

文章编号: 1004-7220(2021)04-0659-06

肿瘤组织力学异质性与肿瘤细胞的上皮-间质转化

孙玉川, 李红, 罗庆, 宋关斌

(重庆大学 生物工程学院, 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400030)

摘要:在肿瘤生长过程中,随着癌细胞的增殖扩张、癌组织胞外基质的重建、周围组织的约束及癌组织间隙液的流动等,肿瘤组织内形成了特殊的应力环境。肿瘤组织不同区域的力学环境和力学特征存在显著差异,即肿瘤组织的力学异质性。研究发现,肿瘤组织侵袭前沿区域的力学特征更加显著和复杂。特别地,肿瘤细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)也偏好集中于该区域,侵袭前沿产生的机械应力可通过 TWIST1、TGF- β 、WNT 等力信号转导途径诱导侵袭前沿肿瘤细胞的 EMT,促成肿瘤细胞的侵袭性表型。从肿瘤生物力学角度出发,对肿瘤组织的力学异质性、肿瘤细胞的 EMT 以及两者的关系加以综述,为力学微环境靶向的肿瘤治疗提供理论依据。

关键词:肿瘤组织; 力学异质性; 侵袭转移; 上皮-间质转化

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2021.04.024

Mechanical Heterogeneity of Tumor Tissues and Epithelial-Mesenchymal Transition of Tumor Cells

SUN Yuchuan, LI Hong, LUO Qing, SONG Guanbin

(Key Laboratory of Biorheology Science and Technology of Ministry of Education, College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

Abstract: In the process of tumor growth, with the proliferation and expansion of cancer cells, the reconstruction of extracellular matrix (ECM) of cancer tissues, the restriction of surrounding tissues and the flow of cancer tissue interstitial fluid, the special stress environment is formed in the tumor tissues. Significant differences are found in the mechanical environment and mechanical characteristics of different regions of tumor tissues, that is, mechanical heterogeneity. The research shows that the mechanical properties of tumor tissue invasion frontier areas are more significant and complex. In particular, the epithelial-mesenchymal transition (EMT) of tumor cells also prefers to concentrate on this area. The mechanical stress generated by the invasion front can induce EMT of tumor cells through TWIST1, TGF- β , WNT and other force signal transduction pathways, and promote tumor cell invasion. From the perspective of tumor biomechanics, this review focuses on the relationship between mechanical heterogeneity of tumor cells and EMT, so as to provide the theoretical basis for mechanoenvironment-targeted therapy of tumors.

Key words: tumor tissue; mechanical heterogeneity; invasion and metastasis; epithelial-mesenchymal transition (EMT)

收稿日期: 2020-08-03; 修回日期: 2020-09-24

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(11832008), 重庆市自然科学基金项目(cstc2020jcyj-msxmX0545)

通信作者: 宋关斌, 教授, E-mail: song@cqu.edu.cn

在肿瘤的生长过程中,由于肿瘤细胞快速增殖、肿瘤体积不断增长以及周围细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成和结构改变,肿瘤组织的力学微环境发生巨大的变化,不同区域的力学环境及力学特征产生显著差异,即肿瘤组织的力学异质性。细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞失去紧密连接和细胞极性转化到间质细胞的过程。研究发现,肿瘤组织的力学异质性与肿瘤细胞 EMT 存在明显的相关性,肿瘤细胞的 EMT 偏好发生在肿瘤中力学特性更为明显的侵袭前沿,EMT 正是肿瘤恶性转化的重要标志,表明肿瘤中的异质性力学微环境可能是实体瘤发生发展的重要因素^[1]。因此,本文针对肿瘤组织的力学异质性、EMT 及两者之间的关系加以综述,为深入认识肿瘤组织力学微环境与其侵袭转移的关系提供理论依据。

1 肿瘤组织的力学异质性

肿瘤是一种异质性的动态疾病。肿瘤内部诸如固体应力、间隙液压力、剪切应力等生物力学性质存在显著差异,即肿瘤组织的力学异质性。

1.1 肿瘤组织的力学微环境

1.1.1 固体应力 在肿瘤组织生长过程中,肿瘤细胞快速增殖形成肿瘤组织的核心区域及侵袭前沿区域。随着肿瘤组织急剧膨胀,肿瘤内部被压缩,周围基质组织扩张,扩大的肿瘤块所施加的力和周围基质组织变形所产生的抵抗力共同构成了肿瘤组织的固体应力。

在肿瘤组织核心区域,肿瘤细胞大量增殖但缺乏 ECM。因此,该区域的 ECM 张力及细胞内聚力几乎可以忽略,主要存在因细胞增殖引起的空间占位效应形成的压力作用;在肿瘤组织侵袭前沿区域,从肿瘤向外扩散到周围基质组织的力和应变将破坏肿瘤周围的组织结构,并导致 ECM 重塑以及张力增加^[2]。

1.1.2 间隙液压力 正常组织中,间隙液压力是由自由液体及透明质酸所固定液体共同组成的生理静水压力。然而,随着肿瘤生长,血管通透性增加以及淋巴引流受损,肿瘤微环境内的间隙液压力急剧增加^[2]。这些因素的叠加会增强肿瘤内的组织液压力,并导致肿瘤与周围组织间产生流体压力

梯度^[3]。该梯度导致流体从肿瘤内流向 ECM,并可能促进肿瘤细胞从原发肿瘤中逃离。

1.1.3 剪切应力 肿瘤细胞逃离原发肿瘤并通过循环运输时,会受到多种固体及流体应力的作用,这些作用会引起相应的剪切应力。首先,肿瘤组织与周围组织的流体压力梯度可能会使侵袭前沿区域的肿瘤细胞逸出,并经受高强度的流体剪切应力。当肿瘤细胞从脉管系统渗入或渗出时,与内皮细胞接触产生的固体力也可能引起剪切应力^[4]。因此,当肿瘤细胞离开原发肿瘤并建立继发性肿瘤部位时,其需要承受各种动态机械应力并建立连续的细胞适应。

综上所述,肿瘤组织具有明显的力学异质性。Stylianou 等^[5]利用压痕型原子力显微镜(indentation atomic force microscope, IT-AFM)对人乳腺癌离体组织切片进行纳米力学压痕测试和形貌测量。结果表明,乳腺肿瘤基质刚度及胶原结构具有高度异质性,肿瘤核心癌细胞丰富且相当柔软,而侵袭前沿的胶原纤维排列明显且基质刚度较高。临床上, Tian 等^[6]在利用微米级空间分辨率的 IT-AFM 测量肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)患者手术切除样品的弹性模量时也发现,肝癌组织侵袭前沿区域的基质刚度较肿瘤核心明显更高。上述现象说明侵袭前沿区域具有更加显著和复杂的力学环境,侵袭前沿区域细胞除受 ECM 重建引起的基质刚度变化影响外,主要受到癌组织核心区域细胞增殖产生的径向压应力和环向张应力,同时还受到周围正常组织约束产生的径向压应力(见图 1)。

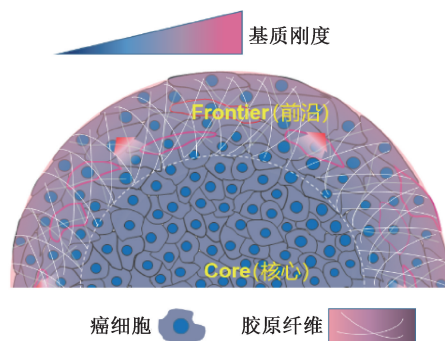


图 1 肿瘤组织的力学异质性

Fig.1 Mechanical heterogeneity of tumor tissues

1.2 肿瘤组织力学异质性成因

肿瘤中的癌相关成纤维细胞(cancer-associated

fibroblasts, CAFs)等基质成分与周围ECM元素共同构成了影响肿瘤细胞生长及行为的肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)。肿瘤细胞与TME相互作用,最终导致肿瘤组织发展出明显的力学异质性。

1.2.1 癌相关成纤维细胞 CAFs是一种大型梭形细胞,对上皮、内皮和白细胞标记呈阴性且未产生癌细胞内的突变。CAF的起源错综复杂,目前,人们的共识是肿瘤中大多数CAF可能是由驻留在局部组织的成纤维细胞激活所产生^[7]。

1.2.2 ECM演变 ECM是由纤维蛋白、糖蛋白、蛋白聚糖和多糖等多种基质大分子彼此缔合形成的三维网络,ECM在CAF的介导下发生了深刻的演变。其中,胶原蛋白是ECM中提供机械强度的主要结构元素。研究发现,I、III等多个胶原蛋白的含量显著增加;蛋白聚糖在ECM组装中起着重要作用,AGRN、HSPG2和VCAN等蛋白聚糖在肿瘤中明显上调;糖蛋白通过连接细胞和结构成分使ECM凝聚为网络,腱糖蛋白C、POSTN、MUC1以及层黏连蛋白等糖蛋白在其中发挥了主要作用;TME中高表达的多糖如透明质酸等可通过糖苷键连接的单糖重复序列链,填充间隙空间并缓冲机械应力。此外,赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)可促进胶原纤维与ECM组分交联,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)可促进ECM重塑,以上因素的共同作用导致ECM异常的沉积和重塑,最终表现为基质刚度的升高^[8]。

1.2.3 基质刚度介导CAF的持续活化及趋硬性 肿瘤细胞可劫持并募集基质细胞,促进ECM重塑,重塑后的ECM反过来又调节CAF,形成前反馈环,不断扩大纤维化信号,从而维持CAF的丰度和功能。

肿瘤细胞及基质细胞可在诸如整联蛋白等力学传感器的介导下,调节特定的力信号通路来响应基质刚度等力学刺激,改变其表型和功能^[9-10]。肿瘤周围不断扩大的纤维化区域导致组织内产生基质刚度梯度,此力学信号将由远处静息状肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)感知,促使它们过渡到活跃状态并朝向肿瘤的高基质刚度区域迁移,该现象即趋硬性(durotaix),其有助于肿瘤周围ECM的进一步沉积^[10]。这种力学刺激导致CAF活性的恶性

循环促成了肿瘤周围不断增长的纤维化区域,最终导致肿瘤组织形成明显的力学异质性。

2 肿瘤细胞 EMT

EMT本是胚胎发育和器官发生过程中细胞重塑的关键步骤,在EMT期间,上皮细胞发生去极化并获得迁移和侵入的能力。在癌症中,肿瘤的恶性形式正是经历过EMT的肿瘤细胞侵入周围组织,而在整个身体中传播并在远处器官建立继发性肿瘤(转移灶)^[11]。

肿瘤细胞及基质细胞分泌的多种经典生长因子可通过诸如Wnt、Notch、Hedgehog及Hippo等信号通路诱导或调节EMT^[12];越来越多的证据表明,机械应力与基质刚度也可与上述通路协同作用诱导肿瘤细胞的EMT^[13]。

响应于各种EMT诱导信号并通过关键基因Snail1的传递,EMT转录因子(EMT-TF)被激活以协调EMT程序。主要的EMT-TF包括SNAIL家族锌指转录因子(SNAIL1和SNAIL2)、TWIST家族基本螺旋-环-螺旋转录因子(TWIST1和TWIST2)以及锌指E-box结合同源框蛋白(ZEB1和ZEB2)。SNAIL和ZEB转录因子超家族能够结合E-钙黏蛋白启动子中的E-box序列以抑制转录。EMT期间,上皮连接蛋白下调,从而分解黏附连接,桥粒和紧密连接并促使顶端-基底极性发生丧失。同时,从黏附连接处释放的 β -连环蛋白可进入细胞核驱动WNT-靶基因表达从而增强EMT,因此,N-钙黏蛋白、纤连蛋白、波形蛋白等间充质基因的表达则随着EMT的转录过程显著上调^[14]。

研究发现,每当涉及EMT的基因功能受到调节时,转移形成也会受到影响。通过对肿瘤细胞EMT的诱导,例如诱导TGF- β 信号、过表达EMT-TF或干扰E-钙黏蛋白的表达,最终均导致转移增加。相反,通过siRNA敲除EMT的诱导基因,或通过上皮分化诱导物诱导MET,EMT则受到抑制并导致转移减少^[15]。有趣的是,EMT似乎与癌干细胞(cancer stem cell, CSC)更强的致瘤性和耐药性等特征相关,这些特性正是转移性癌细胞的重要标志^[16]。

3 肿瘤组织的力学异质性与肿瘤细胞 EMT

实体瘤快速扩张会压迫周围基质组织,促进

ECM 沉积,最终显著改变肿瘤组织局部的力学微环境。这些变化导致的机体压力失调可通过触发力信号转导,介导肿瘤细胞从上皮向间充质的转变,从而促进肿瘤的侵袭和转移^[17]。

3.1 力学异质性与 EMT 的相关性

肿瘤细胞的侵袭是肿瘤转移起始的关键。大量体内体外的研究表明,EMT 促进癌细胞迁移并侵入侵袭前沿,浸润性肿瘤前沿的细胞通常表现出去分化的形态,同时伴随着上皮标志物和细胞-细胞连接的丧失以及间充质标志物表达的增加^[15]。

有证据表明,侵袭前沿的高基质刚度有助于这一过程的实现。例如,乳腺癌中的纤维化灶、致密胶原纤维或成纤维细胞,正是远处转移和生存率低的预后不良标志^[18]。针对人和小鼠乳腺肿瘤的力学分析表明,侵袭性肿瘤具有明显的力学异质性,EMT 偏好发生于肿瘤中相对更硬的侵袭前沿^[19]。在结直肠癌中也发现,纤维化肿瘤的病变与基质刚度的增加密切相关^[20]。最近一些研究也证明,在各种细胞类型和基质中,基质刚度与 EMT 的诱导之间存在直接关联^[21-22]。上述研究提示,肿瘤组织力学异质性及其侵袭前沿独特的力学特性与该区域肿瘤细胞的 EMT 具有明显的相关性。

3.2 EMT 的力信号转导途径

侵袭前沿的肿瘤细胞暴露于许多不同的机械应力中,这些应力通过力转导过程激活下游信号转导途径,从而使细胞对外源性力学刺激产生响应。活跃的肿瘤细胞与这种力学微环境的结合导致其从上皮向间充质的转变,这些变化可驱动肿瘤的侵袭和转移^[23](见图 2)。

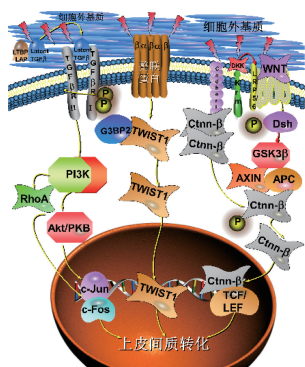


图 2 侵袭前沿肿瘤细胞的力信号转导途径与上皮-间质转化

Fig. 2 Force signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition of tumor cells at the invasion frontier

3.2.1 TWIST1 力信号转导途径 TWIST1 是一种关键的 EMT-TF,基质刚度作为一种机械信号,可通过 TWIST1 激活 EMT 并诱导肿瘤侵袭和转移。响应高基质刚度,乳腺癌细胞的整联蛋白依赖性力学传导途径被激活导致其细胞质锚 G3BP2 释放 TWIST1 并诱导 TWIST1 的核转位,从而诱导 EMT 并促进肿瘤侵袭和转移;与之对应,在人类乳腺肿瘤中,侵袭前沿胶原纤维的排列,基质刚度的增加和 G3BP2 表达减少共同预示着不良的存活率^[24];最近的研究表明,高基质刚度会导致 ephrin 受体 EPHA2 的配体依赖性磷酸化,从而募集并激活 LYN 激酶。LYN 会将 TWIST1 磷酸化,从其胞质锚 G3BP2 释放 TWIST1 进入细胞核,促进肿瘤细胞的 EMT^[25];此外,基质刚度驱动的 TWIST1 力转导信号可与 TGF- β 协同诱导肿瘤细胞的 EMT。上述研究表明,机械信号可与生化信号协同调控 EMT 以促进肿瘤侵袭^[26]。

3.2.2 TGF- β 信号 基质刚度可诱导 TGF- β 信号以促进肿瘤转移。参与诱导 EMT 的 TGF- β 信号在肿瘤组织中的表达呈现空间上的差异,侵袭前沿的细胞比中心的细胞响应得更多,这种反应正是由侵袭前沿的高机械应力所介导^[27]。正常情况下,TGF- β 与 ECM 相关结合蛋白以无活性的复合物形式存在,而增加的基质刚度将诱发上皮细胞的 TGF- β 信号,使其从细胞凋亡转变为 EMT,从而促进肿瘤细胞的间充质行为^[28]。研究表明,机械应力可激活不同细胞类型 TGF- β 的释放,说明机械应力可以增强 TGF- β 信号并促进间充质转换^[28-29]。与此观点一致,肌成纤维细胞收缩可诱导 ECM 中潜在 TGF- β 的释放和活化,这种反应可在基质刚度和生长因子之间产生正反馈回路^[30]。上述研究表明,增加的基质刚度和激活的 EMT 可相互促进,进一步增强肿瘤细胞的侵袭能力。

3.2.3 WNT 信号 WNT 信号也受到肿瘤中机械应力的激活^[31]。典型的 WNT 信号涉及从具有黏附连接组分的复合物中释放 EMT 相关标志物 β -连环蛋白并易位至细胞核从而改变基因的表达^[32]。最近的证据表明,侵袭前沿的高基质刚度可能通过直接诱发癌细胞中 β -连环蛋白和 MYC 的活性,从而调节细胞中基因转录物的水平^[33]。有趣的是,这些作用可以通过抑制 LOX 介导的胶原交联逆转,说明

机械应力可通过黏附连接的不稳定和 β -连环蛋白的核转位驱动肿瘤侵袭^[34]。

此外,也有研究报道,Hippo途径中的关键转录共激活因子YAP/TAZ与EMT的诱导有关,YAP/TAZ也受到各种机械信号的调节^[35];另外,上皮极化还可以通过调节黏附连接定位以限制上皮片折叠来促进细胞形状的变化^[36];同样,在神经嵴形成的EMT期间,E-至N-钙黏蛋白转换导致细胞内力从细胞间连接重新分布至细胞-基质黏连,从而促进黏附连接分解^[37]。这些发现表明,EMT期间基质刚度会诱导侵袭前沿细胞形状及类型的变化^[38]。有趣的是,已知许多CSCs的调节途径,例如Notch、Hedgehog、Wingless也能够诱导EMT,表明CSCs与EMT及基质刚度之间存在密切关联^[39-41]。

4 结论与展望

肿瘤微环境的力学特性在癌症进展过程中急剧变化。这些变化最终导致肿瘤组织发展出明显的力学异质性,肿瘤组织的侵袭前沿具有更加复杂和显著的力学特性。相较肿瘤核心而言,该区域的肿瘤细胞会受到更多不同的机械刺激,包括细胞间和细胞ECM张力、压缩应力、组织液压力和剪切应力。因此,肿瘤细胞中多种响应机械应力的力信号传导途径被激活。研究发现,侵袭前沿产生的机械应力可通过TWIST1、TGF- β 、WNT等力信号转导途径诱导侵袭前沿肿瘤细胞的EMT,促成肿瘤细胞的侵袭性表型。这些研究结果证实,机械应力等癌组织力学特性参与肿瘤细胞生物学行为的调节,并提示其可能与肿瘤的侵袭转移密切相关。因此,了解肿瘤力学微环境的组成及肿瘤细胞对力响应的分子机制是力学微环境靶向的肿瘤治疗的关键。此外,EMT可以将某些癌细胞类型从分化状态转变为干细胞状态,癌细胞通过经历EMT获得转移潜能,失去其上皮特征,如细胞内黏连和极性,同时获得更多的间充质特征,如迁移、侵入和抵抗细胞凋亡的能力。肿瘤组织独特的力学异质性体现了机械应力可通过诱导EMT来调节CSC和非CSC状态之间的切换,这或许是未来肿瘤生物力学值得关注的研究方向。

参考文献:

- [1] LI X, DAS A, BI D. Mechanical heterogeneity in tissues promotes rigidity and controls cellular invasion [J]. *Phys Rev Lett*, 2019, 123(5): 058101.
- [2] STYLIANOPOULOS T. The solid mechanics of cancer and strategies for improved therapy [J]. *J Biomech Eng*, 2017, 139(2): 10.1115/1.4034991.
- [3] NORTHCOTT JM, DEAN IS, Mouw JK, *et al.* Feeling stress: The mechanics of cancer progression and aggression [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 17.
- [4] REJNIAK KA. Circulating tumor cells: When a solid tumor meets a fluid microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 936: 93-106.
- [5] STYLIANOU A, STYLIANOPOULOS T. Atomic force microscopy probing of cancer cells and tumor microenvironment components [J]. *Bionanoscience*, 2016, 6(1): 33-46.
- [6] TIAN M, LI Y, LIU W, *et al.* The nanomechanical signature of liver cancer tissues and its molecular origin [J]. *Nanoscale*, 2015, 7(30): 12998-13010.
- [7] SAHAI E, ASTSATUROV I, CUKIERMAN E, *et al.* A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 174-186.
- [8] WALKER C, MOJARES E, DEL RÍO HERNÁNDEZ A. Role of extracellular matrix in development and cancer progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3028.
- [9] LAIA C, FRANCESCO D, SERENA M, *et al.* TGF- β and the tissue microenvironment: Relevance in fibrosis and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1294.
- [10] MILLER AE, HU P, BARKER TH. Feeling things out: Bidirectional signaling of the cell-ECM interface, implications in the mechanobiology of cell spreading, migration, proliferation, and differentiation [J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9: e1901445.
- [11] GARCÍA-JIMÉNEZ C, GODING CR. Starvation and pseudo-starvation as drivers of cancer metastasis through translation reprogramming [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(2): 254-267.
- [12] CAMPBELL K, CASANOVA J. A common framework for EMT and collective cell migration [J]. *Development*, 2016, 143(23): 4291-4300.
- [13] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-196.
- [14] SILVESTRINI VC, LANFREDI GP, MASSON AP, *et al.* A proteomics outlook towards the elucidation of epithelial-mesenchymal transition molecular events [J]. *Mol Omics*, 2019, 15(5): 316-330.
- [15] YE X, WEINBERG RA. Epithelial-mesenchymal plasticity: A central regulator of cancer progression [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(11): 675-686.
- [16] WERNER S, STENZL A, PANTEL K, *et al.* Expression of epithelial mesenchymal transition and cancer stem cell

- markers in circulating tumor cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 994: 205-228.
- [17] MIERKE CT. The matrix environmental and cell mechanical properties regulate cell migration and contribute to the invasive phenotype of cancer cells [J]. *Rep Prog Phys*, 2019, 82(6): 064602.
- [18] LI Y, WEI Y, TANG W, *et al.* Association between the degree of fibrosis in fibrotic focus and the unfavorable clinicopathological prognostic features of breast cancer [J]. *Peer J*, 2019, 7: e8067.
- [19] PLODINEC M, LOPARIC M, MONNIER CA, *et al.* The nanomechanical signature of breast cancer [J]. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7(11): 757-765.
- [20] LIU C, PEI H, TAN F, *et al.* Matrix stiffness and colorectal cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 2747-2755.
- [21] ALONSO-NOCELO M, RAIMONDO TM, VINING KH, *et al.* Matrix stiffness and tumor-associated macrophages modulate epithelial to mesenchymal transition of human adenocarcinoma cells [J]. *Biofabrication*, 2018, 10(3): 035004.
- [22] BARRIGA EH, FRANZE K, CHARRAS G, *et al.* Tissue stiffening coordinates morphogenesis by triggering collective cell migration *in vivo* [J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 523-527.
- [23] NALLANTHIGHAL S, HEISERMAN JP, CHEON DJ. The role of the extracellular matrix in cancer stemness [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7: 86.
- [24] WEI SC, FATTET L, TSAI JH, *et al.* Matrix stiffness drives epithelial-mesenchymal transition and tumour metastasis through a TWIST1-G3BP2 mechanotransduction pathway [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(5): 678-688.
- [25] FATTET L, JUNG HY, MATSUMOTO MW, *et al.* Matrix rigidity controls epithelial-mesenchymal plasticity and tumor metastasis via a mechanoresponsive EPHA2/LYN complex [J]. *Dev Cell*, 2020, 54(3): 302-316.
- [26] MAJESKI HE, YANG J. The 2016 John J. Abel Award lecture: Targeting the mechanical microenvironment in cancer [J]. *Mol Pharmacol*, 2016, 90(6): 744-754.
- [27] WEI SC, YANG J. Forcing through tumor metastasis: The interplay between tissue rigidity and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 26(2): 111-120.
- [28] GIACOMINI MM, TRAVIS MA, KUDO M, *et al.* Epithelial cells utilize cortical actin/myosin to activate latent TGF- β through integrin $\alpha\beta 6$ -dependent physical force [J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(6): 716-722.
- [29] SHEPPARD D. Epithelial-mesenchymal interactions in fibrosis and repair. Transforming growth factor- β activation by epithelial cells and fibroblasts [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(Suppl 1): S21-S23.
- [30] PRAGER-KHOUTORSKY M, LICHTENSTEIN A, KRISHNAN R, *et al.* Fibroblast polarization is a matrix-rigidity-dependent process controlled by focal adhesion mechanosensing [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(12): 1457-1465.
- [31] FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ ME, BARBIER S, WHITEHEAD J, *et al.* Mechanical induction of the tumorigenic β -catenin pathway by tumour growth pressure [J]. *Nature*, 2015, 523(7558): 92-95.
- [32] TSCHUMPERLIN DJ, SHIVELY JD, KIKUCHI T, *et al.* Mechanical stress triggers selective release of fibrotic mediators from bronchial epithelium [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 28(2): 142-149.
- [33] MOUW JK, YUI Y, DAMIANO L, *et al.* Tissue mechanics modulate microRNA-dependent PTEN expression to regulate malignant progression [J]. *Nat Med*, 2014, 20(4): 360-367.
- [34] SAMUEL MS, LOPEZ JI, MCGHEE EJ, *et al.* Actomyosin-mediated cellular tension drives increased tissue stiffness and beta-catenin activation to induce epidermal hyperplasia and tumor growth [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(6): 776-791.
- [35] 秦翔, 吕晓莹, 李顺, 等. 基质刚度通过调节 YAP 活化控制乳腺癌细胞的耐药性 [J]. *医用生物力学*, 2019, 34(2): 121-126.
- QIN X, LV XY, LI S, *et al.* Matrix stiffness regulates drug resistance of breast cancer cells through YAP activation [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(2): 121-126.
- [36] INOUE Y, TATEO I, ADACHI T. Epithelial tissue folding pattern in confined geometry [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2020, 19(3): 815-822.
- [37] SCRAPE E, SZABO, ANDRES, *et al.* Cadherin switch during EMT in neural crest cells leads to contact inhibition of locomotion via repolarization of forces [J]. *Dev Cell*, 2015, 34(4): 421-434.
- [38] 张莹莹, 冯唐, 沈阳, 等. 流体剪切力诱导喉鳞癌 Hep2 细胞上皮-间充质转化 [J]. *医用生物力学*, 2016, 31(5): 384-389.
- ZHANG YY, FENG T, SHEN Y, *et al.* Fluid shear stress regulates epithelial-mesenchymal transition (EMT) in Hep2 cells [J]. *J Med Biomech*, 2016, 31(5): 384-389.
- [39] DING Q, MO F, CAI X, *et al.* LncRNA CRNDE is activated by SP1 and promotes osteosarcoma proliferation, invasion, and epithelial-mesenchymal transition via Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(5-6): 3358-3371.
- [40] KAR R, JHA NK, JHA SK, *et al.* A "NOTCH" deeper into the epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) program in breast cancer [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(12): 961.
- [41] KE B, WANG XN, LIU N, *et al.* Sonic hedgehog/gli1 signaling pathway regulates cell migration and invasion via induction of epithelial-to-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *J Cancer*, 2020, 11(13): 3932-3943.