

VERU-111通过TGF- β 通路调控EMT抑制卵巢癌细胞的增殖及转移



王宝金¹, 刘子平¹, 赵欣欣¹, 张志广¹, 张瑞涛², 王 蕾³, 吴鑫鑫¹

1. 郑州大学第三附属医院妇科 (郑州 450052)

2. 郑州大学第一附属医院妇产科 (郑州 450000)

3. 郑州大学药学院 (郑州 450001)

【摘要】目的 探讨微管抑制剂 VERU-111 通过调控转化生长因子 β (TGF- β) 通路抑制上皮-间质转化 (EMT), 从而降低卵巢癌细胞的增殖及转移能力的作用机制。**方法** 以卵巢癌细胞系 OVCAR3 和 SKOV3 为研究对象, 将细胞分为对照组、VERU-111 低剂量组、VERU-111 高剂量组及 TGF- β 激活剂组。通过 MTT 法测定细胞增殖能力、克隆形成实验评估细胞克隆能力及迁移实验分析细胞迁移特性。Western blotting 实验检测 TGF- β 信号通路相关蛋白及 EMT 标志蛋白的表达水平。**结果** 与对照组相比, VERU-111 处理组的 OVCAR3 和 SKOV3 卵巢癌细胞的增殖、克隆形成及迁移能力显著下降 ($P < 0.05$)。此外, VERU-111 显著抑制了 TGF- β 及其下游通路中关键蛋白 (如 Smad2/3) 的磷酸化水平, 同时减少了 EMT 间质标志蛋白 (如 N-钙黏蛋白和波形蛋白) 的表达, 并增加了上皮标志蛋白 E-钙黏蛋白的表达 ($P < 0.05$)。**结论** 微管抑制剂 VERU-111 通过调控 TGF- β 通路抑制 EMT 过程, 显著减弱卵巢癌细胞 OVCAR3 和 SKOV3 的增殖及迁移能力, 具有潜在的治疗应用价值。

【关键词】 微管抑制剂; VERU-111; 转化生长因子 β ; 上皮-间质转化; 卵巢癌

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

VERU-111 regulates EMT through the TGF- β pathway and inhibits the proliferation and metastasis of ovarian cancer cells

WANG Baojin¹, LIU Ziping¹, ZHAO Xinxin¹, ZHANG Zhiguang¹, ZHANG Ruitao², WANG Lei³, WU Xinxin¹

1. Department of Gynecology and Obstetrics, Third Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Department of Gynecology and Obstetrics, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

3. School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

Corresponding author: WANG Baojin, Email: 307797362@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the mechanism by which the microtubule inhibitor VERU-111 inhibits epithelial-mesenchymal transition (EMT) through regulation of the transforming growth factor- β (TGF- β) pathway, thereby reducing the proliferation and metastasis of ovarian cancer cells. **Methods** Ovarian cancer cell lines OVCAR3 and SKOV3 were used as research subjects. The cells were divided into four groups: the control group, the low-dose VERU-111 group, the high-dose VERU-111 group, and TGF- β activator group. Cell proliferation was assessed using the MTT assay,

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202501010

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目 (25A320013); 河南省科技攻关项目 (242102520028)

通信作者: 王宝金, 博士, 教授, 主任医师, Email: 307797362@qq.com

colony formation assay was used to evaluate clonogenic ability, and migration assay was used to analyze cell migratory characteristics. Western blotting was used to detect proteins related to the TGF- β signaling pathway and EMT markers. **Results** Compared with the control group, VERU-111 treatment significantly reduced the proliferation, colony formation, and migration abilities of OVCAR3 and SKOV3 ovarian cancer cells ($P<0.05$). Additionally, VERU-111 markedly inhibited the phosphorylation levels of key proteins in the TGF- β and its downstream signaling pathways, such as Smad2/3, and decreased the expression of mesenchymal markers, such as N-cadherin and vimentin. It also increased the expression of the epithelial marker E-cadherin ($P<0.05$). **Conclusion** The microtubule inhibitor VERU-111 significantly suppresses the proliferation and migration of ovarian cancer cells OVCAR3 and SKOV3 by regulating the TGF- β pathway to inhibit the EMT process, suggesting its potential therapeutic application value.

【Keywords】 Microtubule inhibitor; VERU-111; Transforming growth factor- β ; Epithelial-mesenchymal transition; Ovarian cancer

卵巢癌是一种起源于卵巢组织的恶性肿瘤，常晚期发现，具有高复发率和致死率^[1]。当前的标准治疗方法包括肿瘤细胞减灭手术以及紫杉醇联合铂类药物的化疗^[2]。微管在细胞内具有重要功能，其动态变化与肿瘤发生和发展密切相关^[3]。VERU-111 是一种新型微管靶向药物，通过影响微管的稳定性和肿瘤细胞生物学行为来发挥作用^[4]。该药物在多种癌细胞系中已显示出抗肿瘤活性，包括黑色素瘤^[5]、肺癌^[6]、乳腺癌^[7-8]、胰腺癌^[9]等。并且 VERU-111 已在前列腺癌患者中进行了 I 期/II 期临床试验^[10]。本课题组前期研究结果表明，VERU-111 显著抑制了 SKOV3 和 OVCAR3 细胞的增殖和转移，并减少了肿瘤重量和转移^[11]。然而，其具体的作用机制仍不明确。上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是卵巢癌的重要特征之一，表现为细胞表面标志物的改变，并受多个信号通路的调控^[12]。转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 通路在 EMT 过程中起着关键作用，通过激活下游的 Smad 蛋白，促进 EMT 相关基因的表达，从而增强肿瘤细胞的转移能力^[13]。本研究旨在深入探究 VERU-111 对卵巢癌的抑制作用及其分子机制，通过细胞实验验证其治疗潜力。这一研究有望为卵巢癌的治疗提供新的策略和药物选择，并为临床转化提供有力支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要仪器

MCO-18AICCO2 培养箱 (日本 Sanyo 公司); 1658004 电泳设备 (美国伯乐公司); PB0002 Western blotting 转膜设备 (美国 Thermo Fisher 公

司); ECLIPSE Ts2R 显微拍照系统 (日本尼康公司)。

1.1.2 主要药品与试剂

链霉素/青霉素 (批号: 15140122) 和 MTT 检测试剂 (批号: M6494) 购自美国 Thermo Fisher 公司; 1640 培养基 (美国 Corning 公司, 批号: 10-040-CV); 二甲基亚砜 (德国 Sigma 公司, 批号: Bp231); 结晶紫染色液 (美国 Fisher Scientific 公司, 批号: C581-25); Protein Assay Dye Reagent Concentrate 试剂 (美国伯乐公司, 批号: 500-0006); Transwell 小室 (美国 BD 公司, 批号: 353097); 胎牛血清 (HyClone 公司, 批号: 10-040-CV); 抗体波型蛋白 (vimentin, 批号: 5741S)、N-钙黏蛋白 (N-cadherin, 批号: 13116S)、E-钙黏蛋白 (E-cadherin, 批号: 3195S)、p-Smad2 (批号: 3108S) 和 Smad2/3 (批号: 8685S) 购自 Cell Signaling 公司; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH, 批号: sc-47724)、兔二抗抗体 (批号: sc-2040) 及鼠二抗抗体 (批号: sc-3752) 购自 Santa Cruz 公司; VERU-111 的合成基于先前发表的研究^[14], 由美国田纳西大学药学研究室 LI Wei 教授团队提供。

1.1.3 细胞株

SKOV3 和 OVCAR3 卵巢癌细胞株 (美国模式培养物集存库)。

1.2 方法

前期研究^[11]表明, VERU-111 在 OVCAR3 中半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 为 10.5 nmol/L, VERU-111 在 SKOV3 中的 IC₅₀ 为 1.8 nmol/L。设置对照组, 并用 10、20、40 nmol/L 的 VERU-111 分别处理卵巢癌细胞。

10 nmol/L 的 VERU-111 以便更好地观察接近 IC_{50} 的生物学效应, 20 nmol/L 的 VERU-111 可观察其对卵巢癌细胞更显著的抑制作用, 40 nmol/L 的 VERU-111 确保能诱导明显的表型变化, 以便更好地展示 VERU-111 的作用及其机制。

1.2.1 细胞培养

细胞培养基为含 10% 胎牛血清、100 μ g/mL 链霉素/青霉素的 1640 培养基, 在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 培养箱中进行培养。

1.2.2 Western blotting 实验

将细胞分为 4 组, 分别为对照组、10 nmol/L VERU-111 处理组、20 nmol/L VERU-111 处理组及 40 nmol/L VERU-111 处理组, 细胞密度达 90% 时, 用射频免疫沉淀测定裂解液提取蛋白, 将 1 μ L 蛋白加至 1 mL Bio-Rad Protein Assay Dye Reagent Concentrate 试剂中, 采用 Bradford 法调整浓度后加入上样缓冲液, 加热变性。每孔上样 60~160 μ g, 电泳 80 V, 转膜 20 V。封闭后, 4 $^{\circ}$ C 孵育一抗过夜, 室温孵育二抗 1 h, 洗膜后曝光检测 EMT 相关蛋白的表达。检测 TGF- β 通路相关蛋白表达: 将细胞分为对照组和 6 ng/mL TGF- β 处理组, 分别在 0、10、20 min 采集细胞并提取蛋白。随后, 按照上述方法进行蛋白定量, 并调整浓度。蛋白样本加入上样缓冲液后加热变性, 每孔上样 60~160 μ g, 以 80 V 进行电泳, 20 V 转膜。封闭后, 4 $^{\circ}$ C 孵育一抗 (稀释比例 1:1 000) 过夜, 室温孵育二抗 (稀释比例 1:1 000) 1 h, 洗膜后进行曝光检测 TGF- β 信号通路相关蛋白的表达。

1.2.3 MTT 实验

胰酶消化细胞, 制备细胞悬液, 调整密度至 2×10^3 个/孔, 接种于 4 块 96 孔板。分别在 24、48、72、96 h 加入 10 μ L MTT 试剂, 避光孵育 4 h 后弃培养液, 加入 100 μ L 二甲基亚砷, 避光摇匀 10 min。在 570 nm 波长下测定吸光度 (OD) 值并进行统计分析。

1.2.4 细胞迁移实验

用磷酸盐缓冲液清洗卵巢癌细胞, 消化后重悬于无血清培养基, 离心后制备 3×10^4 个/300 μ L 的悬液。加入 Transwell 小室培养。20 h 后, 用甲醇固定、结晶紫染色, 并磷酸盐缓冲液洗涤 2 次, 显微镜观察并拍照, 使用 Image J 计数后分析。

1.2.5 细胞克隆实验

将 SKOV3 或 OVCAR3 细胞 (300 个/孔) 接种

于 12 孔板中, 48 h 后使用载体 (二甲基亚砷) 及 VERU-111 处理, 每 4 d 更换 1 次培养基和药物; 经过 2 周的处理后, 使用甲醇固定细胞, 并用 0.5% 结晶紫染色剂染色。通过显微镜观察克隆形态, 并使用 Image J 计数后进行统计分析。

1.3 统计学分析

使用 GraphPad Prism 8 软件进行统计分析。符合正态或近似正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并进行单因素方差分析。对于不符合正态分布的数据, 采用中位数 (M) 表示, 使用 Kruskal-Wallis 非参数检验分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VERU-111 抑制了 EMT 相关蛋白的表达

与对照组相比, VERU-111 低、中、高浓度处理组中 EMT 相关蛋白的表达均发生了变化: 上皮标志蛋白 E-cadherin 表达上调, 而间质标志蛋白 N-cadherin 和 Vimentin 表达下调 ($P < 0.05$)。具体见图 1。

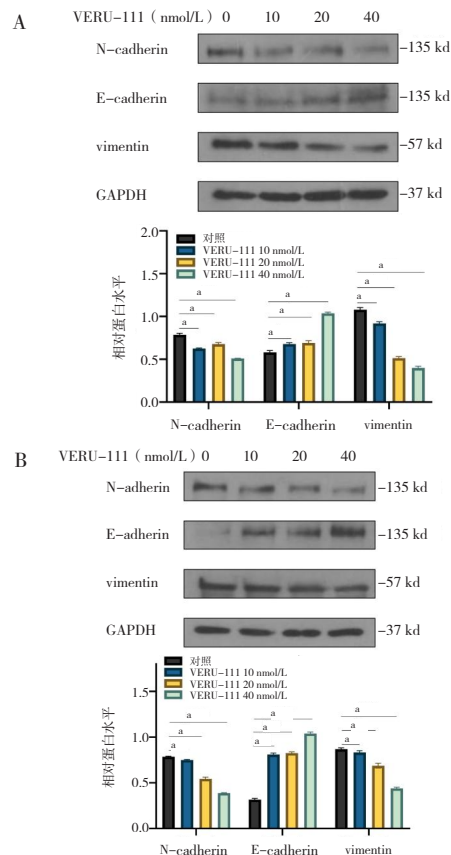


图1 Western blotting检测OVCAR3及SKOV3细胞中EMT相关蛋白的表达

Figure 1. Western blotting detection of EMT related proteins in OVCAR3 and SKOV3 cells

注: A. OVCAR3细胞株; B. SKOV3细胞株; * $P < 0.05$ 。

2.2 VERU-111抑制卵巢癌细胞的增殖

MTT 实验结果显示 (图 2), VERU-111 处理组细胞的增殖能力明显低于对照组 ($P<0.05$)。

2.3 VERU-111处理后卵巢癌细胞克隆形成能力减弱

克隆形成实验结果显示 (图 3), 与对照组相比, VERU-111 处理组 OVCAR3 细胞及 SKOV3 细胞的克隆形成率明显降低、克隆团直径减小, 且细胞排列松散 ($P<0.05$)。

2.4 VERU-111处理后卵巢癌细胞迁移能力降低

Transwell 实验结果显示 (图 4), 与对照组相比, VERU-111 有效降低了 OVCAR3 细胞的迁移能力, 且随着药物浓度的增加, 其抑制作用成梯度依赖性增强 ($P<0.05$)。

2.5 VERU-111抑制Smad介导的TGF- β 通路

Western blotting 实验结果显示, 与对照组相

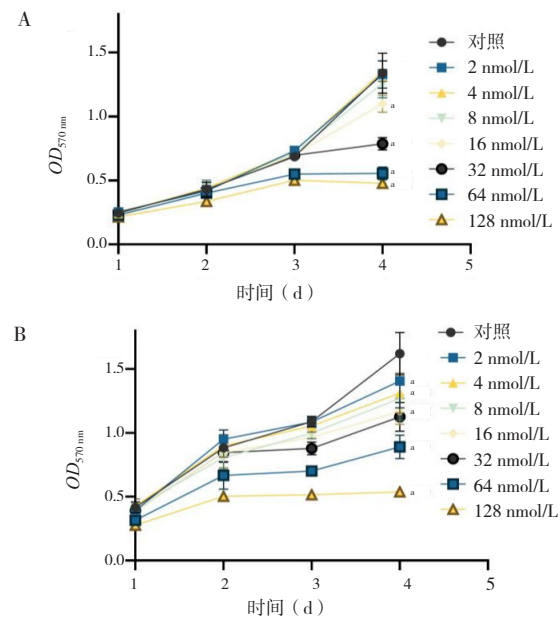


图2 MTT 检测OVCAR3和SKOV3细胞的增殖能力
Figure 2. The proliferative capacity of OVCAR3 and SKOV3 cells determined by MTT

注: A. OVCAR3细胞株; B. SKOV3细胞株; 与对照组比较, $^*P<0.05$ 。

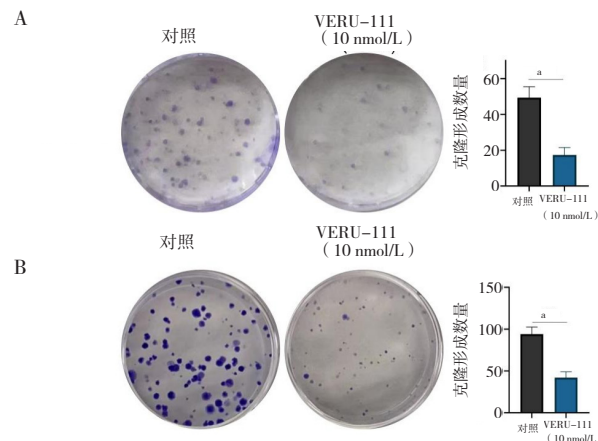


图3 克隆形成实验检测OVCAR3和SKOV3
细胞的克隆增殖情况

Figure 3. Clonal proliferation of OVCAR3 and SKOV3 cells determined by clone formation assay

注: A. OVCAR3细胞株; B. SKOV3细胞株; $^*P<0.05$ 。

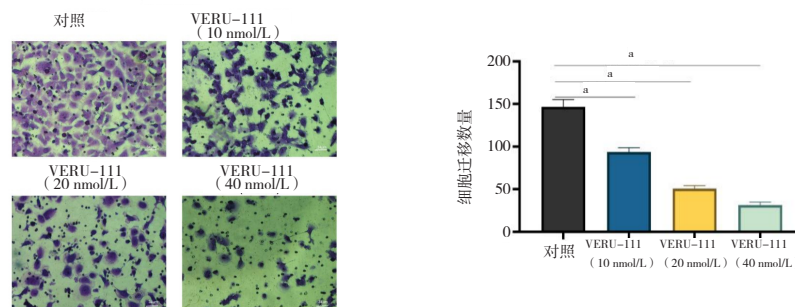


图4 细胞迁移实验检测OVCAR3细胞的迁移能力的变化

Figure 4. Changes in migration capacity of OVCAR3 cells detected by cell migration assay

注: $^*P<0.05$ 。

比, VERU-111 处理组细胞 p-Smad2 表达显著下降 ($P < 0.05$), 而 total-Smad2/3 表达无明显变化 ($P > 0.05$)。提示 VERU-111 可能通过调控 Smad 蛋白的磷酸化过程抑制 TGF- β 通路, 从而抑制卵巢癌细胞 EMT 过程 (图 5)。

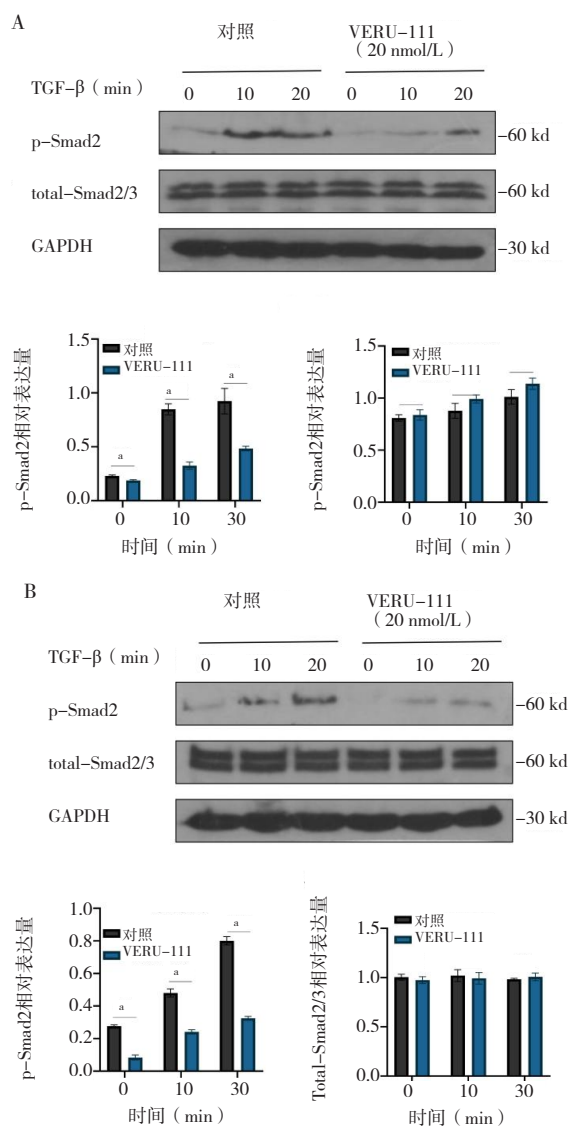


图5 经VERU-111处理后OVCAR3及SKOV3细胞中 p-Smad2及total-Smad2/3的蛋白表达变化

Figure 5. Changes in expression of p-Smad2 and total-Smad2/3 in OVCAR3 and SKOV3 cells after treatment with VERU-111

注: A. OVCAR3细胞株; B. SKOV3细胞株; * $P < 0.05$ 。

3 讨论

卵巢癌因起病隐匿, 超过 75% 的女性患者确诊时已为晚期阶段, 治疗难度大且预后较差^[15]。研究表明, VERU-111 在多种癌症中发挥不同的生物学作用^[5-11, 16], 包括抗增殖和诱导凋亡^[16]、抗血管生成^[17]、克服化疗耐药性^[6]和良好的生

物利用度^[18]的特点。这些特性使其成为潜在的抗肿瘤药物, 并为卵巢癌治疗研究提供了新的思路。本团队前期研究表明, VERU-111 在卵巢癌变中具有抑制作用, 对卵巢癌细胞的增殖和转移有明显抑制作用, 表明其潜在的卵巢癌治疗应用前景^[11]。然而, VERU-111 的具体抗癌机制尚不清楚, 仍需进一步研究。

EMT 是癌细胞失去上皮表型 (如细胞间连接和机制) 并获得间质表型 (如增强的迁移和能力) 的一个过程, 该过程是卵巢癌侵袭、转移及耐药的重要生物学过程^[19]。通过赋予细胞间质特性和增强迁移能力, EMT 加速了肿瘤的进展与恶化。深入研究 EMT 的分子机制, 不仅能够揭示卵巢癌的核心驱动因素, 还能为靶向治疗提供新策略。EMT 涉及多条信号通路, 如 TGF- β 、蛋白激酶 B、Notch、细胞外调节蛋白激酶和 Wnt/ 连环蛋白等^[20]。其中, TGF- β 信号通路通过诱导 G1 期细胞周期停滞和 EMT 发挥重要作用^[21]。通过抑制 EMT 或逆转已发生的 EMT, 可有效降低肿瘤细胞的生长, 提高化疗强度^[22]。因此, 研究 EMT 对卵巢癌的影响具有重要意义, 其不仅是揭示卵巢癌转移机制的关键环节, 还为探索抗转移策略和开发潜在治疗靶点提供了重要方向。

实验结果表明, 与对照组相比, VERU-111 显著影响了卵巢癌细胞中 EMT 相关蛋白的表达。具体来看, 上皮标志物 E-cadherin 的表达显著上调, 而间质标志物 N-cadherin 和 Vimentin 的表达明显下调。E-cadherin^[23] 是维持上皮细胞间粘附力的重要分子, 其表达的上调表明细胞间粘附力增强; 而 N-cadherin^[24] 和 Vimentin^[25] 与细胞的迁移性和侵袭性密切相关, 二者表达的下调反映了这些能力的显著削弱。VERU-111 能够有效逆转 EMT 过程, 从而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。Western blotting 实验分析显示, VERU-111 显著降低了细胞中 p-Smad2 的表达水平, 而 total-Smad2/3 的蛋白表达未发生显著变化。上述结果提示 VERU-111 主要通过抑制 Smad2 的磷酸化, 阻断 TGF- β 信号通路的活化, 进而抑制 EMT 的发生与发展。TGF- β 信号通路是 EMT 诱导的重要机制, 其活性的降低有效阻断了肿瘤细胞迁移和侵袭的关键分子通路。细胞功能实验进一步验证了这些分子变化的生物学效应。MTT

实验结果显示, VERU-111 显著抑制了卵巢癌细胞的增殖; 迁移实验结果表明, VERU-111 显著降低了卵巢癌细胞的迁移能力; 克隆形成实验则表明, VERU-111 能有效减少细胞克隆的数量和大小, 进一步确认了其对细胞增殖的抑制作用。

尽管本研究揭示了 VERU-111 通过调控 TGF- β 信号通路抑制 EMT 的机制, 但仍存在一定局限性。例如, 本研究未涉及 VERU-111 在耐药卵巢癌细胞中的作用, 其对耐药性的影响尚不明确。未来研究可进一步探索 VERU-111 在耐药细胞中的作用机制, 评估其是否具有克服耐药性的潜力, 为卵巢癌的精准治疗提供新的研究方向。此外, 进一步的研究将有助于评估 VERU-111 在不同卵巢癌亚型中的应用价值, 为其临床转化奠定更坚实的实验基础, 从而改善患者预后。

综上所述, VERU-111 通过调控 TGF- β /Smad 信号通路, 逆转 EMT 相关分子表达变化, 具体表现为增强 E-cadherin 表达和降低 N-cadherin、Vimentin 的表达, 从分子和功能两个层面抑制卵巢癌细胞的迁移和增殖。这一发现为卵巢癌的诊疗提供了新的潜在靶点, 并为基于 TGF- β /Smad 通路和 EMT 调控的治疗策略的开发提供了重要理论依据, 具有显著的临床转化意义。

参考文献

- 1 符山花, 包利利, 赵达, 等. ABT-737 对 M2 型 TAM 来源外泌体处理的卵巢癌细胞 SKOV3 自噬性凋亡与干性特征的影响[J]. 西部医学, 2023, 35(5): 654-661, 669. [Fu SH, Bao LL, Zhao D, et al. Effects of ABT-737 on autophagy apoptosis and stemness characteristics of SKOV3 ovarian cancer cells treated with M2 tumor-associated macrophage-derived exosomes[J]. Medical Journal of West China, 2023, 35(5): 654-661, 669.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3511.2023.05.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2023.05.005).
- 2 陈小英, 柯瑶, 刘夏, 等. 环状 RNA 调控卵巢癌及其化疗耐药的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(6): 46-53. [Chen XY, Ke Y, Liu X, et al. Progress in roles of circular RNAs in regulating development and chemoresistance of ovarian cancer[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(6): 46-53.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-8982.2024.06.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2024.06.008).
- 3 Wang J, Miller DD, Li W. Molecular interactions at the colchicine binding site in tubulin: an X-ray crystallography perspective[J]. Drug Discov Today, 2022, 27(3): 759-776. DOI: [10.1016/j.drudis.2021.12.001](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.12.001).
- 4 Dhasmana A, Mishra AK, Khoja UB, et al. Molecular structure, spectral analysis and chemical activity of sabizabulin: a computational study[J]. J Mol Graph Model, 2023, 125: 108618. DOI: [10.1016/j.jmgm.2023.108618](https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2023.108618).
- 5 Cui H, Wang Q, Miller DD, et al. The tubulin inhibitor VERU-111 in combination with vemurafenib provides an effective treatment of vemurafenib-resistant A375 melanoma[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 637098. DOI: [10.3389/fphar.2021.637098](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.637098).
- 6 Mahmud F, Deng S, Chen H, et al. Orally available tubulin inhibitor VERU-111 enhances antitumor efficacy in paclitaxel-resistant lung cancer[J]. Cancer Lett, 2020, 495: 76-88. DOI: [10.1016/j.canlet.2020.09.004](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.09.004).
- 7 Deng S, Krutilina RI, Wang Q, et al. An orally available tubulin inhibitor, VERU-111, suppresses triple-negative breast cancer tumor growth and metastasis and bypasses taxane resistance[J]. Mol Cancer Ther, 2020, 19(2): 348-363. DOI: [10.1158/1535-7163.MCT-19-0536](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-19-0536).
- 8 Krutilina RI, Hartman KL, Oluwalana D, et al. Sabizabulin, a potent orally bioavailable colchicine binding site agent, suppresses HER2+ breast cancer and metastasis[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(21): 5336. DOI: [10.3390/cancers14215336](https://doi.org/10.3390/cancers14215336).
- 9 Kashyap VK, Wang Q, Setua S, et al. Therapeutic efficacy of a novel β III/ β IV-tubulin inhibitor (VERU-111) in pancreatic cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 29. DOI: [10.1186/s13046-018-1009-7](https://doi.org/10.1186/s13046-018-1009-7).
- 10 Markowski MC, Tutrone R, Pieczonka C, et al. A phase Ib/II study of sabizabulin, a novel oral cytoskeleton disruptor, in men with metastatic castration-resistant prostate cancer with progression on an androgen receptor-targeting agent[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(13): 2789-2795. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-22-0162](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0162).
- 11 Waddell S, Zhao G, Liu Z, et al. VERU-111, an orally available tubulin inhibitor, suppresses ovarian tumor growth and metastasis[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2025, 392(1): 100006. DOI: [10.1124/jpet.124.002298](https://doi.org/10.1124/jpet.124.002298).
- 12 Xie W, Yu J, Yin Y, et al. OCT4 induces EMT and promotes ovarian cancer progression by regulating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Front Oncol, 2022, 12: 876257. DOI: [10.3389/fonc.2022.876257](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.876257).
- 13 Kim N, Hwang CY, Kim T, et al. A cell-fate reprogramming strategy reverses epithelial-to-mesenchymal transition of lung cancer cells while avoiding hybrid states[J]. Cancer Res, 2023, 83(6): 956-970. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-22-1559](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-1559).
- 14 Wang Q, Arnst KE, Wang Y, et al. Structural modification of the 3,4,5-trimethoxyphenyl moiety in the tubulin inhibitor VERU-111 leads to improved antiproliferative activities[J]. J Med Chem, 2018, 61(17): 7877-7891. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.8b00827](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00827).
- 15 李忆东, 李婷婷, 赵珠峰, 等. miR-296 靶向 FGFR1 对卵巢癌细胞生长、迁移及侵袭的影响[J]. 西部医学, 2023, 35(5): 648-653. [Li YD, Li TT, Zhao ZF, et al. Effect of miR-296 targeting FGFR1 on growth, migration and invasion of ovarian cancer cells[J]. Medical Journal of West China, 2023, 35(5): 648-653.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3511.2023.05.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3511.2023.05.004).
- 16 Kashyap VK, Dan N, Chauhan N, et al. VERU-111 suppresses tumor growth and metastatic phenotypes of cervical cancer cells

- through the activation of p53 signaling pathway[J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 64–74. DOI: [10.1016/j.canlet.2019.11.035](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.035).
- 17 Lu Y, Chen J, Xiao M, et al. An overview of tubulin inhibitors that interact with the colchicine binding site[J]. *Pharm Res*, 2012, 29(11): 2943–2971. DOI: [10.1007/s11095-012-0828-z](https://doi.org/10.1007/s11095-012-0828-z).
- 18 Wang Z, Chen J, Wang J, et al. Novel tubulin polymerization inhibitors overcome multidrug resistance and reduce melanoma lung metastasis[J]. *Pharm Res*, 2012, 29(11): 3040–3052. DOI: [10.1007/s11095-012-0726-4](https://doi.org/10.1007/s11095-012-0726-4).
- 19 Zhang R, Zhao G, Shi H, et al. Zinc regulates primary ovarian tumor growth and metastasis through the epithelial to mesenchymal transition[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 775–783. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.010](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.010).
- 20 Zhao G, Zhang W, Dong P, et al. EIF5A2 controls ovarian tumor growth and metastasis by promoting epithelial to mesenchymal transition via the TGF β pathway[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 70. DOI: [10.1186/s13578-021-00578-5](https://doi.org/10.1186/s13578-021-00578-5).
- 21 Wang B, Li H, Zhao X, et al. A luminacin D analog HL142 inhibits ovarian tumor growth and metastasis by reversing EMT and attenuating the TGF β and FAK pathways[J]. *J Cancer*, 2021, 12(18): 5654–5663. DOI: [10.7150/jca.61066](https://doi.org/10.7150/jca.61066).
- 22 Xu D, Dong P, Xiong Y, et al. MicroRNA–361–mediated inhibition of HSP90 expression and EMT in cervical cancer is counteracted by oncogenic lncRNA NEAT1[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 632. DOI: [10.3390/cells9030632](https://doi.org/10.3390/cells9030632).
- 23 史英, 孙春丽, 王晓明. HOXB9、E-cadherin 在子宫内膜癌组织中的表达及其与术后淋巴结转移的关系 [J]. *实用癌症杂志*, 2024, 39(12): 1980–1983. [Shi Y, Sun CL, Wang XM. Expression of HOXB9 and E-cadherin in endometrial cancer tissues and its correlation with postoperative lymph node metastasis[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2024, 39(12): 1980–1983.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5930.2024.12.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5930.2024.12.015).
- 24 陈文灿, 周倜. N-钙黏蛋白功能研究进展 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2024, 45(6): 866–875. [Chen WC, Zhou C, Research progress in N-cadherin function[J]. *Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences)*, 2024, 45(6): 866–875.] DOI: [10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ\(med.sci\).20241030.002](https://doi.org/10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20241030.002).
- 25 van der Net A, Rahman Z, Bordoloi AD, et al. EMT-related cell–matrix interactions are linked to states of cell unjamming in cancer spheroid invasion[J]. *iScience*, 2024, 27(12): 111424. DOI: [10.1016/j.isci.2024.111424](https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111424).
- 收稿日期: 2025 年 01 月 03 日 修回日期: 2025 年 02 月 10 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮