

YB-1 调控上皮间质转化影响肿瘤的侵袭转移研究

雍伟伟, 胡新荣

(广东医学院东莞校区肿瘤研究所, 基础学院病理教研室, 广东 东莞 523808)

摘要: 上皮间质转化(EMT)是上皮细胞向间质细胞转化的现象,在肿瘤的发生发展尤其在肿瘤的侵袭转移方面发挥了重要作用。EMT 的发生与多种因子相关,最近研究表明,YB-1 通过作用于 EMT 相关转录因子,诱导细胞通路改变,实现对 EMT 的调控。因此对 YB-1 调控 EMT 机制的研究,为发展新的治疗策略提供了重要信息。全文就 YB-1 在 EMT 发生中的作用及与肿瘤侵袭转移的关系等作一综述。

关键词: 上皮-间质转化;肿瘤;侵袭;肿瘤转移;YB-1

中图分类号: R73-37 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)08-0649-05
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.08.B014

Research on YB-1 Regulating Epithelial-mesenchymal Transition to Affect Tumor Invasion and Metastasis

YONG Wei-wei, HU Xin-rong

(Institute of Oncology, Teaching and Research Section, College of Basic Sciences, Guangdong Medical College, Dongguan 523808, China)

Abstract: Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a phenomenon of cells transform from epithelial phenotype to mesenchymal phenotype. EMT plays an important role in carcinogenesis and progress for cancer, especially in the process of invasion and metastasis. Several factors alone or in combination can induce EMT. The latest research has shown that by acting on those factors to change cellular pathways, Y-box binding protein-1 (YB-1) can regulate EMT. Hence, the studies on how YB-1 regulates EMT have provided vital information for developing new therapeutic strategies. This review is mainly about the role of YB-1 in the EMT development, tumor invasion and metastasis.

Subject words: epithelial-mesenchymal transition (EMT); neoplasms; invasion; neoplasm metastasis; Y-box binding protein-1 (YB-1)

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是胚胎发育过程中的关键过程,同时在多种疾病及肿瘤的发生发展中起到了重要作用,它被描述为上皮细胞标志物的丧失,细胞之间的黏附结构、细胞骨架和极性改变,细胞外基质降解,细胞的迁移和运动能力增强,抗凋亡能力增加^[1]。越来越多的研究证实 EMT 与肿瘤的发生发展密切相关^[2]。EMT 的调控机制十分复杂,涉及到一系列的分子事件及调控通路。Mouneimne 等^[3]发现在 Ras 通路中 YB-1(Y-box binding protein-1)通过诱导 snail 和其他

EMT 相关转录因子的翻译来调控 EMT,这是首次发现的关于 YB-1 参与 EMT 发生的报道。另有研究发现胃癌 YB-1 的强阳性表达与其肝转移及预后关系密切^[4],提示 YB-1 对肿瘤发生发展特别是转移具有促进作用。了解 YB-1 及其与 EMT 和肿瘤侵袭转移之间的关系,对于寻找治疗恶性肿瘤特别是肿瘤细胞转移的目标靶点有重要意义。

1 YB-1 的结构与生理病理作用

YB-1 蛋白是 Y-box 蛋白家族成员之一,是从细菌到人类细胞中广泛表达的转录因子,可与目的基因启动子和增强子内部的 Y-box 序列(CTGATTG-

通讯作者: 胡新荣,教授,博士生导师,博士;广东医学院东莞校区肿瘤研究所,基础学院病理教研室,广东省东莞市松山湖科技产业园区新城大道 1 号(523808);E-mail: huxinrong@gdmc.edu.cn
收稿日期: 2013-03-22; **修回日期:** 2013-06-17

GCCAA)特异性结合,从而在转录水平和翻译水平发挥调控作用。*YB-1* 基因定位于染色体 1p34, 蛋白质分子量为 42kD, 包含 8 个外显子, 跨越 19kb 染色体 DNA^[5]。*YB-1* 在结构上包括 3 个典型的结构域, 分别是可变 N-末端结构域(A/P 区域)、高度保守的冷休克结合区(CSD 区)及 C-末端结构域(CTD)^[6]。*YB-1* 可与含有反向 CCAAT 序列的顺式作用元件 Y-box 特异性结合参与基因转录、细胞增殖及耐药;*YB-1* 对细胞的再生、DNA 损伤后的修复、RNA 的配对、mRNA 的稳定等发挥了重要的作用^[7]。通常情况下 *YB-1* 位于细胞质中并且和 mRNA 结合, 而当其调节转录时则定位于细胞核。Hyogotani 等^[8]在试验中发现, 在非小细胞肺癌(NSCLC)中,*YB-1* 的核移位可以引起 LRP (lung resistance-related protein) 和 EGFR (epidermal growth factor receptor) 的高表达, LRP 和 EGFR 与 NSCLC 的不良预后密切相关, Hyogotani 等因此揭示了 *YB-1* 可以作为 NSCLC 独立的预后因子。研究发现 *YB-1* 在一些类型的肿瘤中过表达, 且在一些癌细胞核内异常聚集, 如弥漫大 B 细胞淋巴瘤^[9]、多发性骨髓瘤^[10]、乳腺癌^[11]等。*YB-1* 可以通过上调基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinases, MMPs) 的表达促进 EMT 的发生, 从而促进肿瘤的转移。MMPs 具有分解和活化具有生物活性的分子抑制凋亡的能力, 通过降解细胞外基质促进肿瘤细胞的浸润和转移^[12]。Lovett 等^[13]研究发现, 在乳腺癌细胞中, 随着 *YB-1* 表达量的增加, MT1-MMP 蛋白的表达量上升, 肿瘤细胞的迁移和侵袭能力增强。Schitteck 等^[14]在转移性黑色素瘤细胞中发现, *YB-1* 表达量下调, 同时伴随细胞转移侵袭和增殖相关的基因下降, 如 *MMP-2*、*Cyclin D1* 等。Fink 等^[15]在试验中得出 MMPs 家族可以降解 E-cadherin, 以便细胞迁移, 诱导 EMT 的发生。

2 EMT 与肿瘤的侵袭转移

根据 EMT 发生的背景、生物学行为及标志物可将其分为 3 型^[16]: I 型指发生在胚胎发育及组织分化过程中的上皮间质转化现象。如在胚胎发育中, 胰腺细胞从胰腺导管的上皮迁移到胰腺导管的间质, 发生了 EMT, 最后又迁移到上皮, 并进一步形成有功能的胰岛^[17]; II 型指发生在损伤修复及纤维化过

程中, 因组织损伤及炎症刺激而产生的细胞因子和增殖因子诱导部分正常上皮转化为间质细胞的现象; III 型是指恶性肿瘤演进过程的 EMT, 此型与肿瘤的浸润转移相关, 细胞生物学特征表现为浸润性强, 恶性程度高。Labelle 等^[18]研究指出肿瘤细胞不光是在原发灶发生 EMT, 同时当肿瘤细胞与血小板结合后, 在 TGF β /Smad 和 NF- κ B 通路的作用下, 维持或增强肿瘤细胞发生 EMT 这一过程。

肿瘤的转移是一个复杂而多变的过程, 包括癌细胞与原发肿瘤分离, 渗入到血液循环中并生存下来, 以及逃避免疫反应, 从脉管系统中渗出, 侵入到靶组织^[19]。Ayano 等^[20]在试验中发现在胰腺癌中, SP 细胞 (side population cells) 在 TGF- β 的作用下, 使 E-cadherin 水平下降, 诱导 EMT 发生, 并发生微小转移, 从而表明 EMT 与肿瘤转移的初始阶段有关, 即肿瘤细胞失去上皮细胞特性, 获得间质特性, 并向癌旁转移。已有研究证实 EMT 在恶性黑色素瘤^[21]、乳腺癌^[22]、肺癌^[23]、胰腺癌^[24]、肝癌^[25]等肿瘤的侵袭转移中均有发生。EMT 是一个动态变化的过程, 在肿瘤转移的终末阶段, 具有间质特性的肿瘤细胞重新获得上皮特性, 即间质—上皮转化 (MET), 并发生微小转移^[26]。因此 EMT 在原发肿瘤的浸润和转移中扮演了重要角色, 阻断 EMT 的发生, 可以防止肿瘤的进一步发展, 为患者赢得宝贵的治疗机会。

3 *YB-1* 与 EMT 及肿瘤转移的关系

EMT 的发生机制十分复杂, 涉及多条信号通路、转录因子及下游相关基因。*YB-1* 主要是通过作用于 EMT 相关转录因子及信号通路来调控 EMT 影响肿瘤的侵袭转移。

3.1 *YB-1* 与 EMT 的分子靶点及与肿瘤的侵袭转移

细胞发生 EMT 时, 与表型相关的分子数量也会随之发生变化, 其中 E-cadherin 的改变是最为重要的^[27]。E-cadherin 的丢失被认为是癌细胞失去上皮特性的金标准。转录因子可以直接或间接抑 E-cadherin 的表达, 其中直接抑制的转录因子有 Snail、Zeb、E47 和 KLF8 等因子; 间接抑制的转录因子有 Twist、Goosecoid、Foxc2 等, 它们可以通过抑制 E-cadherin 的表达, 诱导 EMT 的发生^[28]。Snail 家族包括 Snail1 (Snail)、Snail2 (Slug) 和 SIP1 等。锌指转录因

子 Snail1 在一些上皮性肿瘤中是 EMT 的诱导因子,当上皮细胞获得间质表型时,可以结合到 E-cadherin 启动子的 E 盒并抑制其活性^[29]。Twist 作为一个碱性螺旋—环—螺旋结构的转录因子通过抑制 E-cadherin 的表达,及细胞与细胞之间黏附分子的转录诱导 EMT 的发生^[30]。Jethwa 等^[31]在食管腺癌中发现,EMT 相关的转录因子中只有 Slug mRNA 过表达,同时伴随着间质标志物 vimentin、fibronectin 蛋白的表达上升,E-cadherin 水平下调,最终与其他信号分子一起参与了 EMT 的发生发展。

YB-1 通过作用于上述 EMT 相关转录因子,促进 EMT 的发生。Cobbold 等^[32]在实验中证实 YB-1 作为一个新的因子在 EMT 的发生中起了重要作用。一般真核 mRNA 的翻译都需要 5'帽子来介导核糖体结合,但真核生物和病毒中还存在一些例外情况,例如一些基因存在一些较短的非翻译 RNA 被称为内部核糖体进入位点序列 (internal ribosome entry site, IRES),导致核糖体与 RNA 结合,起始蛋白质翻译。研究表明 YB-1 可以引起依赖 IRES 结构的 mRNA 的翻译。研究发现 YB-1 抑制生长相关的依赖帽子的 mRNA 的翻译同时,在低氧和营养剥夺的肿瘤区域却激活了依赖 IRES 因子的翻译,如 Snail、Twist、HoxC6、Foxo3a、HIF1a、Lef-1 等,促进了 EMT 的发生。Beltran 等^[33]在试验中分析得出,用 Snail1 诱导 EMT 发生后,Zeb2 mRNA 的翻译增加,这依赖于 Snail1 阻止了 Zeb2 mRNA 5'-UTR 内含子的剪接。Evdokimova 等^[34]用 YB-1 转染乳腺癌细胞 MCF10AT (MCF10AT-YB-1),发现 YB-1 却可以直接激活 Snail、Twist 的翻译。因此 YB-1 通过直接或间接作用都可以激活 EMT 相关转录因子的表达。

在乳腺癌中,YB-1 在翻译水平上通过激活 EMT 相关转录因子的翻译,促进 EMT 的发生。在用癌基因 H-RAS 转染的乳腺癌 MCF10A 细胞 (MCF10AT)里,YB-1 异常表达,上皮标志物 E-cadherin 和紧密连接蛋白 ZO-1 几乎缺失,CK18 和 MUC1 下降,而来源于间质的纤连蛋白、vimentin、SMA、CK14、p63 的表达却升高。同时 MCF10AT-YB-1 细胞的 G₀/S 期和细胞周期蛋白表达减少,细胞增殖率下降。YB-1 不仅具有抑制乳腺癌细胞增殖的作用,且具有增强肿瘤细胞的抗凋亡能力^[35]。总之,YB-1 基因的过表达使癌细胞获得迁移能力的同时

进入休眠状态。过表达 YB-1 的细胞显示干细胞样特征,包括增殖率下降,干细胞的标志物 p63、CD44、CD10 的表达上调和 CD24 下调^[32]。这与 Mani 等^[36]的实验结果紧密相关。Mani 等研究指出乳腺癌细胞发生 EMT 后,产生大量的乳腺癌干细胞样细胞,这些 CD44⁺/CD24^{-low} 细胞表现出明显上皮标志物减少,间质特性增加的特征,如 E-cadherin 水平下降,vimentin 和纤连蛋白的表达上升等。值得一提的是,CD44⁺/CD24^{-low} 乳腺癌细胞表型具有干细胞特征,是乳腺癌干细胞亚群,表现为自我更新能力及多向分化能力^[37],表明 EMT 不仅促进肿瘤细胞脱离原发灶,而且在继发性肿瘤产生中起了重要作用。YB-1 通过激活 EMT 相关转录因子的表达促进 EMT 的发生;抑制 YB-1 的表达,可以阻断肿瘤细胞 EMT 的发生。

3.2 YB-1 在 EMT 中参与的信号转导通路及与肿瘤的侵袭转移

EMT 由精确的细胞内外信号转导机制调控,大量的研究证实,越来越多的因子和信号通路可以诱导或促进 EMT 的发生,在 EMT 的调控中涉及的主要信号通路有 RAS、Wnt/ β -catenin、MAPK、PI3K/AKT、NF- κ B 通路等。Bates^[38]发现,在结肠癌侵袭转移的样本中,转化生长因子(transforming growth factor,TGF)- β 的靶基因整联蛋白 α v β 6 基因表达升高,可诱导肿瘤细胞发生 EMT。Ras 是小鸟苷三磷酸(GTP)超家族结合蛋白的成员之一,具有 GTP 酶活性,Ras 的效应物可以增强 TGF- β 的致浸润效应。PI3K/AKT 通路的激活主要是活化的 PI3K 产生第二信使 PIP3,继而活化丝/苏氨酸激酶 AKT,AKT 具有诱导 EMT 和促进鳞癌细胞迁移力和侵袭力作用。Aurora-A 是丝氨酸/苏氨酸激酶家族的一种,Wan 等^[39]研究发现在鼻咽癌细胞中,Aurora-A 的表达量升高,并通过 MAPK 促进 EMT 的发生。Morel 等^[40]在实验中指出 Ras/MAPK 通路的激活可以诱导 CD44⁺/CD24^{-low} 亚群及 EMT 混合表型产生。

在乳腺癌细胞 MCF10AT 中,YB-1 的表达量升高及 Ras-MAPK 通路的激活是肿瘤细胞发生 EMT 的必备条件,基因敲除 YB-1 或阻止 Ras-MAPK 信号通路,可以恢复 MCF10AT-YB-1 的上皮表型^[32]。Evdokimova 等^[41]指出激活 PI3K-AKT 通路可以促使 AKT 磷酸化 YB-1 的 Ser-102 位点,降低 YB-1 与帽子结合能力,激活沉默 mRNA 的翻译,却对依赖

IRES 的 mRNA 的翻译有较强的抑制能力。这一机制对扭转 YB-1 诱导的 EMT, 恢复上皮的表型起到了重要作用。这一机制与 Janda 等^[42]的研究发现一致, 即 PI3K/AKT 信号通路可以促进乳腺上皮细胞 (EpH4) 的增殖及引起肿瘤的迅速生长, 但没有导致 EMT 的发生, 而 Ras-Erk/MAPK 信号通路可以诱导 EMT 的发生却不会引起 EpH4 细胞的增殖, 肿瘤的生长速度也很慢。

4 小 结

近年来对 YB-1 在生理病理上的研究都取得了很大进展, 大量研究表明 YB-1 在肿瘤的发生发展中扮演了多重角色。EMT 与许多肿瘤的转移关系密切, 参与 EMT 调控的因素有很多, 其中 E-cadherin 介导的黏附系统的破坏是一个主要事件。多种转录因子可以抑制 E-cadherin 的表达, 此外还涉及到一系列的信号通路。YB-1 在调控 EMT 相关转录因子的网络中起到了重要作用, 如 Snail、Twist、Zeb2 等, 这些转录因子具有使上皮细胞获得间质特性, 并促进肿瘤细胞侵袭转移的能力。过表达 YB-1 的细胞显示干细胞样特征, 如低增殖, 说明 YB-1 可能不受细胞分裂期药物的影响, 有望成为治疗肿瘤的靶点。然而目前对 YB-1 的研究仍有许多问题不明确, 如 YB-1 在促进 EMT 发生的同时, 是否存在其他的抑制因子共同作用, 以及通过哪些信号通路, YB-1 在 EMT 中的发生是否与肿瘤的类型相关等均有待于进一步研究和探讨。

参考文献:

- [1] Mathias RA, Simpson RJ. Towards understanding epithelial-mesenchymal transition: a proteomics perspective[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1794(9): 1325-1331.
- [2] Voulgari A, Pintzas A. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1796(2): 75-90.
- [3] Mounie G, Brugge JS. YB-1 translational control of epithelial-mesenchyme transition[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(5): 357-359.
- [4] Wu Y, Yamada S, Izumi H, et al. Strong YB-1 expression is associated with liver metastasis progression and predicts shorter disease-free survival in advanced gastric cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(7): 724-730.
- [5] Makino Y, Ohga T, Toh S, et al. Structural and functional analysis of the human Y-box binding protein (YB-1) gene promoter[J]. *Nucleic Acids Res*, 1996, 24(10): 1873-1878.
- [6] Skabkin MA, Kiselyova OI, Chernov KG, et al. Structural organization of mRNA complexes with major core mRNP protein YB-1[J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(18): 5621-5635.
- [7] Uramoto H, Izumi H, Ise T, et al. p73 interacts with c-Myc to regulate Y-box-binding protein-1 expression[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(35): 31694-31702.
- [8] Hyogotani A, Ito K, Yoshida K, et al. Association of nuclear YB-1 localization with lung resistance-related protein and epidermal growth factor receptor expression in lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13(5): 375-384.
- [9] Xu W, Zhou L, Oin R, et al. Nuclear expression of YB-1 in diffuse large B-cell lymphoma: correlation with disease activity and patient outcome[J]. *Eur J Haematol*, 2009, 83(4): 313-319.
- [10] Chatterjee M, Rancso C, Stühmer T, et al. The Y-box binding protein YB-1 is associated with progressive disease and mediates survival and drug resistance in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3714-3722.
- [11] Finkbeiner MR, Astanehe A, To K, et al. Profiling YB-1 target genes uncovers a new mechanism for MET receptor regulation in normal and malignant human mammary cells[J]. *Oncogene*, 2009, 28(11): 1421-1431.
- [12] Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2001, 17: 463-516.
- [13] Lovett DH, Cheng S, Cape L, et al. YB-1 alters MT1-MMP trafficking and stimulates MCF-7 breast tumor invasion and metastasis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(3): 482-488.
- [14] Schitteck B, Psenner K, Sauer B, et al. The increased expression of Y box-binding protein 1 in melanoma stimulates proliferation and tumor invasion, antagonizes apoptosis and enhances chemoresistance[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(10): 2110-2118.
- [15] Fink K, Boratyński J. The role of metalloproteinases in modification of extracellular matrix in invasive tumor growth, metastasis and angiogenesis[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2012, 10(66): 609-628.
- [16] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428.

- [17] Gershengorn MC, Hardikar AA, Wei C, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition generates proliferative human islet precursor cells[J]. *Science*, 2004, 306(5705):2261–2264.
- [18] Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(5):576–590.
- [19] Miles FL, Pruitt FL, van Golen KL, et al. Stepping out of the flow: capillary extravasation in cancer metastasis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(4):305–324.
- [20] Ayano K, Hajime H, Hiromasa T, et al. Side population of pancreatic cancer cells predominates in TGF-beta-mediated epithelial to mesenchymal transition and invasion[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(12):2771–2779.
- [21] Wels C, Joshi S, Koefinger P, et al. Transcriptional activation of ZEB1 by Slug leads to cooperative regulation of the epithelial-mesenchymal transition-like phenotype in melanoma[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(9):1877–1885.
- [22] Wendt MK, Taylor MA, Schiemann BJ, et al. Down-regulation of epithelial cadherin is required to initiate metastatic outgrowth of breast cancer[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(14):2423–2435.
- [23] Nakashima H, Hashimoto N, Aoyama D, et al. Involvement of the transcription factor twist in phenotype alteration through epithelial mesenchymal transition in lung cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(5):400–410.
- [24] Güngör C, Zander H, Effenberger KE, et al. Notch signaling activated by replication stress-induced expression of mid-kine drives epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(14):5009–5019.
- [25] Wendt MK, Taylor MA, Schiemann BJ, et al. Down-regulation of epithelial cadherin is required to initiate metastatic outgrowth of breast cancer[J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(14):2423–2435.
- [26] Geiger TR, Peeper DS. Metastasis mechanisms[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1796(2):293–308.
- [27] Wells A, Yates C, Shepard CR. E-cadherin as an indicator of mesenchymal to epithelial reverting transitions during the metastatic seeding of disseminated carcinomas[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25(6):621–628.
- [28] Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease[J]. *Cell*, 2009, 139(5):871–890.
- [29] Yilmaz M, Christofori G. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(1–2):15–33.
- [30] Qin Q, Xu Y, He T, et al. Normal and disease-related biological functions of Twist1 and underlying molecular mechanisms[J]. *Cell Research*, 2012, 22(1):90–106.
- [31] Jethwa P, Naqvi M, Hardy RG, et al. Overexpression of Slug is associated with malignant progression of esophageal adenocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(7):1044–1052.
- [32] Cobbold LC, Spriggs KA, Haines SJ, et al. Identification of internal ribosome entry segment (IRES)-trans-acting factors for the Myc family of IRESs [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(1):40–49.
- [33] Beltran M, Puig I, Peña C, et al. A natural antisense transcript regulates Zeb2/Sip1 gene expression during Snail1-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(6):756–769.
- [34] Evdokimova V, Tognon C, Ng T, et al. Translational activation of Snail1 and other developmentally regulated transcription factors by YB-1 promotes an epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(5):402–415.
- [35] Evdokimova V, Tognon C, Ng T, et al. Reduced proliferation and enhanced migration: two sides of the same coin? Molecular mechanisms of metastatic progression by YB-1 [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(18):2901–2906.
- [36] Mani SA, Guo W, Liao MJ, et al. The epithelial mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells [J]. *Cell*, 2008, 133(4):704–715.
- [37] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7):3983–3988.
- [38] Bates RC. Colorectal cancer progression: integrin alpha-v-beta6 and the epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(10):1350–1352.
- [39] Wan XB, Long ZJ, Yan M, et al. Inhibition of Aurora-A suppresses epithelial-mesenchymal transition and invasion by downregulating MAPK in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(10):1930–1937.
- [40] Morel AP, Lièvre M, Thomas C, et al. Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition[J]. *PLoS One*, 2008, 3(8):e2888.
- [41] Evdokimova V, Ruzanov P, Anglesio MS, et al. Akt-mediated YB-1 phosphorylation activates translation of silent mRNA species[J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(1):277–292.
- [42] Janda E, Litos G, Grünert S, et al. Oncogenic Ras/Her-2 mediate hyperproliferation of polarized epithelial cells in 3D cultures and rapid tumor growth via the PI3K pathway [J]. *Oncogene*, 2002, 21(33):5148–5159.