

文章编号 1006-8147(2015)05-0459-03

综述

基质细胞和肿瘤细胞间的相互作用与肿瘤的浸润转移

任宗娜 综述,冯玉梅 审校

(天津医科大学肿瘤医院肿瘤研究所,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津 300060)

关键词 肿瘤转移;基质细胞;肿瘤微环境;细胞间相互作用

中图分类号 R730.2

文献标志码 A

肿瘤的浸润和转移是恶性肿瘤最主要的生物学特征,也是引起癌症患者死亡的首要因素^[1]。尽管目前对肿瘤的化疗、放疗、生物治疗及非手术综合治疗已取得了很大的进步,但仍未能阻止肿瘤的浸润和转移的过程。肿瘤的侵袭和转移是肿瘤细胞、宿主和肿瘤微环境之间一系列复杂、多步骤、多因素相互作用的连续过程。这一过程涉及肿瘤细胞自身转移能力的获得,细胞间黏附能力的降低,癌细胞对细胞外基质(ECM)和基底膜(BM)的降解与破坏,细胞骨架重构引起细胞运动与迁移,细胞因子诱导的癌细胞器官特异性靶向归巢,肿瘤血管和淋巴管生成,癌细胞逃逸凋亡和免疫杀伤等诸多因素。肿瘤转移与癌细胞赖以生存的肿瘤微环境密切相关。基质细胞是肿瘤微环境的重要组成部分,包括网状细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、脂肪细胞、间充质细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞^[2]。近来关于不同基质细胞与肿瘤细胞间相互作用的研究,使人们认识到基质细胞与肿瘤细胞通过分泌可溶性因子或者激活旁分泌信号通路,引起肿瘤细胞浸润转移。本文旨在回顾近年来不同基质细胞与肿瘤细胞间的相互作用及其机制对肿瘤转移的影响,为基于基质细胞与肿瘤细胞间相互作用的靶向治疗提供理论依据。

1 成纤维细胞与肿瘤细胞转移

成纤维细胞是肿瘤微环境中数量最多的基质细胞^[3]。肿瘤细胞可通过分泌细胞因子促进成纤维细胞活化。活化的成纤维细胞可以分泌多种细胞因子如 TGF β 、PDGF 和 HGF 等直接作用于肿瘤细胞,从而促进肿瘤的发生、增殖、侵袭以及血管生成。Stanisavljevic 等^[4]发现 SNAIL 表达的癌相关成纤维细胞促进肿瘤细胞的转移。TIMP 表达缺陷的成纤维细胞促进肿瘤细胞的运动和癌干细胞标志物的

表达^[5]。前列腺肿瘤细胞表达的 IL-6 可通过诱导成纤维细胞活化, MMP-2 和 MMP-9 表达上调诱导肿瘤细胞发生 EMT^[6]。Wu 等^[7]研究发现口腔鳞状细胞癌中 CAF 与肿瘤不良预后密切相关, CAF 中 Galectin-1 与 α -SMA 表达呈正相关,抑制 Gal-1 表达后, α -SMA 表达下调, ECM 蛋白减少, 而且可能是通过减少 MCP-1/CCL2 而导致 CAF 诱导的肿瘤细胞迁移和侵袭能力显著降低,在 CAF 培养上清中加入 MCP-1 中和抗体后, MCP-1 与 CCR2 相互作用减少, OSCC 细胞运动能力降低。CAF 和人类的多种肿瘤的临床转移预后密切相关。Zhang 等^[8]研究发现 CAF 可通过促进血管和淋巴管的生成及肿瘤细胞的侵袭能力而促进卵巢癌的转移。Cui 等^[9]研究发现 CD10⁺CAF 促进结肠癌细胞转移。Ikenaga 等^[10]研究发现 CD10⁺的胰腺间质星状细胞(类似于 CAF)通过分泌增多的 MMP3 促进胰腺癌的生长和侵袭。Henriksson 等^[11]研究发现结肠癌细胞通过分泌蛋白诱导成纤维细胞活化,高表达 FGF-1, CAF 可通过 FGF/FGFR 信号通路促进肿瘤细胞侵袭和转移,采用 FGFR 抑制剂或 FGF 中和抗体可抑制结肠癌细胞的侵袭能力。Lee 等^[12]发现肿瘤细胞分泌的 IL-6 通过磷酸化 STAT3 诱导 Twist 表达的正常成纤维细胞向癌相关成纤维细胞转化。

2 血管内皮细胞与肿瘤细胞转移

血管内皮细胞一方面为肿瘤细胞的生长、侵袭与转移提供营养,另一方面通过旁分泌作用影响肿瘤的转移。Lu 等^[13]发现血管内皮细胞通过活化 Notch 信号通路,促进结肠癌细胞干细胞表型。Ding 等^[14]发现血管内皮细胞与肿瘤细胞通过 DLL4/Notch/PTEN 信号通路抑制肺癌细胞的增殖。Galan-Moya 等^[15]发现内皮细胞通过旁分泌作用激活 mTOR 信号通路,诱导恶性胶质瘤干细胞样细胞扩增。研究发现,在胶质母细胞瘤中发现某些血管内皮细胞来源于肿瘤细胞,且人胶质母细胞瘤的小鼠移植瘤中发现某些

内皮细胞具有典型的人类染色体^[16-17],而非鼠类染色体,提示在肿瘤形成过程中干细胞样肿瘤细胞具有肿瘤血管生成细胞的作用,可直接参与肿瘤微循环血管网的形成。在肿瘤发生发展过程中,长期的肿瘤微环境的刺激使肿瘤局部的血管内皮细胞与正常血管内皮细胞相比,出现了形态及功能上的改变^[18]。

3 间充质干细胞与肿瘤细胞转移

肿瘤细胞通过分泌多种生长因子包括 VEGF、IL-8、EGF、PDGF 以及 MCP-1、SDF-1 等,招募间充质干细胞。一旦间充质干细胞进入肿瘤,通过与肿瘤细胞间的相互作用,进一步影响肿瘤细胞的生物学行为。肿瘤细胞分泌的 OPN 可促进间充质干细胞分泌 CCL5,并使其转变为 CAF^[19],MSCs 与肿瘤细胞 MDA-MB-231 共同接种小鼠,显著促进肿瘤转移,其转移机制可能为 MSCs 分泌 CCL5 作用于肿瘤表面的 CCR5 从而促进肿瘤细胞的转移^[20]。Peng 等^[21]发现结肠癌细胞与骨髓间充质干细胞直接共培养,Notch 信号通路激活,其下游 TGF- β /Smad 信号通路诱导骨髓间充质干细胞分化为肿瘤相关的成纤维细胞。Borsi 等^[22]发现多发性骨髓瘤细胞和骨髓间充质干细胞相互作用促进肿瘤的生长、血管生成和骨疾病。Nakagaki 等^[23]发现在小鼠模型中,间充质干细胞(MSC)作为癌细胞或者血管局部微环境通过旁分泌作用决定结肠癌细胞的命运。部分研究小组认为,间充质干细胞在肉瘤、白血病发挥抑瘤作用,也可以抑制乳腺癌的肺转移^[24]。

4 巨噬细胞与肿瘤细胞转移

在肿瘤侵袭前缘,还存在大量的巨噬细胞(TAM),是肿瘤组织中浸润的炎症细胞中数量最多的细胞群。这些细胞会分泌大量的水解酶包括 MMP2、MMP9、组织蛋白酶等,促进基质降解,帮助肿瘤细胞侵入周围组织进入血管/淋巴管。TAM 还可以通过与肿瘤细胞直接、间接相互作用,促进肿瘤细胞的侵袭。Menck 等^[25]研究发现巨噬细胞高表达 Wnt5a,激活肿瘤细胞中的 β -Catenin/Wnt 信号通路,促进乳腺癌细胞侵袭。Rao 等^[26]研究发现肿瘤相关巨噬细胞和 CD44⁺肿瘤细胞相互作用,通过骨桥蛋白/CD44 促进结肠癌的发生发展。Su 等^[27]发现间质样的肿瘤细胞和巨噬细胞之间的正反馈作用环 GM-CSF/CCL18 促进乳腺癌的转移。Chen 等^[28]研究发现活化的肿瘤相关巨噬细胞促进肿瘤浸润和转移,而且与肿瘤的不良预后有关。肿瘤细胞可以活化肿瘤微环境中非恶性的巨噬细胞,进一步促进肿瘤的发生和转移。

5 脂肪细胞与肿瘤细胞转移

肿瘤组织周围存在一定的脂肪组织,随着对脂肪细胞病理学研究的深入,肿瘤微环境中的脂肪细胞对肿瘤恶化具有重要作用。D'Esposito 等^[29]研究发现脂肪细胞 3T3-L1 细胞的条件培养基能够促进乳腺癌 MCF-7 细胞的生长,特别是全分化的 3T3-L1 细胞的条件培养基能够通过抑制 MCF-7 细胞凋亡作用而强烈地刺激乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖作用。Nieman 等^[30]研究表明,来源于人的大网膜脂肪细胞可以在体外诱导乳腺癌、结肠癌及卵巢癌细胞的生长及浸润,且在体内也可以促进卵巢癌细胞增殖。Fujisaki 等^[31]发现肿瘤细胞调节的脂肪细胞通过分泌 IL-6 和 MCP-1 促进肿瘤细胞的迁移。Onuma 等^[32]研究发现前列腺癌周围的脂肪细胞分泌的因子可以刺激前列腺癌细胞增殖,特别是对非雄性激素依赖性前列腺癌细胞 DU145 和 PC-3, JNK 信号传导通路的持续激活在这个过程中起到了关键的作用。

6 其他细胞与肿瘤细胞转移

淋巴细胞是在机体体液免疫中发挥关键作用的免疫细胞,其在肿瘤微环境中发挥功能的研究相对较少。Baessler 等^[33]发现白血病细胞表面肿瘤坏死因子与糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体结合,可以修复 NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。肥大细胞(mast cells, MC)是一种人体中广泛分布的免疫细胞,通过释放多种生长因子如 FGF-2、VEGF、TGF- β 等促进肿瘤血管生成,影响肿瘤的侵袭和转移^[34]。其他如胶质细胞、平滑肌细胞、内皮祖细胞都可以通过不同的途径影响肿瘤细胞的转移。

综上所述,肿瘤转移是一个相当复杂的生物学过程。这一过程包括了一系列的肿瘤细胞与肿瘤细胞、肿瘤细胞与宿主细胞、肿瘤细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)间的相互作用,尤其是多种细胞因子的参与调节,才使某些肿瘤细胞能够发生成功的转移或/和迅速地生长。肿瘤微环境中的基质细胞通过与肿瘤细胞的“交流”(cross-talk),它们分泌或表达的细胞因子或受体为它们构建了联系的桥梁。细胞间的相互作用不仅导致自身生理功能的改变,分泌多种细胞因子、蛋白酶及粘附分子等,而且也促进了肿瘤的侵袭转移。因此对肿瘤微环境中不同基质细胞与肿瘤细胞间的相互作用深入研究将有助于我们更加全面的认识肿瘤浸润和转移的分子机制,从而为发现治疗肿瘤的新靶点、发现肿瘤早期转移及预后预测分子提供线索。

参考文献:

- [1] Ruiz P, Günthert U. The cellular basis of metastasis[J]. *World J Urol*, 1996, 14(3): 141
- [2] Liotta L A, Kohn E C. The microenvironment of the tumour–host interface [J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 375
- [3] Egeblad M, Littlepage L E, Werb Z. The fibroblastic coconspirator in cancer progression [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2005, 70: 383
- [4] Stanisavljevic J, Loubat–Casanovas J, Herrera M, et al. Snail1 – expressing fibroblasts in the tumor microenvironment display mechanical properties that support metastasis [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(2): 284
- [5] Shimoda M, Principe S, Jackson H W, et al. Loss of the Timp gene family is sufficient for the acquisition of the CAF–like cell state[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(9): 889
- [6] Paland N, Kamer I, Kogan–Sakin I, et al. Differential influence of normal and cancer–associated fibroblasts on the growth of human epithelial cells in an in vitro cocultivation model of prostate cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(8): 1212
- [7] Wu M H, Hong H C, Hong T M, et al. Targeting galectin –1 in carcinoma –associated fibroblasts inhibits oral squamous cell carcinoma metastasis by downregulating MCP–1/CCL2 expression [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(6): 1306
- [8] Zhang Y, Tang H, Cai J, et al. Ovarian cancer–associated fibroblasts contribute to epithelial ovarian carcinoma metastasis by promoting angiogenesis, lymphangiogenesis and tumor cell invasion[J]. *Cancer Lett*, 2011, 303(1): 47
- [9] Cui L, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. Prospectively isolated cancer–associated CD10 (+) fibroblasts have stronger interactions with CD133(+) colon cancer cells than with CD133(–) cancer cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12121
- [10] Ikenaga N, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. CD10 + pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(3): 1041
- [11] Henriksson M L, Edin S, Dahlin A M, et al. Colorectal cancer cells activate adjacent fibroblasts resulting in FGF1/FGFR3 signaling and increased invasion [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(3): 1387
- [12] Lee K W, Yeo S Y, Sung C O, et al. Twist1 is a key regulator of cancer–associated fibroblasts [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(1): 73
- [13] Lu J, Ye X, Fan F, et al. Endothelial cells promote the colorectal cancer stem cell phenotype through a soluble form of Jagged–1[J]. *Cancer Cell*, 2013, 23(2): 171
- [14] Ding X Y, Ding J, Wu K, et al. Cross–talk between endothelial cells and tumor via delta–like ligand 4/Notch/PTEN signaling inhibits lung cancer growth[J]. *Oncogene*, 2012, 31(23): 2899
- [15] Galan–Moya E M, Le Guelte A, Lima Fernandes E, et al. Secreted factors from brain endothelial cells maintain glioblastoma stem–like cell expansion through the mTOR pathway[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12 (5): 470
- [16] Ricci–Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, et al. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem–like cells [J]. *Nature*, 2010, 468(7325): 824
- [17] Wang R, Chadalavada K, Wilshire J, et al. Glioblastoma stem–like cells give rise to tumour endothelium [J]. *Nature*, 2010, 468(7325): 829
- [18] Radke I, Gotte M, Kersting C, et al. Expression and prognostic impact of the protein tyrosine phosphatases PRL–1, PRL–2, and PRL–3 in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(3): 347
- [19] Mi Z, Bhattacharya S D, Kim V, et al. Osteopontin promotes CCL5– mesenchymal stromal cell mediated breast cancer metastasis [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(4): 477
- [20] Karnoub A E, Dash A B, Vo A P, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2007, 449(7162): 557
- [21] Peng Y, Li Z, Yang P, et al. Direct contacts with colon cancer cells regulate the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into tumor associated fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 451(1): 68
- [22] Borsi E, Perrone G, Terragna C, et al. HIF–1 α inhibition blocks the cross talk between multiple myeloma plasma cells and tumor microenvironment[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 328(2): 444
- [23] Nakagaki S, Arimura Y, Nagaishi K, et al. Contextual niche signals towards colorectal tumor progression by mesenchymal stem cell in the mouse xenograft model[J]. *J Gastroenterol*, 2015, 50(9):962
- [24] Sun B, Roh K H, Park J R, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model [J]. *Cytotherapy*, 2009, 11(3): 289
- [25] Menck K, Klemm F. Induction and transport of Wnt5a during macrophage–induced malignant invasion is mediated by two types of extracellular vesicles[J]. *Oncotarget*, 2013, 4(11): 2057
- [26] Rao G, Wang H, Li B, et al. Reciprocal interactions between tumor– associated macrophages and CD44 –positive cancer cells via osteopontin/CD44 promote tumorigenicity in colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(4): 785
- [27] Su S, Liu Q, Chen J, et al. A positive feedback loop between mesenchymal –like cancer cells and macrophages is essential to breast cancer metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 605
- [28] Chen J, Yao Y, Gong C, et al. CCL18 from tumor –associated macrophages promotes breast cancer metastasis via P1TPNM3 [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(4): 541
- [29] D’Esposito V, Passaretti F, Hammarstedt A, et al. Adipocyte – released insulin–like growth factor–1 is regulated by glucose and fatty acids and controls breast cancer cell growth in vitro [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10): 2811
- [30] Nieman K M, Kenny H A, Penicka C V, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapaid tumor growth[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1498
- [31] Fujisaki K, Fujimoto H, ?Sangai T, et al. Cancer–mediated adipose reversion promotes cancer cell migration via IL–6 and MCP–1[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150(2): 255
- [32] Onuma M, Bub J D, Rummel T L, et al. Prostate cancer cell – adipocyte interaction: leptin mediates androgen –independent prostate cancer cell proliferation through c –Jun NH2 –terminal kinase[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(43): 42660
- [33] Baessler T, Krusch M, Schmiedel B J, et al. Glucocorticoid–induced tumor necrosis factor receptor –related protein ligand subverts immunosurveillance of acute myeloid leukemia in humans [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(3): 1037
- [34] Ribatti D, Crivellato E, Roccaro A M, et al. Mast cell contribution to angiogenesis related to tumour progression[J]. *Clin Exp Allergy*, 2004, 34(11): 1660

(2015–03–25 收稿)