

过表达整合素链接激酶通过 NF- κ B 通路促进脑胶质瘤细胞的上皮间质转化

梁 峰¹, 王 冰¹, 鲍 龙¹, 赵印生¹, 张淑芹²
(辽宁医学院附属第一医院 1. 神经外科, 2. 儿科, 辽宁 锦州 121000)

摘 要:【目的】研究过表达整合素链接激酶(ILK)对胶质瘤细胞上皮间质转化(EMT)的调控作用及初步机制。【方法】项目组前期实验已经成功构建了重组质粒 pEGFP-C1-ILK, 并将其转染给 SHG-44 胶质瘤细胞, 通过 G418 筛选出了稳定转染的细胞株。实验分组如下: SHG-44(空白对照组)、pEGFP-C1(空载组), 及 pEGFP-C1-ILK(稳转组), 先检测各组中 ILK 的表达情况(RNA 及蛋白质水平)及侵袭能力, 再检测过表达 ILK 后对 EMT 标记物的影响, 最后再分别应用 NF- κ B 通路的特异性阻断剂 BAY11-7028 和 RNA 沉默的方法阻断核因子 NF- κ B 通路, Western blot 方法检测上皮间质转化标记物 E-cadherin 在阻断前及阻断后的表达情况, 初步探讨 NF- κ B 通路在过表达 ILK 的胶质瘤细胞中对 EMT 的调控作用。【结果】稳转组中 ILK 明显过表达, 同时侵袭能力增强(Transwell 小室透膜细胞数在对照组、空载组和稳转组分别为: 92, 87, 229)。Western blot 检测 EMT 标记物蛋白的表达: 稳定转染组中 snail, slug, twist, vimentin 的表达较对照组及空载组的表达明显增高, 而 E-cadherin 的表达则在稳定转染组中明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。当分别用 NF- κ B 特异性阻断剂 BAY11-7028 及 p65 siRNA 的方法阻断该通路后, 稳定转染组中 E-cadherin 蛋白表达明显升高。【结论】胶质瘤中过表达 ILK 可使侵袭能力增强, 同时可下调 E-cadherin, 上调 vimentin 及 Snail, Slug, Twist 的表达, 可能通过此机制促进脑胶质瘤细胞的上皮间质转化, NF- κ B 通路可能参与、调控该进程。

关键词: 稳定过表达; NF- κ B; EMT

中图分类号: R651 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2016)02-0210-07

Overexpression of ILK Promotes EMT in Glioma via NF- κ B Pathway

LIANG Feng¹, WANG Bing¹, BAO Long¹, ZHAO Yin-sheng¹, ZHANG Shu-qin²

(1. Department of Neurosurgery, 2. Department of Pediatric, The First Affiliated Hospital, Liaoning Medical University, Liaoning 121000, China)

Corresponding to: ZHANG Shu-qin, E-mail: 13897849179@163.com

Abstract: 【Objective】 To research the effect and preliminary mechanism of integrin linked kinase (ILK) on epithelial mesenchymal transition (EMT) in human glioma cells. 【Methods】 The recombinant plasmid pEGFP - C1-ILK was successfully constructed and transfected into SHG-44 glioma cells and the stable transfected cell lines were selected by G418 previously by our project team. The experimental group is as follows: SHG-44 (mock group), pEGFP-C1 (empty vector group), and pEGFP-C1-ILK (stable transition group). The expression of ILK and invasive ability were detected in every group at first. Then, the effect of overexpression of ILK on the EMT markers was tested. At last, by using the method of RNA silence and specific blockers BAY11-7028 separately, the NF- κ B pathway was blocked. The expression of E-cadherin was detected by western blot to determine the effect of NF- κ B pathway on the regulation of EMT in ILK-overexpressed cells. 【Results】 Overexpression of ILK, meanwhile, invasive ability enhancement (the result of transwell: number of cell migration in mock, empty vector and stable transfection group is 92, 87, 229) were found in the stable transfection group. Expression of EMT marker-protein was detected by western blot, and the expression of snail, slug, vimentin, twist in the stable transfection group was significantly higher than that in the control group and the empty vector

收稿日期: 2015-12-15

基金项目: 辽宁省博士启动基金(201501101)

作者简介: 梁峰, 博士, 主治医师, 研究方向: 胶质瘤综合治疗, E-mail: anddyllf@163.com; 张淑芹, 通信作者, 博士, 主治医师, 项目组副主持人, E-mail: 13897849179@163.com

group, while the expression of E-cadherin was significantly decreased in the stable transfection group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). E-cadherin protein expression was significantly increased in the stable transfection group after BAY11-7028 and P65 SiRNA were used to block the pathway of NF- κ B respectively. 【Conclusion】 Overexpression of ILK can make invasive ability enhanced, and down regulate E-cadherin, up regulate the expression of vimentin and Snail, Slug and Twist, which may promote the epithelial mesenchymal transition of glioma cells, and NF- κ B pathway may participate in the process of regulation.

Key words: stable overexpression, NF- κ B; EMT

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2016, 37(2):210-216]

脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤,约占颅内肿瘤的46%。统计资料表明脑胶质瘤的发病率为3~10/10万,占全身恶性肿瘤的1%~3%,胶质瘤对化疗药物耐药导致了化疗对胶质瘤治疗效果不理想,是胶质瘤平均生存期较低的主要原因之一。因此,研究胶质瘤对化疗药物的耐药机制,对于开发新的化疗药物,寻找胶质瘤新的治疗靶点都具有十分重要的意义。整合素链接激酶(integrin linked kinase, ILK)是1996年Hannigan等人在人类cDNA文库的双酵母杂交筛选实验中,用 β 1整合素胞浆结构域发现的,近来大量的研究表明ILK可以通过诱导上皮间质转化从而促进肿瘤细胞恶性表型的出现^[1-3], Duxbury等^[4]的研究还表明通过RNAi抑制ILK的表达可以增强胰腺癌细胞对Gemcitabine的化疗敏感性,提示ILK可能与肿瘤的多药耐药有关,上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)是具有极性的上皮细胞转换成具有活动能力,并且能够在细胞基质之间自由移动的细胞的过程。ILK是通过NF- κ B通路在肝癌和膀胱癌的EMT过程中,起着重要的调控作用的^[5]。那么,在胶质瘤中过表达ILK是否能促进肿瘤细胞的EMT? NF- κ B通路是否参与调控呢?我们尚未检索到相关报道。本实验我们先检测3组细胞株中ILK的表达情况,然后检测过表达ILK后对EMT标记物的影响,最后再分别应用NF- κ B通路的特异性阻断剂BAY11-7028和RNA沉默的方法阻断核因子NF- κ B通路,Western blot方法检测上皮间质转化标记物E-cadherin在阻断前及阻断后的表达情况,初步探讨NF- κ B通路在过表达ILK的胶质瘤细胞中对EMT的调控作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

细胞株 SHG-44 (空白组)、pEGFP-C1 (空载

组),及 pEGFP-C1-ILK (稳转组),前期实验获得^[6], 每组3个平行样本。主要试剂 BAY11-7028 购自碧云天(母液浓度20 mg/mL,约为0.1 mol/L,工作浓度为0.1 μ L/mL), P65SiRNA 及 control SiRNA 购自万类科技,BCA 蛋白浓度测定试剂盒购自碧云天, PMSF 购自 solarbie, TEMED 购自 sigma, RPMI-1640 购自 Gibco, 胎牛血清购自 hyclone, 总 RNA 提取试剂盒购自 TIANGEN, PVDF 膜购自 Millipore。

1.2 实验方法

1.2.1 RNA 及蛋白质水平检测 三组细胞株中 ILK 的表达 Real-time PCR:按照说明书步骤 Trizol 提取样本中总 RNA,测定浓度,逆转录成 cDNA,进行 real-time PCR 反应, 每组样品设3个复孔,以 β -actin 为内参,引物设计见表1。

表1 实时定量 PCR 引物
Table 1 Primers for real time-PCR

Name	Sequence(5'3')
ILK-F	ATGGAACCCCTGAACAAACACT
ILK-R	AGCACATTTGGATGCGAGAAA
β -actin F	CTTAGTTGCGTTACACCCTTTCTTG
β -actin R	CTGTCACTTCACCGTTCCAGTTT

Western-blot:含有(1 mmol/L)PMSF的RIPA裂解液提取样本细胞中总蛋白,BCA蛋白定量法测定蛋白浓度。各组蛋白样品上样量为20 μ g, SDS-PAGE电泳分离样品,230 mA恒流水冰上电转2.5 h, PVDF膜置于50 g/L脱脂牛奶封闭液中室温封闭1 h。ILK antibody (1:5 000)4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。室温孵育二抗羊抗兔 IgG-HRP 45 min, ECL 发光法显影, β -actin 为内参。

1.2.2 三组细胞株侵袭能力的检测 Transwell 小室:无血清培养基将 Matrigel 胶 1:2 稀释,冰上 10 μ L Matigel 与 20 μ L 培养基充分混匀,取出 Transwell 小室放到 24 孔板中,用 50 μ L 预先稀释好的 Matrigel 胶,包被小室膜上,37 $^{\circ}$ C 培养箱放置

2 h,使胶凝固。将细胞样本稀释成 1×10^5 个/mL 的细胞悬液,将包被好的 Transwell 小室放到 24 孔板中,下室加 20% FBS 的培养液 800 μ L;分别取细胞悬液 200 μ L 加入上室,细胞数均为 2×10^4 个/孔。置 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂、饱和湿度条件下培养 24 h。固定、染色后细胞计数。在倒置显微镜(200 \times)对迁移至微孔膜下层的细胞计数。每个样本选取 5 个视野,计数细胞个数,取平均数。

1.2.3 各组细胞株中 EMT 标记物蛋白表达的检测 分别取 3 组样本细胞,加入裂解液裂解蛋白,提取的蛋白标本用 BCA 试剂盒测定浓度。取 20 μ g 蛋白,SDS-PAGE 凝胶电泳后转膜。封闭 1 h 后加入一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜 (E-cadherin antibody 1:500, vimentin antibody 1:400, snail antibody 1:500, slug antibody 1:500, twist antibody 1:500)。洗膜之后二抗孵育 1 h,然后用 TBST 洗膜后,应用 ECL 实际发光,X 线胶片记录。

1.2.4 培养细胞 NF- κ B 通路阻断后 E-cadherin 表达的检测 阳性克隆细胞培养,当细胞密度达到 70%左右时分别加入 BAY11-7082 (作用浓度为 0.1 μ L/mL,清洗细胞表面 1 次,去掉后加入含 BAY11-7082 的 1640 培养基继续培养 48 h) 和进行细胞瞬转 (p65 siRNA, control siRNA, 步骤如下: ①当细胞密度达 70%左右时,清洗细胞表面 1 次,去掉后加入新鲜 1640 培养基培养,准备转染。②以 1 瓶细胞为例,准备转染试剂。③溶液 1:250 μ L 优化液+ 15 μ L 脂质体 2000,室温孵育 5 min。④溶液 2:250 μ L 优化液+10 μ g 质粒,室温孵育 5

min。⑤将溶液 1 与溶液 2 混合,室温下放置 20 min,使二者混匀。⑥将溶液 1 与溶液 2 的混合液逐滴加入孔中,摇动培养板,轻轻混匀,37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养 24 h)。收集细胞,应用 Western blot 法检测 EMT 关键标志物 E-cadherin 表达。

1.3 统计学处理

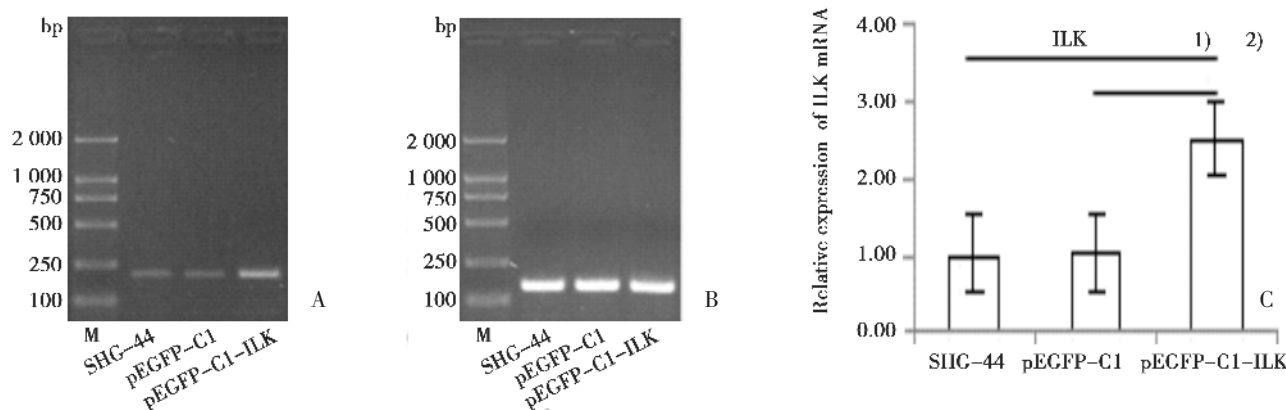
Western blot 的结果采用灰度分析方法,应用 SPSS20.0 统计软件进行数据统计,所有资料结果以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用单因素方差分析进行统计学处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有实验至少重复 3 次。

2 结果

2.1 稳转组中 ILK 的表达

2.1.1 稳转组中 ILK mRNA 过表达 应用 RT-PCR 方法检测 3 组中 ILK mRNA 的水平,与对照组及空载组相比,稳转组中 ILK 明显过表达,灰度分析结果见直方图 ($P < 0.05$),稳转组中 ILK mRNA 明显高于对照组及空载组 [分别相当于对照组 (2.53 ± 0.42)倍,空载组 (2.26 ± 0.36)倍, $F = 18.32$, $P < 0.001$;图 1]。

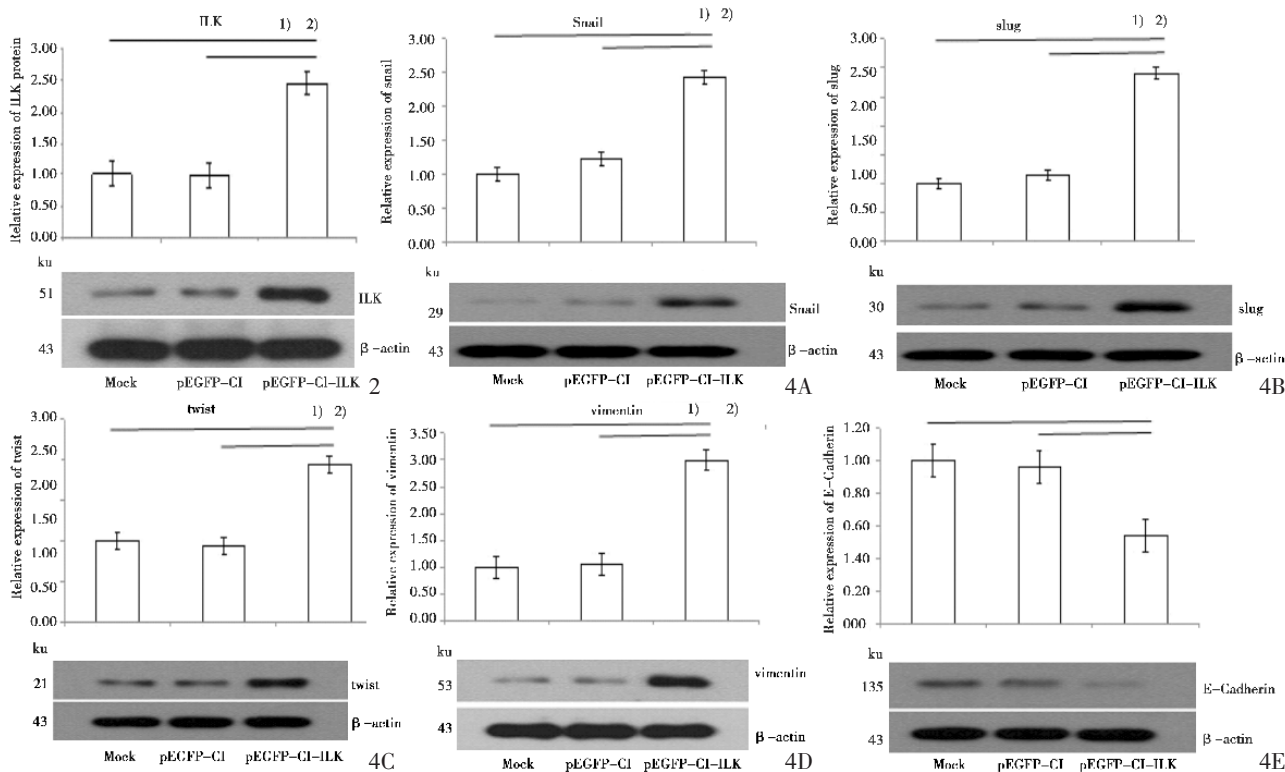
2.1.2 稳转组中 ILK 蛋白过表达 应用 Western blot 检测 ILK 蛋白质水平,与对照组及空载组相比,稳转组中 ILK 明显过表达,灰度分析结果见直方图 ($P < 0.05$),稳转组中 ILK 蛋白质明显高于对照组及空载组 [分别相当于对照组 (2.46 ± 0.47)倍,空载组 (2.48 ± 0.28)倍, $F = 22.14$, $P < 0.001$;图 2]。



A: expression of ILK mRNA; B: expression of β -actin; relative expression of ILK mRNA. $F = 18.32$, $P < 0.001$. 1) $P < 0.05$ compared with control, 2) $P < 0.05$ compared with empty vector. Each sample number was 3 and each experiment repeated at least 3 times.

图 1 ILK mRNA 表达图

Fig.1 Expression of ILK mRNA



A: expression of ILK protein; B: relative expression of ILK protein. $F = 22.14$, $P < 0.001$. 1) $P < 0.05$ compared with control, 2) $P < 0.05$ compared with empty vector. Each sample number was 3 and each experiment repeated at least 3 times.

图 2 ILK 蛋白表达图

Fig 2 Expression of ILK protein

A: expression of snail ($F = 13.57$, $P < 0.001$); B: expression of slug ($F = 16.63$, $P < 0.001$); C: expression of twist ($F = 15.51$, $P < 0.001$); D: expression of vimentin ($F = 18.95$, $P < 0.001$); E: expression of E-cadherin ($F = 12.49$, $P < 0.001$). 1) $P < 0.05$ compared with control, 2) $P < 0.05$ compared with empty vector. Each sample number was 3 and each experiment repeated at least 3 times.

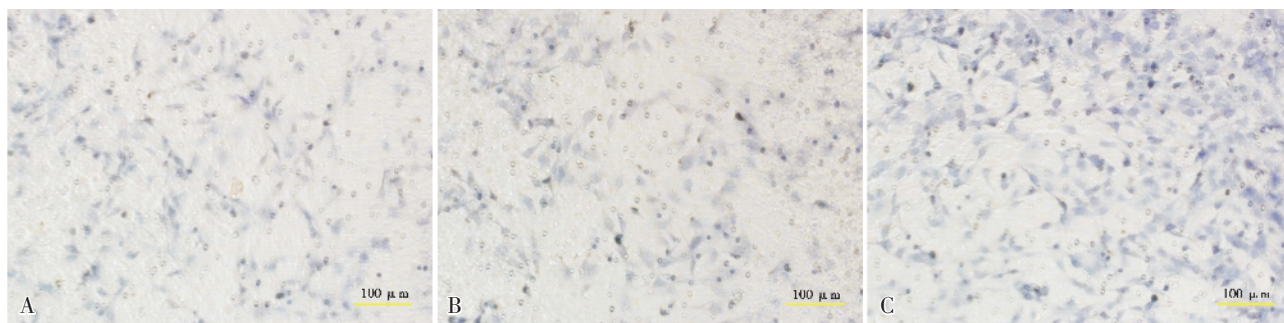
图 4 Western blot 检测 EMT 各标记物的蛋白表达

Fig.4 Expression of marker proteins of EMT detected by Western blot

2.2 过表达 ILK 对细胞侵袭能力影响

Transwell 小室实验, 肿瘤细胞穿过包被有 Matrigel 的微孔过程, 就是模拟体内肿瘤细胞穿透细胞外基质的过程, 能够较好地反应肿瘤细胞的

侵袭能力。种植的各组肿瘤细胞培养 24 h 后, 计算膜的下表面的肿瘤细胞数。对照组、空载组和稳转组中迁移细胞分别为: 92、87、229。稳定转染 ILK 穿透膜的肿瘤细胞数明显高于其他两组 $P <$



A: mock group-92; B: empty vector group-87; C: stable transfection group-229. $F = 56.27$, $P < 0.001$. Each sample number was 3 and each experiment repeated at least 3 times.

图 3 Transwell 细胞计数图

Fig.3 Cell number of Transwell

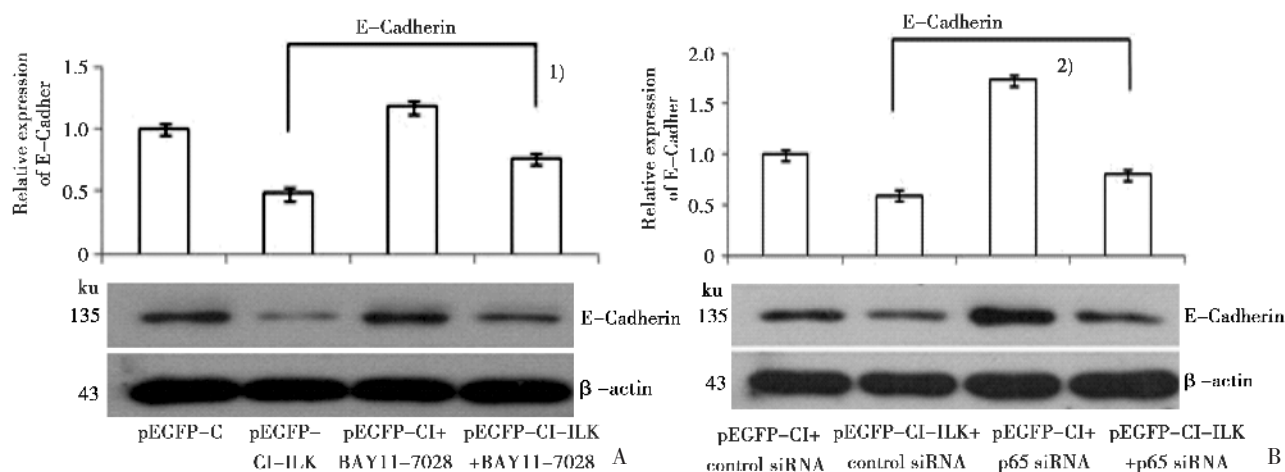
0.05 ($F = 56.27$, $P < 0.001$), 表明过表达 ILK 可明显增强胶质瘤细胞的侵袭能力(图 3)。

过表达 ILK 可以下调 E-cadherin 的表达, 同时上调 snail, slug, twist, vimentin 的表达 Western blot 结果显示过表达 ILK(稳定转染组)组中 snail, slug, twist, vimentin 的表达较对照组及空载组的表达明显增高, 差异有统计学意义 $P < 0.05$, ($F = 13.57$, $P < 0.001$ for snail, $F = 16.63$, $P < 0.001$ for slug, $F = 15.51$, $P < 0.001$ for twist, $F = 18.95$, $P < 0.001$ for vimentin), 而 E-cadherin 的表达则在稳

定转染组中明显降低, 差异有统计学意义 $P < 0.05$ ($F = 12.49$, $P < 0.001$ for E-cadherin; 图 4)。

2.3 NF- κ B 通路阻断后 E-cadherin 的表达

当分别用 NF- κ B 特异性阻断剂 BAY11-7028 及 p65 siRNA 的方法阻断该通路后, Western blot 方法检测 E-cadherin 蛋白表达结果显示: 稳定转染组中 E-cadherin 蛋白表达明显升高, 与空载组相比较有统计学差异 $P < 0.05$ ($F = 32.78$, $P < 0.001$ for BAY11-7028, $F = 26.17$, $P < 0.001$ for P65 siRNA; 图 5)。



A: blocked by BAY11-7028, relative expression of E-cadherin ($F = 32.78$, $P < 0.001$), 1) $P < 0.05$. B: blocked by p65 siRNA, relative expression of E-cadherin ($F = 26.17$, $P < 0.001$), 2) $P < 0.05$. Each sample number was 3 and each experiment repeated at least 3 times.

图 5 两种方法分别阻断 NF- κ B 通路后, Western blot 检测 E-cadherin 蛋白表达

Fig.5 Expression of E-cadherin detected by Western blot after blocking the NF- κ B pathway by two methods respectively

3 讨论

ILK 是一个具有 3 个结构单位的 Ser/Thr 蛋白激酶, ILK 的 cDNA 全长 1.8ku, 由 452 个氨基酸残基构成。编码人类 ILK 的基因定位在人染色体 11p15.5-p15.4, 基因全长 8.8ku, 含有 13 个外显子和 12 个内含子。ILK 激酶活性很低, 在细胞与 ECM 黏附时或生长因子作用时通过 PI3K 依赖激活机制被激活, 可能的调控机制是 PI3K 的产物 3,4,5-三磷酸肌醇 PIP3 借助磷酸肌醇结合基序与 ILK 的 PH 基序直接结合发挥作用。ILK 被 PTEN 和 ILKAP 两个磷酸酶负性调节。在 ECM 或生长因子刺激的细胞中或 ILK 过表达的细胞中分析 ILK 活性, 发现它能激活多种信号传导途径。上

皮细胞 ILK 过表达引起 PKB/Akt 和 GSK-3 磷酸化增加^[7]。近年来, 大量的证据显示在人类多种恶性肿瘤中, ILK 均呈现过表达状态, 并且它的表达与患者的不良预后密切相关^[8-10], 其中包括黑色素瘤, 胰腺癌, 肺癌(鳞癌)等。

目前的研究显示, EMT 发生包括以下几点① E-cadherin 的表达减少, 上皮细胞之间的相互作用消失; ②立方上皮细胞的角蛋白结构发生改变, 形态演变为纺锤形纤维细胞形态; ③获得纤维细胞或间质细胞的特性, 如 Vimentin、骨桥蛋白、I 型胶原酶及其他间质蛋白的表达增加。

E-cadherin 是一种跨膜糖蛋白, 它能够在正常的上皮细胞中调节钙依赖的细胞内黏附。C 在实体性肿瘤中, E-cadherin 的表达受其转录抑制因子的负性调控, 例如 Snail 和 Slug, 在 MDCK

(Madin Darby canine kidney) 细胞中, Snail 与 E-cadherin 的表达呈负性相关^[11], 将 Snail 转染至 E-cadherin 阳性的细胞内, 可以导致细胞的 E-cadherin 表达水平下降, 并可检测出 vimentin 蛋白等间质标记物, 从而导致细胞发生 EMT。选择性的 E-cadherin 的表达缺失或者功能缺失与肿瘤进展和肿瘤转移联系紧密^[12-13]。

Snail 与 Slug 属于同一个转录因子家族, 两者均可与 Smad 的相互作用蛋白竞争性结合 E-cadherin 启动子中 E-box 连接序列, 促进 Vimentin 的表达增加及抑制 E-cadherin 的表达, 也可通过 β -连环-T 细胞因子-4(TCF-4) 转录因子复合体, 促进 EMT^[14]。Twist 作为一个转录因子, 呈碱性螺旋-环-螺旋结构, 也可通过与 E-box 序列结合而抑制 E-cadherin 的表达, 诱导 EMT^[15]。Twist 在上皮来源的乳腺癌转移中起着重要作用, 另外 Twist 的过度表达也是胰腺癌的一个重要调节因素^[16]。

研究显示, ILK 是一个整合素受体下, 信号转导通路主要的调控因子, 目前仍不清楚 ILK 在胶质瘤中能否促进 EMT 发生, 本实验对空白组、空载组及稳转组关键性上皮标记物 E-cadherin、间质标记物 vimentin、以及对 EMT 正性调控作用的转录因子 Snail, Slug, Twist 分别进行检测, 结果与在其他肿瘤中的研究结果相符^[17], 稳定转染组(过表达 ILK 后), 上皮标记物 E-cadherin 表达下调, 而间质标记物 vimentin 表达明显上调, 同时正性调控转录因子 Snail, Slug, Twist 等的表达也都明显上调, 这些结果说明过表达 ILK 后的确可以促使胶质瘤细胞发生 EMT。而当采用两种不同方法, 阻断 NF- κ B 通路后, E-cadherin 的表达明显升高, 说明 NF- κ B 通路在调控 ILK 过表达促进胶质瘤细胞 EMT 过程中起着重要作用, Wani 等^[18]的研究表明 NF- κ B 在 ILK 诱导的黑色素肿瘤进展中起着重要的中心性作用, 我们的胶质瘤实验结果与该结果一致。

综上, 我们的实验结果首次揭示了: 在胶质瘤中过表达 ILK, 可使肿瘤细胞侵袭能力增强, 同时可下调 E-cadherin, 上调 vimentin 及 Snail, Slug, Twist 的表达, 可能通过此机制促进脑胶质瘤细胞的上皮间质转化, NF- κ B 通路可能参与、调控该进程。本研究为胶质瘤治疗寻找新的治疗靶点, 新的治疗方法提供了一定的实验基础及研究思路。我们的结论尚需完善其他 EMT 标记物的检测及细

胞形态学、功能学方面检测来进一步验证。

参考文献

- [1] CHEN D, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Overexpression of integrin-linked kinase correlates with malignant phenotype in non-small cell lung cancer and promotes lung cancer cell invasion and migration via regulating epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related genes [J]. *Acta Histochem*, 2013, 115(2):128-136.
- [2] MATSUI Y, ASSI K, OGAWA O, et al. The importance of integrin-linked kinase in the regulation of bladder cancer invasion [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(3):521-531.
- [3] SERRANO I, MCDONALD PC, LOCK FE, et al. Role of the integrin-linked kinase (ILK)/Rictor complex in TGF β -1 -induced epithelial -mesenchymal transition (EMT) [J]. *Oncogene*, 2013, 32(1):50-60.
- [4] DUXBURY MS, ITO H, BENOIT E, et al. RNA interference demonstrates a novel role for integrin-linked kinase as a determinant of pancreatic adenocarcinoma cell gemcitabine chemoresistance [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(9):3433-3438.
- [5] CHAN J, KO FC, YEUNG YS, et al. Integrin-linked kinase overexpression and its oncogenic role in promoting tumorigenicity of hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2):e16984.
- [6] LIANG F, ZHANG S, WANG B, et al. Overexpression of integrin-linked kinase (ILK) promotes glioma cell invasion and migration and down-regulates E-cadherin via the NF- κ B pathway [J]. *J Mol Histol*, 2014, 45(2):141-151.
- [7] SCHMITZ M, GRIGNARD G, MARGUE C, et al. Complete loss of PTEN expression as a possible early prognostic marker for prostate cancer metastasis [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(6):1284-1292.
- [8] DAI DL, MAKRETISOV N, CAMPOS EI, et al. Increased expression of integrin-linked kinase is correlated with melanoma progression and poor patient survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(12):4409-4414.
- [9] SAWAI H, OKADA Y, FUNAHASHI H, et al. Integrin-linked kinase activity is associated with interleukin -1 alpha -induced progressive behavior of pancreatic cancer and poor patient survival [J]. *Oncogene*, 2006, 25(23):3237-3246.
- [10] ZHAO D, TANG XF, YANG K, et al. Over-expression of integrin-linked kinase correlates with aberrant

- expression of Snail, E-cadherin and N-cadherin in oral squamous cell carcinoma: implications in tumor progression and metastasis [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(8):957-969.
- [11] TALBOT LJ, BHATTACHARYA SD, KUO PC. Epithelial-mesenchymal transition, the tumor microenvironment, and metastatic behavior of epithelial malignancies[J]. *Int J Biochem Mol Biol*, 2012, 3(2): 117-136.
- [12] YANG L, LIU M, DENG C, et al. Expression of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and E-cadherin in glioma [J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(5): 1477-1484.
- [13] TANIA M, KHAN MA, FU J. Epithelial to mesenchymal transition inducing transcription factors and metastatic cancer[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(8): 7335-7342.
- [14] MEDICI D, NAWSHAD A. Type I collagen promotes epithelial-mesenchymal transition through ILK-dependent activation of NF-kappaB and LEF-1 [J]. *Matrix Biol*, 2010, 29(3):161-165.
- [15] YANG J, MANI SA, DONAHER JL, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis[J]. *Cell*, 2004, 117(7):927-939.
- [16] ZHENG X, CARSTENS JL, KIM J, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is dispensable for metastasis but induces chemoresistance in pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2015, 527(7579):525-530.
- [17] SCHAEFFER DF, ASSI K, CHAN K, et al. Tumor expression of integrin-linked kinase (ILK) correlates with the expression of the E-cadherin repressor snail: an immunohistochemical study in ductal pancreatic adenocarcinoma [J]. *Virchows Arch*, 2010, 456(3): 261-268.
- [18] WANI AA, JAFARNEJAD SM, ZHOU J, et al. Integrin-linked kinase regulates melanoma angiogenesis by activating NF- κ B/interleukin-6 signaling pathway [J]. *Oncogene*, 2011, 30(24):2778-2788.

(编辑 徐杰)

《精准医学导论》新书出版信息

新书背景:2015年1月,美国总统奥巴马在国情咨文中首次提出了精准医学计划。2015年4月,中国提出大力推进精准医疗方式,这是未来医疗模式的新方向。

内容简介:本书介绍了精准医学的概念、背景、发展趋势,以及精准医学在肿瘤、慢性病、遗传病、药物基因组学中的应用及未来发展方向。

作者:吴松

出版社:中山大学出版社

出版时间:2015-11

定价:38元

网络订购:当当网、亚马逊网、京东网

电话订购:020-84115813,中山大学出版社梁老师