

上皮-间质转化在肿瘤侵袭、转移及化疗耐药中的研究进展

陈欢 王淼* 伍会健*

(大连理工大学生命科学与技术学院, 大连 116024)

摘要 肿瘤细胞转移是造成癌症患者死亡的主要原因, 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)使肿瘤细胞由上皮细胞转化为间质细胞, 维持上皮细胞黏附的E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达下调, 破坏细胞间连接、获得侵袭与转移的能力, 此过程受多种生长因子的调节。最新研究发现, 肿瘤细胞发生EMT使其获得抗凋亡与耐受化疗药物的能力。该文旨在概述EMT在肿瘤转移与耐药性中的作用。

关键词 上皮-间质转化; 侵袭; 转移; 化疗耐药性

Progress of Epithelial-Mesenchymal Transition in Tumor Invasion, Metastasis and Drug Resistance

Chen Huan, Wang Miao*, Wu Huijian*

(School of Life Science and Biotechnology, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract Metastasis is the leading cause of cancer-related death. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a progress that cancer cells are transformed from epithelial cells to mesenchymal cells. EMT, leading to low expression of E-cadherin and destroying intercellular junction, is regulated by multiple growth factors and transcription factors. EMT also contributes to tumor progression and metastasis. Tumor cells undergoing EMT acquire ability of resisting apoptosis and chemotherapy resistance. In this review, we summarize the role of EMT in the tumor metastasis and chemotherapy resistance.

Keywords EMT; invasion and metastasis; chemotherapy resistance

1 上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)简介

1.1 EMT分类

EMT是具有极性的上皮细胞转化为运动性较强的间质细胞的过程。细胞形态由紧密连接的铺路石状变为表面突起增多的梭形。此过程的显著特征主要为细胞间黏附能力下降、细胞桥粒与半桥粒断裂和细胞极性的缺失、细胞分泌基质金属蛋白酶

(matrix metalloproteinases, MMPs), 细胞外基质被降解, 进而细胞获得较强的运动能力以及更多的增殖空间^[1]。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)通过激活下游Smads的活性调控MMPs表达, 加速细胞外基质的降解速率, 促进上皮细胞向间质细胞转化^[2]。

EMT被分为三种类型, I型EMT与胚胎发育和组织运动相关, II型参与调节伤口愈合, III型促进肿

收稿日期: 2016-12-05 接受日期: 2017-03-22

国家青年自然科学基金(批准号: 81301504)和辽宁省创新团队(批准号: LT2015008)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0411-84706105, E-mail: wangm@dlut.edu.cn; wuhj@dlut.edu.cn

Received: December 5, 2016 Accepted: March 22, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81301504) and Liaoning Innovative Research Team in University (Grant No.LT2015008)

*Corresponding authors. Tel: +86-411-84706105, E-mail: wangm@dlut.edu.cn; wuhj@dlut.edu.cn

网络出版时间: 2017-05-19 16:00:00 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170519.1600.002.html>

瘤的发展与转移^[3]。与上皮细胞相比, 间质细胞由于高表达波形蛋白(vimentin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)并且低表达E-钙黏蛋白(E-cadherin), 从而具有侵袭和运动能力。I型EMT发生在早期胚胎发育过程中, 神经嵴及三个胚层的形成都与EMT以及其逆过程间质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)相关。II型EMT不仅调控伤口愈合, 还与组织纤维化相关。上皮细胞通过EMT转化成为纺锤形的成纤维细胞, 并表达间质细胞标志物, 包括成纤维细胞特异蛋白1(fibroblast specific protein 1, FSP1)、N-钙黏蛋白、波形蛋白、 α -平滑肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)。在伤口愈合过程中, EMT具有正反两种功能, 一方面细胞通过EMT获得运动能力进而填补受伤组织的缺口, 另一方面由于上皮细胞转化为间质细胞并分泌细胞外基质, 阻碍组织再生与修复导致组织或者器官的纤维化^[4]。III型EMT与肿瘤的发生、发展相关, 是本文论述的重点。

1.2 EMT转录因子

细胞发生EMT转变的主要标志为E-钙黏蛋白的减少或缺失。E-钙黏蛋白的胞内段通过与 α -联蛋白(α -catenin)和 β -联蛋白(β -catenin)形成复合物, 从而维持上皮细胞骨架稳态, 促进细胞间相互连接。一些具有锌指结构的转录因子能激活EMT, 主要包括Snail(zinc finger protein SNAI1)、ZEB1(zinc finger E-box-binding homeobox 1)、Slug(zinc finger protein SNAI2)、Twist1(twist-related protein 1)等^[5-7]。转录

因子Snail结合到E-钙黏蛋白基因启动子的E-box元件上, 抑制E-钙黏蛋白基因的转录, 从而降低细胞间的黏附性, 最终成为具有转移和侵袭性的间质细胞。Slug与Snail具有相似的结构, 同属Snail家族, 参与EMT过程(图1)^[8]。尽管Snail与Slug都能与E-钙黏蛋白基因的启动子结合并抑制其表达, 但Slug的抑制效果不如Snail^[9]。此外, 虽然Snail与Slug在多种肿瘤中表达增高, 但是它们在肿瘤发生、发展中的作用却不尽相同^[10]。同Snail类似, Twist也能下调E-钙黏蛋白、紧密连接蛋白(claudins)、闭合蛋白(occludin)等上皮细胞标志物的表达(图1)^[8]。在低氧条件下, 低氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF1 α)能诱导Twist的表达, 激活EMT导致肿瘤细胞扩散^[11]。但是, 有研究表明, 尽管在胰腺癌中敲除Snail与Twist能抑制细胞的EMT过程, 但肿瘤细胞仍然向肺部转移, 表明在胰腺癌转基因小鼠模型中由Snail和Twist诱导的EMT并不影响癌细胞转移与侵袭的进程^[12]。ZEB1(zinc finger E-box-binding homeobox 1)与ZEB2作为转录因子结合到E-钙黏蛋白基因的启动子E-box元件上。通常ZEB家族蛋白质与其他转录因子形成转录复合物, 如C-端结合蛋白(c-terminal-binding protein, CTBP)、组蛋白乙酰转移酶p300(histone acetyltransferase p300, p300)等转录因子, 从而抑制或者激活下游靶基因的表达。细胞形态由上皮样转化为间质样是EMT促进肿瘤恶化的重要因素。最近的研究表明, 人口腔鳞状细胞

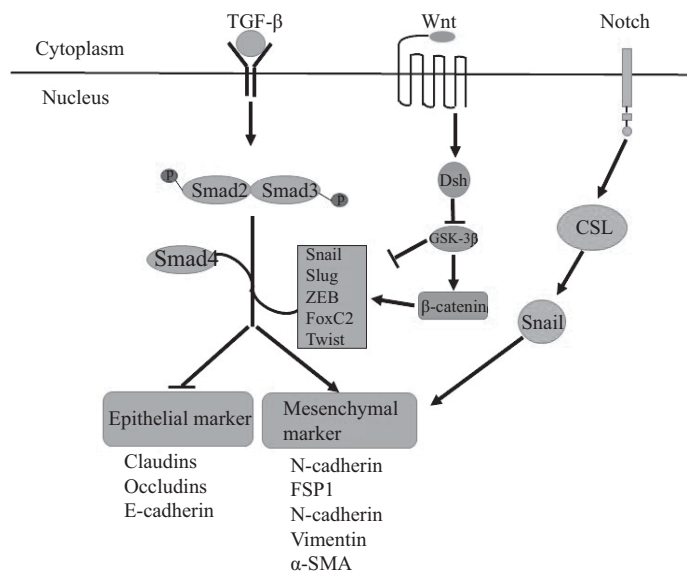


图1 主要EMT转录因子的调节作用

Fig.1 Roles and regulation of major EMT transcription factors

癌细胞中波形蛋白的表达水平是E-钙黏蛋白表达水平的3.7倍^[13]。EMT还受到细胞外基质、丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和TGF- β 等信号通路调控。例如,成纤维细胞经历EMT后,其微环境也随之改变,因此许多实验室也通过EMT研究细胞外基质。细胞间黏附性的降低促进了EMT发展进程^[14],主要原因是E-钙黏蛋白与 β -联蛋白形成的复合物被解离, β -联蛋白被活化,从而激活经典的Wnt通路,进一步促进EMT。随着EMT的进行,E-钙黏蛋白的表达进一步下调,形成一个反馈环。因此,E-钙黏蛋白水平的下调或缺失被认为是EMT最重要的标志^[15]。TGF- β 在肿瘤发展过程中具有双重作用。在肿瘤发生的早期,TGF- β 抑制细胞增殖;在肿瘤的晚期,诱导肿瘤细胞EMT过程,促进肿瘤细胞转移^[16]。Wnt、Notch和TGF- β 等信号通路的激活,增强ZEB1、Foxc2(forkhead box protein C2)、Twist等转录因子的表达,这些转录因子抑制E-钙黏蛋白的水平并促进N-钙黏蛋白的表达,使细胞维持在间质细胞状态。

2 EMT与肿瘤转移

肿瘤细胞从原发灶转移到远端或者器官是一个精密而有序的调控过程,包括细胞运动性增强、细胞骨架重排、细胞形态重塑^[17]。p120-联蛋白通过抑制RhoA(Ras homolog gene family, member A)、Rac1(ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)以及Cdc42(cell division control protein 42 homolog)的活性阻止细胞丝状伪足和板状伪足的形成,最终抑制肿瘤细胞迁移。p120-联蛋白在细胞膜表面通过与E-钙黏蛋白相互作用而被锚定在细胞膜上发挥其肿瘤抑制的功能^[18]。然而,E-cadherin降解发生在EMT的早期阶段^[19],随着E-钙黏蛋白的降解,p120-联蛋白失活导致细胞极性变化,形成突起与伪足,因此,EMT被认为是促使肿瘤转移的罪魁祸首。但是,EMT在肿瘤转移中的作用却一直是争论的焦点。与上皮样细胞相比,临床上很难将间质细胞从周围的基底细胞中区分出来。此外,转移灶中大部分细胞呈上皮样^[20]。这种情况,可能是由于EMT的逆过程即MET所致。许多研究都强调间质细胞更容易脱离原发灶,有利于肿瘤远端转移,但没有确切的实验证明就是这些细胞形成了转移灶。

EMT过程中细胞骨架蛋白的变化是与肿瘤转

移相关,同时也是争论点之一。因为,某些肿瘤细胞的转移并不需要一个彻底的EMT过程,也可以使细胞进入循环系统。例如,成纤维细胞通过调节细胞外基质,为具有侵袭性的上皮细胞提供一个利于转移的微环境。调节细胞骨架的细胞因子Rac1(ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)、RhoA和RhoC(Ras homolog gene family, member C)在受到抑制剂作用的情况下,由于补偿效应相互转化(从Rac1到RhoA或RhoC)促进癌细胞转移,表明RhoA/ROCK(rho-associated protein kinase)可调控不同的转录因子使细胞保持运动性,且该过程不依赖于EMT。最近研究发现,在乳腺癌转基因小鼠模型中,循环系统中的大多数癌细胞是成团聚集并保持着上皮细胞的特征^[21]。这些细胞大多未经历EMT,并且早期肺转移中的癌细胞表达上皮细胞的标志物。总的来说,肿瘤转移模型大致可分为两类,第一类是以细胞团为单位的多细胞转移,其中,肿瘤细胞保持上皮细胞特性。第二类为单个细胞的转移方式,细胞呈间质样,多为EMT细胞^[22]。无论是以EMT的单细胞还是以细胞团的多细胞模型都是肿瘤细胞转移的重要方式。

3 EMT与化疗耐药

3.1 EMT与肿瘤干细胞

EMT使肿瘤细胞分化为肿瘤干细胞或祖细胞^[23]。伴随成纤维细胞表型的获得,细胞往往同时获得干细胞特性,细胞出现CD44^{high}/CD24^{low}与乙醛脱氢酶1(aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)表达增高,增殖能力减弱,适应微环境能力增强,产生化疗耐药性^[19]。CD44是细胞膜糖蛋白,属于细胞黏附分子,参与调控Wnt和CXCR4(C-X-C chemokine receptor type 4)信号通路^[24]。细胞中CD44^{high}/CD24^{low}、ALDH1、Nanog和CXCR4等标志物的出现使得乳腺癌细胞更容易骨转移^[25]。前列腺癌中经历EMT的细胞能在骨髓中存活是因为受到一些细胞因子的调控,如TGF- β 、细胞外基质(extracellular cellular matrix, ECM)和调节激素受体相关因子等^[26]。因此,针对前列腺癌和骨髓基质之间错综复杂的EMT信号通路设计的抗肿瘤药物能提升癌细胞对药物的敏感度。

肿瘤细胞通过EMT具有转移和抵抗化疗药物的能力,这些细胞能逃避免疫反应,具有干细胞性质等特征^[27]。例如,从胸膜渗出液中获得的乳腺

癌细胞中有许多为CD44^{high}/CD24^{low}的具有干细胞特性的细胞。CD44是β-联蛋白/TCF4(transcription factor 4)的下游基因,表明与EMT相关的Wnt通路对维持肿瘤干细胞特性有重要作用。用TGFB1(transforming growth factor beta 1)刺激成熟的乳腺上皮细胞或者用Snail抑制E-钙黏蛋白的表达,可获得与肿瘤干细胞类似的CD44^{high}/CD24^{low}的细胞^[28]。此外,从乳腺上皮细胞或者乳腺癌细胞中分离得到的干细胞也表达一些经典的EMT标志物。临床研究发现,EMT诱导的肿瘤干细胞与免疫反应有关,即通过CD8⁺T细胞使乳腺癌细胞去分化形成CD44^{high}/CD24^{low}的类肿瘤干细胞。最终,侵袭性的肿瘤细胞与低分化细胞一样具有相似的基因表达谱。乳腺癌干细胞可在干细胞与非干细胞状态之间相互转换。研究发现,乳腺癌肿瘤干细胞在一定的条件下可分化为luminal或basal型^[29]。以上结果表明,EMT有维持肿瘤干细胞特性的作用,这让我们对肿瘤转移有了新的认识。

3.2 EMT与耐药性

EMT与化疗耐药以及肿瘤复发相关。EMT过程中肿瘤细胞形态的变化被称作细胞分化的特定时期。肿瘤细胞的侵袭和转移能力受细胞所处微环境调控。伴随着放射性治疗以及化学药物治疗而产生抗性的肿瘤细胞也在慢慢积累,而这种细胞数量的增加,是目前临床治疗的一大障碍。最新研究发现,细胞经历EMT后表现出更强的抗化疗药物治疗的特性,细胞内药物代谢的相关基因的异常激活,表明EMT与肿瘤细胞抵抗化疗药物的密切相关^[19]。由于EMT使肿瘤细胞获得干细胞特性,因此临床用药时不得不考虑EMT。激活的Notch信号通路使癌细胞能抵抗吉西他滨的治疗从而继续存活并增殖^[30]。此外,Slug与Snail高表达的细胞能抵抗放射治疗与化疗药物治疗而减少细胞凋亡。在PC3前列腺癌细胞系中抑制与白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)密切相关的STAT-3(signal transducer and activator of transcription-3)通路后,细胞耐药性下降,抗凋亡基因B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)、*cyclin D1*、*c-Myc*表达下降,说明IL-6与前列腺癌的发生、发展密切相关。Twist不仅能激活EMT,还能通过下调雌激素受体-α(estrogen receptor-α, ER-α)并上调Akt从而增加乳腺癌细胞抵抗化疗的能力^[31]。针对蛋白酶体设计的药物通过抑制Snail

活性减少肿瘤细胞耐药性。例如,蛋白酶体抑制剂NPI-0052增加Raf激酶抑制蛋白(raf kinase inhibitor protein, RKIP)的表达,从而下调Snail与NF-κB蛋白质水平^[32]。肿瘤细胞之间的相互联系以及肿瘤细胞所处内环境的复杂多变是肿瘤细胞产生化疗耐药的原因之一。目前,一些作用于内皮细胞、肿瘤干细胞和细胞免疫的药物也出现耐药性,原因是肿瘤细胞信号通路之间的相互补偿使得一些耐药的肿瘤细胞存活下来。例如,阿霉素治疗肿瘤细胞,激活肿瘤细胞表达IL-6和金属蛋白酶-1抑制蛋白(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1),导致肿瘤细胞产生抗药性。近年来,学者们越来越重视联合用药。联合用药提高治疗的原理是多种化疗药物不仅作用于肿瘤细胞,还作用于其所处微环境,以抑制EMT从而减少肿瘤细胞抵抗药物的能力。

肿瘤细胞经化疗后内环境发生变化,而化疗药物能选择性的筛选出适应环境变化的肿瘤细胞。紧密连接蛋白5(claudin 5, CLDN5)在血管内皮细胞中表达较高,也是抗肿瘤治疗的潜在靶点。此外,同家族的*CLDN1*、*CLDN3*、*CLDN4*、*CLDN7*、*CLDN10*、*CLDNC16*基因在许多肿瘤中表达升高。但从长期用药疗效来看,CLDN5并不是抗肿瘤的有效靶点,原因主要是由于化疗药物的刺激,许多耐药基因被激活,使肿瘤细胞经筛选而存活下来。对于许多晚期肿瘤患者,放疗疗效要好于其他治疗方式,类似紫杉醇这种基于内分泌治疗的药物对于前列腺癌和乳腺癌疗效较好。但是,对于卵巢癌而言,由于较大比例的肿瘤细胞经历了EMT并获得肿瘤干细胞特性,因此,临床主要是通过大面积的切除手术来达到有效的治疗。紫杉醇、铂类及类似药物是治疗晚期肿瘤患者的主要抗肿瘤药物,但也仅起缓解作用。因此,把传统的化疗与靶向治疗或者与最近提出的免疫疗法结合起来,可有效地治疗具有EMT特性的肿瘤。

基于MAPK和表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的神经毒抗肿瘤药物是目前研究的热点之一。药物CI-1040的二期临床实验出现了较多的耐药现象。相比一代药物,二代药物MEK1(mitogen-activated protein kinase kinase 1)抑制剂PD 0325901在许多肿瘤中都显示更好的疗效,包括乳腺癌、结肠癌、胰腺癌与非小细胞肺癌^[33]。Wnt信号通路的激活与卵巢癌抗顺铂治疗相

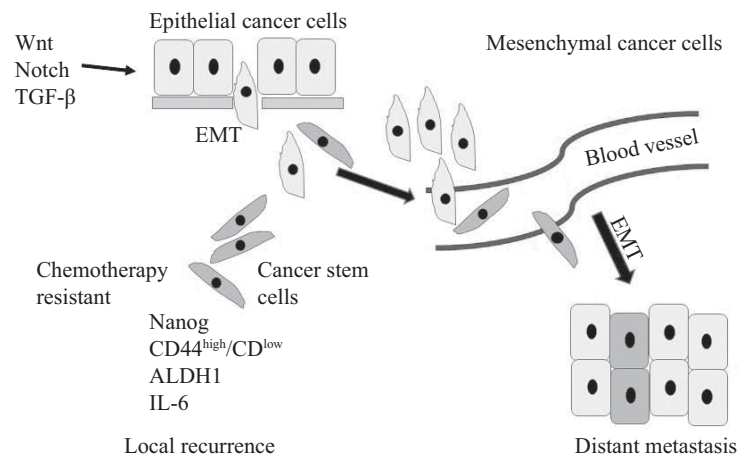


图2 EMT与肿瘤转移及耐药

Fig.2 The relationship between EMT and tumor metastasis and drug resistance

关。SFRP5(secreted frizzled-related protein 5)的甲基化与基于铂化疗药物治疗患者的不良预后直接相关。从植物中提取的染料木黄酮以GSK-3(glycogen synthase kinase-3)为靶点,具有良好的抗肿瘤活性,原因是它能够在前列腺上皮肿瘤中下调Snail并降低肿瘤的侵袭和转移能力。染料木黄酮通过改变细胞周期、凋亡以及抗肿瘤活性能治疗许多肿瘤。GSK-3针对的靶点有胱冬肽酶(caspases)、Bcl-2、MAPK、Wnt和Akt。槲皮黄酮被报道具有抑制EMT以及肿瘤迁移和干细胞特性的能力。此外,槲皮黄酮通过抑制CD44⁺/CD133⁺前列腺癌细胞自我更新的能力,从而减少癌细胞增殖。

天然药物通常有多个靶点,利弊共存。大多数天然药物由于缺少全面的研究,成为其广泛应用的最大障碍。此外,肿瘤细胞本身的异质性以及所处的微环境直接决定治疗的效果。合成药物的应用必须考虑到肿瘤疾病本身的可塑性。

4 总结

本文主要论述了肿瘤转移和耐药性与EMT的关系(图2)。尽管EMT在肿瘤转移中的作用还不很清楚,但其促进肿瘤细胞产生放化疗耐药性的作用已被证实。肿瘤细胞经历EMT后获得肿瘤干细胞特性,可能是肿瘤细胞表现出异质性和耐药性的原因。因此,深入研究EMT将有助于更好地防治肿瘤。

参考文献 (References)

1 Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of

changing cell state in development and disease. *J Clin Invest* 2009; 119(6): 1438-49.

2 Burgoyne RD, Morgan A. Secretory granule exocytosis. *Physiol Rev* 2003; 83(2): 581-632.

3 Antsiferova M, Werner S. The bright and the dark sides of actinin in wound healing and cancer. *J Cell Sci* 2012; 125(17): 3929-37.

4 Li M, Luan F, Zhao Y, Hao H, Zhou Y, Han W, Fu X, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition: An emerging target in tissue fibrosis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2016; 241(1): 1-13.

5 Deep G, Jain AK, Ramteke A, Ting H, Vijendra KC, Gangar SC, *et al.* SNAIL1 is critical for the aggressiveness of prostate cancer cells with low E-cadherin. *Mol Cancer* 2014; 13: 37.

6 Wang Q, Tan YX, Ren YB, Dong LW, Xie ZF, Tang L, *et al.* Zinc finger protein ZBTB20 expression is increased in hepatocellular carcinoma and associated with poor prognosis. *BMC Cancer* 2011; 11: 271.

7 Uchikado Y, Okumura H, Ishigami S, Setoyama T, Matsumoto M, Owaki T, *et al.* Increased Slug and decreased E-cadherin expression is related to poor prognosis in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2011; 14(1): 41-9.

8 Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(3): 178-96.

9 Bolós V, Peinado H, Pérez-Moreno MA, Fraga MF, Esteller M, Cano A. The transcription factor Slug represses E-cadherin expression and induces epithelial to mesenchymal transitions: A comparison with Snail and E47 repressors. *J Cell Sci* 2003; 116(Pt 3): 499-511.

10 Villarejo A, Cortés-Cabrera A, Molina-Ortiz P, Portillo F, Cano A. Differential role of Snail1 and Snail2 zinc fingers in E-cadherin repression and epithelial to mesenchymal transition. *J Biol Chem* 2014; 289(2): 930-41.

11 Yang MH, Wu MZ, Chiou SH, Chen PM, Chang SY, Liu CJ, *et al.* Direct regulation of TWIST1 by HIF-1 α promotes metastasis. *Nat Cell Biol* 2008; 10(3): 295-305.

12 Zheng X, Carstens JL, Kim J, Scheible M, Kaye J, Sugimoto H, *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer. *Nature* 2015; 527(7579): 525-30.

- 13 Chaw SY, Majeed AA, Dalley AJ, Chan A, Stein S, Farah CS. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) biomarkers—E-cadherin, beta-catenin, APC and vimentin—in oral squamous cell carcinogenesis and transformation. *Oral Oncol* 2012; 48(10): 997-1006.
- 14 Heerboth S, Housman G, Leary M, Longacre M, Byler S, Lapinska K, *et al.* EMT and tumor metastasis. *Clin Transl Med* 2015; 4(1): doi: 10.1186/s40169-015-0048-3.
- 15 Nieto MA. Epithelial plasticity: A common theme in embryonic and cancer cells. *Science* 2013; 342(6159): 1234850.
- 16 Imamura T, Hikita A, Inoue Y. The roles of TGF- β signaling in carcinogenesis and breast cancer metastasis. *Breast Cancer* 2012; 19(2): 118-24.
- 17 Fife CM, Mccarroll JA, Kavallaris M. Movers and shakers: Cell cytoskeleton in cancer metastasis. *Br J Pharmacol* 2014; 171(24): 5507-23.
- 18 Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2009, 28(1/2): 15-33.
- 19 Fischer KR, Durrans A, Lee S, Sheng J, Li F, Wong ST, *et al.* Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature* 2015; 527(7579): 472-6.
- 20 Gao D, Joshi N, Choi H, Ryu S, Hahn M, Catena R, *et al.* Myeloid progenitor cells in the premetastatic lung promote metastases by inducing mesenchymal to epithelial transition. *Cancer Res* 2012; 72(6): 1384-94.
- 21 Cheung KJ, Padmanaban V, Silvestri V, Schipper K, Cohen JD, Fairchild AN, *et al.* Polyclonal breast cancer metastases arise from collective dissemination of keratin 14-expressing tumor cell clusters. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113(7): E854-63.
- 22 Friedl P, Locker J, Sahai E, Segall JE. Classifying collective cancer cell invasion. *Nat Cell Biol* 2012; 14(8): 777-83.
- 23 Smith B, Bhowmick N. Role of EMT in metastasis and therapy resistance. *J Clin Med* 2016; 5(2): 17.
- 24 Orian-Rousseau V. CD44 acts as a signaling platform controlling tumor progression and metastasis. *Front Immunol* 2015; 6: 154.
- 25 Taichman RS, Cooper C, Keller ET, Pienta KJ, Taichman NS, McCauley LK. Use of the stromal cell-derived factor-1/CXCR4 pathway in prostate cancer metastasis to bone1. *Cancer Res* 2002; 62(6): 1832-7.
- 26 Morrissey C, Vessella RL. The role of tumor microenvironment in prostate cancer bone metastasis. *J Cell Biochem* 2007; 101(4): 873-86.
- 27 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139(5): 871-90.
- 28 Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, *et al.* The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133(4): 704-15.
- 29 Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: An emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene* 2010; 29(34): 4741-51.
- 30 Mckeithen D, Graham T, Chung LW, Otero-Marah V. Snail transcription factor regulates neuroendocrine differentiation in LNCaP prostate cancer cells. *Prostate* 2010; 70(9): 982-92.
- 31 Vesuna F, Lisok A, Kimble B, Domek J, Kato Y, van der Groep P, *et al.* Twist contributes to hormone resistance in breast cancer by downregulating estrogen receptor- α . *Oncogene* 2012; 31(27): 3223-34.
- 32 Baritaki S, Yeung K, Palladino M, Berenson J, Bonavida B. Pivotal roles of Snail inhibition and RKIP induction by the proteasome inhibitor NPI-0052 in tumor cell chemoimmunosenitization. *Cancer Res* 2009; 69(21): 8376-85.
- 33 Rinehart J, Adjei AA, Lorusso PM, Waterhouse D, Hecht JR, Natale RB. Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, CI-1040, in patients with advanced non-small-cell lung, breast, colon, and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(22): 4456-62.