

上皮剪接调节蛋白与肿瘤细胞上皮-间质转化

李 竹 陈志鸿

摘 要 上皮-间质转化(EMT)是具有极性的上皮细胞向间质细胞转化的过程,在机体正常发育和肿瘤细胞的侵袭及转移过程中具有重要作用。近年来,大量的实验数据表明上皮剪接调节蛋白(epithelial splicing regulatory proteins, ESRPs)具有抑制肿瘤 EMT 的作用,是肿瘤恶性转化的一种负向调控因子,受 TGF- β -Smad 信号通路的调节。ESRPs 通过选择性剪接作用在转录后水平直接或者间接地调控 FGFR2、Rac1b、E-钙黏蛋白及 ZEBs 等 EMT 相关因子的表达,抑制上皮细胞向间质细胞转换。本文综述了 ESRPs 的分子结构特征及其抑制肿瘤细胞 EMT 机制的研究进展,并对其在临床上作为恶性肿瘤诊断标志物的可能性进行了讨论。

关键词 上皮间质转化 上皮剪接调节蛋白 选择性剪接 恶性肿瘤

中图分类号 R3;R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.006

上皮剪接调控蛋白(epithelial splicing regulatory proteins, ESRPs)是近年来发现的一种上皮细胞特异性剪接因子,主要通过选择性剪接在转录后水平调节与维持细胞间黏附、肌动蛋白细胞骨架、细胞极性及细胞迁移相关基因的表达,在机体生长发育和疾病的发生过程中扮演着重要角色。研究表明,ESRPs 与其他调节上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的多种因子相互关联,形成复杂的调控网络调节 EMT 过程。本文主要介绍 ESRPs 的分子结构特征及其抑制肿瘤 EMT 的分子机制,同时对 ESRPs 在临床上作为恶性肿瘤诊断标记的可能性进行了讨论。

一、EMT 的概念

EMT 是指具有极性的上皮细胞向间充质细胞表型的转变并获得迁移的能力,是胚胎早期发育和器官生成过程中的一个极其重要的基本过程^[1]。在发生 EMT 时,细胞的形态、分子特征及功能将发生一系列的改变。形态方面:细胞骨架重组,由多边形变为梭形的纤维细胞样形态;分子特征方面:E-钙黏蛋白(E-cadherin)、细胞角蛋白(cytokeratin)等上皮标志物表达和功能缺失,同时 N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(vimentin)等间质细胞标志物过量表达;功能方面:上皮细胞失去细胞极性、丢失细胞间紧

密连接和黏附连接,获得了浸润性和游走迁移能力,与相邻的细胞分离,迁移到邻近的组织,最终使发生 EMT 的上皮细胞变成了具有间质细胞功能和特性的细胞。EMT 不仅存在于多细胞生物胚胎发育过程中,同时还和多种慢性病,如肾纤维化的发生、肿瘤侵袭及转移有着密切的联系^[2]。

二、ESRPs 的分子结构特征

2009 年,Warzecha 等利用高通量 cDNA 表达谱芯片技术,在人胚肾细胞 293T 中筛选到一种能够调控成纤维细胞生长因子受体 2(fibroblast growth factor receptor 2, FGFR2)前体 mRNA(pre-mRNA)选择性剪接的蛋白,命名为上皮细胞剪接调节蛋白(epithelial splicing regulatory proteins, ESRPs)。该蛋白可与 FGFR2 的 ISE/ISS-3 序列(一种富含 GU 序列的顺式作用元件)特异性结合调控其选择性剪接^[3]。

研究发现,ESRPs 为一种含有 RNA 结合结构域(RNA binding domain, RBD; 又称 RNA 识别基序 RNA recognition motif, RRM)的 RNA 结合蛋白。该家族包括 ESRP1 和 ESRP2 两个成员,是一类在结构上具有高度保守性的蛋白质,与核内不均一性核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoproteins, hnRNPs)结构相类似^[4]。生物信息学分析显示,ESRP1 也被称为 RNA 结合基序蛋白 35A(RNA binding motif protein 35A, RBM 35A),定位于人类 8 号染色体 8q22.1, cDNA 长 2046bp, 编码产物 681 个氨基酸残基,分子质量为 76kDa。ESRP2 也被称为 RNA 结合基序蛋白 35B(RNA binding motif protein 35B, RBM 35B),定位于人类 16 号染色体 16q22.1, cDNA 长

基金项目:黑龙江省高校科技创新团队建设计划项目(2013TD009);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12531729)

作者单位:157011 牡丹江医学院基础医学院

通讯作者:陈志鸿,副教授,硕士生导师,电子信箱:chenzh808@126.com

2154bp,编码产物 717 个氨基酸残基,分子质量为 78kDa。ESRP1 和 ESRP2 结构相似,都是由 3 个连续的 RRM 结构域(RRM1、RRM2 和 RRM3,各 RRM 之间由一条 linker 相互连接)和两侧的附属结构域串联而成。ESRP 家族成员的 RRM 结构域具有高度同源性,但其两侧的附属结构域则各不相同。序列对比结果显示,在人的两种基因的编码序列中,N 末端和 C 末端结构域相似性分别为 44% 和 54%;RRM1、RRM2 和 RRM3 相似性分别为 88%、74% 和 80%。结合已报道的文献,RRM 类蛋白的附属结构域可调节其与 RNA 的结合,暗示这些结构域对于 ESRPs 与 RNA 分子结合至关重要^[5]。

另外,有研究表明白蛋白质的磷酸化修饰对剪接因子的活性具有调节作用。SRPK 家族成员可通过磷酸化 SR 蛋白,调控剪接复合体的组装进而影响 SR 蛋白对 pre-mRNA 剪接位点的识别和调节 SR 蛋白在细胞内的定位^[6]。通过对磷酸化位点预测,发现 ESRPs 蛋白 N 端及 C 端具有多个丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸磷酸化位点。例如,ESRP1 的 S543、S576、T568、Y573,ESRP2 的 S83、T182、T179、Y547、T555、S573、T716 等。这些位点的磷酸化可能参与了 ESRPs 在细胞内的定位及影响对其靶基因的选择性剪接。

三、ESRPs 抑制 EMT 的发生

EMT 从器官形成、胚层分化、神经系统分化等方面调节着哺乳动物的胚胎发育,它决定着胚胎发育成功和完全与否,在胚胎早期发育过程中扮演重要角色^[7]。近年来的研究发现 EMT 与肿瘤侵袭转移密切相关,在肿瘤的原位浸润和远处转移过程中发挥了重要作用^[2]。已有多项研究结果表明 ESRPs 具有抑制 EMT 的作用。Revil 等^[8]在研究鼠胚胎发育过程中发现,ESRP1 高表达于胚胎发育早期阶段的前体上皮细胞中,而这些细胞发生 EMT 后其表达迅速下调,暗示 ESRP1 可能通过抑制 EMT 参与早期的胚胎发育过程。除早期胚胎发育外,这种抑制作用也可表现在成体组织的上皮细胞中。实验发现,在上皮细胞下调 ESRPs 表达后可以诱导出 EMT 的大部分特性。例如,在正常乳腺上皮细胞系 HMECs 敲除 ESRPs 能上调波形蛋白、N-钙黏蛋白等间质细胞标志分子表达、下调上皮细胞标志分子 E-钙黏蛋白等表达,细胞由鹅卵石形态转化为梭形等不规则形态^[9]。在头颈部鳞状细胞癌系 SAS 和 HSC4,敲除 ESRPs 后细胞出现丝状伪足,且细胞运动能力明显增强,并伴随系列 EMT 相关标志分子表达的变化^[10]。反之,若过表

达 ESRP 细胞则由纺锤形变成铺路石状,E-钙黏蛋白表达上调^[11]。另外,TGF- β 为公认的 EMT 诱导剂,可诱导乳腺上皮细胞系 NmuMGs 发生 EMT,当在细胞过表达 ESRPs 后可以抑制其诱导的 EMT 发生^[12]。这些研究表明,在 EMT 过程中 ESRPs 是作为一种负向调控因子在发挥作用。

需要说明的是,对于 EMT 的抑制能力,ESRP1 与 ESRP2 的表现并不相同。研究发现,在乳腺上皮细胞系 HMEC 只敲除 ESRP2 时,与 EMT 发生相关的标志分子及细胞的形态学变化较小,但敲除 ESRP1 则发生明显的改变,暗示在 EMT 过程中 ESRP1 可能是作为一种比 ESRP2 更为有力的选择性剪接因子在发挥作用^[9]。

四、ESRPs 抑制肿瘤 EMT 的分子机制

1. ESRPs 调节 EMT 相关靶基因的表达:可变剪接(alternative splicing, AS)是基因表达调控的一种重要机制,它可使有限的基因编码出远远超过自身数量的蛋白质,从而参与复杂的生命现象。大量研究表明选择性剪接与 EMT 发生关系密切,ESRP 家族作为上皮细胞特异性剪接因子参与了多个 EMT 相关靶基因表达的调节^[13]。(1)成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptors, FGFRs):FGFR 家族属于一类新的受体激酶家族,FGFR 通过选择性剪接和翻译后修饰可产生大量的异构体^[14]。这些异构体的表达具有一定的组织特异性,例如含有 IIIb 外显子的异构体主要在上皮细胞表达,而包含 IIIc 外显子的异构体则主要在间质细胞表达,两种异构体分别为上皮细胞与间质细胞的分子标志物,IIIb 异构体转化为 IIIc 可以导致肿瘤 EMT 的发生^[15]。研究表明,ESRPs 是两种异构体分子转换的开关分子,可通过选择性剪接作用促进 IIIc 异构体向 IIIb 转化,抑制 EMT 进程。其主要作用机制是,ESRPs 结合到位于 FGFRs 外显子 IIIb 和 IIIc 之间的富含 UGG 或 GGU 序列,剪接上游的外显子 IIIb,并保留下游的外显子 IIIc,从而产生 FGFR-IIIb 异构体,抑制 EMT 相关表型转换。此外,ESRPs 也可以结合到类似 UGG 或 GGU 重复序列,如 UGGUG、GGUGG 和 GUGGU 进而促进外显子跳跃式剪接^[16]。(2) Ras 相关 C3 肉毒素底物 1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1):Rac1 是小 G 蛋白 Rho 家族 Rac 亚家族主要成员之一,可调节肌动蛋白细胞骨架重组,导致细胞板状伪足形成和膜褶皱样运动,促进细胞运动与迁移,诱导细胞发生 EMT^[17,18]。Rac1b 是 Rac1 选择性剪接异

构体,它能够通过诱导 EMT 促进肿瘤细胞恶性转化,外显子 3b(编码 19 个氨基酸的结构域)为其发挥作用的重要功能区域,是一个非常有潜力的抗癌药物作用靶点^[19]。研究发现,癌性剪接因子 SRSF1(也称作 ASF/SF2,SR 蛋白家族成员)和 ESRP1 可通选择性剪接参与 Rac1b 表达的调节,SRSF1 上调 Rac1b 表达,促进 EMT 发生^[20];相反,ESRP1 下调 Rac1b 的表达,抑制 EMT 发生^[10,16]。并且一些研究还注意到,RSF1 在正常上皮细胞表达水平较低,但在肺部癌变时显著升高;而 ESRP1 则在正常上皮细胞的表达量较高,但是在肺部癌变时较低^[21]。通过以上发现,推测 ESRP1 与 SRSF1 可能在竞争性调节 Rac1b 表达,二者调节能力的差异在一定程度上决定着肿瘤细胞 EMT 的进程。需要指出的是,对于 Rac1b 的这种抑制作用,ESRP 家族另一成员 ESRP2 的表现并不明显,敲除 ESRP2 后并未引起 Rac1b 表达发生明显的改变,暗示二者的作用机制不同^[10]。这种对于 Rac1b 调节能力的差异,可能是二者在 EMT 过程中不同表现的重要因素之一。(3) CD44:CD44 分子是一种与肿瘤转移密切相关的黏附分子,CD44 基因中至少有 10 个变异型外显子,依次编码为 V1~10。一般将不含 V 编码序列的 CD44 称为标准 CD44(standard isoform, CD44S),而将含有不同 V 编码序列的 CD44 称为 CD44 剪接变异体(splieing variant, CD44V)。研究表明,两种 CD44 分子异构体类型的转换与 EMT 的发生密切相关,ESRP 家族是两种异构体类型转换的关键调节子,它促进 CD44S 向 CD44V 转换^[3,10]。有实验证实,TGF- β 刺激人乳腺上皮细胞 MCF10A 可诱导其发生 EMT,处理 20 天后的 MCF10A 间质细胞的标志分子 N-钙黏蛋白增加高达近 4 倍,而上皮细胞的标志分子 E-钙黏蛋白则几乎检测不到。伴随 EMT 的发生,ESRPs 表达下调,CD44S 表达增加;且若过表达 CD44S,可增强 TGF- β 诱导的 EMT 发生。在人正常前列腺上皮细胞 PNT2,敲除 ESRPs 后,CD44V8-10 异构体表达降低,CD44S 表达增加^[22]。此外,在头颈部鳞状细胞癌系(如 SAS、HSC4),敲除 ESRPs 后,CD44V2~10、CD44V6~10、CD44V8~10 等异构体表达降低,CD44S 表达增加^[10]。从这些研究结果来看,ESRPs 似乎可以通过促进 CD44S 向 CD44V 转换抑制肿瘤细胞 EMT 的发生。但是,CD44 分子的功能是及其复杂的,在不同组织类型的恶性肿瘤中,高表达的或者恶性肿瘤特异的 CD44 的类型并不相同。例如,在有些恶性肿瘤中,

CD44V 的表达不是下降而是上调,ESRPs 在这些肿瘤中的确切作用有待进一步研究加以证实^[23]。(4) microRNA: microRNA(miRNA)是一类 18~24 核苷酸的非编码 RNA 序列,具有转录后调控基因表达的功能。miRNA 通过与目标 mRNA 的 3'-UTR 特异结合,抑制它们的翻译,同时加快它们的降解。有实验证据显示,在多种细胞进行 EMT 的过程中,都发现有 miR-200 家族成员 miRNA 的特异性下调,并且过表达 miR-200 家族的 miRNA 足以抑制这些细胞的 EMT,表明它们很可能与 EMT 发生相关。进一步研究发现,这种抑制作用是通过其调节一些转录因子(例如,ZEB 家族等)的表达来调控 EMT 的。Wu 等^[23]报道了 SRSF1 在 miRNA 加工过程中具有重要作用,提示选择性剪接因子可能以通过调节 miRNA 选择性剪接进而间接调控与 EMT 相关的转录因子的方式来参与 EMT 过程。Ishii 等^[10]的研究显示,与 ESRP1 通过调节 Rac1b 选择性剪接参与 EMT 过程不同,ESRP2 主要是通过下调 ZEB2 表达来抑制肿瘤细胞发生 EMT,他们认为这种抑制作用可能是通过调控 miRNA 来实现的。事实上,在 EMT 过程中,ESRPs 和 miRNA 很可能形成了一种负反馈调节环路,即 ESRP1 通过选择性剪接调节 miRNA 表达;反之,miRNA 通过调节转录因子 ZEBs 调控 ESRPs 表达。除上述因子外,ESRP 还可通过选择性剪接在转录后水平调节 p120-ctn、ENAH 等因子参与抑制 EMT 发生^[3]。另外,由于 E-钙黏蛋白与 EMT 过程中的多种信号分子相关联,例如 p38(MAPK14)、p38IP(FAM48A)、MAP4K4(NIK)等,ESRPs 还可能通过抑制 E-钙黏蛋白间接参与这些信号通路的调节^[9]。

2. ESRPs 受到 EMT 相关转录因子和 TGF- β 信号途径的调控:ESRPs 抑制 EMT 发生的同时也受到多种因素的调控,近年来的研究取得了较大的进展。ZEBs 等与 EMT 相关的转录因子及 TGF- β 信号通路参与了 ESRP 家族的调节。(1) EMT 相关转录因子:目前研究认为 ZEBs、Snail、Twist 及 Slug 是参与 EMT 发生的关键转录因子,这里主要介绍 ZEBs 对 ESRPs 表达的调节。ZEB 家族属于锌指蛋白类,包括两个成员,即 ZEB1(也称作 δ EF1)和 ZEB2(也称作 SIP1),是一类在转录水平上调节 EMT 的蛋白质家族。ZEB 家族最初发现在 EMT 中的作用是通过结合 E-钙黏蛋白基因启动子区域的 E2 盒抑制 E-钙黏蛋白表达。最近的研究表明,ESRPs 也是 ZEB 家族的调控对象。在 ESRPs 表达低的乳腺癌细胞系

MDA - MB - 231 和 BT - 549, 敲除 ZEBs 后发现 ESRPs 表达显著上调, CHIP 实验结果显示 ZEBs 可以与 ESRPs 启动子区域结合, 参与抑制 ESRPs 表达。研究同时还发现, 过表达 ZEB2 可影响内源性的 ZEB1 与 ESRP2 启动子区域结合, 提示 ZEB1 和 ZEB2 可能结合到相同的 ESRP2 启动子区域。这些实验结果证实人乳腺癌细胞中 ZEBs 可在转录水平抑制 ESRPs 表达^[7]。对比 ZEBs 和 ESRPs 在各种不同的人乳腺癌细胞系中的表达, 发现 ZEBs 表达高的细胞, ESRPs 表达低; 而 ZEBs 表达低的细胞, ESRPs 表达高, 二者呈负相关。通过比较这些乳腺癌细胞的分子亚型和 ZEBs、ESRPs 的表达, 发现 Luminal 型和 Basal B 型乳腺癌细胞 (如 MCF7、SKBR3、T47D 和 ZR75) ZEBs 表达低、ESRPs 表达高, 患者预后良好; 而 Basal A 型乳腺癌 (如 MDA - MB - 231、MDA - MB - 435 和 BT549) ZEBs 表达高, ESRPs 表达低, 患者预后不良, 暗示 ESRPs 表达高低与乳腺癌恶性程度相关联^[12]。另外, 除 ZEB 家族外, 也有研究报道 Snail、Twist 及 Slug 等转录因子也抑制 ESRPs 的表达, 但不同的肿瘤细胞中起抑制作用的转录因子可能不同^[11]。(2) TGF - β 信号通路: TGF - β 信号通路是胚胎发育、肿瘤侵袭和纤维化中 EMT 的重要诱导因素。当细胞膜表面受体接收到 TGF - β 信号后, 受体即通过磷酸化激活下游的 Smad, 激活的 Smad 与其他调控因子形成复合体入核调控相应的靶基因表达。有确凿的证据表明, ESRP 家族受到 TGF - β - smad 信号通路调控, 是 TGF - β - smad 信号通路的下游靶基因。来自另外的研究也表明, 在正常乳腺上皮细胞系 NMuMG 和乳腺癌细胞系 EpRas、JygMC, TGF - β 也同样可以抑制 ESRPs 表达, 而利用小干扰 RNA 沉默 Smad2 或 Smad4 表达后, TGF - β 的抑制作用明显减弱, 并且转录因子 ZEB 家族参与了这一抑制作用^[12]。

五、展 望

预后不良和高转移性是判定肿瘤的恶性程度的重要参考指标, 而肿瘤的恶性程度在一定程度上是目前决定治疗方案尤其是放疗的决定性因素之一。因此, 肿瘤恶性程度诊断正确与否, 关系到是否可以针对不同的患者制定出具体的个体化治疗方案, 从而让患者得到更好的治疗效果。多项研究表明, 获得 EMT 能力的肿瘤细胞侵袭转移能力增强, 细胞分化程度降低, 恶性程度增高。因此, 确定肿瘤细胞是否获得 EMT 能力, 将对于临床上肿瘤的诊断和治疗具有重要意义。

在 EMT 过程中, ZEBs、Snail、Slug 及 Twist 等转录因子扮演着重要角色。病理学研究表明, 这些诱导 EMT 的转录因子表达越高, 肿瘤的转移及复发率越高, 或者说恶性程度越高。但这些转录因子在不同的肿瘤组织中的表达并不相同, 还不能作为一个通用标准来确定肿瘤细胞是否获得 EMT 能力。目前, 临床上虽然有特定肿瘤恶性程度的诊断指标, 但适用于评价不同肿瘤恶性程度的通用指标尚未确立。由于 ESRPs 是上述诱导 EMT 相关转录因子的共同靶基因, 在获得 EMT 能力的肿瘤细胞中这些相应的转录因子的表达量高, 而 ESRPs 表达量低。因此, ESRPs 表达水平有可能成为一种判定不同肿瘤恶性程度高低的一种通用标准, 将之与现有的特定诊断指标相结合可提高诊断的精确性, 为临床上制定恶性肿瘤的治疗方案提供科学依据。另外, ESRPs 表达水平还可以作为一种筛选靶向 EMT 抗肿瘤药物的重要指标, 例如可将抗肿瘤候选药物作用于肿瘤细胞, 根据其表达水平来确定候选药物的有效性。

综上所述, EMT 在动物胚胎发育和肿瘤细胞的转移和侵袭过程中都有重要的作用, ESRPs 作为 EMT 过程中的重要调节因素, 通过选择性剪接等方式调节着 CD44、FGFRs、ZEBs 等决定上皮细胞命运的关键因子, 进而抑制 EMT 的发生; 同时 ESRPs 又受到 TGF - β 、转录因子、miRNA 等上游因子在转录和转录后层面的调节, 是连接信号转导通路及调节 EMT 相关细胞分子特征、形态及功能的重要枢纽。但是, 需要指出的是, ESRPs 的研究刚刚起步, 还存在许多问题有待进一步深入研究。例如, 在机体生长发育、肿瘤转移等生理和病理过程中二者如何协同发挥作用; 除 TGF - β 外其他的细胞因子及其信号通路是否也参与 ESRP 的调节; ESRPs 抑制 EMT 发生是否具有组织细胞特异性等。并且, 目前现有的证据大都是基于相关的实验数据, 而缺乏直接的体内的证据证明 ESRPs 与 EMT 的确切关系。但无论怎样, ESRPs 为临床上恶性肿瘤的诊断提供了一个作为通用指标的可能性, 其功能研究为胚胎发育机制的阐明和癌症的诊断和治疗提供了全新的线索和方向。

参考文献

- 1 Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and express characteristics of migrating mesenchymal cells [J]. J Cell Biol, 1982, 95 (1): 333 - 339
- 2 Scanlon CS, van Tubergen EA, Inglehart RC, *et al.* Biomarkers of epithelial mesenchymal transition in squamouscell carcinoma [J]. J Dent Res, 2013, 92 (2): 114 - 121

(下转第 26 页)

- Radiother Oncol, 2010, doi: 10.1016/j.radonc.2010.10.009
- 17 Hua Z, Lv Q, Ye W, *et al.* MiRNA – directed regulation of VEGF and other angiogenic factors under hypoxia [J]. PLoS One, 2006, 1: e116
 - 18 Yi C, Wang Q, Wang L, *et al.* MiR – 663, a microRNA targeting p21 (WAF1/CIP1), promotes the proliferation and tumorigenesis of nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncogene, 2012, 345: 1710 – 1721
 - 19 Sengupta S, den Boon JA, Chen IH, *et al.* MicroRNA29c is down-regulated in nasopharyngeal carcinomas, up – regulating mRNAs encoding extra cellular matrix proteins [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(15): 5874 – 5878
 - 20 Zhang L, Deng T, Li X, *et al.* MicroRNA – 141 is involved in a nasopharyngeal carcinoma – related genes network [J]. Carcinogenesis, 2010, 31: 559 – 566
 - 21 Chen H, Chen G, Chen Y, *et al.* MicroRNA deregulation and pathway alterations in nasopharyngeal carcinoma [J]. Br J Cancer, 2009, 100(6): 1002 – 1011
-
- (上接第 21 页)
- 3 Warzecha CC, Sato T, Nabet B, *et al.* ESRP1 and ESRP2 are epithelial celltype – specific regulators of FGFR2 splicing [J]. Mol Cell, 2009, 33 (5): 591 – 601
 - 4 Blech – Hermoni Y, Ladd AN. RNA binding proteins in the regulation of heart development [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45 (11): 2467 – 2478
 - 5 Biamonti G, Riva S. New insights into the auxiliary domains of eukaryotic RNA binding proteins [J]. FEBS Lett, 1994, 340 (1 – 2): 1 – 8
 - 6 Aubol BE, Plocinik RM, Hagopian JC, *et al.* Partitioning RS domain phosphorylation in an SR protein through the CLK and SRPK protein kinases [J]. J Mol Biol, 2013, 425 (16): 2894 – 2909
 - 7 Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial – mesenchymal transition [J]. J Clin Invest, 2009, 119 (6): 1420 – 1428
 - 8 Revil T, Jerome – Majewska LA. During embryogenesis, esrp1 expression is restricted to a subset of epithelial cells and is associated with splicing of a number of developmentally important genes [J]. Dev Dyn, 2013, 242 (3): 281 – 290
 - 9 Warzecha CC, Jiang P, Amirikian K, *et al.* An ESRP – regulated splicing programme is abrogated during the epithelial – mesenchymal transition [J]. EMBO J, 2010, 29 (19): 3286 – 3300
 - 10 Ishii H, Saitoh M, Sakamoto K, *et al.* Epithelial splicing regulatory proteins 1 (ESRP1) and 2 (ESRP2) suppress cancer cell motility via different mechanisms [J]. J Biol Chem, 2014, 289 (40): 27386 – 27399
 - 11 Shirakihara T, Horiguchi K, Miyazawa K, *et al.* TGF – β regulates isoform switching of FGF receptors and epithelial – mesenchymal transition [J]. EMBO J, 2011, 30 (4): 783 – 795
 - 12 Horiguchi K, Sakamoto K, Koinuma D, *et al.* TGF – β drives epithelial – mesenchymal transition through δ EF1 – mediated downregulation of ESRP [J]. Oncogene, 2012, 31 (26): 3190 – 3201
 - 13 Warzecha CC, Shen S, Xing Y, *et al.* The epithelial splicing factors ESRP1 and ESRP2 positively and negatively regulate diverse types of alternative splicing events [J]. RNA Biol, 2009, 6 (5): 546 – 562
 - 22 Kim TJ, Lee Y S, Kang J H, *et al.* Prognostic significance of expression of vegf and cox – 2 in nasopharyngeal carcinoma and its association with expression of C – erbB2 and EGFR [J]. J Surg Oncol, 2010, 21: 139 – 145
 - 23 Xia H, Ng SS, Jiang S, *et al.* MiR – 200a – mediated downregulation of ZEB2 and CTNNB1 differentially inhibits nasopharyngeal carcinoma cell growth, migration and invasion [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391: 535 – 541
 - 24 Iizasa H, Wulff B E, Alla N R, *et al.* Editing of Epstein – Barr virus – encoded BART6 microRNAs controls their dicer targeting and consequently affects viral latency [J]. J Biol Chem, 2010, 285: 33358 – 33370
 - 25 Graziana G, Annalisa R, Daniela R, *et al.* Epstein – Barr virus latent membrane protein 1 trans – activates miR – 155 transcription through the NF – κ B pathway [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36: 6608 – 6619
(收稿日期: 2015 – 12 – 30)
(修回日期: 2016 – 02 – 21)
-
- 14 Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16 (2): 139 – 149
 - 15 Oltean S, Sorg BS, Albrecht T, *et al.* Alternative inclusion of fibroblast growth factor receptor 2 exon IIIc in Dunning prostate tumors reveals unexpected epithelial mesenchymal plasticity [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103 (38): 14116 – 14121
 - 16 Saitoh M, Miyazawa K. Transcriptional and post – transcriptional regulation in TGF – β – mediated epithelial – mesenchymal transition [J]. J Biochem, 2012, 151 (6): 563 – 571
 - 17 Zeng Y, Xia K. Chemoresistance to CDDP induces EMT through activation of RAC1 in SKOV3 human ovarian cancer cells [J]. Prog Biochem Biophys, 2015, 42 (2): 195 – 196
 - 18 Cheung PY, Yip YL, Tsao SW, *et al.* Id – 1 induces cell invasiveness in immortalized epithelial cells by regulating cadherin switching and Rho GTPases [J]. J Cell Biochem, 2011, 112 (1): 157 – 168
 - 19 Stallings – Mann ML, Waldmann J, Zhang Y, *et al.* Matrix metalloproteinase induction of Rac1b, a key effector of lung cancer progression [J]. Sci Transl Med, 2012, 4 (142): 142ra95
 - 20 Gonçalves V, Matos P, Jordan P. Antagonistic SR proteins regulate alternative splicing of tumor – related Rac1b downstream of the PI3 – kinase and Wnt pathways [J]. Hum Mol Genet, 2009, 18 (19): 3696 – 3707
 - 21 Gout S, Brambilla E, Boudria A, *et al.* Abnormal expression of the pre – mRNA splicing regulators SRSF1, SRSF2, SRPK1 and SRPK2 in non small cell lung carcinoma [J]. PLoS One, 2012, 7 (10): e46539
 - 22 Brown RL, Reinke LM, Damerow MS, *et al.* CD44 splice isoform switching in human and mouse epithelium is essential for epithelial – mesenchymal transition and breast cancer progression [J]. J Clin Invest, 2011, 121 (3): 1064 – 1074
 - 23 Wu H, Sun S, Tu K, *et al.* A splicing – independent function of SF2/ASF in microRNA processing [J]. Mol Cell, 2010, 38 (1): 67 – 77
(收稿日期: 2016 – 01 – 29)
(修回日期: 2016 – 02 – 23)