

上皮细胞-间充质细胞转换(EMT)在癌症转移、胚胎发育及哺乳动物雌性生殖过程中的作用机制*

张秀红¹⁾ 杨增明^{1, 2)**}

(¹⁾ 厦门大学生命科学学院, 厦门 361005; (²⁾ 汕头大学生物学系, 汕头 515063)

摘要 上皮细胞向间充质细胞转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 是具有极性的上皮细胞转换为具有运动能力的间充质细胞并获得侵袭和迁移能力的过程, 它存在于动物多个生理和病理过程中, 并涉及复杂的信号通路调节过程, 行使多种生理功能. 在早期胚胎发育过程中, EMT 和 MET(间充质细胞向上皮细胞转换)的相互转换, 对于器官的形成及发育起至关重要的作用. 另外, EMT 还可促进肿瘤的转移. 在卵巢、子宫以及胎盘等雌性生殖系统中也都涉及到 EMT 过程的发生. 卵巢中发生的 EMT 有利于排卵后的修复, 子宫中早期蜕膜化过程中发生的 MET 可使胚胎更好地锚定在子宫中, 而胎盘形成过程中发生的 EMT 则有利于母体和胎儿之间进行营养和气体的交换. 这些生殖过程中发生的 EMT 一旦失败, 则可能导致相关的生殖疾病.

关键词 EMT, 肿瘤转移, 胚胎发育, 卵巢, 子宫, 胎盘
学科分类号 Q492

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00284

1 上皮-间充质细胞转化的分子机制

1.1 上皮-间充质细胞转化(EMT)的概念

后生动物主要包括上皮细胞和间充质细胞两种细胞类型. 它们的区别在于形态和功能上的不同. 上皮细胞属于黏附细胞可以形成黏附层, 它们通过紧密连接、黏附连接、桥粒和间隙连接紧密地附着在其他细胞的侧膜上. 此外, 上皮细胞具有细胞极性, 通过基部的基底膜使上皮与其他组织相隔开. 间充质细胞是非极性的, 缺少细胞间连接, 它们作为单个细胞可以自由移动穿过细胞外基质^[1]. 上皮细胞和间充质细胞的表型并不是不可逆的, 在胚胎发育时期, 细胞可以在上皮和间充质之间转化. 上皮细胞向间充质细胞的转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和间充质细胞向上皮细胞的转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)大约在 40 年前已由 Elizabeth Hay 首先提出.

在一些可诱导 EMT 发生的信号刺激下, 上皮

细胞处于活性状态, 并且这些信号可以破坏细胞间的黏着复合体, 使上皮细胞失去极性. 另外, 细胞骨架也会发生变化, 使其离开上皮组织开始变为独立的个体进行迁移. 这些改变最初是通过细胞顶部收缩和基底细胞骨架组织的破坏实现的. 同时, 蛋白酶活性可导致基底膜的破坏和细胞的内移^[2]. 因此, 细胞经历 EMT 后, 可使细胞获得迁移和侵入的能力从而使得细胞穿过细胞外基质.

1.2 EMT 的分类

根据生物学背景, 可将 EMTs 分为 3 种不同的亚型^[3](图 1a). 第一种类型的 EMT 与着床、胚胎形成和器官发育等相关. 这种类型的 EMT 既不能导致纤维化, 也不能诱导侵入表型. 另外, 产生的间充质细胞仍然有能力经历 MET 产生新的上皮细

* 国家自然科学基金重点项目资助(30930013).

** 通讯联系人.

Tel: 0754-82902011, E-mail: zmyang@stu.edu.cn

收稿日期: 2011-06-26, 接受日期: 2011-08-29

胞. 第二种类型的 EMT 与创伤愈合、组织再生和器官的纤维化相关. 在创伤和炎症损伤时, 这种转换开始产生纤维细胞和其他相关的细胞去重建组织. 与第一种类型相比, 第二种类型的 EMT 与炎症相关, 一旦炎症减轻, 这个过程也随即停止. 因此常见于创伤愈合和组织再生及器官的纤维化中, 第二种类型的 EMT 在炎症的情况下继续发生, 最终导致器官的破坏. 组织纤维化的本质是由于持续的炎症导致创伤的不减退. 第三种类型的 EMT 出现在赘生性组织中, 它们已经经历了遗传性和表观遗传学的变化, 尤其是细胞过度生长和发展成肿瘤. 这些改变主要影响癌基因和肿瘤抑制因子, 因此是不同于第一和第二种类型的 EMT. 癌细胞在经历第三种类型的 EMT 后变得具有侵入和迁移的特性, 从而加速了癌症的进程. 重要的是, 这些癌症细胞所经历的 EMT 程度有所不同, 有一些细胞经历了 EMT 后, 仍然保留大部分上皮细胞的特性, 只获得了一部分间充质细胞的特性, 而有一些细胞则完全失去了上皮细胞的特性, 变成了完全的间充质细胞, 但具体机制还不清楚.

1.3 EMT 的分子机制

钙黏着蛋白(cadherin)是 EMT 重要的分子生物学基础, 经典的钙黏着蛋白分为上皮型钙黏着蛋白(E-cadherin)、神经元型钙黏着蛋白(N-cadherin)和胎盘型钙黏着蛋白(P-cadherin). E-cadherin 和 β - 联蛋白(β -catenin)的联合表达对于稳定细胞骨架和维持上皮细胞的细胞间连接起关键作用^[4], E-cadherin 的丧失常可诱发上皮细胞向间充质细胞表型的转化. N-cadherin 最早是在发育的神经组织中发现的, 多表达在间充质细胞类型中. 上皮细胞转化成可迁移的间充质细胞过程中一个重要的标志是由表达 E-cadherin 向表达 N-cadherin 的转换. P-cadherin 最早是在小鼠的胎盘中发现的, 主要作用是有利于小鼠的胎盘结合在子宫中.

EMT 的发生受多种信号通路的调控, 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等通过 RTK、c-MET 和 ERK/MAPK 级联的信号通路启动下游信号的转导, PI3K/AKT 信号通路以及 p38 MAPK 信号通路直接影响 Snail、Slug 和 Twist 等下游靶基因的转录, 来调控上皮基因的表达, 诱导 EMT 的发生^[9](图 1b). 在卵巢癌细胞中, EGFR 和 IL-6R 通过 JAK2/STAT3 介导 EMT

的发生^[6].

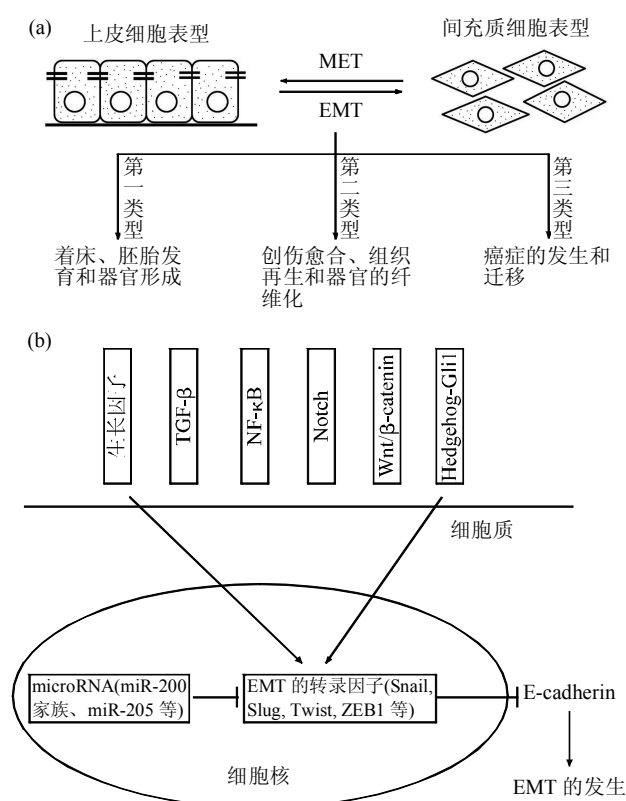


Fig. 1 The morphological changes, classification and regulation of epithelial-mesenchymal transition

图 1 上皮细胞向间充质细胞转换(EMT)的形态变化、分类及调节示意图

(a) EMT 的形态变化及分类模式图. (b) 调节 EMT 发生的主要分子信号通路简图.

另外, Wnt/ β -catenin 通路和 EMT 紧密相关^[7], 一方面 β -catenin 是主要的黏附连接分子, 和 E-cadherin 共同调节细胞黏附. 另一方面, Wnt 结合 Frizzled 和 LRP5/6 受体复合物后使 GSK-3 β 失活, 从而诱导 Snail 的表达. β -catenin 的核定位也可激活 Slug 的表达并诱导 EMT 的发生. 转化生长因子(transforming growth factor, TGF)信号通路是 EMT 的强烈诱导者, 在胚胎发育及肿瘤进展中都可诱导 EMT 的发生^[8]. TGF- β 可以下调 E-cadherin、紧密连接蛋白(ZO-1)及各种角蛋白(keratins)等多种上皮类蛋白质, 还可上调纤黏连蛋白(fibronectin)、成纤维细胞特异蛋白 1(fibroblast-specific protein)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)和波形蛋白(vimentin)等特定的间充质蛋白. 另外, TGF- β 可激活 RAS、MAPK 和 p38 MAPK 等

多种激酶启动 EMT. TGF- β 与 Notch、Wnt 和 NF- κ B 相互作用也可诱导 EMT^[8].

Notch 通路诱导的 EMT 最早出现于心脏发育时期, Snail 和 Slug 通过抑制 E-cadherin 在 Notch 介导的 EMT 中起重要作用. NF- κ B 是另一个 EMT 的重要调控者, 在乳腺癌进展中是 EMT 的重要介导者^[9]. Ras 和 TGF- β 依赖的 EMT 调控至少有一部分是通过 NF- κ B 活性来介导^[10]. 另外, E-cadherin 的抑制因子 Twist 和 Snail 为 NF- κ B 的下游靶基因. Hedgehog 信号通路还对干细胞的维持起重要作用, 其下游的转录因子 Gli-1 可诱导 Snail 的表达, 并抑制 E-cadherin 的表达, 从而引发 EMT 的发生^[11].

1.4 MicroRNA 和 EMT

MicroRNAs 是非编码的 RNAs, 通过抑制 mRNA 翻译或者导致 mRNA 的降解在转录后水平调控基因的表达. MicroRNAs 是胚胎发育、器官发育和癌症的发生等很多生物学或者病理学过程中的重要调控者.

当用不同的刺激诱导 EMT 发生时, miR-200 家族和 miR-205 的水平显著下降^[12]. MiR-200 家族分为两簇, 包括 miR-200b/200a/429 和 miR-200c/141. MiR-200 家族通过抑制 ZEB1 和 ZEB2(E-cadherin 的重要抑制因子), 从而提高 E-cadherin 的表达水平, 有能力促进间充质细胞向上皮细胞的转变. 在犬肾上皮细胞和鼠的乳腺上皮细胞表达的 miR-200 家族可抑制 TGF- β 诱导的 EMT^[13]. 相反, 在上皮细胞中抑制 miR-200 家族的表达可诱导 EMT. 另外, ZEB1 和 ZEB2 也可抑制 miR-200 家族的表达, 可部分逆转 MET. 在 ZEBs 和 miR-200 家族之间的负反馈调控可分别维持上皮细胞和间充质细胞的状态. MiR-205 与 miR-200 家族在调控 ZEB 表达和 EMT 时有相似的作用^[12]. 另外, 在有 Ras 表达的小鼠乳腺上皮细胞中, miR-29a 通过抑制锌指蛋白 36(ZFP36)诱导 EMT^[14], 而在非致瘤的小鼠乳腺上皮细胞中过表达 miR-29a 则不能诱导 EMT, 这可能说明 miR-29a 与 EMT 之间是细胞状态依赖性的. 目前, miR-21 是否可直接调控 EMT 仍不清楚, 但是 TGF- β 可诱导 miR-21 的表达. 另外, TGF- β 调控的转录因子 AP-1 或者 EMT 的诱导者 ZEB1 可激活 miR-21 转录^[15]. 这些报道表明 miR-21 可能和 EMT 之间存在相互联系. Twist 作为诱导 EMT 的又一转录因子, 可通过 E-box 激活 miR-10b 转录^[16]. 而 miR-10b 单独则不能诱导 EMT, 但具体

的机制仍然不清楚. 另外, 在人类乳腺上皮细胞(HMLE)中, miR-9 通过抑制 E-cadherin 表达来诱导 EMT^[17], 但在上皮类乳腺癌细胞(SUM149)系中, miR-9 则不能诱导 EMT, 这表明 miR-9 的作用依赖于肿瘤的微环境.

2 EMT 与肿瘤转移

肿瘤转移是指恶性肿瘤细胞从原发部位, 经淋巴道、血管或体腔等途径, 到达其他部位继续生长, 并形成与原发肿瘤相同性质的继发肿瘤, 其中肿瘤细胞侵袭是肿瘤转移的前提, 而 EMT 在肿瘤侵袭过程中起重要作用. 在原发肿瘤局部浸润的边缘, 可检测到 EMT 相关基因的表达. 另外, 肿瘤细胞发生的 EMT 还可增加其穿过血管内皮细胞进入血液循环的能力^[18-19], 这表明 EMT 发生与肿瘤转移的早期阶段密切相关. 在乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、食道癌等很多种癌症中, 可观察到 EMT 特征变化. 在发生 EMT 的过程中, 细胞通过获得一些特性来参与癌症的进展^[20]. EMT 的发生可使上皮细胞失去细胞极性, 破坏细胞间连接, 使细胞具有迁移和侵入的能力, EMT 还可使细胞具有高度的抗凋亡能力, 使得癌细胞在从原发肿瘤转移到扩散位点的过程中得以生存下来. 另外, 最近的研究表明, EMT 可诱导非癌干细胞进入到癌干细胞样的状态, 这类细胞具有不衰老、持续分裂和分化的能力, 通常这类细胞被认为具有形成肿瘤的潜力, 特别是随着癌症转移出去后, 可产生新癌症的来源. 在体外和体内癌症模型实验中, 已经证实很多信号通路都可调控 EMT 的发生^[21], 酪氨酸激酶受体(EGF、FGF、PDGF、HGF 和 IGF)、整合素、Wnt、NF- κ B 和 TGF- β 等可经不同的信号通路影响细胞黏附分子和细胞骨架的功能. 在小鼠模型中, 酪氨酸磷酸酶 Pdz1、ILEI、RKIP 和 CXCR447 等都可控制 EMT 的形态发生和肿瘤的转移. 另外, 在肿瘤转移中, 细胞连接复合体的下调也常伴随 EMT 过程, 其中 E-cadherin 的下调是 EMT 发生的经典标志. Snail、Slug、Twist、SIP1/Zeb 和 E47 等转录因子通过识别 E-box 序列负性调控 E-cadherin 的表达. 这些转录因子参与调控了大部分的生理或病理状况下的 EMT 过程, 在上皮细胞系中过表达这些转录因子常可诱导 EMT 的发生. EMT 在肿瘤转移中的作用及其调控机制研究将为肿瘤早期的诊断和预后的评估提供有价值的信息.

3 EMT 在早期胚胎发育中的作用

在胚胎发生和器官发育的特定阶段, 一些上皮细胞具有可塑性, 它们通过 EMT 和 MET 过程, 从上皮和间充质细胞的状态来回变化. 在早期胚胎发育过程中, EMT 参与了原肠胚和神经胚的形成过程.

在胚胎发育过程中, 第一次的 EMT 是发生在原肠胚形成时期^[22], 上胚层的上皮样细胞通过特定蛋白的表达而发生改变, 可使细胞迁移到中线形成原条, 这些细胞经历 EMT 和内陷产生中胚层和内胚层, 上胚层剩余的部分变成外胚层. 因此, 胚胎就从一个单层变成三个胚层, 中胚层和内胚层再经过几轮的 EMT 和 MET 过程发育成成体的多种组织和器官.

在分子生化水平, 原肠胚形成过程中的 EMT 通过经典的 Wnt 信号通路. 缺少 Wnt3 的胚胎在原肠胚时期不能经历 EMT, 原条的形成与 Wnt8c 的表达相关, 在胚胎中 Wnt8c 的异常表达可导致多个原条的产生. TGF- β 亚家族蛋白, 尤其是 Nodal 和 Vg1 可介导 Wnts, 它们的缺失导致不能发生 EMT, 从而导致中胚层的缺陷, Wnts 和 FGF 受体联合起来可帮助调控原肠胚过程中的 EMT. 另外, Snail、Eomes 和 Mesps 等转录因子也起重要作用. 例如, 在小鼠的原肠胚形成过程中, E-钙黏着蛋白的下调对于中胚层细胞的内移非常重要. Snail 基因敲除后, 小鼠胚胎死于原肠胚时期, 可能的原因是 Snail 的缺失导致在该时期不能发生 EMT, 从而不能形成中胚层.

EMT 也发生在脊椎动物神经系统的发育期^[23]. 在胚胎发育时期, 神经外胚层的上皮细胞经过 EMT 转化成能迁移的神经胚细胞. 最初, 迁移前的神经胚细胞表达例如 Sox、Snail、Slug 和 FoxD3, 这些细胞接下来经历 EMT. 它们具有移动能力, 从神经褶分离下来, 最后发育成胚胎不同的部分. 此外, 神经胚时期 EMT 的调控信号通路与原肠胚时期 EMT 是相似的, 也是由 Wnts、FGFs、BMPs、c-Myb 和 Msx-1 通路来调控的, 在这些通路中, BMP 主要诱导神经胚细胞的迁移.

4 EMT 在雌性生殖系统中的作用

4.1 EMT 在正常卵巢和卵巢癌中的作用

在成年妇女中, 卵巢表面有一层柱状上皮细胞

从上皮和间充质细胞的状态来回变化, 此柱状上皮细胞称为卵巢表面上皮细胞 (ovarian surface epithelium, OSE), 是一类低分化的细胞, 仍然保留分化成其他细胞类型的能力. OSE 表面表达 keratin 7、8、18 和 19 等上皮细胞的标志分子; 同时也表达 Vimentin、N-cadherin 和 α -SMA 等间充质细胞的标志分子. 在排卵的刺激下, OSE 细胞经历 EMT, 使细胞变为具有增殖和迁移能力的成纤维样的细胞, 有利于排卵后修复^[24]. 因此, EMT 是 OSE 正常生理状况的一部分, 如果这个过程失败, 则可能诱发癌变.

在美国, 卵巢癌是发病率居第六位的癌症, 其致死率则排名第五位. 90% 的恶性卵巢癌都发生在 OSE, EMT 在卵巢癌的进程中起重要作用. Ahmed 等^[24]根据观察和总结, 将 EMT/MET 在卵巢癌发育进程的作用分为几个阶段. a. 卵巢表面上皮细胞在病理情况下经过 EMT, 获得迁移和侵入的能力, 诱发肿瘤的产生. b. 卵巢肿瘤破裂导致癌细胞脱落到腹腔, 一部分悬浮的单个细胞发生凋亡, 另一部分单个细胞在腹腔腹水分泌的细胞因子和生长因子等刺激下, 引发 EMT 过程, 形成肿瘤聚集物, 便于肿瘤的侵入. c. 这些肿瘤聚集物在腹膜上找到黏附的位点, 然后再经过 MET 过程, 维持肿瘤的生长. 因此卵巢癌可以扩散到任何器官, 包括脑部, 其中肝脏是最高的, 其次是肺部.

在卵巢癌中, 很多信号通路都可诱导 EMT 的发生. 黏蛋白 4 (mucin 4, MUC4) 是一个大分子糖蛋白, 在很多癌症中均高表达. 在卵巢癌细胞系中, 过表达 MUC4 可调控上皮及间充质细胞的标志分子从而诱导 EMT 的发生, 可能是抑制了 E-cadherin 的表达, 提高了 FAK、MKK7、JNK1/2 和 c-Jun 活性从而导致 N-cadherin 上调^[25]. 在卵巢癌细胞系 OVCA433 和 SKOV3 中, JAK2/STAT3 信号通路参与了 EGF 诱导的 EMT 相关细胞表型的改变^[6]. 雌激素可刺激 Snail 和 Slug 的表达, 从而降低 E-cadherin 的水平来诱导卵巢癌细胞的迁移^[26]. 另外, 很多细胞因子可启动卵巢癌细胞中 EMT 的发生, 如 TGF- β 、HGF、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 和骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4)^[27]. 在卵巢癌细胞中, 由于发生 EMT 的机制是抑制了 E-cadherin 的表达. 因此, Slug-Snail-cadherin 系统也许可以作为未来治疗卵巢癌的靶标分子.

4.2 EMT 在胚胎着床过程中的作用

胚胎的成功着床取决于胚泡的侵入性和子宫内膜的接受性, 这两个方面与细胞的分化和发育状态相关。胚泡外围的滋养外胚层细胞经过 EMT 使胚胎侵入到子宫内膜并锚定在胎盘上, 利于母体与胎儿之间进行营养和气体的交换^[9]。在小鼠胚胎着床前, E-cadherin 在腔上皮上表达, 随着滋养层通过腔上皮细胞的基底膜侵入到蜕膜的基质细胞中, 在滋养层细胞和初级蜕膜区的细胞都有 E-cadherin 的表达, 这表明 E-cadherin 表达阳性的基质细胞类似上皮细胞的行为, 可指引滋养层细胞侵入到基质细胞中。随着着床的逐步进行, 胚胎从系膜对侧到系膜侧侵入的转移是和 E-cadherin 表达的转移相类似的。E-cadherin 的表达在小鼠妊娠第 5 天主要集中在子宫腔上皮, 在环绕胚胎的腔上皮基质中有少量的表达; 妊娠第 6 天, 在腔上皮和初级蜕膜区都有 E-cadherin 强表达。在发育的胚胎上也有 E-cadherin 的表达。妊娠第 7 天和第 8 天, E-cadherin 持续在环绕胚胎的初级蜕膜区表达, 但是在靠近系膜侧的蜕膜区表达更强^[28], 这些结果表明 E-cadherin 的表达从系膜对侧转移到系膜侧。因此, 在着床的初期, 初级蜕膜区也许发生了 MET。另外, 本实验室将分离培养的人和小鼠子宫原代基质细胞进行体外诱导蜕膜化, 发现细胞体积变大, 且细胞变圆, 呈现上皮样的形状。与对照组相比, 处理组的 Snail 蛋白表达明显下调, E-cadherin 的蛋白质表达明显上调(尚未发表)。这说明在蜕膜化过程中可能发生了 MET, 可能是为了更利于胚胎成功锚定在子宫中。

4.3 EMT 在胎盘中的作用

在胎盘形成过程中有 3 种滋养层细胞, 分别为滋养层干细胞, 以及由干细胞衍生出的合体滋养层细胞和绒毛外滋养层细胞。合体滋养层细胞主要是以上皮细胞的形式存在, 而绒毛外滋养层细胞则经历 EMT 过程, 使其获得迁移和侵入的特性, 从而可深度侵入到母体蜕膜基质和血管中, 这个过程使得胎儿与母体之间建立联系, 完成了母胎之间的物质交换。在这个过程中, 绒毛外滋养层细胞失去了一些典型的上皮细胞分子, 例如 E-cadherin 和整合素 $\alpha_6\beta_4$ (integrin $\alpha_6\beta_4$) 等。这个过程对于妊娠的成功起至关重要的作用。

泛素连接酶卡林 7(ubiquitin ligase cullin 7, CUL7)是胎盘发育的重要调控者, CUL7 敲除的小鼠胎盘发育异常, 在产后发育迟缓的儿童体内也发

现有 CLU7 的变异, 这个结果暗示 CUL7 可能在人类胎盘发育中起重要作用。在滋养层细胞系中过表达 CUL7, 可刺激 ZEB1 和 Slug 明显上调, 而 E-cadherin 明显下调, 从而诱导滋养层细胞发生 EMT, 启动滋养层细胞的迁移和侵入^[29]。另外, 滋养层干细胞的分化对于滋养层细胞侵入到子宫形成胎盘是必需的, 滋养层干细胞迁移和侵入到细胞外基质形成胎盘是上皮细胞向基质细胞转换的功能性标志, 一旦侵入完成, 滋养层细胞又失去迁移和侵入的特性, 变成上皮细胞形状。有丝分裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen activated protein kinase kinase, MEKK4)在滋养层干细胞分化中起重要作用, 在滋养层干细胞中将 MEKK4 激酶失活可抑制 FGF4 激活的 JNK 和 p38, 以及 E-cadherin 的丧失, 启动滋养层干细胞分化为海绵质滋养层细胞和合体滋养层细胞。因此, MEKK4 信号通路在抑制滋养层干细胞分化中起重要作用。在 MEKK4 激酶失活的滋养层干细胞中, 分化的主要标志是 Slug、Twist、MMP2 和 Cathepsin S 的表达升高, 以及 E-cadherin 的失去, 侵入能力的提高, 表现为 EMT 的特征^[30]。如果滋养层细胞侵入母体较浅, 则有可能导致胎盘异常。

综上所述, EMT 在很多生物学过程中起很重要的作用, 它是一个动态的、可逆的过程, 受微环境和很多因素的诱导, 主要功能为诱导胚胎发育和癌症的发生。另外, 在雌性生殖系统中, EMT 过程也广泛存在, 并涉及复杂的信号调节机制。在生理状况下发生的 EMT 一旦失败, 则可能引发疾病的发生。这方面的调节机制仍不清楚, 需要进一步研究。这方面的研究对于了解正常的发育过程以及病理过程具有重要的意义, 为研究防治一些生殖疾病提供新的思路和方法。

参 考 文 献

- [1] Thierry J P, Sleeman J P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(2):131-142
- [2] Haraguchi M, Okubo T, Miyashita Y, *et al.* Snail regulates cell-matrix adhesion by regulation of the expression of integrins and basement membrane proteins. *J Biol Chem*, 2008, 283(35):23514-23523
- [3] Kalluri R, Weinberg R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1420-1428
- [4] Nieman M T, Prudoff R S, Johnson K R, *et al.* N-cadherin promotes motility in human breast cancer cells regardless of their E-cadherin expression. *J Cell Biol*, 1999, 147(3):631-644

- [5] Moustakas A, Heldin C H. Signaling networks guiding epithelial-mesenchymal transitions during embryogenesis and cancer progression. *Cancer Sci*, 2007, **98**(10): 1512–1520
- [6] Colomiere M, Ward A C, Riley C, *et al.* Cross talk of signals between EGFR and IL-6R through JAK2/STAT3 mediate epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinomas. *Br J Cancer*, 2009, **100**(1): 134–144
- [7] Yook J I, Li X Y, Ota I, *et al.* Wnt-dependent regulation of the E-cadherin repressor snail. *J Biol Chem*, 2005, **280** (12): 11740–11748
- [8] Zavadil J, Bottinger E P. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene*, 2005, **24**(37): 5764–5774
- [9] Huber M A, Azoitei N, Baumann B, *et al.* NF-kappaB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest*, 2004, **114**(4): 569–581
- [10] Huber M A, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, **17**(5): 548–558
- [11] Karhadkar S S, Bova G S, Abdallah N, *et al.* Hedgehog signalling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis. *Nature*, 2004, **431**(7009): 707–712
- [12] Gregory P A, Bert A G, Paterson E L, *et al.* The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol*, 2008, **10**(5): 593–601
- [13] Korpala M, Lee E S, 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 Biol Chem*, 2008, **283**(22): 14910–14914
- [14] Gebeshuber C A, Zatloukal K, Martinez J. miR-29a suppresses tristetraproline, which is a regulator of epithelial polarity and metastasis. *EMBO Rep*, 2009, **10**(4): 400–405
- [15] Du J, Yang S, An D, *et al.* BMP-6 inhibits microRNA-21 expression in breast cancer through repressing deltaEF1 and AP-1. *Cell Res*, 2009, **19**(4): 487–496
- [16] Li Q, Kannan A, Wang W, *et al.* Bone morphogenetic protein 2 functions *via* a conserved signaling pathway involving Wnt4 to regulate uterine decidualization in the mouse and the human. *J Biol Chem*, 2007, **282**(43): 31725–31732
- [17] Khew-Goodall Y, Goodall G J. Myc-modulated miR-9 makes more metastases. *Nat Cell Biol*, 2010, **12**(3): 209–211
- [18] Miles F L, Pruitt F L, van Golen K L, *et al.* Stepping out of the flow: capillary extravasation in cancer metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 2008, **25**(4): 305–324
- [19] Orlichenko L S, Radisky D C. Matrix metalloproteinases stimulate epithelial-mesenchymal transition during tumor development. *Clin Exp Metastasis*, 2008, **25**(6): 593–600
- [20] Chaffer C L, Weinberg R A. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*, 2011, **331**(6024): 1559–1564
- [21] Savagner P. The epithelial-mesenchymal transition (EMT) phenomenon. *Ann Oncol*, 2010, **21**(Suppl 7): vii89–vii92
- [22] Nakaya Y, Sheng G. Epithelial to mesenchymal transition during gastrulation: an embryological view. *Dev Growth Differ*, 2008, **50**(9): 755–766
- [23] Duband J L, Monier F, Delannet M, *et al.* Epithelium-mesenchyme transition during neural crest development. *Acta Anat (Basel)*, 1995, **154**(1): 63–78
- [24] Ahmed N, Thompson E W, Quinn M A. Epithelial-mesenchymal interconversions in normal ovarian surface epithelium and ovarian carcinomas: an exception to the norm. *J Cell Physiol*, 2007, **213**(3): 581–588
- [25] Ponnusamy M P, Lakshmanan I, Jain M, *et al.* MUC4 mucin-induced epithelial to mesenchymal transition: a novel mechanism for metastasis of human ovarian cancer cells. *Oncogene*, 2010, **29**(42): 5741–5754
- [26] Park S H, Cheung L W, Wong A S, *et al.* Estrogen regulates Snail and Slug in the down-regulation of E-cadherin and induces metastatic potential of ovarian cancer cells through estrogen receptor alpha. *Mol Endocrinol*, 2008, **22**(9): 2085–2098
- [27] Vergara D, Merlot B, Lucot J P, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer. *Cancer Lett*, 2010, **291**(1): 59–66
- [28] Paria B C, Zhao X, Das S K, *et al.* Zonula occludens-1 and E-cadherin are coordinately expressed in the mouse uterus with the initiation of implantation and decidualization. *Dev Biol*, 1999, **208**(2): 488–501
- [29] Fu J, Lv X, Lin H, *et al.* Ubiquitin ligase cullin 7 induces epithelial-mesenchymal transition in human choriocarcinoma cells. *J Biol Chem*, 2010, **285**(14): 10870–10879
- [30] Abell A N, Granger D A, Johnson N L, *et al.* Trophoblast stem cell maintenance by fibroblast growth factor 4 requires MEKK4 activation of Jun N-terminal kinase. *Mol Cell Biol*, 2009, **29**(10): 2748–2761

Epithelial-mesenchymal Transition During Tumor Metastasis, Embryonic Development and Female Mammalian Reproduction*

ZHANG Xiu-Hong¹⁾, YANG Zeng-Ming^{1,2)**}

(¹⁾ College of Life Science, Xiamen University, Xiamen 361005, China; (²⁾ Department of Biology, Shantou University, Shantou 515063, China)

Abstract Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a process that epithelial cells lose polarity, become mesenchymal cells and acquire the ability of migration and invasion. It exists in many physiological and pathological processes. EMT is involved in a number of signal transduction pathways and performs different physiological functions. During the early stages of embryonic development, both EMT and MET (mesenchymal-epithelial transition) contribute to the formation and development of organs. Moreover, EMT can promote tumor metastasis. EMT also occurs in female mammalian reproduction. In the ovary, EMT is beneficial for repairing process following ovulation. During decidualization, MET may be required for successful uterine anchorage of the embryo. Placental development undergoes an EMT in order to facilitate nutrient and gas exchange between mother and fetus. The failure of EMT process may cause related reproductive diseases.

Key words EMT, tumor metastasis, embryonic development, ovary, uterus, placenta

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2011.00284

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30930013).

**Corresponding author.

Tel: 86-754-82902011, E-mail: zmyang@stu.edu.cn

Received: June 26, 2011 Accepted: August 29, 2011