# مفهوم گذر از حالت اپی تلیالی به حالت مزانشیمی در روند سرطان: مقاله مروری

دکتر محمدرضا نوری دلویی [۱] طیب بهرامی [۲] دکتر مینا تبریزی [۳]

[۱] استاد گروه ژنتیک پزشکی، [۲] دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، [۳] استادیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

مجله پزشکی هرمزگان سال هجدهم شماره دوم خرداد و تیر ۹۳ صفحات ۱۹۴-۱۸۳

## چکیده

از آن جا که بسیاری از مرگ و میرهای مبتلایان به سرطان ناشی از متاستاز است، مطالعه در مورد فرآیندهای درگیر در متاستاز از جمله گذر از حالت اپی‌تلیالی به حالت مزانشیمی Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) بسیار مهم و حیاتی است، تا امروز مطالعات گسترده‌ای در رابطه با فرآیند EMT و ارتباط آن با سرطان انجام گرفته است و نتایج نشان داده است که EMT در شروع متاستاز، تهاجم و عود سرطان نقش دارد. همچنین می‌تواند به مقاومت دارویی منجر شود. در این فرآیند که به صورت طبیعی هنگام اندام‌زایی در تکوین جنین و ترمیم زخم رخ می‌دهد، فنوتیپ سلولی دستخوش تغییرات گسترده از جمله افزایش توان مهاجرت و تهاجمی شدن می‌شود و سلول اپی‌تلیالی درگیر، حالت مزانشیمی شبه فیبروبلاستی پیدا می‌کند. سلول‌های مزانشیمی از نظر نیم‌رخ بیان ژنی و فنوتیپی با سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) ویژگی‌های مشترکی دارند. این احتمال ارتباط بین فرآیند EMT با سرطان را تقویت کرده است. CSCs سلول‌های توموری هستند که توانایی خود نوزایی و تومورزایی از طریق تمایز را دارند. این فرآیند از طریق القاء CSCs به شروع متاستاز منجر می‌شود. در این مقاله مروری، دانش جاری پیرامون تأثیر EMT در پیشرفت سرطان مانند نحوه شکل‌گیری CSCs، عامل‌های تنظیمی در آن و همچنین مهار EMT و درمان سرطان مورد بررسی و بحث قرار گرفته است.

***کلیدواژه‌ها:*** *گذر از حالت اپی‌تلیالی به حالت مزانشیمی (EMT) – سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) – متاستاز*

نویسنده مسئول:
دکتر محمدرضا نوری دلویی
گروه ژنتیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
تهران – ایران
تلفن: ۸۸۹۵۳۰۰۵ ۲۱ ۹۸+
پست الکترونیکی:
nooridaloii@sina.tums.ac.ir

دریافت مقاله: ۹۲/۱۱/۶ اصلاح نهایی: ۹۳/۱/۲۰ پذیرش مقاله: ۹۳/۱/۲۸

**مقدمه:**

فرآیند تقسیم سلولی به عنوان راهکاری جهت افزایش تعداد سلول‌ها و اندازه‌ی بافت در حدود ۱۵۰ سال پیش آشکار شد و مشخص شد که همه سلول‌های بدن از یک سلول یعنی تخمک لقاح یافته، منشاء می‌گیرند. یافته‌های بعدی نشان داد که سلول‌ها می‌توانند در هنگام تکوین حالت‌های فنوتیپی متنوعی در خلال تمایز به دست آورند. سلول‌های مزانشیمی و سلول‌های اپی‌تلیالی دو نوع اصلی از سلول در مهره داران هستند، که تفاوت این دو از لحاظ شکل‌شناسی و سازمان سلولی در اواخر صدهی ۱۹ مشخص شد. سلول‌های اپی‌تلیالی معمولاً به وسیله اتصالات بین سلولی و قطبیت سلولی مشخص شناسایی می‌شوند. اما سلول‌های مزانشیمی اتصالات بین سلولی ندارند یا در صورت وجود بسیار ضعیف می‌باشد و محتوای ساختار اسکلت سلولی با ویمنتین (Vimentin)، یک فیلامنت حد واسط، می‌باشد و زمانی که در مرحله استراحت هستند، تفاوت چندانی در سطح پایه و جانبی خود ندارند (۳-۱). .مطالعات تکمیلی نشان داده است که این دو نوع سلول می‌توانند به هم تبدیل شوند و همچنین می‌توانند درجاتی از انعطاف‌پذیری را در شرایط In vitro و In vivo نشان دهند. این پدیده، گذر از حالت اپی‌تلیالی به حالت مزانشیمی (Epithelial to Mesenchymal Transition = EMT) یا برعکس گذر از حالت مزانشیمی به حالت اپی‌تلیالی (Mesenchymal to Epithelial Transition = MET) نام دارد (٤). شناخت اولیه پدیده‌های EMT و MET به اوایل سال ۱۹۰۸ بر می‌گردد که در کتاب جنین شناسی Lilile تحت عنوان تکوین جوجه منتشر شد (۳،٥،٦). اگرچه توصیف دقیق‌تر این پدیده در سال ۱۹۸۲ توسط Green burg و Hay ارائه شد (۷). در سال ۱۹۹۰ نیز EMT به عنوان



Archive of SID
www.SID.ir

یک ساز و کار مهم در پیشرفت بدخیمی، متاستاز و سرطان تشخیص داده شد (۸).

متاستاز یک رخداد زیستی پویا، چندگانه و پیچیده است که موفقیت در این فرآیند مستلزم آن است که سلول‌های سرطانی توانایی جدا شدن از سلول‌های مجاور را داشته باشند، به نحوی که ماتریکس برون سلولی (ExtracellularMatrix = ECM) و غشای پایه را هدف قرار بدهند و وارد جریان خون شده؛ ورود به لومن رگ‌های خونی (Intravasation)، از سیستم ایمنی بدن فرار کنند و سرانجام به بافت‌های دورتر وارد شده؛ خروج از خون به بافت‌های مزانشیمی هد (Extravasation) و در آن جا تکثیر یابند و به تشکیل تومور ثانویه در آن محل منجر گردند. در واقع، این فرآیند مسئول گسترش میزان شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان می‌باشد و تا به امروز پژوهش‌های وسیعی در زمینه آسیب شناسی و درمان متاستاز به ویژه از جنبه سازوکارهای مولکولی انجام گرفته است. یکی از مراحل حیاتی در آبشار متاستاز، فرآیند انتقال از حالت اپی‌تلیالی به حالت مزانشیمی یا همان EMT است (۳،۹). این مرحله شروع متاستاز را نشان می‌دهد که به ویژه در دهه اخیر توجه بسیاری از پژوهشگران در به خود جلب کرده است.

## گذر از حالت اپی‌تلیالی به حالت مزانشیمی (EMT)

EMT یک فرآیند زیستی است که در آن یک سلول اپی‌تلیالی قطبی، که از طریق سطح پایه‌ی خود به غشای پایه متصل است، دستخوش تغییرات بیوشیمیایی قرار می‌گیرد. این تغییرات موجب می‌شود تا سلول اپی‌تلیالی فنوتیپ مزانشیمی شبه فیبروبلاستی پیدا کند. این فنوتیپ شامل افزایش در ظرفیت و توان مهاجرت، تهاجم، مقاومت به آپوپتوز و تغییر در اجزای ECM است (۱۲-۱۰، ٦). تکمیل فرآیند EMT با تجزیه‌ی غشای پایه سلول اپی‌تلیالی و تشکیل سلول مزانشیمی همراه است که این سلول مزانشیمی می‌تواند از لایه اپی‌تلیالی که از آن منشاء گرفته است، مهاجرت کند (۱۳). EMT که در هنگام تکوین جنین انجام می‌گیرد (EMT نوع ۱)، در آن سلول‌های اپی‌تلیالی با تبدیل به سلول مزانشیمی به سایر بافت‌ها مهاجرت می‌کنند و می‌توانند تحت فرآیند معکوس EMT یعنی MET قرار بگیرند و دوباره به سلول اپی‌تلیالی تبدیل شوند و از این طریق به گسترش بافت اکتودرم منجر گردند (۱٤).

EMT نوع ۲، در ترمیم زخم و بازسازی بافت نیز مشارکت دارد (۱۳). مطالعات نشان داده است که تکثیر بیش از حد سلول اپی‌تلیالی و رگ‌زایی، اصلی‌ترین نشانه شروع و رشد اولیه سرطان‌ها است (۱۵). لزوم بدخیم شدن این سرطان‌ها، تجزیه ماتریکس برون سلولی و غشای پایه است. این تغییرات که در EMT نیز رخ می‌دهد، احتمال ارتباط EMT با سرطان‌های اپی‌تلیالی را تقویت کرده است. EMT نوع ۳. EMT به وسیله تغییر در نشانگرهای سلولی مانند کاهش نشانگرهای سلولی اپی‌تلیالی شامل اتصالات ویژه و اجزای اتصالات محکم مانند E–کادهرین (E-Cadherin) و افزایش نشانگرهای مزانشیمی مانند فیبرونکتین (Fibronectin) و پروتئین رشته ای حد واسط ویمنتین قابل شناسایی است (۱٦). این فرآیند، سلول‌های بس توان (Pluripotent) بالقوه و با تمایز ضعیف را به جای فیبروبلاست‌های واقعی تولید می‌کند که این فنوتیپ سلولی یک فنوتیپ قابل متاستاز است (۱۷). در واقع یک فرآیند شبه EMT (همان نوع ۳) در هنگام ظهور متاستاز و پیشرفت سرطان رخ می‌دهد (۱۸). اما به دلیل فقدان شواهد بالینی مستقیم و قطعی درباره EMT، هنوز برخی پژوهشگران معتقد به ارتباط این فرآیند با پیشرفت سرطان نیستند (۱۹).

## سلول‌های بنیادی سرطانی (Cancer Stem Cells; CSCs)

ماهیت ناهمگن تومورها منجر به ارائه این نظریه شد که جمعیت بسیار نادری از سلول‌ها وجود دارند که شبه سلول بنیادی می‌باشند، این سلول‌ها را سلول بنیادی سرطانی (Cancer Stem Cells:CSCs) می‌نامند که اخیراً سلول‌های آغازکننده تومور نیز خوانده شده‌اند (۲۰). این سلول‌ها توانایی خود نوزایی (Selfrenewal) و حفظ ناهمگنی و رشد تومور را دارند و مسئول تومورزایی و متاستاز هستند و در مقاومت سرطان نیز نقش دارند (۲۱،۲۲). CSCs اولین بار در سیستم هماتوپویتیک شناسایی شدند. با این حال، در سال‌های اخیر در تومورهای جامد مانند سرطان پستان، روده و مغز نیز کشف شده‌اند، این سلول‌ها در سرطان‌های متفاوت فنوتیپ CD آنتی‌ژنیک ویژه‌ی خود را دارند و بر اساس همین آنتی‌ژنها


Archive of SID
www.SID.ir

شناسایی می‌شوند. برای نمونه CSCs سرطان پستان فنوتیپ آنتی‌ژنی $CD44^{high}/CD24^{low}$ را نشان می‌دهند (۲۳). تلاش‌های زیادی در جهت شناسایی و جداسازی CSCها از نمونه‌های سرطان‌های انسان و نیز الگوی موشی انجام شده است که خلاصه آن در جدول شماره ۱ ارائه شده است (۲٤).

**جدول شماره ۱- نشانگرهای سطح سلول‌های بنیادی سرطانی در سرطان‌های متفاوت**

| نشانگر سطحی | نوع سرطان |
|---|---|
| $CD^{34+}CD^{38-}$ | لوسمی میلوئید حاد (AML) |
| CD138- | میلومای چندگانه |
| CD44+CD24- | پستان |
| $CD^{133+}$ | مغز |
| $CD^{20+}$ | ملانوما |
| $CD^{44+}a2ß1^{high}CD^{133+}$ | پروستات |
| $CD^{44+}CD^{24+}ESA^{+}$ | پلنکراس |
| CD133+ | کارسینومای هپاتوسلولار |
| $CD^{133+}orESA^{high}CD^{44+}$ | روده |
| $CD^{44+}$ | ناحیه سر و گردن |
| $CD^{133+}$ | ریه |

## منشا CSCs

شایان ذکر است که CSCها نباید با سلول‌های بنیادی معمولی اشتباه گرفته شود. سلول‌های بنیادی معمولاً با سه ویژگی مشتمل بر عدم تمایز، خودنوزایی و کنترل هموستاتیک (Hemostasis) تعریف می‌شوند (۲۵،۲٦). اما سلول‌های بنیادی سرطانی یک مفهوم عملی است که شامل چند توانی نمی‌شود. بنابراین این سلول‌ها ممکن است قادر به نشان دادن دودمان تکوین سلولی نباشد (۲۷). به استثنای سلول‌های بنیادی سرطانی مغز اکثر شواهد قادر به نشان دادن نشانه‌های مبنی بر دودمان تکوین سلولی در CSCهای شناسایی شده، نبوده‌اند، (۲۸). جهت پرهیز از اشتباه گرفتن این سلول‌ها با سلول‌های بنیادی پیشنهاد شده است که CSCها به عنوان سلول‌های آغازکننده تومور یا سلول‌های شبه بنیادی سرطانی یا سلول‌های آغازکننده سرطان در نظر گرفته شوند (۲۵).

منشاء سلول‌های بنیادی سرطانی تا حد زیادی نامشخص است و به نظر می‌رسد که از سلول‌های بنیادی عادی و یا از سلول‌های اجدادی (Progenitor) پس از کسب جهش‌های چندگانه منشاء گرفته باشند (۲۹). برای نمونه جابه جایی کروموزومی ۹:۲۲ (یا کروموزوم فیلادلفیا)، که به تشکیل انکوپروتئین p21BCR-ABL1 منجر می‌شود، در سلول‌های بنیادی خونی) stem cells Hematopoietic =HSCs) بیماران مبتلا به لوسمی میلوئید مزمن (CML) رخ می‌دهد (۳۰).

افزون بر این، یافته‌های سال ۲۰۰۵ نیز نشان داده است که CSCs می‌تواند از سلول‌های اجدادی متعهد منشاء گیرند که ظرفیت خودنوزایی را به دست می‌آورند. چنین سلول‌هایی معمولاً از HSC مشتق می‌شوند که توانایی خودنوزایی دارند اما خودنوزا نیستند یا خودنوزایی بسیار محدود دارند. این سلول‌های اجدادی، سرانجام به سلول‌های تمایز یافته عملکردی تبدیل می‌شوند. ژن‌های انکوژنی همیوغ (Fusion oncogenes)، مانند ETV6-RUNX1 یا P190BCR-ABL در جمعیت سلول‌های اجدادی B با فنوتیپ $CD^{34+}CD^{38-}CD^{19+}$ در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوبیدی حاد (Acutelymphoblastic leukemia = ALL) شناسایی شدند (۳۱). همچنین در سال ۲۰۰۵ پژوهشگران نشان داده‌اند که مسیرهای علامت‌دهی خودنوزایی می‌تواند سازوکار مهمی در تشکیل CSC باشد، مسیرهای علامت‌دهی مانند Wnt, Sonic Hedge Hog, Notch که در پیشرفت سرطان نیز نقش دارند (۳۲). نشان داده شده است که مهارکننده توموری PTEN ظاهراً تنظیم منفی بر خودنوزایی سلول‌های بنیادی عصبی (NSC) دارد (۳۳). از دیگر تنظیم کننده‌های خودنوزایی می‌توان به Bmi-1، مهارکننده رونویسی (polycomb) اشاره کرد (۳٤). MSC که در EMT از سلول‌های اپی‌تلیال حاصل می‌شوند، از لحاظ فنوتیپی و نیمرخ بیان ژنی بسیار مشابه با سلول‌های بنیادی سرطانی است. این ویژگی این نظریه را که EMT ممکن است در سرطان و متاستاز نقش داشته باشد، تقویت کرده است (۳۵).

## EMT و ارتباط آن با CSCs

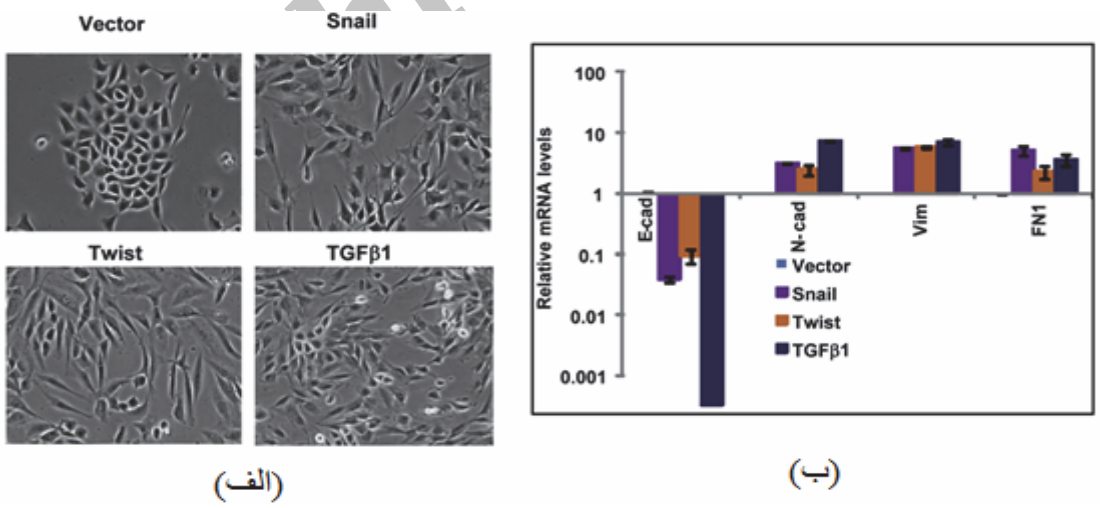
سلول‌های سرطانی متاستازی که متحمل EMT شده‌اند فنوتیپی مشابه با CSC دارند (۳٦). همچنین، CSC ها برنامه‌های علامت‌دهی و ژنتیکی مرتبط با متاستاز و تهاجم سرطان مانند مسیرهای علامت‌دهی Wnt, Notch, Hedgehog را نشان می‌دهند (۳۷).

Archive of SID


www.SID.ir

بیش از یک دهه (سال ۲۰۰۲) است که شواهد تجربی مبنی بر این که EMT سلول‌های بنیادی سرطانی را القا می‌کند، توسط Weinberg و همکاران گزارش شده است. بنابراین سلول‌های اپی‌تلیالی تمایز یافته پستانداران که یا به وسیله تیمار با TGF-β و یا با بیان القای مهارکننده‌های رونویسی E-کادهرین، تحت EMT قرار می‌گیرند میزان سلول‌های $CD44^{high}$ $CD24^{low}$ در آنها افزایش می‌یابد (۳۸). این سلول‌ها همان فنوتیپ مشابه CSC در سرطان پستان را دارند (۳۹). افزون بر این، سلول‌های بنیادی جدا شده از بافت سرطانی یا غیرسرطانی پستان شماری از نشانگرهای EMT را بیان می‌کند (۴۰). به اختصار تأکید می‌گردد که سرطان‌های تهاجمی که سلول‌هایی با عدم تمایز بالا دارند، بیان ژنی مشابه با سلول‌های بنیادی جنینی را نشان می‌دهند (۴۱) و نیز، شواهد فزاینده ارتباط EMT با فنوتیپ شبه CSC را که پیش نیاز متاستاز سلول‌های سرطانی است، تأیید می‌کند (۳۵). این شواهد چنان چه اشاره شد، به صورت تجربی به وسیله Weinberg و همکاران تأیید شده است. این گروه برای تأیید این نظریه، از سلول‌های اپی‌تلیالی غیرمتحرک انسانی (Human Mammary Epithelial Cells =HMLE) استفاده کردند. آنها ژن عامل رونویسی Snail, Slug, Twist ;(EMT-TF) را با استفاده از یک حامل به درون این سلول‌ها تزریق کردند. این سه عامل قادر به تحریک EMT در سلول‌های اپی‌تلیالی هستند (۴۲). چنانچه که انتظار می‌رفت، با بیان این عامل‌ها سلول ظاهر مزانشیمی شبه فیبروبلاستی به دست آورد. در این سلول‌ها، میزان بیان mRNA های مربوط به نشانگرهای اپی‌تلیالی (مانند E-کادهرین) کاهش یافته و میزان بیان mRNA های مربوط به نشانگرهای مزانشیمی (مانند N-کادهرین، ویمنتین و فیبرونکتین) افزایش می‌یابد.

در ادامه، برای اثبات بیشتر با استفاده از آنالیز فلوسیتومتری، سلول‌ها را بر حسب نشانگرهای سطحی $CD^{24}$ و $CD^{44}$ جدا کردند، این نشانگرها هم در CSC های مربوط به سرطان پستان و هم در سلول‌های اپی‌تلیالی معمولی پستان به شکل $CD44^{high}/CD24^{low}$ یافت شدند (۴۳). نتیجه این شد که اکثر سلول‌های شبه مزانشیمی که حاصل فرآیند EMT بودند، الگوی بیانی $CD44^{high}/CD24^{low}$ را - یعنی دقیقاً همان فنوتیپ آنتی‌ژنی که در سلول‌های بنیادی پستانی نئوپلاستیک وجود دارد، به دست آوردند. این تغییرات در سلول‌های که حامل کنترلی را دریافت کرده بودند، مشاهده نشد (شکل ۱) (۳۹).




**شکل ۱- الف) مقایسه فنوتیپ سلولی بین سلولهای که ناقل عامل‌های رونویسی (EMT-TF) در آنها بیان شده است با ناقل کنترلی که فاقد ژن مربوط به عامل‌ها است. ب) مقایسه سطح نسبی mRNA مربوط به نشانگرهای اپی‌تلیالی و مزانشیمی در سلول‌های دارای بیان عامل رونویسی و سلول دارای تنها ناقل کنترلی**


www.SID.ir

**عامل‌های تنظیمی در EMT**

**شبکه‌ها و عامل‌های رونویسی:**

مراحل EMT با یک سری از عامل‌های رونویسی (EMT-TF) انجام می‌شود. این عامل‌ها در پاسخ به علامت‌رسانی‌های خاصی، بیان و به تغییر در رفتار سلولی منجر می‌شود، که در شرایط آزمایشگاهی قابل انجام است (٤٤). سیگنال‌های که به بیان این عامل‌ها منجر می‌شوند، از اجزای ریز محیط تومور مانند سلول‌های ایمنی و التهابی، هیپوکسی، اجزای برون سلولی (ECM) و همچنین عامل‌های محلول می‌باشند. اکثر EMT-TF مشتمل بر موارد زیر، مهارکننده‌های رونویسی هستند:

Twist1, Twist2, Snail, Slug, ZEB1, ZEB2, Goosecoid, Foxc2, YB-1, LBX1, HIF-1α, HIF-2α, KLF8 Sip1, E2A, (پروتئین انگشت روی متصل شونده به E-Box ) )35(E47،Sim2, Six4, Six2, Six1 (٤٥) و اخیراً Sox4 (٤٤). شماری از این عامل‌ها مانند: Snail, Slug, Zeb1, Twist, SIP1, E2A به طور مستقیم واسطه‌های اتصال اپی‌تلیالی را مهار می‌کنند و مهمترین آنها E-کادهرین است که کاهش بیان آن به شکست اتصالات چسبنده منجر می‌شود. نشان داده شده است که Slug و Snail مستقیماً بیان کلاودین‌ها (Claudins) را، که برای بیان اتصالات سلولی لازم است، مهار می‌کنند (٣٥،٤٤،٤٥). مراحل اولیه متاستاز بعد از عملکرد این عامل‌های رونویسی شروع می‌شود (٤٤). در واقع، باور بر این است که میانکنش بین این عامل‌ها و مسیرهای علامت‌دهی مراحل مختلف متاستاز را تنظیم می‌کند (٦،٤٦،٤٧).

**مسیرهای علامت‌دهی**

EMT که به عنوان یک فرآیند چندمرحله‌ای توصیف شده است (٤٨)، با انواعی از مسیرهای علامت‌دهی مانند موارد زیر تنظیم می‌شود: (β Transforming Growth Factor-β (TGF-، Hepatocyte Growth Factor (HGF)، Derived Growth Factor (PDGF)، Epidermal Growth Factor (EGF) و همچنین Src, Ras, integrin, Notc (١٩) Wnt/β-catenin, (متعارف و غیرمتعارف) (٤٨). نتیجه عملکرد هر یک از این رخدادهای علامت‌دهی، افزایش بیان در عامل‌های رونویسی است که به تولید CSC منجر می‌شود (٣٥). فعال سازی این عامل‌های رونویسی به مهار بیان ژن‌های ویژه‌ی اپی‌تلیوم مانند ژن‌های مرتبط با پروتئین‌های سطح سلولی و اسکلت سلولی می‌انجامد. سلول‌های اپی‌تلیالی با بیان سیتوکراتین‌ها و E-کادهرین قابل شناسایی هستند و از بین رفتن این نشانگرها یک نشانه اصلی برای رخداد فرآیند EMT می‌باشد.E-کادهرین و سیتوکراتین در سلول‌های مزانشیمی کاهش پیدا می‌کنند و در عوض بیان نشانگرهای مزانشیمی مانند فیبرونکتین (Fibronectin) و ویمنتین افزایش می‌یابد (٩). در میان این مسیرهای علامت‌دهی، TGF-βبه دلایل متعددی مانند موارد زیر بسیار مورد توجه است (٤٥).

TGF-β یک القا کننده بالقوه و بسیار مهم EMT در پیشرفت سرطان است. این مسیر علامت‌دهی، فرآیند EMT را از طریق مسیرهای وابسته به Smad وغیر وابسته به Smad القا می‌کند. TGF-β به طور مستقیم بیان عامل‌های رونویسی مانند ZEB1/2, Twist, SNAIL1/2 ( تنظیم‌کننده‌های کلیدی EMT) را فعال می‌کند. این القاکننده و نیز لیگاندهای گیرنده تیروزین کیناز(RTK) تغییراتی را در بیان ژنی از طریق شبکه‌های علامت‌دهی پیچیده ایجاد می‌کنند. نتیجه این رخدادهای علامت‌رسانی، افزایش بیان در مهارکننده‌های رونویسی مانند انگشت روی C2H2، پروتئین‌های Snail.Slug.Zeb1/Sip1 و نیز عامل‌های E47.Twist.bHLH است. این پروتئین‌ها به توالی‌های E-box در پروموتر ژن‌های کد کننده E-کادهرین متصل می‌شود و به کمک هیستون داستیلاز (Histone deacetylases=HDAC) و دیگر کمک مهارکننده‌ها (co-repressor) تراکم کروماتین را تسهیل نموده و مهار بیان E-کادهرین را موجب می‌شوند. بیان کاهش یافته E-کادهرین اتصالات چسبنده را از بین می‌برد و همراه با دیگر رخدادهای علامت‌دهی مانند تغییر در عملکرد Rho-GTPase، قطبیت سلول را از بین می‌برند. این تغییرات،با افزایش پایداری و تجمع اجزای β-کاتنین اتصالات چسبنده در سیتوپلاسم همراه می‌باشد. β-کاتنین در همکاری با مسیر علامت‌دهی Wnt یک کمپلکس رونویسی متمرکز در هسته را با TCF/LEF تشکیل می‌دهند که به تغییرات شدید بیان ژنی منجر می‌شود (٤٤).

سیتوکین‌های خانواده TGF-β واسطه‌های تکوین و نمو در جنین و هموستاز بافت در بزرگسالان هستند و یک تنظیم کننده در فرآیندهای EMT پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی محسوب


Archive of SID
www.SID.ir

می‌شوند. گیرنده‌های TGF-β (TGF-βR1,R2) کینازهای دو کاره هستند که هم فعالیت تیروزین کینازی دارند و هم فعالیت ترئونین/سرین کینازی را نشان می‌دهند. پس از بستن کمپلکس هترودیمری گیرنده‌های TGF-βR1,R2، یک آبشار علامت‌رسانی ایجاد می‌شود که با فسفریلاسیون TGF-βR1 به وسیله R2 آغاز می‌شود و موجب اتوفسفریلاسیون سرین TGF-βR1 می‌شود که در طی آن تعدادی از پروتئین‌های ویژه‌ی فسفریلاسیون (به ویژه خانواده عامل‌های رونویسی Smad) فعال می‌گردند. TGF-βR1 موجب فعال شدن Smadهای ۲و۳ می‌شود. Smad ها به یک Co-Smad به نام Smad4 متصل می‌شوند. کمپلکس‌های 2/3Smad همراه با عامل‌های رونویسی فرعی می‌توانند ژن‌های دخیل در تمایز را فعال کنند. Smad ها با پروتئین‌های Zeb(Zeb1,Zeb2/Sip1)، بیان E–کادهرین را هنگام آغاز EMT مهار می‌کنند. سلول‌های سرطانی پس از قرار گرفتن در معرض TGF-β بدون تحمل مرگ سلولی، متاستازی می‌شوند. وقتی که TGF-β، فرآیند EMT را برای به کارگیری واسطه‌های تومور (که در فرآیند ترمیم بافت مورد نیاز است) به جلو می‌برد، مسیرهای علامت‌دهی ضد آپوپتوزی به کار می‌افتد. این مسیرها (به ویژه مسیرهای شایع در سرطان‌های انسانی مانند NF-κβ,PI3K/AKT) بدون رخداد مرگ سلولی به القای متاستاز منجر می‌شوند (۵۱–۴۹).

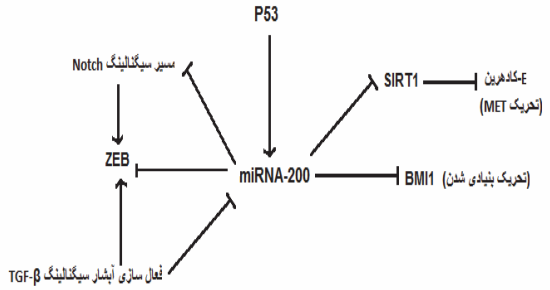
TGF-β ناشی از علامت‌دهی PI3K، می‌تواند به طور بالقوه آپوپتوز را در سلول‌های اپی‌تلیال پستانداران مهار کند. این رخداد به فنوتیپ مزانشیمی قابل متاستاز و جلوگیری از مرگ سلولی ناشی از TGF-β منتهی می‌شود. علامت‌رسانی PI3K از طریق مهار عملکرد کمپلکس سه تایی FoxO/Smad2/3، می‌تواند توقف رشد ناشی از TGF-β را (به ویژه در سلول‌های گلیکوبلاستوما و نوروایی‌تلیال) مهار می‌کند. بنابراین به نظر می‌رسد که PI3K مهارکننده آپوپتوز و توقف چرخه‌ی سلولی ناشی از TGF-β می‌باشد (۲۷). پس از تحریک به وسیله TGF-β، سلول‌های اپی‌تلیالی تغییرات ریخت‌زایی را متحمل می‌شوند که موجب تغییر شکل از حالت مکعبی به حالت شبه فیبروبلاستی می‌شوند (۵۲).

**ریز RNA ها به عنوان عامل‌های تنظیمی جدید**

ریز RNAها (microRNA = miRNA)، یک رده از RNA های غیر کدکننده کوچک و بسیار حفاظت شده هستند که از طریق مهار ترجمه mRNA منجر به کنترل بیان ژنی می‌شوند. تعداد بسیاری زیادی از انکوژنها و ژن بازدارنده‌ی تومور (Tumor Suppressor Gene = TSG) تحت کنترل miRNA شناسایی شده‌اند و بسیاری از مطالعات تغییر بیان این مولکول‌ها را در بافت سرطانی نسبت به بافت سالم و در شکل تهاجمی نسبت به شکل غیرتهاجمی به اثبات رسانده‌اند (۵۷–۵۳، ۲،۳). میزان ژن‌های مربوط به miRNA ها در ژنوم انسان ۲ تا ۵ درصد برآورد شده است و معمولاً در اینترون‌های ژن‌های کدکننده پروتئین به صورت خوشه‌ای قرار دارند. رونوشت‌های اولیه miRNA ها (pri-miRNA) به وسیله RNAPOLII تولید شده و به وسیله ریبونوکلئاز Drosha به صورت ساختارهای حلقوی اولیه ۷۰ نوکلئوتیدی که pre-miRNA نام دارند، پردازش می‌شوند. pre-miRNA به وسیله آنزیم اندونوکلئاز سیتوپلاسمی DiseR تحت پردازش بیشتر قرار می‌گیرند تا به شکل بالغ خود که miRNA های ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتیدی هستند، تبدیل شوند. یکی از رشته‌های miRNAی بالغ به درون کمپلکس خاموش سازی القایی به وسیله RNA(RISC) وارد می‌شود و از طریق توالی نسبتاً مکمل با انتهای غیرترجمه‌ای ۳´ (3´UTR) به mRNA هدف متصل می‌شود، یعنی عملکردی مشابه با RNA های کوتاه مداخله گر برون زایی (Small Interfering RNA = SiRNA) اما با بازدهی کمتر دارد (۲،۵٤،۵۵). بیش از ۱٤۰۰miRNA در انسان شناسایی شده است و اخیراً نشان داده شده است که miRNAها تنظیم کننده‌های قوی و حیاتی EMT هستند (۵۸). این مولکول‌ها به شکل پویا توازن بین EMT و فرآیند معکوس آن یعنی MET را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۵۸). miRNAهای خانواده ۲۰۰ در تنظیم EMT نقش دارند، این خانواده شامل ۵ عضو می‌باشد که به دو دسته 200a/200b/429 و 200c/141 تقسیم می‌شوند (۵۹). miRNA-200c به نحو قابل توجهی فرآیند EMT را از طریق مهار ZEB1/2 ( مهارکننده‌های رونویسی E–کادهرین ) تنظیم می‌کند. مشاهده شده است که افزایش بیان آن در الگوهای موشی به تحریک فنوتیپ اپی‌تلیالی


Archive of SID
www.SID.ir

منجر می‌شود (۹،۶۰). همچنین گزارش‌های متعدد نشان می‌دهد که miRNA-200c در سلول‌های بنیادی معمولی و سرطانی، BMI1 را ( یک پروتئین پلی کامب درگیر در حفظ ویژگی‌های بنیادی بودن است) مهار می‌کند و بسیاری مطالعات دیگر بر نقش miRNA-200c در تنظیم EMT و فنوتیپ بنیادی بودن صحه گذاشته است (۶۱). همچنین، p53 به عنوان یک ژن محوری بازدارنده تومور (TSG)، به مهار EMT منجر می‌شود، سازوکار عملکرد آن از طریق افزایش در بیان ژن‌های مربوط به miRNAهای خانواده ۲۰۰ و ۱۹۲ و در نتیجه مهار بیان ZEB1 و ZEB2 می‌باشد (۲،۳،۶۲). miRNA-200a نیز به مهار SIRT1 (یک انکوژن درگیر در خاموش سازی ژن مهارکننده توموری در سرطان پستان) منجر می‌شود، این مهار از طریق اتصال miRNA به ناحیه مکملی خود در 3´UTR SIRT1 رخ می‌دهد. خود ناحیه پروموتوری miRNA-200a نیز توسط SIRT1 مهار می‌شود. در واقع، چنین به نظر می‌رسد که miRNA-200a و SIRT1 در یک حلقه پس نورد منفی (Negative Feedback) درگیر هستند که به شکل بالقوه نتایج مهاری برای بیان E-کادهرین و فعال سازی EMT دارد (شکل ۲) (۶۳).




**شکل ۲- نحوه عملکرد miRNA در تنظیم EMT**

### مهار EMT و درمان سرطان

مهار EMT یک هدف آرمانی برای درمان سرطان به حساب می‌آید. اگر بتوان به نحوی مناسب این فرآیند را مهار کرد، متاستاز تحت کنترل قرار می‌گیرد. مهار این فرآیند، به طور کلی از طریق مهار پروتئین‌ها و مسیرهای علامت‌دهی میسر است. همچنین، می‌توان مرحله پس از EMT، یعنی تشکیل CSCs، را برای مهار متاستاز هدف قرار داد. اصولاً درمان سرطان با دو شکل از مقاومت دارویی: ۱- مقاومت دارویی de novo یا ذاتی ۲- مقاومت دارویی اکتسابی، همراه است. بیمارانی که از همان ابتدا به درمان مقاومت نشان می‌دهند، دارای مقاومت دارویی از نوع de novo و آنهایی که به درمان پاسخ می‌دهند، اما دچار عود بیماری می‌شوند، دارای مقاومت دارویی از نوع اکتسابی هستند. حالت تمایز یک تومور در مقاومت de novo مؤثر می‌باشد. برای نمونه، بیان افزایش یافته E-کادهرین همراه با حساسیت به مهارکننده‌های آنزیمی است (۶۴). ویمنتین نیز که یک فیلامنت حد واسط محسوب می‌شود و در برخی از سرطان‌های اپی‌تلیالی افزایش بیان پیدا می‌کند. اشاره می‌شود که افزایش بیان این پروتئین همراه با افزایش خاصیت تهاجمی و متاستازی سلول‌های سرطانی است. به عنوان یک هدف برای درمان سرطان در نظر گرفته شده است. Withaferin-A ، که یک ترکیب زیست فعال قابل استخراج از گیاه Withaniasomnifera است، به مکان‌های ویژه‌ای در ویمنتین متصل شده و آن را مهار می‌کند. پژوهش‌ها در سال ۲۰۱۱ نیز نشان داده شده است که آپوپتوز القا شده با این دارو، در سلول‌های دارای بیان ویمنتین نسبت به سلول‌های دیگر یا سلول‌های که ژن ویمنتین در آنها از کار افتاده (knockdown) شده است، محسوس‌تر می‌باشد (۶۵). همچنین گزارش شده است که Silibinin، جزء فعال و اصلی Silymarin جدا شده از گیاه خار شیر (Silybummarianum)، فعالیت ضد سرطانی داشته و می‌تواند تهاجم، تحرک و مهاجرت سلول‌های بنیادی سرطانی در سرطان پروستات را از طریق کاهش بیان ویمنتین و متالوپروتئیناز ۲ مهار کند (۶۶،۶۷).

ریز RNA ها، که امروزه در پژوهش‌های مرتبط با سرطان توجه بسیاری از دانشمندان را به خود جلب کرده است، به عنوان یک عامل درمانی در نظر گرفته می‌شوند. این عامل، از طریق کاهش بیان ژن‌های محرک EMT مانند Slug, Snail, Twist در کاهش تولید CSC ها مؤثر بوده و بنابراین فعالیت بازدارندگی تومور داشته و معمولاً در سرطان بیان آنها کاهش می‌یابد (۶۸). ریز RNA ها بازدارنده‌ی تومور مورد توجه در پژوهش‌های سرطان شامل: Let-7, miR-15, 16, 17-5p, 29, 34, 124a, 127, 143, 145, 181 هستند، این سیاهه البته، با سرعتی چشم‌گیر در حال افزایش است. ریز RNA ها،



Archive of SID
www.SID.ir

همچنین می‌توانند فعالیت انکوژنی داشته باشند و در سرطان‌هایی بیان آنها افزایش یابد (مانند miR-21, 17-92, 155, 221, 222) (۲،۳،۶۹). بیان متفاوت آنها در متاستاز نقش حیاتی سرطان ایفا می‌کند (۷۰). فهم دقیق سازوکار عملکرد این عامل‌ها در اتخاذ روش‌های نوین درمانی بسیار مؤثر و کارگشا است. برای نمونه، در سال ۲۰۱۰ گزارش شده است که تقویت بیان miR-200c در سلول‌های کارسینومای به طور چشم‌گیری به افزایش حساسیت این سلول‌ها به عامل‌های ضد میکروتوبولی منجر می‌شود (۷۱).

## چشم انداز

در دو دهه‌ی اخیر به ویژه چند سال گذشته، مطالعات گسترده و فزاینده نشان داده است که EMT با متاستاز و پیشرفت سرطان مرتبط است. اگرچه مطالعه EMT به دلیل پیچیدگی گسترده‌ی آن دشوار بوده و با چالش‌هایی همراه است، اما دستاوردهای نسبی پژوهش‌ها و سرعت خیره‌کننده‌ی آن، این نوید را می‌دهد که مطالعه جزییات مولکولی این فرآیند هم در جنین و هم در الگوهای موشی سرطانی، از محورهای اصلی پژوهش‌های پیش رو خواهد بود. اکنون می‌توان ژن‌های نامزد را که ممکن است در EMT نقش داشته باشند، با استفاده از بررسی عملکرد آنها در موش‌های دارای نقص ایمنی یا الگوهای موشی ترانس‌ژنیک سرطانی مورد ارزیابی قرار داد. در حال حاضر، یکی از چالش‌های اصلی این است که دقیقاً مشخص نیست عامل‌های رشد یا عامل‌های تجزیه‌کننده و اجزای ECM چگونه با هم در القای EMT همکاری می‌کنند. با فهم دقیق این نحوه همکاری می‌توان امیدوار بود که از EMT پیشگیری کرد و در نتیجه متاستاز را مهار نمود. این مطلب که ماهیت علامت‌دهی ریزمحیطی القا کننده EMT چیست و چگونه تغییرات ویژه سلولی آنها را متمایل می‌کند که به این علامت‌رسانی‌ها پاسخ بدهند؛ و این که ماشین علامت‌دهی موجود در سلول‌های اپی‌تلیالی چگونه مراحل EMT را هماهنگ می‌کنند؛ از جمله پرسش‌هایی هستند که باید پاسخ آنها را در پژوهش‌های آینده سراغ گرفت.

پی‌نوشت: منابع مورد استفاده در این مقاله از موتورهای جستجوگر مقالات علمی به آدرس اینترنتی www.pubmed.com و wwww.googlescholar.com اخذ و ارجاع داده شده است. دسترسی به متن کامل منابع در این پایگاه‌ها امکان‌پذیر می‌باشد.

## منابع References

1. Hogan BL, Kolodziej PA. Organogenesis: Molecular mechanisms of tubulogenesis. *Nat Rev Genet*. 2002;3:513-523.
2. Noori Daloii M. Medical Molecular Genetics in The Third Millennium. Tehran: Samer and Nashre Akhar Press; 2009. [Persian]
3. Noori Daloii M. Emery's Elements of Medical genetics. Tehran: Jame-e-Negar and Salemi Press; 2009.
4. Chai JY, Modak C, Mouazzen W, Narvaez R, Pham J. Epithelial or mesenchymal: where to draw the line? *Biosci Trends*. 2010;4:130-142.
5. Lillie FR. The development of the chick: an introduction to embryology. *J Anat*. 1953;87:217.
6. Noori Daloii MR, Fazilaty H, Tabrizi M. Cancer metastasis, genetic and microenvironmental factors of distant tissue: a review article. *Tehran University Medical Journal*. 2013;70:671-683. [Persian]
7. Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol*. 1982;95:333-339.
8. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest*. 2003;112:1776-1784.



Archive of SID
www.SID.ir

9. Bullock MD, Sayan AE, Packham GK, Mirnezami AH. MicroRNAs: critical regulators of epithelial to mesenchymal (EMT) and mesenchymal to epithelial transition (MET) in cancer progression. *Biol Cell*. 2012;104:3-12.

10. Radisky DC, Kenny PA, Bissell MJ. Fibrosis and cancer: do myofibroblasts come also from epithelial cells via EMT? *J Cell Biochem*. 2007;101:830-839.

11. Noori Daloii M, Yaghubi M. Apoptosis or programmed cell death and its relation to cancer. *Razi Journal*. 1999;11:7-27. [Persian]

12. Noori-Daloii MR, Vand Rajabpour F. Roles of miRNAs in gene expression regulation, apoptosis, diagnosis and treatment of cancer. *Medical Science Journal of Islamic Azad Univesity-Tehran Medical Branch*. 2011;21:151-161.

13. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119:1420-1428.

14. 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.

15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144:646-674.

16. Radisky DC. Epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci*. 2005;118:4325-4326.

17. Savagner P. The epithelial–mesenchymal transition (EMT) phenomenon. *Ann Oncol*. 2010;21:doi:10-1093.

18. Wang Y, Zhou BP. Epithelial-mesenchymal Transition---A Hallmark of Breast Cancer Metastasis. *Cancer Hallm*. 2013;1:38-49.

19. Sipos F, Galamb O. Epithelial-to-mesenchymal and mesenchymal-to-epithelial transitions in the colon. *World J Gastroenterol*. 2012;18:601-618.

20. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001;414:105-111.

21. Guo W, Lasky JL, Wu H. Cancer stem cells. *Pediatr Res*. 2006;59:59-64.

22. Geng SQ, Alexandrou AT, Li JJ. Breast Cancer Stem Cells: Multiple Capacities in Tumor Metastasis. *Cancer Lett*. 2014;doi:10-1016.

23. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature*. 2004;432:396-401.

24. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature Med*. 1997;3:730-737.

25. Zhou J, Zhang Y. Cancer stem cells: Models, mechanisms and implications for improved treatment. *Cell Cycle*. 2008;7:1360-70.

26. Noori-Daloii M, Haji Ebrahimi Z. Stem cells and molecular medicine, importance and perspective. *Teb-o-Tazkie J*. 2005;58:61-74.

27. Hill RP, Perris R. "Destemming" cancer stem cells. *J Nati Cancer Inst*. 2007;99:1435-1440.

28. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res*. 2003;63:5821-5828.

29. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science*. 2004;306:1568-1571.

30. Holyoake T, Jiang X, Eaves C, Eaves A. Isolation of a highly quiescent subpopulation of primitive leukemic cells in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1999;94:2056-2064.

31. Castor A, Nilsson L, Åstrand-Grundström I, Buitenhuis M, Ramirez C, Anderson K, et al. Distinct patterns of hematopoietic stem cell involvement in acute lymphoblastic leukemia. *Nature Med*. 2005;11:630-637.

32. Woodward WA, Chen MS, Behbod F, Rosen JM. On mammary stem cells. *J Cell Sci*. 2005;118:3585-3594.

33. Groszer M, Erickson R, Scripture-Adams DD, Lesche R, Trumpp A, Zack JA, et al. Negative regulation of neural stem/progenitor cell proliferation by the Pten tumor suppressor gene in vivo. *Science*. 2001;294:2186-2189.

Archive of SID



www.SID.ir

34. Park I-k, Qian D, Kiel M, Becker MW, Pihalja M, Weissman IL, et al. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. *Nature*. 2003;423:302-305.

35. Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*. 2010;29:4741-4751.

36. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Nati Acad Sci*. 2003;100:3983-3988.

37. Okita K, Yamanaka S. Intracellular signaling pathways regulating pluripotency of embryonic stem cells. Curr Stem Cell Res Ther. 2006;1:103-111.

38. Thiery JP. Epithelial–mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:442-454.

39. Mani SA, Guo W, Liao M-J, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*. 2008;133:704-715.

40. Santisteban M, Reiman JM, Asiedu MK, Behrens MD, Nassar A, Kalli KR, et al. Immune-induced epithelial to mesenchymal transition in vivo generates breast cancer stem cells. *Cancer Res*. 2009;69:2887-2895.

41. Ben-Porath I, Thomson MW, Carey VJ, Ge R, Bell GW, Regev A, et al. An embryonic stem cell–like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nat Genet*. 2008;40:499-507.

42. Yang J, Mani SA, Weinberg RA. Exploring a new twist on tumor metastasis. *Cancer Res*. 2006;66:4549-4552.

43. Noori-Daloii M, Tabarestani S. Molecular genetics and gene therapy in breast cancer: a review article. *Sabzevar University of Medical Sciences Journal*. 2010;17:74-87. [Persian]

44. Scheel C, Weinberg RA. Cancer stem cells and epithelial–mesenchymal transition: concepts and molecular links. Seminars in cancer biology; 2012.

45. Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010;15:117-134.

46. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Metastasis: dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nature Rev Cancer*. 2002;2:563-572.

47. Guo F PKB, Yang D, Hu L, Shmulevich I, Sood AK, Xue F1, Zhang W. Post-transcriptional regulatory network of epithelial-to-mesenchymal and mesenchymal-to-epithelial transitions. *J Hematol Oncol*. 2014;7:19.

48. Jing Y, Han Z, Zhang S, Liu Y, Wei L. Epithelial-Mesenchymal Transition in tumor microenvironment. *Cell Biosci*. 2011;1:29.

49. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-β family signalling. *Nature*. 2003;425:577-584.

50. Noori-Daloii M, Zekri A. Aura kinase family roles in cancer diagnosis and treatment: a review article. *Islamic Azad University of Medical Sciences Journal*. 2011;21:71-81. [Persian]

51. Moustakas A1 HP. TGFβ and matrix-regulated epithelial to mesenchymal transition. *Biochim Biophys Acta*. 2014; doi:10.1016.

52. Dang H, Ding W, Emerson D, Rountree CB. Snail1 induces epithelial-to-mesenchymal transition and tumor initiating stem cell characteristics. *BMC Cancer*. 2011;11:396.

53. Guttilla IK, Adams BD, White BA. ERα, microRNAs, and the epithelial–mesenchymal transition in breast cancer. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23:73-82.

54. Noori-Daloii MR, Nejatizadeh A. MicroRNA in disease and health: Diagnostic and therapeutic potentials. Gene Therapy Development and Future Perspectives Rijeka, Croatia: InTech. 2011:93-120.

55. Alvandi E, Nori Daloii MR. Micro RNA: Small but full of mystery and use (review article). *Tehran University Medical Journal*. 2006;6:5-18. [Persian]



Archive of SID
www.SID.ir

56. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell*. 2009;139:871-890.

57. Ching-Wen L S-HK, Pan-Chyr Y1. The MiRNAs and Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancers. *Curr Pharm Des*. 2014;. [Epub a head of print].

58. Gibbons DL, Lin W, Creighton CJ, Rizvi ZH, Gregory PA, Goodall GJ, et al. Contextual extracellular cues promote tumor cell EMT and metastasis by regulating miR-200 family expression. Genes & development. 2009;23(18):2140-51.

59. Korpal M, Lee ES, Hu G, Kang Y. 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;283:14910-14914.

60. Julienne L. Carstens SL, Raghu Kalluri. Microenvironment-dependent cues trigger miRNA-regulated feedback loop to facilitate the EMT/MET switch. *J Clin Invest*. 2014;124:1458-1460.

61. Chang C-J, Chao C-H, Xia W, Yang J-Y, Xiong Y, Li C-W, et al. P53 regulates epithelial-mesenchymal transition and stem cell properties through modulating miRNAs. *Nature Cell Biol*. 2011;13:317-323.

62. Kim T, Veronese A, Pichiorri F, Lee TJ, Jeon Y-J, Volinia S, et al. P53 regulates epithelial–mesenchymal transition through microRNAs targeting ZEB1 and ZEB2. *J Exp Med*. 2011;208:875-883.

63. Eades G, Yao Y, Yang M, Zhang Y, Chumsri S, Zhou Q. miR-200a regulates SIRT1 expression and epithelial to mesenchymal transition (EMT)-like transformation in mammary epithelial cells. *J Biol Chem*. 2011;286. doi:10.1074.

64. Bhangu A, Wood G, Mirnezami A, Darzi A, Tekkis P, Goldin R. Epithelial mesenchymal transition in colorectal cancer: Seminal role in promoting disease progression and resistance to neoadjuvant therapy. *Surg Oncol*. 2012;21:316-323.

65. Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68:3033-3046.

66. Zi X, Agarwal R. Silibinin decreases prostate-specific antigen with cell growth inhibition via G1 arrest, leading to differentiation of prostate carcinoma cells: implications for prostate cancer intervention. *Proc Nati Acad Sci*. 1999;96:7490-7495.

67. Singh RP, Agarwal R. Prostate cancer prevention by silibinin. *Curr Cancer Drug Target*. 2004;4:1-11.

68. Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Kong D, Ali S. Implication of microRNAs in drug resistance for designing novel cancer therapy. *Drug Resis Updat*. 2010;13:57-66.

69. Wang Z, Li Y, Ahmad A, Azmi AS, Kong D, Banerjee S, et al. Targeting miRNAs involved in cancer stem cell and EMT regulation: An emerging concept in overcoming drug resistance. *Drug Resist Updat*. 2010;13:109-118.

70. Bao B, Azmi AS, Ali S, Ahmad A, Li Y, Banerjee S, et al. The biological kinship of hypoxia with CSC and EMT and their relationship with deregulated expression of miRNAs and tumor aggressiveness. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826:272-296.

71. Wright JA, Richer JK, Goodall GJ. microRNAs and EMT in mammary cells and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010;15:213-223.

Archive of SID



www.SID.ir

# Epithelial to mesenchymal transition concept in Cancer: Review article

M. Noori Daloii, PhD [1] T. Bahrami, MSc Student [2] M. Tabrizi, PhD [3]

Professor Department of Medical Genetics [1] , MSc Student of Medical Genetics [2] , Assistant Professor Department of Medical Genetics [3] , Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

(Received 26 Jan, 2014 Accepted 17 Apr, 2014)

## ABSTRACT

Owing to this fact that most of the mortalities in cancers are as a result of metastasis, study on the involved pathways in metastasis including Epithelial to mesenchymal transition (EMT) would be so critical and important. Up to date, several extensive studies have been carried out to determine the correlation between EMT and cancer and their results have shown that the EMT plays pivotal role in initiation of metastasis, invasion and recurrence of cancer besides drug resistance. In this pathway which is occurred naturally during fetal development and wound healing, cellular phenotype undergone various changes as well as increased in capability of migration and invasion and the involved epithelial cells transform to semi-fibroblast mesenchymal cells. There are some reports that have shown that mesenchymal cells share the same gene expression and phenotype profile with cancer stem cells (CSCs). This probability has enhanced the correlation between cancer and EMT. CSCs are tumor cells that have the ability to self renew and tumorgenesis through differentiation. It was demonstrated that this pathway has led to metastasis through CSCs induction. In this review article, it was attempted to discuss about the current knowledge about the effect of EMT on cancer development such as formation of CSCs, its regulatory factors and also EMT inhibition and cancer treatment.

*Correspondence:*
*M. Noori Daloii, PhD.*
*Department of Genetics, Tehran University of Medical Sciences.*
*Tehran, Iran*
*Tel:+98 21 88953005*
*Email:*
*nooridaloii@sina.tums.ac.ir*

**Key words:** Epithelil _ Mesenchymal Transition (EMT) - Cancer Stem Cells (CSCs) - Metastasis

Archive of SID



www.SID.ir