

· 综 述 ·

间质表皮转化因子 MET 信号通路及其在肿瘤中的研究进展

曹蒋军¹, 吴宗辉², 童廷婷³, 朱庆宗¹, 赵二虎¹, 崔红娟¹

1 西南大学 家蚕基因组生物学国家重点实验室 生物技术学院, 重庆 400716

2 西南大学 西南大学医院, 重庆 400716

3 西南大学 动物科技学院, 重庆 400716

曹蒋军, 吴宗辉, 童廷婷, 等. 间质表皮转化因子 MET 信号通路及其在肿瘤中的研究进展. 生物工程学报, 2018, 34(3): 334-351.

Cao JJ, Wu ZH, Tong TT, et al. Advances in mesenchymal to epithelial transition factor signaling pathway and inhibitors. Chin J Biotech, 2018, 34(3): 334-351.

摘 要: 间质表皮转化因子 (Mesenchymal to epithelial transition factor, MET) 蛋白作为一种受体酪氨酸激酶, 通常存在于上皮细胞中, 被 HGF 等配体激活后, 能够参与调控细胞的增殖、凋亡、迁移侵袭和细胞形态等多种生物学功能。随着研究的深入, MET 已被证实多种恶性肿瘤中异常表达或基因扩增, 其与肿瘤患者的预后有着密切的关系。因此, 针对 MET 的抑制剂研究发展比较迅速, 且其良好的抗肿瘤效果也得到了证实。本文结合目前本实验室的研究, 对 MET 的结构、功能及其抑制剂研究的现状等进行了综述, 为今后的研究者提供一个阶段性的数据资料。

关键词: MET, 信号通路, 肿瘤预后, 抑制剂, 靶向治疗

Received: July 3, 2017; **Accepted:** September 25, 2017

Supported by: National Natural Science Foundation of China (No. 81602479), Chongqing Research Program of Basic Research and Frontier Technology (No. cstc2017jcyjAX0028), China Postdoctoral Science Foundation (Nos. 2017T100669, 2016M590851), Special Program of Chongqing Postdoctoral Science Foundation (No. Xm2016005) and Fundamental and Chongqing University Innovation Team Building Program Funded Projects (No. CXTDX201601010).

Corresponding author: Erhu Zhao. Tel: +86-23-68250079; E-mail: ezhao@swu.edu.cn

国家自然科学基金 (No. 81602479), 重庆市基础科学与前沿技术研究专项 (No. cstc2017jcyjAX0028), 中国博士后科学基金 (Nos. 2017T100669, 2016M590851), 重庆市博士后科研项目 (No. Xm2016005), 重庆高校创新团队建设计划 (No. CXTDX201601010) 资助。

Advances in mesenchymal to epithelial transition factor signaling pathway and inhibitors

Jiangjun Cao¹, Zonghui Wu², Tingting Tong³, Qingzong Zhu¹, Erhu Zhao¹, and Hongjuan Cui¹

¹ State Key Laboratory of Silkworm Genome Biology, College of Biotechnology, Southwest University, Chongqing 400716, China

² Hospital of Southwest University, Southwest University, Chongqing 400716, China

³ College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400716, China

Abstract: As a receptor tyrosine kinase, mesenchymal to epithelial transition factor (MET) is the membrane receptor for hepatocyte growth factor (HGF), which is related with a series of biological functions, such as cell proliferation, progression, apoptosis, metastasis and morphological changes. As research continues, MET is amplified or overexpressed in a wide range of human cancers and closely related with worse prognosis. Therefore, various MET inhibitors are currently being developed as potential treatments for a variety of cancers. Based on our current study we summarize the existing knowledge on structure, biological function and its inhibitors of MET and provide a data phase for future researchers.

Keywords: MET, signal pathway, the prognosis of cancers, inhibitors, targeted therapy

近年来酪氨酸激酶 (Protein tyrosine kinases, PTKs) 作为抗肿瘤药物靶点, 以其为导向的药物研发已逐步发展, 具有广阔的应用前景。受体酪氨酸激酶 MET 基因, 全称间质表皮转化因子 (Mesenchymal to epithelial transition factor, MET), 又称细胞间质表皮转化因子 (Cellular-mesenchymal to epithelial transition factor, c-Met) 或者肝细胞生长因子受体 (Hepatocyte growth factor receptor, HGFR) 等, 属于 PTKs 家族的一员, 位于人类第 7 条染色体 (7q21-q31) 区域, 总长度超过 120 kb, 其中包含 21 个外显子以及 20 个内含子^[1]。MET 基因所编码的蛋白通过水解形成 α 和 β 亚基, 再通过二硫键的连接组成成熟的受体蛋白 MET。MET 蛋白不仅对于组织损伤的修复以及再生有积极的促进作用^[2], 其介导的信号通路还对肿瘤细胞的生存、增殖和转移发挥着重要的作用^[3]。本文将结合目前本实验室的研究, 对 MET 的功能作用及其在治疗肿瘤的临床应用等方面展开综述。

1 MET 的结构与功能

受体酪氨酸激酶 MET 基因所编码的蛋白 MET

大小约为 170 kDa, 经糖基化修饰后约为 190 kDa, 最终通过剪切作用形成由二硫键连接的两条多肽链, 即 α 链 (50 kDa) 和 β 链 (140 kDa)^[4]。MET 蛋白从膜外到胞内可划分为 SEMA 结构域 (Semaphorin domain, SEMA)、PSI 结构域 (Plexin-semaphorin-integrin domain, PSI)、4 个免疫球蛋白样重复结构域 (Immunoglobulin-plexins-transcription domain, IPT)、一个跨膜域 (Transmembrane region)、一个近膜域 (Juxtamembrane region, JM)、酪氨酸激酶结构域 (Tyrosine kinase domain, TK) 和一个羧基末端的尾部区域 (Carboxyl terminal region, CT) (图 1)^[5-6]。

SEMA 结构域是配体结合的重要元素, 具有高度的保守性, 其所包含的七叶- β -螺旋桨性折叠结构被认为是配体结合的关键部件, 特别是与配体肝细胞生长因子 HGF 的结合起着关键作用^[7]。肝细胞生长因子 (Hepatocyte growth factor, HGF), 又名扩散因子 (Scatter factor, SF), 主要由间充质细胞通过旁分泌的方式产生; HGF 是目前已知的唯一高亲和性的 MET 配体^[8]。与 SEMA 结构域相连的是 PSI 结构域, 之所以称为 PSI 结构域是因为其

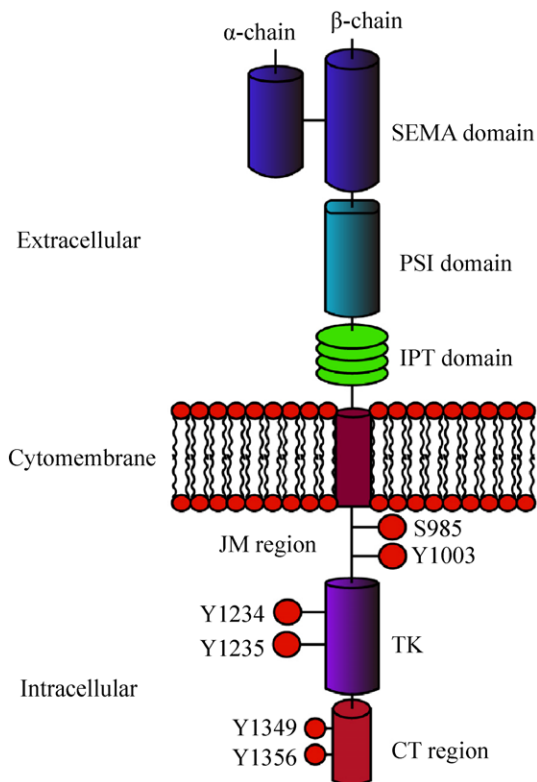


图1 MET 蛋白结构示意图 (改编自 Pettrini 等^[6])

Fig. 1 Structure of MET receptor (adapted from Pettrini et al^[6])

存在丛状蛋白 (Plexins)、脑信号蛋白 (Semaphorins) 以及整合素 (Integrins) 的半胱氨酸富集结构域^[9]；通常认为 PSI 结构域的存在使得配体能够更好地与 MET 结合^[10]。位于 PSI 结构域下游的是包含 4 个免疫球蛋白重复结构的 IPT 结构域，有研究发现 SEMA 结构域并不是 HGF 结合 MET 的唯一位点，IPT 的第 3 和第 4 个重复结构同样能对 HGF 产生高度亲和力^[11]。MET 的跨膜域和绝大多数酪氨酸激酶一样为单一的 α 螺旋^[12]。位于胞质内氨基最末端的近膜域，在 JM 区域存在着 S985、Y1003 两个磷酸位点，其中 S985 的磷酸化能够负调控酪氨酸激酶的活性，而磷酸化的 Y1003 能够通过募集 E3 泛素连接酶 c-Cbl，使得 MET 泛素化进而与吞蛋白相互作用导致 MET 的降解。在这个降解过程中，位于 JM 区域的富含脯氨酸 (P)、谷氨酰胺

(E)、丝氨酸 (S)、苏氨酸 (T) 的 PEST 序列可能是被泛素化的位点^[13]，且也有报道称一个特定的蛋白质酪氨酸磷酸酶 (PTP-S) 也结合于该位点^[13]。位于 JM 区域更下游的区域是 TK 域，与胰岛素生长因子 I 受体以及免疫调节分子 Tryo 3 家族具有同源性。当 MET 与 HGF 结合后，处于 TK 域激活循环的 Y1234 和 Y1235 酪氨酸残基自发磷酸化，而处于碳末端区域的 Y1349 与 Y1356 残基的磷酸化能够形成一个多功能的结合位点；这个位点能够与细胞内的适配器结合并通过适配器募集许多胞内信号影响因子，从而诱导激酶的活性^[14]。迄今为止，被发现包含于 MET 通路的衔接蛋白以及直接与激酶结合的底物包括生长因子受体结合蛋白 2 (Growth factor receptor-bound protein 2, GRB2)、GRB2 相关结合蛋白 1 (GRB-2-associated binder 1, GAB1)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、磷脂酶 C- γ (Phospholipase C- γ , PLC γ)、衔接蛋白 SHC 和蛋白酪氨酸磷酸酶 SRC、SHP2、SHIP1 及 STAT3 等^[15]。

2 MET 参与信号通路所行使的功能

MET 主要在肺、肝、肾、胰腺、前列腺以及支气管等器官的上皮细胞中表达，而 HGF 主要由间充质细胞通过旁分泌的方式产生，其能引起 MET 的两个酪氨酸残基 Y1234 和 Y1235 的同源二聚作用和磷酸化，进而形成一个串联的 SH2 结构域 (Src homology 2 domain) 识别体，再通过与 GRB2、GAB1、SHC、PI3K、PLC γ 、SRC、SHIP2 以及 STAT3 等蛋白的作用参与下游通路的调节。目前的研究中，MET 主要参与调节以及行使的生物学功能见图 2，但在不同的组织和细胞中 MET 所参与的信号调节通路也有所不同，且其调控其下游的信号通路的作用机制也有待明确。因此，我们将对 MET 的高度保守的核心区域所参与的信号通路进行简单综述。

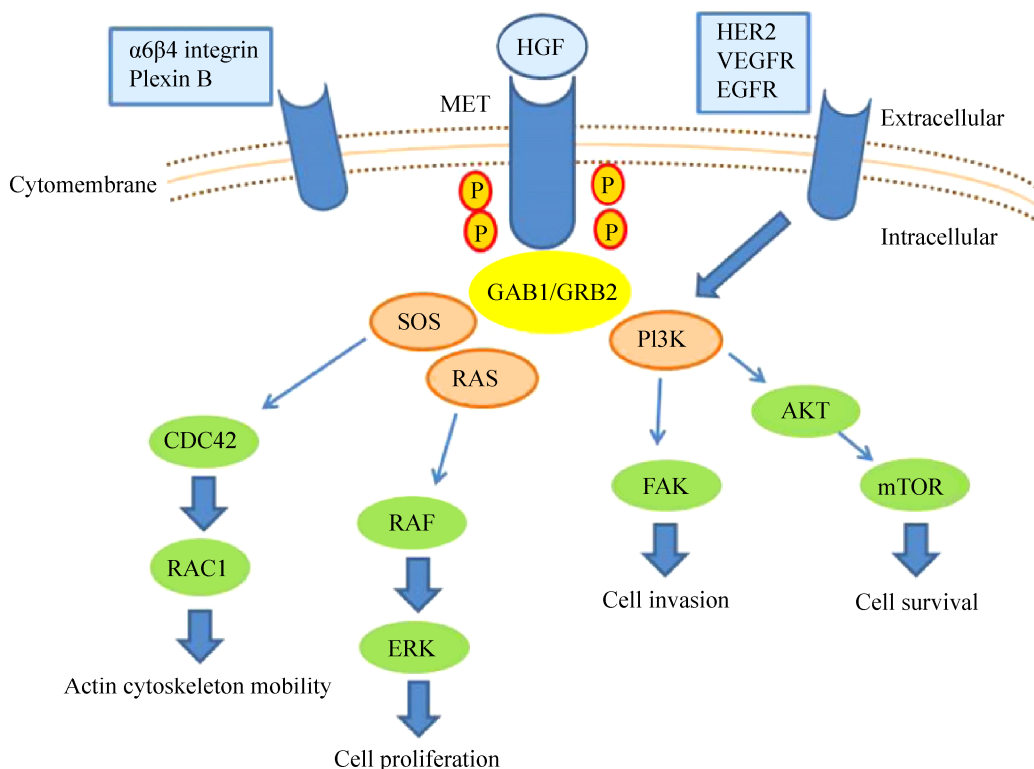


图 2 MET 蛋白介导的信号通路示意图 (改编自 Granito 等^[5])

Fig. 2 MET activation signaling pathways (adapted from Granito et al^[5])

2.1 整合素蛋白

整合素 (Integrin) 又称为整合蛋白,是一种介导细胞和其外环境之间连接的跨膜受体,即能作为组成细胞外基质 (Cell-extracellular matrix, ECM) 蛋白的受体,如纤连蛋白、玻连蛋白、层粘连蛋白以及胶原蛋白^[6]。整合素与 ECM 组成蛋白的相互作用能够对细胞与细胞之间、细胞与 ECM 之间的粘连起到关键的调节作用;其通过与蛋白的结合引起整合素的聚集,从而与细胞骨架联系促使细胞与 ECM 的黏附作用^[6,15-16]。有研究发现 HGF 同样能够引起整合蛋白的聚集,增加细胞的侵袭性^[17]。此外,之前的研究发现整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 可作为 HGF/MET 的粘附受体进而调控细胞侵袭的能力;这说明整合素参与了由 HGF/MET 所引起的促进细胞侵袭的过程。研究者发现整合素蛋白 $\alpha 6 \beta 4$ 可

作为 MET 的粘附受体进而调控细胞侵袭的能力,而整合素蛋白 $\alpha 5 \beta 1$ 同样可以通过 MET 对肿瘤血管的生成产生影响,这些证据说明整合素蛋白参与了由 MET 蛋白所引起的促进细胞侵袭及血管生成的过程^[18-19]。在转基因 Met 小鼠的动物模型试验中,Wang 等发现在缺乏 HGF 的情况下,整合素聚集引起的细胞黏附作用能够激活 Met 并维持其活性,进而引起肝癌的产生^[20]。目前已经发现了很多在没有配体的情况下能够被激活的生长因子受体,其作用方式就是由整合素引起的细胞粘连所激活^[21]。这进一步证明了整合素可能单独参与了激活 MET 蛋白的过程。

2.2 生长因子受体结合蛋白 GRB2 及其结合蛋白 GAB1

GRB2 与 GAB1 都是参与 MET 调节下游通路

重要的衔接蛋白；其中 GAB1 能直接与 MET 结合或通过 GRB2 间接地与 MET 结合被磷酸化；磷酸化的 GAB1 可以产生与其下游信号因子所结合的位点，进而激活 PI3K/AKT 通路，Ras、Rac1 和 MAPK 级联反应等^[6,22-23]。GAB1 能与 MET 结合，是因为 GAB1 含有 13 个氨基酸残基构成的 MET 偶联序列 (MET-binding sequence, MBS)，该序列位点能直接与 MET 碳末端的 Y1349 相互作用并被磷酸化^[24]。GRB2 与 MET 的相互作用不仅能够聚集 GAB1，还对于 K-RAS 的激活十分关键^[25]。GAB1 通过其碳末端的 SH3 结构域 (Src homology 3 domain) 与 GRB2 相互作用，这种作用能够稳定 GAB1 与 MET 之间的作用^[26]。所以当 GRB2 与 MET 分离时，GAB1 与 MET 的作用将会受到影响。GAB1 能够为 MET 的激活提供许多底物，其中包括 PLC γ 、Shc、Shp2、GRB2 以及 PI3K；而 PI3K、PLC γ 或者 Shp2 与 GAB1 分离的时候也会影响到 MET 所介导的分支化形态发生^[6]。在通过敲除 Gab1 基因纯合子的胚胎实验中，研究者发现了类似敲除 HGF/Met 所导致的胎盘缺陷以及在肌肉组织中无迁徙前体细胞的缺陷^[27]。由此可见，在衔接蛋白 GAB1 和 GRB2 的存在下，HGF/MET 可产生多效应刺激，进而对细胞的周期进程、上皮形态发生、血管内皮细胞类型的分支化形态发生以及迁移能力产生影响^[15,22,28]。

2.3 PI3K/AKT 和 Ras/MAPK 信号通路

PI3K/AKT 是由 MET 所调控的下游通路，其作用主要是促进细胞生长增殖的能力^[6]。PI3K 的 p85 亚基不仅能直接与 MET 结合，还可通过 GAB1 间接与 MET 作用^[29-30]。激活的 PI3K-AKT 通路可以诱导抗凋亡蛋白 BCL2 与 BCL-XL 的表达，从而维持和增强细胞生存的信号^[31]。此外，PI3K 也参与由 HGF/MET 诱导的细胞迁移过程^[32]。不仅如此，PI3K/AKT 还通过与 SRC 的结合影响了由 HGF 介导的 NF- κ B 激活过程^[33]。SRC 是一种非受体酪

氨酸激酶，在 HGF/MET 所参与的信号通路中起到主要的调节作用；此外，SRC 还参与由 HGF/MET 诱导的肿瘤细胞的迁移能力^[34]。整合素蛋白 β 1 通过激活 MET-SRC-FAK 链式反应能够诱导细胞的迁移和侵袭，促进非贴壁细胞的生长，且 SRC 能够对 MET 的激活提供正向反馈^[35]。Ras/MAPK 通路也是目前研究比较透彻的 MET 下游信号通路，Ras/MAPK 的激活需要 SHC 与 GRB2 通过 Y1356 与活化的 MET 相结合；激活的 GTP 结合蛋白 Ras 能够诱导肿瘤的发生及转移性的扩散^[25]，同时 MET 也能通过 MAPK 的介导增强细胞生长、增殖和迁移的能力^[36]。

2.4 其他靶基因或信号通路

HGF/MET 能够影响上皮形态发生和血管内皮细胞类型的分支化形态发生及细胞的迁移侵袭能力；在细胞侵袭或分支形态发生时，细胞运动的驱动力源自于细胞骨架肌动蛋白的动态变化，这个过程由 Ras 同源基因家族 (Ras homolog gene family, Rho) 中的细胞分裂周期蛋白 42 (Cell division control protein 42, CDC42)、Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1) 以及 Rho 酶 A (Rho member A, RhoA) 所控制；CDC42 能够促进丝状伪足以及微端丝的形成，而 Rac1 能够诱导板状伪足以及胞膜边缘波动^[6]。HGF 能够诱导 CDC42、Rac1 以及 RhoA 的激活完成上述的生理功能^[37]，但 MET 是如何激活 Rho 家族，其作用方式还需要进一步研究。另外，细胞外基质 ECM 中的不同成分也能够调节 HGF/MET 所诱导的分支以及管腺增生，例如参与 ECM 的降解与重组的尿激酶型纤溶酶原激活物 (Urokinase plasminogen activator, uPA) 和基质金属蛋白酶家族 (Matrix metalloproteases, MMPs)。HGF/MET 能够增加 uPA 以及其受体的表达，使其活性得到加强。另外，HGF 也能够诱导 MMPs 的表达^[38]；且 MMPs 是由 HGF/MET 诱导的乳腺上皮细胞分

支形态发生的必需因子^[39]；本实验室的研究也证实 MET 的上调可以增加 MMPs 的表达量，进而增强肿瘤细胞的侵袭能力（数据未发表）。由此可知 HGF/MET 可以通过调控 uPA 与 MMPs 的活性来影响细胞的侵袭能力^[39]。总之，这些研究表明 HGF/MET 能够通过下游靶基因或信号通路来调控细胞的分支形态发生以及侵袭迁移能力。

文中，AKT：蛋白激酶 B；CDC42：细胞分裂周期蛋白 42；EGFR：表皮生长因子受体；ERK：胞外调节蛋白激酶；FAK：局部粘着斑酪氨酸激酶；GRB2：生长因子受体结合蛋白 2；GAB1：GRB2 结合蛋白 1；HER2：人表皮生长因子受体；HGF：肝细胞生长因子；mTOR：哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；PI3K：磷脂酰肌醇-3 激酶；Plexin B：从状蛋白 B；RAF：丝/苏氨酸蛋白激酶；RAS：GTP 结合蛋白；SOS：鸟苷释放蛋白；VEGFR：血管内皮生长因子受体； $\alpha 6\beta 4$ integrin：整合素 $\alpha 6\beta 4$ 。

3 MET 与肿瘤的关系

3.1 MET 与肿瘤的预后

很多原发性肿瘤中 MET 基因都呈现基因扩增或高表达的现象，包括肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌等。在肺癌中 61% 非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 和 35% 小细胞肺癌 (Small cell lung cancer, SCLC) 都有 MET 基因扩增现象^[40-41]，且 MET 基因拷贝数高的 NSCLC 患者预后相对较差^[42]。Zhang 等的研究表明 NSCLC 组织的 MET 和 HGF 表达量显著高于正常肺组织的，且与 NSCLC 的淋巴管生成和淋巴结转移有关^[43]。许多研究已经证实 MET 的基因扩增或高表达是 NSCLC 患者的不良预后因素之一^[44]。在胃癌中 MET 也呈基因扩增或高表达的现象，这种现象与胃癌侵袭、转移和预后相关，但与患者的性别、年龄、肿瘤的大小、位置及分化程度无关^[45-48]。有研究表明胃癌组织中 MET 表达量显著高于正常胃黏

膜、慢性萎缩性胃炎和异常增生组织等；且在胃癌组织中，淋巴结转移的 MET 表达量也显著高于未转移的^[49]。Sotoudeh 等的研究也证实了上述结果，MET 的高表达还与胃癌的淋巴结转移和血管侵袭有关^[50]。还有研究表明 10%–20% 的胃癌患者中存在着 MET 基因扩增的现象^[45]；Peng 等的研究显示 MET 的基因扩增也是胃癌患者预后不良因素之一，MET 基因扩增患者的总生存期和无病生存期显著缩短^[46]。此外，MET 能否作为结直肠癌预后的指标存在争议，但多项研究显示 MET 的高表达与患者的预后不良具有密切关系^[51-52]，但 Qian 等的研究发现 MET 表达量在结直肠癌原发灶和肝转移灶无显著性差异，因此 MET 不适合作为结直肠癌的预后标志物^[53-54]。此外，Cai 等研究揭示 MET 表达水平与肝癌的术后复发、生存时间关系密切，且表达低的可获得良好的手术效果，这提示 MET 可作为肝癌术后预后指标^[55]。此外，MET 基因扩增是肿瘤细胞产生耐药性的重要原因之一。MET 扩增导致 MET 受体表达量异常增加，酪氨酸激酶活性进一步增强，进而会过度激活下游通路的信号转导，特别是 PI3K/AKT 信号通路，使细胞获得耐药能力^[56-57]。

另外，在很多原发性癌症中也发现了 MET 突变，例如在遗传性乳头状肾癌 (Hereditary papillary renal cell carcinoma, HPRC) 和头颈部鳞状细胞癌 (Squamous cell carcinoma of the head and neck, SCCHN) 中发现 MET 蛋白 TK 结构域的突变，而在胃癌、乳腺癌及小细胞肺癌中则发现 MET 蛋白 JM 区域或 SEMA 结构域的突变^[58-60]。MET 蛋白突变位点包括位于 TK 结构域的 D1228H/N、M1250T、L1195V 和 Y1230C 等，JM 区域的 T1010I、P1009S、R988C 和 SEMA 结构域的 N375S 和 E168D 等^[58,61-62]。TK 结构域的突变可影响 MET 的激酶活性，JM 区域的突变可影响配体结合的亲合力，而 SEMA 结构域的突变点可影响 MET

蛋白泛素化降解的作用^[63]。有研究报道了 283 例肺癌患者 (141 例东亚人、76 例高加索人和 66 例非裔美国人) 的 MET 蛋白突变状况的检测分析, 结果显示所有的非同义突变均出现 SEMA 结构域和 JM 区域, 而 TK 结构域未发现突变位点^[64]。

3.2 HGF/MET 对肿瘤发生发展及肿瘤耐药性的影响

3.2.1 HGF/MET 与肿瘤发生发展的关系

正常生理条件下, HGF 配体由间质细胞分泌, MET 受体由上皮细胞产生并存在于其细胞膜上, 因此 HGF 和 MET 通过这种旁分泌机制调控机体正常组织的上皮-间质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的作用, 且这种旁分泌机制是受到机体严格调控的。有些肿瘤细胞会同时表达配体 HGF 和受体 MET, 由此可形成不受调控的闭合的自分泌环, 在这种调控机制下 HGF/MET 可持续地被激活, 进而过度活化包括 PI3K/AKT、Ras/MAPK 和 STAT 等信号转导的各级联途径, 最终促进肿瘤细胞进入无限增殖的恶性循环, 这可能是促进肿瘤发生发展的原因之一^[65-66]。另外, 有些肿瘤细胞还可以通过分泌白介素等细胞因子, 刺激相邻的成纤维细胞分泌 HGF 配体, 在它们之间也形成一个不受调控的闭合的环状作用机制, 进而促进肿瘤的发生发展^[67]。

3.2.2 HGF/MET 与肿瘤微环境的关系

HGF/MET 信号通路不仅参与肿瘤细胞的发生发展, 还同时参与肿瘤微环境的营造。肿瘤微环境主要包括 ECM、血管、炎性细胞、巨噬细胞、树突细胞以及成纤维细胞等^[68-69]。

1) HGF/MET 诱导肿瘤新生血管的生成

肿瘤发生发展离不开血管为其提供的充足营养物质, 因此新生血管对肿瘤的发生发展起着重要作用。HGF/MET 信号通路的激活不仅能通过 PI3K/AKT 信号通路和 STAT3 等促进血管生成素、

血管内皮细胞生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 等血管生成因子的表达; 还可以通过 MAPK 等信号通路抑制血小板反应素-1 (Thrombospondin-1, TSP-1) 的表达, 而 TSP-1 则是血管生成素的强抑制因子^[56,68]。此外, 在新血管形成或内皮细胞正在转移和增殖时, MET 都呈高表达状态; 而 HGF 可以直接刺激血管平滑肌细胞释放 VEGF-A 诱导新血管的生成。HGF 还可以通过 Rac 特定鸟嘌呤核苷酸交换因子 Asef 和多功能 Rac 效应因子 IQ 模序的 GTP 酶活化蛋白 1 (IQ motif-containing GTPase-activating protein 1, IQGAP1) 来加强内皮细胞的屏障功能^[23,70]。总之, HGF/MET 可与 VEGF-A 共同调控内皮细胞的增殖和转移, 为血管的形成奠定基础^[23]。

2) HGF/MET 参与细胞外基质的降解

细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 是细胞表面或细胞间的由多糖、蛋白等组成的网架结构物质。ECM 是阻止肿瘤细胞转移的重要屏障, 肿瘤细胞的迁移和侵袭首先需要降解 ECM。降解 ECM 的降解酶主要为基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 和尿激酶型纤溶酶原激活因子 (Urokinase-type plasminogen activator, uPA)。而 HGF/MET 的激活不仅可以提高 MMPs 的表达, 还可以通过 MAPK 信号通路来上调 uPA 的表达, 进而加速 ECM 的降解, 最终导致为肿瘤细胞迁移和侵袭创造适宜的微环境^[56,71]。

3) HGF/MET 参与其他肿瘤微环境的营造

慢性炎症在肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用, 在肿瘤的炎症微环境存在着大量的炎性细胞, 其可在肿瘤淋巴结转移 (Tumor node metastasis, TNM) 分期较低的阶段促进肿瘤细胞的增殖和转移^[68]。与肿瘤相关的巨噬细胞在炎-癌转化中具有关键作用, 它能通过影响 MET 蛋白的表达, 进而通过 HGF/MET 促进肿瘤细胞的迁移能力^[72]。树突细胞是现今发现的机体内功能最强的

抗原递呈细胞,可激活静息的 T 细胞,进而诱发生机体产生抗肿瘤免疫,而 HGF/C-Met 信号通路不仅能抑制其抗原呈递功能,还可抑制树突细胞对肿瘤组织的浸润^[73-74]。

3.2.3 HGF/MET 与肿瘤耐药性的关系

HGF/MET 信号通路无论在肿瘤原发性耐药还是继发性耐药中都发挥了重要作用^[75]。有研究报道发现在表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 原发性耐药的肺腺癌细胞中, HGF/MET 信号通路过度活化,能通过 GAB1 蛋白激活 PI3K/AKT 信号通路,降低 EGFR-TKI 对其转导信号级联反应的抑制,进而产生耐药性^[75-76]。另外,Engelma 等对吉非替尼产生获得性耐药的肺癌细胞系进行干预后,发现 MET 扩增可以通过表皮因子受体 ERBB3 蛋白的磷酸化激活其下游 PI3K/AKT 等信号通路,进而避开 EGFR-TKI 作用的药物靶点,最终导致细胞对 EGFR-TKI 产生继发性耐药^[75]。

3.3 以 HGF/MET 为靶点的抗肿瘤治疗

HGF/MET 信号通路在多种肿瘤组织中出现异常活化,并与肿瘤细胞的生长、增殖和侵袭能力有着密切的关系。例如异常活化的 HGF/MET 信号通路与肺癌发生、浸润和转移有着密切联系^[77];而在结直肠癌侵袭转移过程中, HGF/MET 参与调控的上皮间质转化 (Epithelial mesenchymal transition, EMT) 发挥了关键的作用^[78]。因此,阻断 HGF/MET 信号通路可有效抑制肿瘤的发生发展与转移;目前针对 HGF/MET 的抑制剂主要有 3 类:生物拮抗剂、单克隆抗体以及小分子抑制剂。

3.3.1 生物拮抗剂

作用于 HGF/MET 通路的生物拮抗剂主要是 HGF 的变异体 NK1、NK2 和 NK4 等;其作用机制是和 HGF 配体竞争性地与 MET 结合,抑制由 HGF 所诱导的 MET 受体的酪氨酸磷酸化作用,从

而降低 HGF/MET 通路的活性^[56,79]。NK2 是天然的 HGF 蛋白变异体;而 NK4 人为设计的 HGF 的 1 个片段,目前已经证实多种临床模型中都有完整的竞争性抑制 HGF/MET 通路的能力^[80-81]。有研究报道通过腺病毒介导的稳定表达的 NK4 对肿瘤细胞的增殖以及对肺癌和黑色素瘤的迁移能力有明显的抑制作用^[82];且在原位肿瘤移植的恶性胸膜间皮瘤动物模型中, NK4 的表达显著抑制肿瘤细胞生长增殖和侵袭迁移的能力^[83]。以上的研究结果表明通过 NK4 介导的基因治疗对癌症患者来说不失为一个行之有效的途径;而这种通过设计 HGF 的剪切体抑制 HGF/MET 信号通路活性,从而达到抗肿瘤效果的方式值得进一步思考和探索。

3.3.2 单克隆抗体

针对 HGF/MET 信号通路的单克隆抗体多种多样,其中作用于 HGF 的抗体有 Rilotumumab (AMG 102)、TAK701 和 Ficlaturuzumab (AV299) 等;作用于 MET 的有 Onartuzumab、DN30 和 CE-355621 等;其作用机制为通过抗体与抗原的作用,中和 HGF (或 MET) 的活性,进而抑制其与 MET (或 HGF) 的结合,最终降低 HGF/MET 通路的活性。

AMG102 是一种完全的人源单克隆抗体,其能够与 HGF 的轻链结合,更易与双链的成熟 HGF 相结合。目前 AMG102 被作为单一的治疗方案在多种癌症中进行 II 期临床试验评估,包括结直肠癌和胃食管腺癌等 (表 1)^[84]。TAK701 是一种人源的抗 HGF 中和抗体,其作用机理是通过 TAK701 能够与 HGF 结合,从而阻断 HGF 与 MET 的连接。TAK701 能够抑制细胞内 MET 的磷酸化并且对很多依赖于 HGF 自分泌的癌细胞有抗肿瘤的活性^[85]。Ficlaturuzumab (AV299) 是人源化抗 HGF IgG1 的单克隆抗体,其已经在 NSCLC 患者中进行了 II 期临床试验^[56]。

表 1 Met 和 HGF 抑制剂在临床中研究现状 (改编自 Bahrami et al^[84])
Table 1 Summary of MET or HGF inhibitors in clinical development (adapted from Bahrami et al^[84])

Inhibitor name	Type	Target	Cancer type	Phase	Arm	Status	Reference
Tivantinib	Selective kinase inhibitor; Non-ATP competitive	MET	Colorectal cancer	Phase II	Tivantinib (ARQ 197)+Cetuximab	Ongoing, not recruiting	NCT01892527
			Malignant solid tumor, Gastroesophageal cancer	Phase I/II	Tivantinib+FOLFFOX	Completed	NCT01611857
			Inoperable hepatocellular carcinoma	Phase III	ARQ197	Ongoing, not recruiting	NCT01755767
			Unresectable hepatocellular carcinoma	Phase II	ARQ197 Placebo	Completed	NCT00988741
			Cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma	Phase I	ARQ197	Completed	NCT00802555
			Locally advanced or metastatic gastric cancer	Phase II	ARQ 197 Oxaliplatin, capecitabine or irinotecan	Withdrawn prior to enrollment	NCT01070290
			Hepatocellular carcinoma	Phase I	ARQ 197	Completed	NCT01656265
			Advanced solid tumors	Phase I	ARQ 197 + Pazopanib	Completed	NCT01468922
			Previously treated advanced/recurrent gastric cancer	Phase II	ARQ 197	Completed	NCT01152645
			Hepatocellular carcinoma	Phase I/II	E7050 + Sorafenib	Ongoing, not recruiting	NCT01271504
			Pancreatic neoplasms	Phase II	ARQ 197 gemcitabine	Completed	NCT00558207
Crizotinib	Multi-kinase inhibitor; ATP competitive	MET and ALK	Solid tumors	Phase II	Crizotinib	Recruiting participants	NCT02034981
			Gastric cancer	Phase II	Crizotinib	Recruiting participants	NCT02435108
			Colorectal cancer	Phase I	Crizotinib+ PD-0325901	Recruiting participants	NCT02510001

待续

续表 1

	Advanced cancers	Phase II	Crizotinib+ Dasatinib	Ongoing, but not recruiting participants	NCT01744652
	Advanced cancer with several degrees of liver dysfunction	Phase I	Crizotinib	Completed	NCT01576406
	Advanced tumors	Phase II	Crizotinib	Recruiting	NCT01524926
	Refractory soft tissue sarcomas	Phase II	Cabozantinib	Recruiting	NCT01755195
	Advanced cholangiocarcinoma	Phase II	Cabozantinib	Ongoing, not recruiting	NCT01954745
	Colorectal cancer	Phase I	Cabozantinib + Panitumumab	Recruiting	NCT02008383
	Hepatocellular carcinoma	Phase III	Cabozantinib	Recruiting	NCT01908426
	Solid tumors	Phase I	Placebo	Completed	NCT01553656
	Advanced or refractory solid tumors	Phase I	JNJ-38877605	Terminated	NCT00651365
	Advanced solid tumors	Phase I	E7050	Completed	NCT00869895
	Solid tumor gastric cancer	Phase I	E7050	Completed	NCT01428141
	Advanced cancer	Phase I	MK-2461	Completed	NCT00518739
	Advanced solid tumors	Phase I/II	MK-2461	Completed	NCT00496353
	Gastric cancer	Phase III	AMG102+Cisplatin+ Capecitabine	Terminated	NCT02137343
	Advanced or metastatic gastric or esophagogastric junction cancer	Phase I/II	Placebo AMG102(Placebo)+Capecitabine+ Epirubicin+ Cisplatin	Terminated	NCT00719550

待续

续表 1

Onartuzumab (MetMab)	Monovalent monoclonal antibody	Human MET	Advanced solid tumors or advanced or metastatic gastric cancer	Phase I	Rilotumumab	Completed	NCT01791374				
			Metastatic colorectal cancer	Phase II	Panitumumab, Ganitumab, Rilotumumab Placebo, Panitumumab, Ganitumab	Completed	NCT00788957				
			Gastric cancer	Phase II	Placebo mFOLFOX6 onartuzumab	Completed	NCT01590719				
			Advanced or metastatic solid tumors	Phase I	MetMab MetMab+bevacizumab	Completed	NCT01068977				
			Solid tumor	Phase III	Onartuzumab placebo	Ongoing, but not recruiting	NCT02488330				
			Advanced hepatocellular carcinoma	Phase I	Onartuzumab	Completed	NCT01897038				
			Advanced or metastatic solid tumors	Phase I	Onartuzumab+Sorafenib	Completed	NCT02031731				
			Advanced solid tumors	Phase I	Onartuzumab (MetMab)	Completed	NCT00813384				
AMG 208	Selective kinase inhibitor	MET and RON	Advanced solid tumors	Phase I	AMG 208	Completed	NCT00679133				
MGCD265	Multi-kinase inhibitor	MET, Tek/Tie-2, VEGFR and MST1R (RON)	Advanced malignancies	Phase I	MGCD265	Completed	NCT00742261				
Foretinib (GSK1363089)	Multi-kinase inhibitor; ATP competitive	Met, Ron, VEGFR1 to VEGFR3, PDGFR, Kit, Flt-3, Tie-2, AXL	Solid tumor	Phase I	Foretinib	Completed	NCT00920192				
			Liver cancer	Phase I	Foretinib	Completed	NCT00725712				
			Metastatic gastric cancer	Phase II	Foretinib	Completed	NCT0110083				
EMD1204831	Selective kinase inhibitor; ATP competitive	MET	Advanced solid tumors	Phase I	EMD1204831	Terminated	NCT01072266				
INCB028060	Selective kinase inhibitor; ATP competitive	MET	Advanced malignancies	Phase I	INCB028060	Completed					

待续

续表 1

Amuvatinib	Multi-kinase inhibitor	c-kit, PDGFR α ; MET, Ret oncoprotein, mutant forms of Flt3 and PDGFR	Solid tumors	Phase I	Amuvatinib	Completed	NCT00894894
BMS-777607	Selective kinase inhibitor; ATP competitive	MET	Malignant solid tumor	Phase I	BMS-777607	Ongoing, not recruiting	NCT01721148
			Advanced or metastatic solid tumors	Phase I/II	BMS-777607	Completed	NCT00605618
AMG 337	Selective kinase inhibitor	MET	Stomach neoplasms	Phase I/II	AMG 337	Ongoing, not recruiting	NCT02096666
			Advanced solid tumors	Phase I	AMG 337	Ongoing, not recruiting	NCT01253707
			Gastric/esophageal adenocarcinoma or other solid tumors	Phase II	AMG 337	Terminated	NCT02016534
PF-04217903	Selective kinase inhibitor; ATP competitive	MET	Advanced cancer	Phase I	PF-04217903	Terminated	NCT02016534
MSC2156119J	Selective kinase inhibitor	MET	Solid tumors	Phase I	MSC2156119J	Completed	NCT01832506
			Hepatocellular carcinoma	Phase I/II	MSC2156119J	Recruiting	NCT02115373
			Advanced solid tumors	Phase I	MSC2156119J	Completed	NCT01014936
PF-02341066	c-Tyrosine kinase inhibitor	MET, HGF	Advanced cancer	Phase I	PF-02341066, Rifampin, Itraconazole	Recruiting	NCT00585195
Volitinib	Selective kinase inhibitor	MET	Advanced gastric adenocarcinoma	Phase II	Volitinib	Recruiting	NCT02449551
			Advanced solid tumors	Phase I	Volitinib	Recruiting	NCT01773018
			Advanced gastric cancer	Phase I	Volitinib+Docetaxel	Completed	NCT02252913

Onartuzumab 是一种人为设计的能与 MET 中和的单克隆抗体,目前处于临床前研究阶段,主要用于治疗胃癌、实体瘤、移性结直肠癌和晚期肝癌等(表 1)^[84,86-87]。DN30 是 MET 的单克隆抗体,其抑制 MET 及丝/苏氨酸蛋白激酶的磷酸化,进而抑制肿瘤的生长和增殖,目前还处于临床前研究阶段^[81]。CE-355621 单克隆抗体与 MET 的结合位点位于胞外区,可以阻止 MET 与 HGF 的结合,进而抑制 MET 的激活,主要应用于神经胶质瘤等的治疗,目前也处于临床前研究阶段^[81]。

3.3.3 小分子抑制剂

绝大多数小分子抑制剂都是以 MET 受体为靶点的,其作用机制是通过与 MET 蛋白胞内 ATP 结合位点竞争性地结合,进而阻断酪氨酸磷酸化,最终达到抑制 MET 激酶活性的作用,根据小分子抑制剂针对 MET 的选择性,分为选择性及非选择性酪氨酸激酶抑制剂^[81]。选择性酪氨酸激酶抑制剂主要有 Crizotinib、Cabozantinib (XL184)、JNJ-38877605、Golvatinib (E7050) 和 MK-2461 等(表 1)^[84,88];非选择性酪氨酸激酶抑制剂具有代表性的有 Tivantinib、JNJ-38877605 和 PF-04217903 等(表 1)^[84]。

Crizotinib 是目前唯一已上市的针对 MET 的小分子抑制剂。Crizotinib,中文名称克里唑替尼,商品名为 XalkoriTM,是美国辉瑞公司 (Pfizer) 研发的针对 MET 配体和间变性淋巴瘤激酶 (Anaplastic lymphoma kinase, ALK) 的小分子抑制剂;该药早在 2011 年 8 月获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的加速批准,2013 年 11 月获得正式批准,主要用于间变性淋巴瘤激酶阳性的转移性非小细胞肺癌患者的治疗^[89-90]。有研究报道显示在非小细胞肺癌细胞系 SPC-A1 中, Crizotinib 可以通过降低 MET-RAS-MAPK 和 MET-PI3K-AKT 等信号通路的活性,进而诱导肿瘤细胞产生自噬,最终抑制肿瘤的生长

增殖^[91]。

在 Crizotinib 的 I 期临床试验中,给予 119 例间变性淋巴瘤激酶阳性的转移性非小细胞肺癌患者每天两次 250 mg 的剂量进行疗效评估,结果显示其客观响应率 (Objective response rate, ORR) 为 61%,疾病无停顿生长期 (Progression-free survival, PFS) 为 10 个月,治疗的中位反应期 (Median response duration) 为 48 周^[92-93]。在 II 期临床试验中,136 例患者进行了药物安全性评估,109 例进行了患者报告结局评价 (Patient reported outcome, PRO),76 例进行了肿瘤反应评估;中位年龄为 52 岁,94% 患有胰腺癌,68% 无抽烟史和 53% 是女性。通过每日两次口服 250 mg 的 Crizotinib 治疗后,参与肿瘤反应评估的 76 例患者中,63 例肿瘤病灶缩小 (41 例病灶缩小比例 30%)^[93-94]。在 Crizotinib 的 III 期临床试验中,347 例患者被随机分为 Crizotinib 组和标准化疗药物组 (培美曲塞或多西他赛),结果显示其客观响应率为 65%; Crizotinib 组的中位 PFS 显著高于标准化疗药物组,即 7.7 个月对 3 个月 (多西他赛, $P < 0.0001$) 或 4.2 个月 (培美曲塞, $P < 0.001$)^[95]。

4 总结与展望

MET 蛋白作为一种受体酪氨酸激酶,通常存在于上皮细胞中,被 HGF 等配体激活后,能够参与调控细胞的增殖、凋亡、迁移侵袭和细胞形态等多种生物学功能。MET 参与的信号转导主要有 Integrin、GRB2-GAB1、PI3K/AKT、Ras/MAPK 和 SRC/FAK 等信号通路。随着研究的深入, MET 已被证实在多种恶性肿瘤中异常表达或基因扩增,其与肿瘤细胞的生长增殖、迁移侵袭以及患者的预后都有密切的关系。近年来随着对 MET 在肿瘤方面研究的深入和扩展,其逐步成为抗肿瘤治疗的重要靶点;特别是针对 HGF/MET 靶向治疗的抑制剂很多目前已经进入了临床阶段的研究,且其良好的抗

肿瘤效果也得到了证实。尽管如此,对于其抑制剂的安全性、耐药性及针对不同肿瘤的不同用法和用量等需还更加深入的研究。因此,进一步探究 MET 在肿瘤发生发展中的功能机制,才有可能找到一类肿瘤抑制活性高、选择性好和副作用小的抑制剂,为肿瘤治疗提供新途径和新方法。

REFERENCES

- [1] Yamashita JI, Ogawa M, Yamashita SI, et al. Immunoreactive hepatocyte growth factor is a strong and independent predictor of recurrence and survival in human breast cancer. *Cancer Res*, 1994, 54(7): 1630–1633.
- [2] Liu YH. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int*, 2006, 69(2): 213–217.
- [3] Miekus K. The Met tyrosine kinase receptor as a therapeutic target and a potential cancer stem cell factor responsible for therapy resistance (Review). *Oncol Rep*, 2016, 37(2): 647–656.
- [4] Matsumoto K, Umitsu M, de Silva DM, et al. Hepatocyte growth factor/MET in cancer progression and biomarker discovery. *Cancer Sci*, 2017, 108(3): 296–307.
- [5] Granito A, Guidetti E, Gramantieri L. c-MET receptor tyrosine kinase as a molecular target in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*, 2015, 2: 29–38.
- [6] Petrini I. Biology of MET: a double life between normal tissue repair and tumor progression. *Ann Transl Med*, 2015, 3(6): 82.
- [7] Niemann HH, Jäger V, Butler PJG, et al. Structure of the human receptor tyrosine kinase met in complex with the *Listeria* invasion protein InlB. *Cell*, 2007, 130(2): 235–246.
- [8] Kim ES, Salgia R. MET pathway as a therapeutic target. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(4): 444–447.
- [9] Sattler M, Ma PC, Salgia R. Therapeutic targeting of the receptor tyrosine kinase Met. *Cancer Treat Res*, 2004, 119: 121–138.
- [10] Kozlov G, Perreault A, Schrag JD, et al. Insights into function of PSI domains from structure of the Met receptor PSI domain. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 321(1): 234–240.
- [11] Basilico C, Arnesano A, Galluzzo M, et al. A high affinity hepatocyte growth factor-binding site in the immunoglobulin-like region of met. *J Biol Chem*, 2008, 283(30): 21267–21277.
- [12] Ma PC, Maulik G, Christensen J, et al. c-Met: Structure, functions and potential for therapeutic inhibition. *Cancer Metastasis Rev*, 2003, 22(4): 309–325.
- [13] Villa-Moruzzi E, Puntoni F, Bardelli A, et al. Protein tyrosine phosphatase PTP-S binds to the juxtamembrane region of the hepatocyte growth factor receptor Met. *Biochem J*, 1998, 336(1): 235–239.
- [14] Comoglio PM, Boccaccio C. Scatter factors and invasive growth. *Semin Cancer Biol*, 2001, 11(2): 153–165.
- [15] Zhang YW, Woude GFV. HGF/SF-Met signaling in the control of branching morphogenesis and invasion. *J Cell Biochem*, 2003, 88(2): 408–417.
- [16] Giancotti FG, Ruoslahti E. Transduction-integrin signaling. *Science*, 1999, 285(5430): 1028–1032.
- [17] Trusolino L, Cavassa S, Angelini P, et al. HGF/scatter factor selectively promotes cell invasion by increasing integrin avidity. *FASEB J*, 2000, 14(11): 1629–1640.
- [18] Trusolino L, Bertotti A, Comoglio PM. A signaling adapter function for $\alpha 6\beta 4$ integrin in the control of HGF-dependent invasive growth. *Cell*, 2001, 107(5): 643–654.
- [19] Mitra AK, Sawada K, Tiwari P, et al. Ligand-independent activation of c-Met by fibronectin and $\alpha 5\beta 1$ -integrin regulates ovarian cancer invasion and metastasis. *Oncogene*, 2011, 30(13): 1566–1576.
- [20] Wang R, Ferrell DL, Faouzi S, et al. Activation of the Met receptor by cell attachment induces and sustains hepatocellular carcinomas in transgenic mice. *J Cell Biol*, 2001, 153(5): 1023–1034.
- [21] Schwartz MA, Ginsberg MH. Networks and crosstalk: integrin signalling spreads. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(4): E65–E68.
- [22] Smith MA, Licata T, Lakhani A, et al. MET-GRB2 signaling-associated complexes correlate with oncogenic MET signaling and sensitivity to MET kinase inhibitors. *Clin Cancer Res*, 2017, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3006.
- [23] Gallo S, Sala V, Gatti S, et al. Cellular and molecular mechanisms of HGF/Met in the cardiovascular system. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(12): 1173–1193.

- [24] Schaeper U, Gehring NH, Fuchs KP, et al. Coupling of Gab1 to c-Met, Grb2, and Shp2 mediates biological responses. *J Cell Biol*, 2000, 149(7): 1419–1432.
- [25] Saucier C, Papavasiliou V, Palazzo A, et al. Use of signal specific receptor tyrosine kinase oncoproteins reveals that pathways downstream from Grb2 or Shc are sufficient for cell transformation and metastasis. *Oncogene*, 2002, 21(12): 1800–1811.
- [26] Furge KA, Zhang YW, Woude GFV. Met receptor tyrosine kinase: enhanced signaling through adapter proteins. *Oncogene*, 2000, 19(49): 5582–5589.
- [27] Sachs M, Brohmann H, Zechner D, et al. Essential role of Gab1 for signaling by the c-Met receptor *in vivo*. *J Cell Biol*, 2000, 150(6): 1375–1384.
- [28] Rosário M, Birchmeier W. How to make tubes: signaling by the Met receptor tyrosine kinase. *Trends Cell Biol*, 2003, 13(6): 328–335.
- [29] Xiao GH, Jeffers M, Bellacosa A, et al. Anti-apoptotic signaling by hepatocyte growth factor/Met via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(1): 247–252.
- [30] Ko B, He T, Gadgeel S, et al. MET/HGF pathway activation as a paradigm of resistance to targeted therapies. *Ann Transl Med*, 2017, 5(1): 4.
- [31] Liu YH. Hepatocyte growth factor in kidney fibrosis: therapeutic potential and mechanisms of action. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 287(1): F7–F16.
- [32] Usatyuk PV, Fu PF, Mohan V, et al. Role of c-Met/phosphatidylinositol 3-kinase (PI3k)/Akt signaling in hepatocyte growth factor (HGF)-mediated lamellipodia formation, reactive oxygen species (ROS) generation, and motility of lung endothelial cells. *J Biol Chem*, 2014, 289(19): 13476–13491.
- [33] Fan SJ, Gao M, Meng QH, et al. Role of NF-kappa B signaling in hepatocyte growth factor/scatter factor-mediated cell protection. *Oncogene*, 2005, 24(10): 1749–1766.
- [34] Gururajan M, Sievert M, Mink S, et al. SRC family kinase FYN promotes MET tyrosine kinase activation, epithelial to mesenchymal transition and metastasis in human prostate cancer. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 3459.
- [35] Hui AY, Meens JA, Schick C, et al. Src and FAK mediate cell-matrix adhesion-dependent activation of Met during transformation of breast epithelial cells. *J Cell Biochem*, 2009, 107(6): 1168–1181.
- [36] Lorenzon L, Ricca L, Piloizzi E, et al. Tumor regression grades, *K-RAS* mutational profile and c-MET in colorectal liver metastases. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(8): 1002–1009.
- [37] Royal I, Lamarche-Vane N, Lamorte L, et al. Activation of cdc42, rac, PAK, and rho-kinase in response to hepatocyte growth factor differentially regulates epithelial cell colony spreading and dissociation. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(5): 1709–1725.
- [38] Kermorgant S, Aparicio T, Dessirier V, et al. Hepatocyte growth factor induces colonic cancer cell invasiveness via enhanced motility and protease overproduction. evidence for PI3 kinase and PKC involvement. *Carcinogenesis*, 2001, 22(7): 1035–1042.
- [39] Simian M, Hirai Y, Navre M, et al. The interplay of matrix metalloproteinases, morphogens and growth factors is necessary for branching of mammary epithelial cells. *Development*, 2001, 128(16): 3117–3131.
- [40] Ma PC, Jagadeeswaran R, Jagadeesh S, et al. Functional expression and mutations of c-met and its therapeutic inhibition with SU11274 and small interfering RNA in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 2005, 65(4): 1479–1488.
- [41] Xu XY, Chen P. Research progress on non-small-cell lung cancer drugs targeting Met. *Drugs Clin*, 2016, 31(4): 562–566 (in Chinese).
徐晓燕, 陈鹏. 作用于 Met 靶点的非小细胞肺癌治疗药物研究进展. *现代药物与临床*, 2016, 31(4): 562–566.
- [42] Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, et al. Increased *MET* gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol*, 2009, 27(10): 1667–1674.
- [43] Zhang N, Xie FB, Gao W, et al. Expression of hepatocyte growth factor and c-Met in non-small-cell lung cancer and association with lymphangiogenesis. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2797–2804.
- [44] Park S, Choi YL, Sung CO, et al. High MET copy number and MET overexpression: poor outcome in non-small cell lung cancer patients. *Histol Histopathol*, 2012, 27(2): 197–207.
- [45] Fioroni I, Dell'Aquila E, Pantano F, et al. Role of c-mesenchymal-epithelial transition pathway in gastric cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(8):

- 1195–1207.
- [46] Peng Z, Zhu Y, Wang QQ, et al. Prognostic significance of MET amplification and expression in gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE*, 2014, 9(1): e84502.
- [47] Zhu XR, Zheng LZ. Research progress of HGF/c-Met-related targeted therapy of gastric cancer. *J Shanghai Jiaotong Univ: Med Sci*, 2016, 36(1): 133–137 (in Chinese).
朱雪茹, 郑磊贞. HGF/c-Met 与胃癌靶向治疗的研究进展. *上海交通大学学报: 医学版*, 2016, 36(1): 133–137.
- [48] Fuse N, Kuboki Y, Kuwata T, et al. Prognostic impact of HER2, EGFR, and c-MET status on overall survival of advanced gastric cancer patients. *Gastric Cancer*, 2016, 19(1): 183–191.
- [49] Zhao J, Zhang XX, Xin Y. Up-regulated expression of ezrin and c-Met proteins are related to the metastasis and prognosis of gastric carcinomas. *Histol Histopathol*, 2011, 26(9): 1111–1120.
- [50] Sotoudeh K, Hashemi F, Madjd Z, et al. The clinicopathologic association of c-MET overexpression in Iranian gastric carcinomas; an immunohistochemical study of tissue microarrays. *Diagn Pathol*, 2012, 7: 57.
- [51] Garouniatis A, Zizi-Sermpetzoglou A, Rizos S, et al. FAK, CD44v6, c-Met and EGFR in colorectal cancer parameters: tumour progression, metastasis, patient survival and receptor crosstalk. *Int J Colorectal Dis*, 2013, 28(1): 9–18.
- [52] Inno A, di Salvatore M, Cenci T, et al. Is there a role for IGF1R and c-MET pathways in resistance to cetuximab in metastatic colorectal cancer? *Clin Colorectal Cancer*, 2011, 10(4): 325–332.
- [53] Qian LY, Li P, Li XR, et al. Multivariate analysis of molecular indicators for postoperative liver metastasis in colorectal cancer cases. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(8): 3967–3971.
- [54] Song WT, Sun YL. Role of hepatocyte growth factor receptor c-met regulating epithelial-mesenchymal transition in metastasis of colorectal cancer. *Cancer Res Prev Treat*, 2015, 42(7): 737–739 (in Chinese).
宋文韬, 孙燕来. 肝细胞生长因子受体 c-met 调控上皮间质转化在结直肠癌转移中的研究进展. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(7): 737–739.
- [55] Cai YF, Su SY, Zhen ZJ. Relationship between c-met expression level and postoperative prognosis of hepatocellular carcinoma. *Chin J Gen Surg*, 2013, 22(12): 1580–1584 (in Chinese).
蔡云峰, 苏树英, 甄作均. 肝癌组织 c-met 表达与肝癌术后预后的关系. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(12): 1580–1584.
- [56] Li YW, Liu HY, Chen J. Dysregulation of HGF/c-Met signal pathway and their targeting drugs in lung cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2014, (8): 625–634 (in Chinese).
李永文, 刘红雨, 陈军. 肺癌细胞中 HGF/c-Met 信号通路的异常调控及其靶向药物研究进展. *中国肺癌杂志*, 2014, (8): 625–634.
- [57] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. *MET* amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*, 2007, 316(5827): 1039–1043.
- [58] Lengyel E, Sawada K, Salgia R. Tyrosine kinase mutations in human cancer. *Curr Mol Med*, 2007, 7(1): 77–84.
- [59] 贾颖, 陈兴国. HGF/c-Met 信号途径与肿瘤关系的研究进展. *山东医药*, 2015, 55(41): 101–104.
- [60] Lee JH, Han SU, Cho H, et al. A novel germ line juxtamembrane Met mutation in human gastric cancer. *Oncogene*, 2000, 19(43): 4947–4953.
- [61] de Aguirre I, Salvatierra A, Font A, et al. c-Met mutational analysis in the sema and juxtamembrane domains in small-cell-lung-cancer. *Transl Oncogenomics*, 2006, 1: 11–18.
- [62] Giordano S, Maffe A, Williams TA, et al. Different point mutations in the met oncogene elicit distinct biological properties. *FASEB J*, 2000, 14(2): 399–406.
- [63] Waqar SN, Cottrell CE, Morgensztern D. *MET* mutation associated with responsiveness to crizotinib. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(5): e29–e31.
- [64] Krishnaswamy S, Kanteti R, Duke-Cohan JS, et al. Ethnic differences and functional analysis of MET mutations in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(18): 5714–5723.
- [65] Yu W, Jiao N. Research Progress of HGF/c-Met Pathway and tumorigenesis. *Chin J Misdiagn*, 2010, 10(23): 5565–5566.
俞维, 焦娜. HGF/c-Met 信号通路与肿瘤的研究进展. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(23): 5565–5566.
- [66] Spina A, de Pasquale V, Cerulo G, et al. HGF/c-MET axis in tumor microenvironment and metastasis

- formation. *Biomedicines*, 2015, 3(1): 71–88.
- [67] Danilkovitch-Miagkova A, Zbar B. Dysregulation of Met receptor tyrosine kinase activity in invasive tumors. *J Clin Invest*, 2002, 109(7): 863–867.
- [68] Ruco L, Scarpino S. The pathogenetic role of the HGF/c-Met system in papillary carcinoma of the thyroid. *Biomedicines*, 2014, 2(4): 263–274.
- [69] Petrelli A, Valabrega G. Multitarget drugs: the present and the future of cancer therapy. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(4): 589–600.
- [70] Murray DW, Didier S, Chan A, et al. Guanine nucleotide exchange factor Dock7 mediates HGF-induced glioblastoma cell invasion via rac activation. *Br J Cancer*, 2014, 110(5): 1307–1315.
- [71] Khirwadkar Y, Hiscox SE, Jordan NJ, et al. HGF/SF promotes an aggressive phenotype in c-Met-overexpressing fulvestrant-resistant MCF-7 cells-Evidence for MMP-9 and PI3k involvement. *Ann Oncol*, 2007, 18(S4): 611–617.
- [72] Zong ZY, Li X, Han ZL, et al. Effect of tumor associated macrophages on the expression of c-Met in hepatocellular carcinoma cells. *J Shandong Univ: Health Sci*, 2016, 54(3): 14–18 (in Chinese).
宗兆运, 李霞, 韩振龙, 等. 肿瘤相关巨噬细胞对肝癌细胞 c-Met 分子表达的影响. *山东大学学报: 医学版*, 2016, 54(3): 14–18.
- [73] Chen ZW, Peng S, Xu DG, et al. Immunosuppressive role of HGF/C-Met pathway in tongue squamous cell cancer to inhibit infiltration of CD1a+DC. *Chin J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 13(4): 329–334 (in Chinese).
陈仲伟, 彭参, 徐冬贵, 等. 舌鳞癌微环境中 HGF/C-Met 信号通路对 CD1a+DC 的抑制作用. *中国口腔颌面外科杂志*, 2015, 13(4): 329–334.
- [74] Lin A, Schildknecht A, Nguyen LT, et al. Dendritic cells integrate signals from the tumor microenvironment to modulate immunity and tumor growth. *Immunol Lett*, 2010, 127(2): 77–84.
- [75] Song SL, Bi MH. Research progress of HGF/MET signaling pathway in EGFR-TKI resistance in non-small cell lung cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2014, 17(10): 755–759 (in Chinese).
宋世龙, 毕明宏. HGF/MET 信号通路在非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药性中的研究进展. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(10): 755–759.
- [76] Yano S, Wang W, Li Q, et al. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res*, 2008, 68(22): 9479–9487.
- [77] Zhen Q, Liu JF, Gao L, et al. MicroRNA-200a targets EGFR and c-Met to inhibit migration, invasion, and gefitinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cytogenet Genome Res*, 2015, 146(1): 1–8.
- [78] Suman S, Kurisetty V, Das TP, et al. Activation of AKT signaling promotes epithelial-mesenchymal transition and tumor growth in colorectal cancer cells. *Mol Carcinog*, 2014, 53(Suppl): E151–E160.
- [79] Niemann HH. Structural basis of MET receptor dimerization by the bacterial invasion protein InlB and the HGF/SF splice variant NK1. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1834(10): 2195–2204.
- [80] Mizuno S, Nakamura T. HGF-MET cascade, a key target for inhibiting cancer metastasis: the impact of NK4 discovery on cancer biology and therapeutics. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 888–919.
- [81] Yan JJ, Liu J, Zhang SG, et al. C-met tyrosine kinase inhibitors: research advances. *J Int Pharm Res*, 2012, 39(3): 184–191 (in Chinese).
严家菊, 刘靖, 张首国, 等. 以 c-met 为靶点的酪氨酸激酶抑制剂的研究进展. *国际药学研究杂志*, 2012, 39(3): 184–191.
- [82] Kishi Y, Kuba K, Nakamura T, et al. Systemic NK4 gene therapy inhibits tumor growth and metastasis of melanoma and lung carcinoma in syngeneic mouse tumor models. *Cancer Sci*, 2009, 100(7): 1351–1358.
- [83] Suzuki Y, Sakai K, Ueki J, et al. Inhibition of Met/HGF receptor and angiogenesis by NK4 leads to suppression of tumor growth and migration in malignant pleural mesothelioma. *Int J Cancer*, 2010, 127(8): 1948–1957.
- [84] Bahrami A, Shahidsales S, Khazaei M, et al. C-Met as a potential target for the treatment of gastrointestinal cancer: Current status and future perspectives. *J Cell Physiol*, 2017, 232(10): 2657–2673.
- [85] Hori A, Kitahara O, Ito Y, et al. Monotherapeutic and combination antitumor activities of TAK-701, a humanized anti-hepatocyte growth factor neutralizing antibody, against multiple types of cancer. *Cancer Res*, 2009, 69(9): 18–22.
- [86] Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau R, et al. Final efficacy results from OAM4558g, a randomized phase II study evaluating MetMab or placebo in combination with erlotinib in advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2011,

- 29(S1): 7505.
- [87] Spigel DR, Edelman MJ, O'Byrne K, et al. Results from the phase III randomized trial of onartuzumab plus erlotinib versus erlotinib in previously treated stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: METLung. *J Clin Oncol*, 2017, 35(4): 412–420.
- [88] Daud A, Kluger HM, Kurzrock R, et al. Phase II randomised discontinuation trial of the MET/VEGF receptor inhibitor cabozantinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer*, 2017, 116(4): 432–440.
- [89] Li LL, Ai XJ. Research progress of small molecule inhibitor based on c-met kinase. *J Anhui Agric Sci*, 2016, 44(13): 153–156 (in Chinese).
李丽丽, 艾晓杰. 基于 c-Met 激酶的小分子抑制剂研究进展. *安徽农业科学*, 2016, 44(13): 153–156.
- [90] Cui JJ, Tran-Dubé M, Shen H, et al. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). *J Med Chem*, 2011, 54(18): 6342–6363.
- [91] You LK, Shou JW, Deng DC, et al. Crizotinib induces autophagy through inhibition of the STAT3 pathway in multiple lung cancer cell lines. *Oncotarget*, 2015, 6(37): 40268–40282.
- [92] Article T, Camidge DR, Bang Y, et al. Progression-free survival (PFS) from a phase I study of crizotinib (PF-02341066) in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2501.
- [93] Zhu HB, Xu XY, Wang L. Clinical research of crizotinib in advanced non-small cell lung cancer. *Chin J Lung Cancer*, 2013, 16(6): 321–324 (in Chinese).
朱海波, 徐小玉, 王玲. 克里唑替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(6): 321–324.
- [94] Crinò L, Kim D, Riely GJ, et al. Initial phase II results with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC): PROFILE 1005. *J Clin Oncol*, 2011, 29(suppl): 7514.
- [95] Leprieur EG, Fallet V, Cadranet J, et al. Spotlight on crizotinib in the first-line treatment of ALK-positive advanced non-small-cell lung cancer: patients selection and perspectives. *Lung Cancer (Auckl)*, 2016, 7: 83–89.

(本文责编 陈宏宇)