

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.031>

上皮间质转化与肺非小细胞癌转移及其耐药性的研究进展

谷蕴婷¹ 综述 张静² 审校

(1. 北京市朝阳区双桥医院病理科, 北京 100024; 2. 北京协和医院病理科, 北京 100010)

[摘要] 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞在多种因素作用下获得间质细胞表型的一种现象。在肺非小细胞癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中, EMT的发生促进非小细胞癌的侵袭转移, 并诱导肿瘤细胞产生耐药性。本文拟对EMT在NSCLC转移及耐药过程中的重要作用做一综述, 旨在找到NSCLC新的治疗策略。

[关键词] 上皮间质转化; 肺非小细胞癌; 转移; 耐药

Research progress of epithelial-mesenchymal transition with metastasis and drug-resistance in non-small cell lung cancer

GU Yunting¹, ZHANG Jing²

(1. Department of Pathology, Shuangqiao Hospital of Chaoyang District, Beijing 100024; 2. Department of Pathology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100010, China)

Abstract Epithelial interstitial transformation (EMT) is a phenomenon in which epithelial cells get the phenotype of stromal cells under various factors. In non-small cell lung cancer (NSCLC), the occurrence of EMT promotes the invasion and metastasis of non-small cell carcinoma and induces the drug resistance of tumor cells. This article reviews the important role of EMT in NSCLC metastasis and drug resistance, in order to find a new treatment strategy for NSCLC.

Keywords epithelial-mesenchymal transition; non-small cell lung cancer; metastasis; drug resistance

近年来, 肺癌在全球范围内的发病率及病死率呈逐渐上升的趋势, 而肺癌的生存率也得到了明显的改善^[1]。肺非小细胞癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌全部病例的80%左右, 转移复发是其主要致死原因。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是一个发生在上皮细胞和间质细胞之间的复杂的转化过程, 在细胞发生EMT

的过程中, 上皮细胞的形态学发生改变, 细胞由原来规则形态变为梭形的纤维细胞样的不规则形态, 细胞骨架重新构建排列, 导致细胞极性发生改变, 极性的改变提高其本身的迁徙能力, 间接增加了对周围组织的侵袭性。在大部分恶性上皮肿瘤如乳腺癌、肺癌中均可发现EMT的现象, 且EMT的发生与肿瘤的浸润、转移及耐药产生密切相关^[2-3]。

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-13

通信作者 (Corresponding author): 张静, Email: jingzhangsmile@163.com

1 EMT相关信号通路

EMT的发生涉及多种复杂的信号通路, 由于其过程的复杂性, 目前对EMT的调控机制尚未完全清楚。迄今为止, 研究较多的是 β 生长转化因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor receptor, HGF)等, 目前在NSCLC中, TGF- β 是研究的重点。TGF- β 是一种由多种细胞分泌的多肽类细胞因子, 参与调节细胞的生长及分化、损伤的修复及肿瘤的发生。在EMT发生的过程中, TGF- β 可通过Smad及非Smad信号通路途径介导EMT的发生^[4], 其中经Smad信号通路介导EMT主要是通过磷酸化的Smad3与Smad4结合形成一个异聚体, 进一步激活EMT的诱导剂, 从而导致EMT的发生和肿瘤的侵袭转移, 其过程中主要的调控因子有Snail蛋白(锌指蛋白超家族成员)、结合锌指蛋白(ZEB蛋白)、E47蛋白(basic helix-loop-helix, bHLH家族成员)及TWIST蛋白(bHLH家族成员)^[5-7]; 此外TGF- β 还可经非Smad依赖通路介导EMT发生, 通过受体酪氨酸激酶(Ras-MAPK)途径如Erk, JNK/P38等传递信号并激活诱导剂促使MET相关基因表达^[8-9]。此外, EGF及HGF也可通过各自的信号通路及调节因子诱导EMT的发生, 并在肿瘤的侵袭及耐药发挥重要作用。

除上述信号通路外, 参与EMT发生过程的还有Wnt信号通路及Notch信号通路。高水平的Notch1和Notch3表达与NSCLC发生发展显著相关, 并提示疾病预后不良。与Notch1相比, Notch3是一个更好的NSCLC预后的生物学标志。此外, Notch3表达水平可作为辅助手段用于肿瘤TNM分期系统, 以此来提高对患者预后的评估^[10]。Wnt信号通路在NSCLC中分为经典型及非经典型通路, 非经典Wnt信号通过Wnt5a或Wnt-11介导EMT的发生, 经典的Wnt途径被激活后, 磷酸化 β -catenin降解复合物, 使 β -catenin不断积累, 并破坏E钙黏蛋白(E-cadherin)/cat复合体, 使细胞黏附性下降并增强其侵袭能力^[11]。

2 EMT与NSCLC

2.1 EMT与NSCLC的发生

与EMT相关的一些转录因子直接参与了NSCLC的发生^[12]。TWIST蛋白是诱导EMT发生的重要因子, 在很多肿瘤中都存在TWIST蛋白过表

达的现象。一项临床研究^[12]显示: 在120例NSCLC患者中, TWIST蛋白及N钙黏蛋白(N-cadherin)均有明显的过表达(38%和40.8%), 二者的mRNA的表达水平也同样升高(56.7%和66.7%), 且有TWIST蛋白及N-cadherin过表达患者的总体生存期明显低于TWIST蛋白及N-cadherin正常表达的患者。有研究^[13]选取了62例NSCLC患者的标本及其对应的癌旁正常组织, 并用免疫组织化学的方法分析两者TWIST, E-cadherin及波形蛋白(Vimentin)的表达差异, 结果表明: 癌组织中TWIST的表达明显高于癌旁组织(64.5%及5.0%), 癌组织中Vimentin蛋白的阳性率也显著高于癌旁组织(51.6%及10%)。癌组织与癌旁组织中E-cadherin的阳性率分别为54.8%和100%, 统计学分析发现TWIST的表达与E-cadherin呈负相关, 与Vimentin呈正相关; 同时, NSCLC中TWIST蛋白高表达的患者临床分期更高, 肿瘤分化较差, 整体生存期随之下降。

在NSCLC中, ZEB1蛋白表达与间质分子标志物Vimentin, E-cadherin表达有很好的相关性, 在NSCLC肿瘤细胞中将ZEB1基因敲除能够诱导肿瘤细胞凋亡, 并抑制肿瘤细胞的生长, ZEB1基因很可能成为肺癌治疗的一个靶向位点^[14]。据文献^[15]报道, 在肺腺癌细胞(A549)中, 用抑制剂抑制Wnt5a蛋白及P38(MAPK成员)的表达后, Vimentin蛋白表达降低, 而E-cadherin蛋白表达明显升高, 肿瘤的增殖能力下降, 说明抑制Wnt5a及P38的表达可抑制肺癌细胞的EMT现象; 同时, 抑制Wnt5a后, 磷酸化的P38表达水平也随之下降, 推测Wnt5a可能通过p38介导的相关信号通路影响肺癌细胞的EMT现象及增殖能力。

2.2 EMT与NSCLC的转移

EMT发生时, 上皮细胞的分子标志物如E-cadherin、角蛋白等表达水平降低, 而间质细胞的分子标志如Vimentin, N-cadherin等表达水平增加。由于E-cadherin表达下降, 使肿瘤细胞逐渐丢失细胞之间的黏附性, 从而大大增加了其转移和侵袭能力, 使患者的生存率降低^[16-17]。既往的研究数据^[18]表明: 在无淋巴结转移的NSCLC中, E-cadherin的表达明显高于有淋巴结转移的NSCLC; 而Vimentin的表达水平恰恰相反, 提示EMT的发生可促使NSCLC更易发生淋巴结转移。血管内皮生长因子C和D(vascular endothelial growth factor-C and -D, VEGF-C和VEGF-D)属内皮调控因子, 可诱导内皮细胞增殖, 加速肿瘤的血管及淋巴管形成, 从而促进肿瘤的淋巴结转移及血行转

移^[19]。T-box家族成员Brachyury也是调控EMT的转录因子之一, Brachyury过表达可增加NSCLC淋巴结转移风险, 并可降低患者手术后的生存期^[20]。

2.3 EMT与NSCLC耐药

EMT与肿瘤细胞耐药机制存在协同调控作用。有研究^[21-22]指出: 在NSCLC中, 多西紫杉醇产生耐药的机制与EMT密切相关, 多西紫杉醇耐药株与敏感株相比, 细胞间距增大, 呈梭形细胞形态, 由上皮样向间质样转化, 且多西紫杉醇耐药株中上皮细胞标志分子E-cadherin的表达减少, 间质细胞标志分子纤维连接蛋白(Fibronectin)和Vimentin的表达增加, 证实了在NSCLC中EMT参与了多西紫杉醇的耐药过程。此外, 一项体外研究^[23]还发现: 用相应的RNA干扰EMT转录因子ZEB1的表达, 可以逆转EMT的发生, 并且恢复肺癌细胞株(SPC-A1/DTX)对多西紫杉醇的敏感性。EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)类靶向药物目前已成为治疗EGFR突变及ALK基因融合的NSCLC患者的重要药物。然而, 随着时间推移, 部分患者产生耐药性, 加重了疾病的进展。目前EGFR-TKIs明确的耐药机制包括EGFR外显子突变(T790M)及原癌基因(c-MET)扩增, 但是仍有部分机制尚不明确, 推测可能与EMT有关, EMT与EGFR-TKIs耐药性的产生有着共同的信号转导通路及调控因子^[24]。研究^[25]显示: 在EGFR基因突变型的NSCLC患者中, 更容易发生EMT的现象, 并且在接受TKIs类靶向药物治疗的NSCLC患者中, E-cadherin蛋白表达增多的患者总体生存期较长。EMT相关转录因子Slug在NSCLC对吉非替尼获得性耐药的过程中起重要作用, 吉非替尼敏感株(PC9)中诱导Slug过表达, 阻止肿瘤细胞被吉非替尼诱导凋亡; 沉默Slug基因的表达后, 不仅逆转了吉非替尼耐药株(PC9/gef)上皮间质化的表现, 并且恢复了肿瘤细胞对吉非替尼的敏感性^[26]。另有研究^[27]发现: 在吉非替尼耐药株中, Notch-1的表达上调, Notch-1受体的胞内结构域(N1IC)能够促使敏感株中EMT的发生发展, 沉默Notch-1基因后逆转了EMT的发生, 恢复了吉非替尼敏感性。

最新研究^[28]发现: CD74-ROS1 G2032R基因突变促进Twist1的表达, 从而使NSCLC肿瘤细胞的侵袭转移能力增强以及对克唑替尼(crizotinib)产生耐药性; 当抑制Twist1的表达时, 肿瘤细胞恢复对克唑替尼的耐药性, 提示Twist1抑制剂可为克唑替尼耐药的NSCLC患者提供新的治疗策略。

3 结语

EMT在NSCLC转移侵袭及产生耐药的过程中起至关重要的作用, 深入研究EMT的产生机制及调节因子, 不仅能够更好地预防肿瘤的侵袭及转移, 还可为开发新的治疗药物及制定个性化的治疗方案打下基础。

参考文献

- Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, et al. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(10): 1653-1671.
- Foroni C, Brogini M, Generali D, et al. Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: Role, molecular mechanisms and clinical impact[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6): 689-697.
- Nakashima H, Hashimoto N, Aoyama D, et al. Involvement of the transcription factor twist in phenotype alteration through epithelial-mesenchymal transition in lung cancer cell[J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(5): 400-410.
- Moustakas A, Heldin CH. Induction of epithelial-mesenchymal transition by transforming growth factor β [J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(5/6): 446-454.
- Wang Y, Shi J, Chai K, et al. The role of snail in EMT and tumorigenesis[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(9): 963-972.
- Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype?[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(6): 415-428.
- Cubillo E, Diaz-Lopez A, Cuevas EP, et al. E47 and Id1 interplay in epithelial-mesenchymal transition[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59948.
- Wang Y, Gu J, Lin X, et al. LncRNA BANCR promotes EMT in PTC via the Raf/MEK/ERK signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5865-5870.
- Zhang YE. Non-Smad signaling pathways of the TGF- β family[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(2).
- Jin MM, Ye YZ, Qian ZD, et al. Notch signaling molecules as prognostic biomarkers for non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(5): 3252-3260.
- 贺金奇, 王晓红. 上皮-间质转化在非小细胞肺癌侵袭与转移中作用的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2013, 27(6): 559-562.
HE Jinqi, WANG Xiaohong. Research progress of epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer invasion and metastasis[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2013, 27(6): 559-562.
- Hui L, Zhang S, Dong X, et al. Prognostic significance of twist and N-cadherin expression in NSCLC[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62171.

13. 孙菊杰, 魏玲, 张德贤, 等. 非小细胞肺癌Twist表达与EMT相关性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(16): 1258-1261.
SUN Jujie, WEI Ling, ZHANG Dexian, et al. Expression of Twist in non-small cell lung cancer and its role in epithelial-mesenchymal transition[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2014, 21(16): 1258-1261.
14. Takeyama Y, Sato M, Horio M, et al. Knockdown of ZEB1, a master epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) gene, suppresses anchorage-independent cell growth of lung cancer cells[J]. Cancer Lett, 2010, 296(2): 216-224.
15. 胡欣春, 徐建军, 喻东亮, 等. Wnt5a在肺癌A549细胞增殖和上皮间质转化中的作用及机制研究[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(18): 1890-1894.
HU Xinchun, XU Jianjun, YU Dongliang, et al. Role and mechanism of Wnt5a regulating proliferation and epithelial mesenchymal transition in A549 spheres[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2014, 36(18): 1890-1894.
16. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1420-1428.
17. Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. Mol Oncol, 2017, 11(1): 28-39.
18. 田茗源, 王林辉, 张雄, 等. 肺癌组织中E-cadherin和Vimentin的表达及其与上皮-间质转化的相关性[J]. 中国生物制品学杂志, 2011, 24(9): 1068-1071.
TIAN Mingyuan, WANG Linhui, ZHANG Xiong, et al. Expressions of E-cadherin and vimentin in lung cancer tissue and their relationship to epithelial-mesenchymal transition[J]. Chinese Journal of Biologicals, 2011, 24(9): 1068-1071.
19. Alitalo A, Detmar M. Interaction of tumor cells and lymphatic vessels in cancer progression[J]. Oncogene, 2012, 31(42): 4499-4508.
20. Shimamatsu S, Okamoto T, Haro A, et al. Prognostic significance of expression of the epithelial-mesenchymal transition-related factor brachyury in intrathoracic lymphatic spread of non-small cell lung cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(Suppl 5): 1012-1020.
21. 冯征, 祖超, 张天翼, 等. EMT参与人非小细胞肺癌 A549细胞多西紫杉醇耐药性的发生[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(23): 3371-3375.
FENG Zheng, ZU Chao, ZHANG Tianyi, et al. Epithelial-mesenchymal transition contributes to human non-small lung cancer cell line A549 docetaxel resistance[7]. Journal of Modern Oncology, 2015, 23(23): 3371-3375.
22. Cui SY, Huang JY, Chen YT, et al. Let-7c governs the acquisition of chemo- or radioresistance and epithelial-to-mesenchymal transition phenotypes in docetaxel-resistant lung adenocarcinoma[J]. Mol Cancer Res, 2013, 11(7): 699-713.
23. Ren J, Chen Y, Song H, et al. Inhibition of ZEB1 reverses EMT and chemoresistance in docetaxel-resistant human lung adenocarcinoma cell line[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(6): 1395-1403.
24. Nurwidya F, Takahashi F, Murakami A, et al. Acquired resistance of non-small cell lung cancer to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. Respir Investig, 2014, 52(2): 82-91.
25. Ren S, Su C, Wang Z. Epithelial phenotype as a predictive marker for response to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer patients with wild-type EGFR[J]. Int J Cancer, 2014, 135(12): 2962-2971.
26. Chang TH, Tsai MF, Su KY, et al. Slug confers resistance to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(8): 1071-1079.
27. Xie M, Zhang L, He CS, et al. Activation of Notch-1 enhances epithelial-mesenchymal transition in gefitinib-acquired resistant lung cancer cells[J]. J Cell Biochem, 2012, 113(5): 1501-1513.
28. Gou W, Zhou X, Liu Z, et al. CD74-ROS1 G2032R mutation transcriptionally up-regulates Twist1 in non-small cell lung cancer cells leading to increased migration, invasion, and resistance to crizotinib[J]. Cancer Lett, 2018, 422: 19-28.

本文引用: 谷蕴婷, 张静. 上皮间质转化与肺非小细胞癌转移及其耐药性的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(9): 2018-2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.031

Cite this article as: GU Yunting, ZHANG Jing. Research progress of epithelial-mesenchymal transition with metastasis and drug-resistance in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(9): 2018-2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.031