019-11-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734304/>. DOI:10.3892/ol.2016.4092.
- [26] LI Q H, LIU Y, CHEN S, et al. Circ-CSPP1 promotes proliferation, invasion and migration of ovarian cancer cells by acting as a miR-1236-3p sponge[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108832. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108832.
- [27] LIANG H H, YU T, HAN Y, et al. LncRNA PTAR promotes EMT and invasion-metastasis in serous ovarian cancer by competitively binding miR-101-3p to regulate ZEB1 expression[J/OL]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 119[2019-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6087007/>. DOI:10.1186/s12943-018-0870-5.
- [28] GAO H, LI X F, ZHAN G X, et al. Long noncoding RNA MAGI1-IT1 promoted invasion and metastasis of epithelial ovarian cancer via the miR-200a/ZEB axis[J/OL]. *Cell Cycle*, 2019, 18(12): 1393-1406[2019-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6592227/>. DOI:10.1080/15384101.2019.1618121.
- [29] DASARI S, FANG Y M, MITRA A K. Cancer associated fibroblasts: naughty neighbors that drive ovarian cancer progression[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(11): E406[2019-11-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6265896/>. DOI: 10.3390/cancers10110406.
- [30] MOTOHARA T, KATABUCHI H. Ovarian cancer stemness: biological and clinical implications for metastasis and chemotherapy resis-

- tance[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): E907[2019-11-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678827/>. DOI:10.3390/cancers11070907.
- [31] KLYMENKO Y, KIM O, STACK M S. Complex determinants of epithelial: mesenchymal phenotypic plasticity in ovarian cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(8): E104[2019-10-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575607/>. DOI:10.3390/cancers9080104.
- [32] MITRA T, PRASAD P, MUKHERJEE P, et al. Stemness and chemoresistance are imparted to the OC cells through TGFβ1 driven EMT[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5775-5787. DOI:10.1002/jcb.26753.
- [33] GHERMAN C, BRAICU O L, ZANOAGA O, et al. Caffeic acid phenethyl ester activates pro-apoptotic and epithelial-mesenchymal transition-related genes in ovarian cancer cells A2780 and A2780cis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 413(1/2): 189-198. DOI:10.1007/s11010-015-2652-3.
- [34] CORTÉS M, SANCHEZ-MORAL L, DE BARRIOS O, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs) depend on ZEB1 for their cancer-promoting roles[J/OL]. *EMBO J*, 2017, 36(22): 3336-3355[2019-11-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686549/>. DOI:10.15252/embj.201797345.
- [35] QIU L, ZHANG G F, YU L, et al. Novel oncogenic and chemoresistance-inducing functions of resistin in ovarian cancer cells require miRNAs-mediated induction of epithelial-to-mesenchymal transition[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12522[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6104088/>. DOI:10.1038/s41598-018-30978-6.
- [36] MOMENY M, ZARRINRAD G, MOGHADDASKHO F, et al. Dacomitinib, a pan-inhibitor of ErbB receptors, suppresses growth and invasive capacity of chemoresistant ovarian carcinoma cells[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4204[2019-11-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482808/>. DOI:10.1038/s41598-017-04147-0.
- [37] MIHANFAR A, FATTAHI A, NEJABATI H R. MicroRNA-mediated drug resistance in ovarian cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3180-3191. DOI:10.1002/jcp.26060.
- [38] HUH J H, KIM T H, KIM K, et al. Dysregulation of miR-106a and miR-591 confers paclitaxel resistance to ovarian cancer[J/OL]. *Br J Cancer*, 2013, 109(2): 452-461[2019-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3721386/>. DOI:10.1038/bjc.2013.305.
- [39] ZHANG Y, CHENG Y, REN X, et al. NAC1 modulates sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin by altering the HMGB1-mediated autophagic response[J/OL]. *Oncogene*, 2012, 31(8): 1055-1064[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275651/>. DOI:10.1038/onc.2011.290.
- [40] MURALIDHAR G G, BARBOLINA M V. The miR-200 family: versatile players in epithelial ovarian cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 16833-16847[2019-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4581173/>. DOI:10.3390/ijms160816833.
- [41] MUTLU M, RAZA U, SAATCI Ö, et al. MiR-200c: a versatile watchdog in cancer progression, EMT, and drug resistance[J]. *J Mol Med*, 2016, 94(6): 629-644. DOI:10.1007/s00109-016-1420-5.
- [42] AN J H, LV W, ZHANG Y Z. LncRNA NEAT1 contributes to paclitaxel resistance of ovarian cancer cells by regulating ZEB1 expression via miR-194[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 5377-5390[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691924/>. DOI:10.2147/OTT.S147586.
- [43] GARUTTI M, PELIZZARI G, BARTOLETTI M, et al. Platinum salts in patients with breast cancer: a focus on predictive factors[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): E3390[2019-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678596/>. DOI:10.3390/ijms20143390.
- [44] IBRAHIM N, HE L, LEONG C O, et al. BRCA1-associated epigenetic regulation of p73 mediates an effector pathway for chemosensitivity in ovarian carcinoma[J/OL]. *Cancer Res*, 2010, 70(18): 7155-7165[2019-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2940979/>. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-0668.
- [45] LI X F, HUANG R X, LI R H, et al. Expression of zinc finger E-box-binding homeobox factor 1 in epithelial ovarian cancer: A clinicopathological analysis of 238 patients[J/OL]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 4(1): 18-22 [2019-11-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4727064/>. DOI:10.3892/mco.2015.662.
- [46] FUKAGAWA D, SUGAI T, OSAKABE M, et al. Protein expression patterns in cancer-associated fibroblasts and cells undergoing the epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancers[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(44): 27514-27524[2019-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6007939/>. DOI:10.18632/oncotarget.25518.
- [47] DAVIDSON B, HOLTH A, HELLESYLT E, et al. The clinical role of epithelial-mesenchymal transition and stem cell markers in advanced-stage ovarian serous carcinoma effusions[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(1): 1-8. DOI:10.1016/j.humpath.2014.10.004.

[收稿日期] 2019-12-10

[修回日期] 2020-02-17

[本文编辑] 阮芳铭