

上皮间质转化及相关信号通路在原发性肝细胞癌转移中的研究进展

齐明华

齐明华, 北京大学深圳医院感染性疾病科 深圳市北京大学
香港科技大学医学中心 广东省深圳市 518036

齐明华, 主治医师, 主要从事病毒性肝炎、肝纤维化和原发性肝
癌的基础和临床研究。

通讯作者: 齐明华, 主治医师, 518036, 广东省深圳市福田区莲
花路1120号, 北京大学深圳医院感染性疾病科, 深圳市北京大学
香港科技大学医学中心。 qimh@yahoo.com.cn

电话: 0755-83923333-8147

收稿日期: 2012-01-03 修回日期: 2012-01-23

接受日期: 2012-03-15 在线出版日期: 2012-04-18

Signal pathways associated with epithelial-mesenchymal transition in metastasis of primary hepatocellular carcinoma

Ming-Hua Qi

Ming-Hua Qi, Department of Hepatology, Beijing University Shenzhen PKU-HKUST Medical Center, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China

Correspondence to: Ming-Hua Qi, Attending Physician, Department of Hepatology, Beijing University Shenzhen PKU-HKUST Medical Center, 1120 Lianhua Road, Futian District, Shenzhen 518036, Guangdong Province, China. qimh@yahoo.com.cn

Received: 2012-01-03 Revised: 2012-01-23

Accepted: 2012-03-15 Published online: 2012-04-18

Abstract

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a phenomenon in which epithelial cells lose their epithelial characters and acquire mesenchymal characters. EMT can be seen in embryogenesis, organ fibrosis and tumor metastasis. EMT can be observed in metastasis of primary hepatocellular carcinoma (HCC). This review focuses on several signal pathways associated with EMT, such as TGF- β , Wnt (wingless-type)/ β -catenin, and Hedgehog signal pathways. Other factors involved in EMTs, such as NF- κ B, Notch, miRNA, CHD1L, ARHGEF9, HBX, and extracellular matrix are also discussed in this article. A better understanding of the mechanism of EMT can help us find new targets for HCC treatment.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Epithelial mesenchymal transitions; Signal pathway; Tumor

metastasis

Qi MH. Signal pathways associated with epithelial-mesenchymal transition in metastasis of primary hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2012; 20(11): 953-958

摘要

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)现象是指上皮细胞失去上皮表型, 获得间质细胞表型的过程. 存在于胚胎发生、器官纤维化和肿瘤转移过程中. 在原发性肝细胞癌的转移中存在这一现象. 本文重点介绍了TGF- β 通路、Wnt(wingless-type)/ β -catenin通路、Hedgehog通路的组成及其在原发性肝细胞癌的上皮间质转化过程中起到的重要调控作用. 此外, 还谈及其他调控因子, 如NF- κ B通路、Notch通路、转录因子、microRNA、CHD1L、ARHGEF9、乙肝病毒X基因(hepatitis B virus X gene, HBX)、细胞外基质等也参与了EMT的发生. 研究EMT的分子机制是一个有前景的课题, 可以为原发性肝细胞癌的治疗提供新的靶点, 更好地理解靶向治疗中的耐药机制.

关键词: 原发性肝细胞癌; 上皮间质转化; 信号通路; 肿瘤转移

齐明华. 上皮间质转化及相关信号通路在原发性肝细胞癌转移中的研究进展. 世界华人消化杂志 2012; 20(11): 953-958

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/953.asp>

0 引言

原发性肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重危害人类健康的恶性肿瘤, 在所有实体肿瘤中, 其患病率已跃居世界第5位. 在欧美, 由于HCV感染导致的肝癌病例呈逐年上升的趋势^[1], 在中国其年发病率更是高达0.1%^[1]. HCC是高死亡率的疾病, 在男性癌症相关致死原因中位居第3, 每年导致全球约50万人死亡^[1]. 高死亡率的原因是因为目前缺乏治疗HCC的有效手段. 尽

■背景资料

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)现象是指上皮细胞失去上皮表型, 获得间质细胞表型的过程. 存在于胚胎发生、器官纤维化和肿瘤转移过程中. 在原发性肝细胞癌的转移中存在这一现象.

■同行评议者

王蒙, 副教授, 副主任医师, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院

■ 研究前沿

近年来,人们在乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、食管癌模型中发现EMT现象,说明上皮间质转化也是肿瘤转移的重要机制之一。

管早期患者可以进行手术和介入治疗,但是复发率很高(有研究发现3年的复发率达50%)^[2],对于那些错过了早期治疗时机只能姑息治疗的晚期患者,5年的生存率低至7%^[3]。说明目前肝癌的治疗效果差强人意。因此,如何防止复发,并寻找新的治疗手段,如针对信号通路作用的靶向治疗,是一个值得深入探索和需要逐步解决的科学问题^[4,5]。

肝癌复发转移是一个多步骤、多环节的过程。其分子机制涉及癌基因、抑癌基因、转移相关基因、生长因子及其受体、细胞外基质、肿瘤血管、机体免疫等多环节。近年来,人们在乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、食管癌模型中发现了上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)现象,说明上皮间质转化也是肿瘤转移的重要机制之一^[6]。在原发性肝癌的细胞及动物模型、临床研究中同样发现上皮间质转化现象,且EMT的发生与肝癌转移、化疗药物耐药相关^[7]。本文概述了HCC转移的EMT理论及其相关信号通路,汇总了近年来研究原发性肝细胞癌EMT现象的动物模型和临床试验结果,有利于深入了解HCC转移的分子机制,为将来找到抑制肝癌转移的分子生物学靶点,从而为临床上治疗肝癌提供更有效的方法。

1 原发性肝癌转移的EMT现象

EMT最早于1967年在原肠胚的研究中提出,1982年发明了三维的胶原模型使EMT的体外研究成为可能后迅速形成热点。EMT病理机制在胚胎形成、组织损伤修复和肿瘤转移中都可看到^[8]。EMT理论是指在适当条件下,上皮细胞失去极性,获得间质细胞的侵袭特征这一表型转化过程。上皮间质转化的相反过程称为间质上皮转化(mesenchymal epithelial transition, MET)。现已证实,癌上皮细胞可以通过EMT转化为间质细胞,获得侵袭性和转移力,离开原发灶,实现癌细胞向远处转移的第一步。因而,EMT/MET可能在癌症转移中起到重要作用。癌上皮发生EMT的共同特点是:上皮细胞尖-底极性消失;上皮细胞间紧密连接、黏着连接、缝隙连接打开;细胞表面蛋白变化(E-钙黏蛋白下调而N-钙黏蛋白上调);细胞骨架重构(细胞角蛋白下调而波形蛋白上调),立方上皮细胞变形为梭形间质细胞,获得迁移游走能力,同时,细胞外基质金属蛋白酶上调,细胞外基质重构(基膜蛋白下调, I 型胶原、纤维连接蛋白上调),有利于癌细胞游走,得以向邻近组织侵袭或进入血管向远处

转移。变形而成的间质细胞仍有可塑性,还可以再次转化为上皮细胞,称为MET,形成远处的次级病灶。现在认为,EMT/MET轮回对癌症的转移具有重要的意义^[9]。

然而EMT对肝癌转移的影响是多方面的,不仅使癌细胞表型改变,离开原发灶向远处迁移,还抑制其衰老和凋亡,逃避免疫,耐受化疗等^[10,11]。因此,EMT理论也许不只用于解释肿瘤的转移,他对于肿瘤的进展将产生全方位深远的影响,对于EMT理论分子机制的深入研究将为临床治疗肝癌提供更多的选择。

最近的研究发现,并不是所有的原发灶细胞同时、同等程度地发生EMT,EMT基本只在与基质交界处的少量癌上皮细胞中发生,且癌症转移是EMT细胞与非EMT细胞共同作用的结果^[12]。而且,人们发现,除了单个细胞以EMT机制发生迁移外,保持细胞间连接的细胞团联合迁移也是癌症转移的一个方式。似乎不同的转移方式决定了不同的转移路径:发生EMT的细胞向血管转移,而细胞团迁移则向淋巴结转移^[13]。

2 调控原发性肝癌EMT的细胞信号通路

肝癌细胞EMT是在基因和微环境异常的基础上发生,新近的研究通过构建细胞系模型,发现许多信号通路可以调控肝癌EMT,本文将详述转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)通路、Wnt/ β -catenin通路、Hedgehog通路^[14]。

2.1 TGF- β 通路 TGF- β 通路是研究最多的,较为公认的参与调节EMT的信号通路。TGF- β 是一种组织中广泛存在的细胞因子,是TGF的1个亚类。TGF- β 信号通路有2个受体:TGF- β I型和II型受体,启动下游多个信号通路,如依赖Smads的通路和非依赖Smads的通路。依赖Smads的通路又称为经典的TGF- β 通路。TGF- β 与其受体结合后,通过磷酸化Smad2/3上的色氨酸残基而使之活化,再与Smad4结合,形成Smads2/3/4复合物,发生核转位,进入细胞核,调节ZEB1、ZEB2、Snail1、Snail2等转录因子,促进EMT发生。TGF- β 通路的非经典途径很多,TGF- β /丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)是重要的一条。MAPK通路有数条并行的通路,包括ERK(extracellular signal-regulated kinase)通路、JNK/SAPK(stress activated protein kinase)通路以及p38MAPK通路。ERK通路被认为是经典的MAPK相关通路。TGF- β 与细胞膜上的受体结合后,可使受体形成二聚体,激活自

身酪氨酸激酶;磷酸化的受体可以激活GRB2/SHC/SOS复合物,并依次激活RAF/MEK/ERK通路,启动一系列磷酸化的级联反应^[15].具体如下:受体与生长因子受体结合蛋白2(growth factor receptor binding protein2, Grb2)的SH2结构域相结合,后者同时与鸟苷酸交换因子SOS(son of sevenless)结合,再使小分子鸟苷酸结合蛋白Ras的GDP解离而结合GTP,从而激活Ras;之后进一步与丝/苏氨酸蛋白激酶Raf-1的氨基酸结合,通过未知机制激活Raf-1, Raf-1可以磷酸化MEK1/MEK2上的2个调节性丝氨酸,从而激活MEKs; MEKs为双特异性激酶,可以使丝/苏氨酸和酪氨酸发生磷酸化,最终高选择性地激活ERK1和ERK2(即p44MAPK和p42MAPK).体外实验发现, TGF- β 具有明显的促EMT作用,可以使上皮细胞极性消失,上调间质细胞相关蛋白如波形蛋白等. TGF- β 有双重作用,一方面对细胞生长起抑制作用,抑制细胞周期,促进细胞凋亡;一方面当癌症机制启动后,通过诱导EMT参与到肿瘤的演进过程中.使用细胞系研究发现,在肝癌的发生中, TGF- β 与原癌基因Ras对EMT有协同作用,通过激活Smad2/3,强有力地促进肿瘤的转移.对EMT的动态研究发现,起始阶段TGF- β 与MAPK协同作用,维持阶段则依赖p13K/Akt通路,而c-Fos则是抑制肝癌转移的负性调控作用的TGF- β 下游信号^[16].

2.2 Wnt(wingless-type)/ β -catenin通路 Wnt途径是一条重要的信号转导通路,由Wnt蛋白、卷曲蛋白(frizzled, Fz)、蓬乱蛋白(dishevelled, Dsh)、APC蛋白、糖原合成酶激酶GSK3 β 、Axin蛋白、 β -连接素(catenin)、T细胞转录因子/淋巴增强因子(T cell transcription factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF)家族组成. Wnt是一类分泌型糖蛋白,通过自分泌或旁分泌发挥作用. Wnt信号途径能引起胞内 β -连接素的积累. β -连接素是一种多功能蛋白质,一方面 β -连接素是细胞黏着连接的一部分,他将E-钙黏蛋白与 α -连接素相结合,介导细胞间黏附;另一方面,当 β -连接素积聚到一定程度后,发生核转位,进入细胞核,活化TCF/LEF,激活下游的靶基因如slug、snail等,进而诱导EMT的发生.

Wnt的受体是Fz,为7次跨膜蛋白,结构类似于G蛋白偶联型受体. Wnt与Fz受体结合后,作用于Dsh,使 β -catenin降解复合体失活,无法降解 β -catenin,导致 β -catenin积聚.降解复合体包括APC、GSK3 β 、Axin等, GSK3 β 能通过磷酸

化 β -catenin上的Thr41、Ser37、Ser33而进行降解. APC是一种抑癌基因,其突变可以引起结肠腺瘤样息肉(adenomatous polyposis coli, APC). APC蛋白可以增强GSK3 β 与 β -catenin的亲合力,因此是降解复合体的一部分. Axin是一种支架蛋白,具有多个与其他蛋白作用的位点,能将APC、 β -catenin结合在一起.人们发现Wnt信号通路中的组分在HCC中高表达,超过10项研究发现HCC中伴有 β -catenin突变.其他一些研究则发现与对照组相比,伴有 β -catenin突变的癌前病变有更大的癌变风险. β -catenin突变率在一些肿瘤中约占0%-45%^[17].

2.3 Hedgehog通路 由Hedgehog配体、2个跨膜蛋白受体Ptch(Patched)和Smo(smoothed)以及下游转录因子Gli蛋白等组成. Hedgehog配体包括哺乳动物中存在的Sonic(Sh), Indian(Ih), Desert(Dhh)和果蝇中存在的Hip(Hh),均为分泌型蛋白. Pich和Smo是位于细胞膜上的跨膜蛋白,其中Ptch为Hedgehog的受体,能与3种Hedgehog配体结合.当不存在Hedgehog蛋白时, Pich抑制Smo活性,进而抑制下游基因的转录表达.当Hedgehog蛋白与Pich结合时, Smo上的抑制效应被解除,激活下游的转录调节因子Gli,即可诱导目标基因表达^[18-21].在许多肿瘤中, 2个膜蛋白受体Ptch和Smo发生变异, Hedgehog通路异常活化^[22-26].在永生化的鼠肾上皮细胞系中,可以见到Hedgehog通路活化后,激活Gli,进而诱导snail基因过表达,促进EMT发生^[27];相反, Hedgehog通路抑制剂环巴胺可以通过抑制胰腺癌细胞EMT而抑制胰腺癌浸润和转移^[28].在原发性肝癌的研究中,可以看到类似情况^[29-30]. Hedgehog通路在正常肝细胞中不表达^[31],在肝癌细胞系中可以见到Hedgehog通路异常活化,表现为Smo过表达,且Smo/Pich比值与肿瘤大小正相关,说明Smo与肿瘤的增生密切相关.而且Hedgehog通路在低分化细胞中活化明显,且与癌细胞EMT及侵袭力相关,表现为EMT发生在Hedgehog通路活化的肝癌细胞中,用阻滞剂环巴胺阻断该通路后,肿瘤的EMT现象及肿瘤细胞迁移受限^[32].因此推断, Hedgehog在调控肿瘤发生、生长和转移的过程中起到重要作用.

3 其他调控EMT的因子

除了上述信号通路外, PI3K/AKT/mTOR通路^[15], NF- κ B^[33-35]通路, Notch^[36-38]通路, 转录因子,如snail、snail2(snug)^[39-41]、Twist^[42,43]等和

■应用要点
研究EMT的分子机制是一个有前景的课题,可以为原发性肝细胞癌的治疗提供新的靶点,更好地理解靶向治疗中的耐药机制.

■同行评价

本综述切入点较好,属近年来的热点和方向,值得研究者继续共同探讨。

Micro RNA^[44]等也参与EMT调控。最近还发现,原癌基因-类似DNA结合蛋白1的染色质解旋酶(chromo domain helicase DNA binding protein 1-like, CHD1L)^[45], Rho鸟嘌呤核苷酸互换因子9(Rho guanine nucleotide exchange factor 9, ARHGEF9)^[46]及与之密切相关的Rho家族成员细胞分裂周期42蛋白(cell division cycle 42, Cdc42)也参与调控HCC; HBX也可通过活化转录因子5b使EMT活化^[47]。另外,在对EMT的研究中,人们发现,癌灶细胞与周围基质的相互作用对EMT的发生发展起到重要的作用,周围基质中的生长因子(如肝细胞生长因子、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子)、炎症介质、细胞因子可以通过上述信号通路激活EMT,肝脏肌成纤维细胞释放的某些信号蛋白可以诱导肿瘤细胞发生EMT^[46,47]。细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)的重构及其所导致的胶原蛋白分泌增加,平滑肌动蛋白(SMA)分泌增加进而导致的收缩性增强,都可以使肿瘤细胞侵袭和转移能力增强。因此实质细胞与间充质细胞及周边基质的相互作用也将是EMT研究的方向之一^[46,47]。

4 EMT机制在肝癌治疗中的靶点作用

目前HCC的治疗方案还是依据临床分期来选择。广泛使用的分期标准是巴塞罗那肝癌临床分期标准(Barcelona-Clinic-Liver-Cancer, BCLC标准)^[48]。按照这个标准, 0或A期患者适宜根治性治疗,如手术切除、射频消融、肝移植; B或C期患者适宜姑息性治疗,如化疗或放疗栓塞术;而D期患者则只能接受支持治疗。然而, C期患者所接受的治疗风险-效益比很不理想,他们是靶向治疗的适宜人群。研究者已经研制出一些靶向治疗的新药,这些药物大多是选择性酪氨酸激酶抑制剂,如Sorafenib是1个已通过Ⅲ期临床的新药,是多种激酶的抑制剂,可以抑制Raf-丝氨酸/苏氨酸激酶和VEGFR、PDGFR、p38酪氨酸激酶,研究发现,该药可以提高HCC患者的生存期^[10,11]。酪氨酸激酶受体及相关通路与肿瘤EMT的发生是有许多关联的。如前所述的TGF- β 受体及VEGFR、EGFR都属于酪氨酸激酶受体。

深入研究发现, EMT现象与肿瘤化疗的疗效相关。比如整联蛋白相关激酶(integrin linked kinase, ILK)诱导的EMT现象可以降低针对EGFR的靶向治疗的疗效^[49]。这说明,癌症患者对靶向治疗药物并不敏感的原因之一是与肿瘤细胞发生EMT有关。另外,许多常规化疗易出现耐药,这

也可能与化疗药物刺激肿瘤细胞发生EMT,从而促进肿瘤转移有关,比如研究发现: EMT现象与奥沙利铂和长春新碱的耐药有关^[50]。体外研究还发现,低剂量的放疗不仅不能杀死癌细胞,反而促进肿瘤转移,这是否也与EMT现象相关呢?我们期待进一步的研究来深入探讨。有人从相反的方向着手,通过抑制肿瘤细胞发生EMT,来增强抗肿瘤药物的敏感性。比如人们既已知道N-钙粘蛋白的表达是EMT现象的特征之一,且发现他的表达与耐药相关。有人将ADH-1这一N-钙粘蛋白的抑制剂作为化疗辅助用药,发现他可以增强黑色素瘤细胞对化疗药物melphalan的敏感性^[51]。也许在将来,使用EMT抑制药物联合靶向治疗或传统放疗可能是未来肿瘤治疗的方向。因此,对EMT信号通路的研究,有利于人们研发更有效的靶向治疗药物,是很有前景的课题^[13]。

5 结论

EMT的发现已有数10年,近年来成为肿瘤转移机制中的研究热点之一。相关的信号通路研究方兴未艾,特别是转基因模型的建立,为EMT的研究提供了更科学的工具。近来Weinberg领导的研究小组在EMT的相关信号研究中取得进展,证实TGF- β 、经典及非经典Wnt 3条信号通路协同作用诱导激活细胞EMT程序,之后以自分泌的方式维持最终的间质细胞状态。研究证实下调内源的自分泌信号抑制因子可以诱导上皮细胞发生EMT。与之相反,信号通路抑制剂可以破坏自分泌信号,使原代乳腺上皮细胞迁移受到抑制,说明信号通路之间可以协同作用,EMT的调控是个复杂的过程^[51]。因为HCC的靶向治疗在近年刚刚开始,需要积累更多的临床经验。基础研究方面,需要寻找更加特异的靶向抑制剂,特异性地抑制调控EMT的信号通路,兼顾临床疗效和不良反应及药物的逃逸现象。这方面,可做的工作很多,比如:迄今为止,还没有发现有效的抑制Wnt通路的药物,而Wnt是调控EMT的重要通路之一,也许这是肿瘤治疗方面亟待突破的地方^[14]。

6 参考文献

- 1 Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 448-458
- 2 Mulcahy MF. Management of hepatocellular cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 423-435
- 3 Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5-S16

- 4 Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, Pagliaro L. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 1997; 8: 117-136
- 5 Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? *Oncologist* 2006; 11: 790-800
- 6 Turley EA, Veisheh M, Radisky DC, Bissell MJ. Mechanisms of disease: epithelial-mesenchymal transition—does cellular plasticity fuel neoplastic progression? *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 280-290
- 7 Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 265-273
- 8 Acloque H, Thiery JP, Nieto MA. The physiology and pathology of the EMT. Meeting on the epithelial-mesenchymal transition. *EMBO Rep* 2008; 9: 322-326
- 9 Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science* 2011; 331: 1559-1564
- 10 Severi T, van Malenstein H, Verslype C, van Pelt JF. Tumor initiation and progression in hepatocellular carcinoma: risk factors, classification, and therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 1409-1420
- 11 Huynh H. Molecularly targeted therapy in hepatocellular carcinoma. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 550-560
- 12 van Zijl F, Mair M, Csiszar A, Schneller D, Zulehner G, Huber H, Eferl R, Beug H, Dolznig H, Mikulits W. Hepatic tumor-stroma crosstalk guides epithelial to mesenchymal transition at the tumor edge. *Oncogene* 2009; 28: 4022-4033
- 13 De Wever O, Pauwels P, De Craene B, Sabbah M, Emami S, Redeuilh G, Gespach C, Bracke M, Bex G. Molecular and pathological signatures of epithelial-mesenchymal transitions at the cancer invasion front. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 481-494
- 14 Whittaker S, Marais R, Zhu AX. The role of signaling pathways in the development and treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2010; 29: 4989-5005
- 15 Avila MA, Berasain C, Sangro B, Prieto J. New therapies for hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25: 3866-3884
- 16 Battaglia S, Benzoubir N, Nobilet S, Charneau P, Samuel D, Zignego AL, Atfi A, Bréchet C, Bourgeade MF. Liver cancer-derived hepatitis C virus core proteins shift TGF-beta responses from tumor suppression to epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One* 2009; 4: e4355
- 17 Huang D, Du X. Crosstalk between tumor cells and microenvironment via Wnt pathway in colorectal cancer dissemination. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1823-1827
- 18 Guarino M, Micheli P, Pallotti F, Giordano F. Pathological relevance of epithelial and mesenchymal phenotype plasticity. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 379-389
- 19 Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson EW. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J Cell Biol* 2006; 172: 973-981
- 20 Xue C, Plieth D, Venkov C, Xu C, Neilson EG. The gatekeeper effect of epithelial-mesenchymal transition regulates the frequency of breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2003; 63: 3386-3394
- 21 Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 548-558
- 22 Bailey JM, Singh PK, Hollingsworth MA. Cancer metastasis facilitated by developmental pathways: Sonic hedgehog, Notch, and bone morphogenic proteins. *J Cell Biochem* 2007; 102: 829-839
- 23 Yoo YA, Kang MH, Kim JS, Oh SC. Sonic hedgehog signaling promotes motility and invasiveness of gastric cancer cells through TGF-beta-mediated activation of the ALK5-Smad 3 pathway. *Carcinogenesis* 2008; 29: 480-490
- 24 Thayer SP, di Magliano MP, Heiser PW, Nielsen CM, Roberts DJ, Lauwers GY, Qi YP, Gysin S, Fernández-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw AL, Hebrok M. Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis. *Nature* 2003; 425: 851-856
- 25 Pasca di Magliano M, Hebrok M. Hedgehog signaling in cancer formation and maintenance. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 903-911
- 26 Karhadkar SS, Bova GS, Abdallah N, Dhara S, Gardner D, Maitra A, Isaacs JT, Berman DM, Beachy PA. Hedgehog signalling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis. *Nature* 2004; 431: 707-712
- 27 Zhou BP, Hung MC. Wnt, hedgehog and snail: sister pathways that control by GSK-3beta and beta-Trcp in the regulation of metastasis. *Cell Cycle* 2005; 4: 772-776
- 28 Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, Bedja D, Beaty R, Mullendore M, Karikari C, Alvarez H, Iacobuzio-Donahue C, Jimeno A, Gabrielson KL, Matsui W, Maitra A. Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases: a new paradigm for combination therapy in solid cancers. *Cancer Res* 2007; 67: 2187-2196
- 29 Sicklick JK, Li YX, Melhem A, Schmelzer E, Zdanowicz M, Huang J, Caballero M, Fair JH, Ludlow JW, McClelland RE, Reid LM, Diehl AM. Hedgehog signaling maintains resident hepatic progenitors throughout life. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G859-G870
- 30 Omenetti A, Diehl AM. The adventures of sonic hedgehog in development and repair. II. Sonic hedgehog and liver development, inflammation, and cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G595-G598
- 31 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851
- 32 Sicklick JK, Li YX, Jayaraman A, Kannangai R, Qi Y, Vivekanandan P, Ludlow JW, Owzar K, Chen W, Torbenson MS, Diehl AM. Dysregulation of the Hedgehog pathway in human hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2006; 27: 748-757
- 33 Huber MA, Azoitei N, Baumann B, Grünert S, Sommer A, Pehamberger H, Kraut N, Beug H, Wirth T. NF-kappaB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest* 2004; 114: 569-581
- 34 Bachelder RE, Yoon SO, Franci C, de Herreros AG, Mercurio AM. Glycogen synthase kinase-3 is an endogenous inhibitor of Snail transcription: implications for the epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol* 2005; 168: 29-33

- 35 Julien S, Puig I, Caretti E, Bonaventure J, Nelles L, van Roy F, Dargemont C, de Herreros AG, Bellacosa A, Larue L. Activation of NF-kappaB by Akt upregulates Snail expression and induces epithelium mesenchyme transition. *Oncogene* 2007; 26: 7445-7456
- 36 Grego-Bessa J, Díez J, Timmerman L, de la Pompa JL. Notch and epithelial-mesenchyme transition in development and tumor progression: another turn of the screw. *Cell Cycle* 2004; 3: 718-721
- 37 Leong KG, Niessen K, Kulic I, Raouf A, Eaves C, Pollet I, Karsan A. Jagged1-mediated Notch activation induces epithelial-to-mesenchymal transition through Slug-induced repression of E-cadherin. *J Exp Med* 2007; 204: 2935-2948
- 38 Sahlgren C, Gustafsson MV, Jin S, Poellinger L, Lendahl U. Notch signaling mediates hypoxia-induced tumor cell migration and invasion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 6392-6397
- 39 Zhou BP, Deng J, Xia W, Xu J, Li YM, Gunduz M, Hung MC. Dual regulation of Snail by GSK-3beta-mediated phosphorylation in control of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Cell Biol* 2004; 6: 931-940
- 40 Davidson NE, Sukumar S. Of Snail, mice, and women. *Cancer Cell* 2005; 8: 173-174
- 41 Moody SE, Perez D, Pan TC, Sarkisian CJ, Portocarrero CP, Sterner CJ, Notorfrancesco KL, Cardiff RD, Chodosh LA. The transcriptional repressor Snail promotes mammary tumor recurrence. *Cancer Cell* 2005; 8: 197-209
- 42 Fu J, Chen Y, Cao J, Luo T, Qian YW, Yang W, Ren YB, Su B, Cao GW, Yang Y, Yan YQ, Shen F, Wu MC, Feng GS, Wang HY. p28GANK overexpression accelerates hepatocellular carcinoma invasiveness and metastasis via phosphoinositide 3-kinase/AKT/hypoxia-inducible factor-1α pathways. *Hepatology* 2011; 53: 181-192
- 43 Matsuo N, Shiraha H, Fujikawa T, Takaoka N, Ueda N, Tanaka S, Nishina S, Nakanishi Y, Uemura M, Takaki A, Nakamura S, Kobayashi Y, Nouse K, Yagi T, Yamamoto K. Twist expression promotes migration and invasion in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 240
- 44 Cottonham CL, Kaneko S, Xu L. miR-21 and miR-31 converge on TIAM1 to regulate migration and invasion of colon carcinoma cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 35293-35302
- 45 Chen L, Chan TH, Yuan YF, Hu L, Huang J, Ma S, Wang J, Dong SS, Tang KH, Xie D, Li Y, Guan XY. CHD1L promotes hepatocellular carcinoma progression and metastasis in mice and is associated with these processes in human patients. *J Clin Invest* 2010; 120: 1178-1191
- 46 Zhu CQ, Popova SN, Brown ER, Barsyte-Lovejoy D, Navab R, Shih W, Li M, Lu M, Jurisica I, Penn LZ, Gullberg D, Tsao MS. Integrin alpha 11 regulates IGF2 expression in fibroblasts to enhance tumorigenicity of human non-small-cell lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 11754-11759
- 47 Thomson S, Petti F, Sujka-Kwok I, Mercado P, Bean J, Monaghan M, Seymour SL, Argast GM, Epstein DM, Haley JD. A systems view of epithelial-mesenchymal transition signaling states. *Clin Exp Metastasis* 2011; 28: 137-155
- 48 Wei S, Hao X, Zhan D, Xiong M, Li K, Chen X, Huang Z. Are surgical indications of Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification justified? *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2011; 31: 637-641
- 49 Fuchs BC, Fujii T, Dorfman JD, Goodwin JM, Zhu AX, Lanuti M, Tanabe KK. Epithelial-to-mesenchymal transition and integrin-linked kinase mediate sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibition in human hepatoma cells. *Cancer Res* 2008; 68: 2391-2399
- 50 Scheel C, Eaton EN, Li SH, Chaffer CL, Reinhardt F, Kah KJ, Bell G, Guo W, Rubin J, Richardson AL, Weinberg RA. Paracrine and autocrine signals induce and maintain mesenchymal and stem cell states in the breast. *Cell* 2011; 145: 926-940
- 51 Beasley GM, Riboh JC, Augustine CK, Zager JS, Hochwald SN, Grobmyer SR, Peterson B, Royal R, Ross MI, Tyler DS. Prospective multicenter phase II trial of systemic ADH-1 in combination with melphalan via isolated limb infusion in patients with advanced extremity melanoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1210-1215

编辑 张姗姗 电编 鲁亚静

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2012年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (编辑部主任: 李军亮 2011-01-01)