间充质干细胞在肿瘤演进中的作用

褚玉新, 胡钦勇, 宋启斌

(武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060)

摘要:肿瘤细胞与肿瘤微环境之间相互作用持续存在于肿瘤演进的过程中。间充质干细胞是一类具有多向分化潜能的异质型细胞,可向肿瘤局部迁移,是构成肿瘤微环境的重要成分。间充质干细胞通过改造肿瘤微环境,促进肿瘤血管形成,抑制肿瘤局部免疫应答,转变为肿瘤相关成纤维细胞,促进肿瘤上皮间质转化等机制来促进肿瘤的生长和转移。研究间充质干细胞在肿瘤演进中的作用有助于深入了解肿瘤及其微环境的复杂性,并探索靶向间充质干细胞的肿瘤治疗新策略。

关键词:间充质干细胞;肿瘤;微环境

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2017)12-0967-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.12.A008

Roles of Mesenchymal Stem Cells in Cancer Progression

CHU Yu-xin, HU Qin-yong, SONG Qi-bin

(Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract:The interaction between tumor cells and microenvironment persists in the progression of cancers. Mesenchymal stem cells(MSCs) are a group of pluripotent heterogeneous cells, which can immigrate to the tumor sites and constitute the crucial components of tumor microenvironment. By changing the tumor microenvironment, promoting tumor angiogenesis, inhibiting tumor immune response, transforming to tumor associated fibroblast, and promoting epithelial to mesenchymal transition, MSCs facilitate the growth and metastasis of cancer. Studying the role of MSC in the progression of cancer will enhance our understanding the complexity of tumors and their microenvironment, and grope for novel therapeutic strategies targeting MSCs.

Key words:mesenchymal stem cell; cancer; microenvironment

肿瘤细胞处在一个动态变化的微环境中,包括细胞成分和非细胞成分。其中细胞成分包括内皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC);非细胞成分包括细胞外基质、生长因子、细胞因子以及其他小分子^[1]。肿瘤细胞与肿瘤微环境之间相互作用形成一种“活化状态”,导致炎症因子和生长因子的释放,促使巨噬细胞、骨髓来源的抑制细胞、MSC向炎症局部募集,形成一种动态的细胞外基质,有利于肿瘤细胞浸润,在肿瘤演进的过程中发挥重要作用^[2]。MSC是来源于中胚层

的一类多能干细胞,存在于机体的多个部位,如骨髓、脂肪组织、牙髓、脐带血^[3]。MSC具有多向分化潜能,可分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞^[4]。骨髓来源的MSC是最先被研究且取得成果的MSC,国际细胞治疗协会鉴定其主要特征为:能贴壁生长且表达细胞表面标记CD105、CD90、CD73,但不表达细胞标记CD45、CD34、CD14、CD11b、CD79 α 、CD19、HLA-DR位点^[5]。

最近有研究显示,MSC可以向肿瘤局部定向迁移,通过旁分泌信号与肿瘤细胞相互作用^[6]。另外,MSC也可在肿瘤局部分化为多种细胞,如肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblast, CAF)。肿瘤细胞和MSC相互作用可促进肿瘤浸润,增加肿瘤的

收稿日期:2017-06-02

基金项目:国家自然科学基金资助(81372407, 81670123)

通讯作者:宋启斌, E-mail: qibinsong@163.com

转移潜力。本文将关注从原发肿瘤生长一直到进展为远处转移的各个阶段中 MSC 的作用。

1 MSC 改造肿瘤微环境

肿瘤的演进依赖于癌细胞和周围微环境以及机体内环境之间的相互作用。肿瘤生长发展的关键步骤是肿瘤间质微环境的激活,活化的间质细胞产生大量的生长因子和基质重构蛋白及细胞外基质成分,继而形成一个有利于肿瘤生长、发展的微环境。MSC 在各种趋化因子的作用下募集到肿瘤局部之后,可通过分泌多种细胞因子、基质水解酶和免疫调节因子等改变肿瘤细胞的表型,诱导肿瘤的恶性行为。最近有学者发现,MSC 分泌 $TNF\alpha$ 和 $TGF\beta 1$ 影响肿瘤微环境中的多种细胞,诱导乳腺癌增殖、迁移,形成球状肿瘤实体。由此认为 $TNF\alpha$ 和 $TGF\beta 1$ 刺激的 MSC 在肿瘤微环境中发挥着重要作用,可能对肿瘤的生物行为产生重要影响^[7]。

肿瘤在浸润和转移的过程中,肿瘤血管的形成发挥重要作用。MSC 在肿瘤微环境中各种细胞因子和免疫调节因素的作用下,可分化成血管内皮细胞和平滑肌细胞等,直接参与肿瘤新生血管形成。MSC 也可分化为肿瘤血管外周细胞,为肿瘤的生长提供营养^[8]。肿瘤细胞能招募大量的内源或外源 MSCs 以改变其微环境。被招募到微环境中的 MSC 通过分泌高浓度的旁分泌生长因子,如 IL-6、CCL5、VEGF 和 FGF-2,协同中胚层细胞促进血管发生,有利于肿瘤的克隆性生长^[9]。在某些恶性血液病中,骨髓来源的 MSC 也显示出明显的表型改变。在 AML 和 MDS 中,MSC 的表型改变促进恶性克隆的发生,便于微环境中肿瘤的扩增。Desbourdes 等^[10]深入研究了原发性 AML 患者骨髓中分离出的 MSC,检测了 MSC 的细胞表型,包括基因和蛋白表达、凋亡和衰老水平、DNA 双链断裂,也研究了细胞功能,包括增殖和克隆形成潜能。结果发现 MSC 的增殖能力与 CX-CL12、THPO、ANGPT1 的表达正相关,与 JAG1 的表达负相关^[10]。这些表型改变可能促进肿瘤演进。此外,肿瘤细胞的演进还可通过免疫逃逸机制来增强,MSC 因其免疫原性较低,可以逃避免疫细胞的攻击,还可抑制多种免疫细胞的增殖和活化,有利于肿瘤的生长和转移。

2 MSC 转变为肿瘤相关成纤维细胞

肿瘤相关成纤维细胞 (tumor associated fibroblast, TAF), 是一类类似于成纤维细胞的异质性细胞群,对于肿瘤的生长、浸润与转移尤为重要。TAF 起源于骨髓 MSC,通过上皮细胞和内皮细胞转分化而来,其分化或活化的机制尚不清楚。MSC 的细胞起源决定其异质性,而肿瘤基质的分子组成决定其分化方向。 $TGF-\beta$ 可调控 MSC 分化为骨细胞、软骨细胞、肌母细胞等,且不受细胞起源的影响^[11]。有体内研究的证据显示 TAF 可来源于 MSC。将基因标记的骨髓来源细胞注入肿瘤异种移植的小鼠体内,在肿瘤部位发现肌成纤维细胞的形态,高表达 α -SMA 和 I 型胶原纤维,并调控 MSC 的分化方向^[12]。Spaeth 等^[13]将骨髓来源的 MSC 注入卵巢癌异种移植的小鼠体内,发现肿瘤中高表达 TAF 标志物,如纤维母细胞活化蛋白、成纤维细胞特异蛋白 1、 α -SMA、腱生蛋白 C (TN-C)。MSC 和肿瘤细胞在条件培养基中长期培养的体外研究也显示 MSC 可转变为 TAF。Mishra 等^[14]将人源的 MSC 和乳腺癌 MDA-MB-231 细胞在条件培养基中共培养 30 天,发现培养后的 MSC 表达高水平的 α -SMA、FSP-1、SDF-1 α 和波形蛋白,刺激肿瘤细胞生长,体内实验也发现类似的现象。还有研究取卵巢癌 SKOV-3 细胞系的培养基,将人 MSC 在这种条件培养基中长期培养 12~16 天,发现 MSC 高表达 TAF 标记,IL-6 的分泌水平显著升高,且促进肿瘤细胞增殖^[13]。 $TGF-\beta$ 可能参与 MSC 向 TAF 的表型转变。若向人骨髓 MSC 中转导轮状病毒载体抑制 $TGF-\beta$ /smad 信号通路,在相同的肿瘤细胞条件培养基中培养 10 天后,TAF 的表达标记则下调^[15]。而用内质网分子伴侣 GRP78 处理 MSC 活化 $TGF-\beta$ /smad 信号通路,可诱导 MSC 转化为 TAF 样的细胞表型,转化后的细胞出现 MSC 标记 CD105、CD90、CD44 的阳性表达^[16]。由此可见, $TGF-\beta$ 在 MSC 向 TAF 的转变中发挥重要作用。

3 MSC 促进肿瘤上皮间质转化

MSC 出现在肿瘤间质中可能会刺激癌细胞发生(epithelial to mesenchymal transition, EMT)。有研究显示乳腺癌或胃癌细胞与人骨髓来源的 MSC 直接

共培养,导致 EMT 标志 N-cadherin、Vimentin、Twist、Snail 表达上调,而 E-cadherin 的表达则下调^[17,18]。也有研究人员发现人 MSC 经过 TNF- α 和 IFN- γ 预处理后 TGF- β 的分泌水平明显升高,生长在 TNF- α 和 IFN- γ 处理 MSC 后的条件培养基中的肝癌细胞,与 EMT 相关的分子标记和功能特征都发生明显变化,肿瘤细胞在体内外侵袭力和迁移能力都明显增加^[19]。在原发肿瘤部位,MSC 通过分泌 TGF- β 促进肿瘤细胞 EMT。和很多生长因子和细胞因子一样,TGF- β 在肿瘤中有双重作用。在肿瘤发生早期,TGF- β 有抑制作用,作为一种肿瘤抑制蛋白,抑制细胞增殖,而在后期,TGF- β 可诱导上皮间质转化,促进肿瘤转移^[20]。值得注意的是,结直肠癌转移的发生依赖于基质中的 TGF- β ^[21],间质细胞 TGF- β 的表达与乳腺癌的预后相关^[22]。EMT 可通过改变肿瘤细胞与周围细胞及基质的相互作用及粘附能力,促进细胞基质的降解而产生更多具有转移能力的细胞,帮助肿瘤细胞在远处转移灶定植。因此,MSC 在促进肿瘤上皮间质转化中发挥重要作用。

4 MSC 促进原发肿瘤生长

肿瘤微环境中的 MSC 可通过分泌细胞因子或直接转化为肿瘤细胞来促进原发肿瘤的生长。已有研究显示,MSC 可促进多种原发肿瘤的生长,如前列腺癌、淋巴瘤、胶质瘤、乳腺癌、胃癌等^[23]。IL-6 是一种前炎症因子,可介导细胞增殖、细胞存活、淋巴细胞分化^[24]。在肿瘤相关的骨髓微环境中,MSC 分泌的 IL-6 在与肿瘤细胞相互作用中发挥重要作用。在多发性骨髓瘤中,骨髓间质细胞产生 IL-6,诱导肿瘤细胞粘附和破骨发生^[25]。骨髓中的神经母细胞瘤可刺激 MSC 分泌 IL-6,这又反过来活化破骨细胞发生^[26]。IL-6 也可作用于神经母细胞瘤,通过活化信号转导子和 STAT3 信号通路来促进肿瘤细胞增殖和存活,在肿瘤耐药中发挥重要作用^[26]。在炎症微环境中,MSC 还可分泌 TGF- β 1、PGE-2 与众多免疫细胞相互作用,MSC 也可通过 Jagged/Notch 或 PD-1/PD-L1 信号通路产生的细胞接触来抑制免疫效应细胞的正常功能,从而促进原发肿瘤生长^[27]。最近的一项研究发现,将人骨髓 MSC 和三阴性乳腺癌细胞系 SUM149 共同注入小鼠,增加了小鼠肿瘤的侵袭力和

转移力^[28]。炎症性乳腺癌(inflammatory breast cancer, IBC)有很强的浸润性,进展迅速,容易导致乳腺皮肤产生橘皮样外观、红斑、水肿,皮下淋巴管侵犯。表达 E-cadherin 的肿瘤细胞和 MSC 共同注入显著增加 SUM149 异种移植小鼠体内肿瘤的皮肤侵犯和转移。原发肿瘤共同注入 MSC 表达更高水平的 p-EGFR,促进肿瘤切除后的转移,使用 EGFR 抑制剂 erlotinib 可以降低这种效应^[28]。因此,肿瘤的临床表型除了受肿瘤细胞的驱动之外,还受肿瘤微环境中 MSC 形成的复杂信号通路的影响。外泌体是一些小的由细胞外膜包裹的囊泡,包含多种分子,如蛋白质、DNA、mRNA 和非编码 RNA,这些囊泡是细胞间通讯的工具。MSC 和癌细胞之间通过外泌体交换通讯物质。MSC 可通过分泌富含这些通讯分子的外泌体来促进肿瘤生长。MSC 还通过外泌体向肿瘤细胞传递相应的受体来促进肿瘤细胞对生长信号的应答^[29]。

5 MSC 促进肿瘤转移

在肿瘤微环境中,MSC 和肿瘤细胞相互作用还可以促进肿瘤转移。肿瘤细胞分泌骨桥蛋白(osteopontin, OPN),诱导 MSC 分泌 CCL5,通过与 CCR5 受体相互作用,促进乳腺癌细胞转移^[30]。OPN 是一种趋化因子,有粘附性,可通过与整合素结合促进肿瘤转移。OPN 促进破骨细胞形成,通过介导破骨细胞活动,锚定到骨矿物基质。骨髓中 OPN 产量的变化会破坏骨髓内环境稳态,乳腺癌细胞中 OPN 信号通路活化与肿瘤转移密切相关^[31]。还有研究显示人骨髓来源的 MSC 在体外和乳腺癌细胞相互作用后,CCL5 分泌水平显著升高,肿瘤细胞释放大量的 OPN,诱导 MSC 产生 CCL5,这又反过来促进 CCR5 介导的乳腺癌细胞转移。从肿瘤组织中分离的 MSC 高表达 α -SMA、SDF-1 α 、TN-C、MMP-2、MMP-9^[30]。骨髓 MSC 还可以分泌 SDF-1 α ,与肿瘤细胞表面表达的 CXCR4 相互作用,促进肿瘤细胞向骨髓转移部位迁移。MSC 促进癌细胞进入骨髓,可能通过转移细胞与骨髓 EC 粘附^[32]。乳腺癌细胞也可表达受体 CXCR4,与 SDF-1 α 相互作用后,癌细胞发生迁移和浸润^[33]。人骨髓来源的 MSC 可促进乳腺癌 MCF7 细胞迁移到骨髓 EC。乳腺癌细胞系表达 Tac1 在骨髓内皮细胞迁移以及癌细胞与 MSC 的粘附中发挥关

键作用,通过调节乳腺癌细胞中 CXCR4 和 SDF-1 α 的产生量能够调控肿瘤远处转移,并可作为治疗的靶点^[34]。还有研究显示,肿瘤细胞不仅作为细胞整体离开原发部位,还可作为异型性的肿瘤片段迁移到转移部位,促进肿瘤生长。在小鼠中发现,肿瘤相关成纤维细胞可从原发肿瘤迁移到肺转移部位,通过携带自身土壤促进肿瘤转移^[35]。此外,在小鼠模型中发现表达 VEGFR2 的骨髓来源细胞迁移到肿瘤转移部位,在肿瘤细胞到达之前形成细胞簇,阻断 VEGFR2 的功能会阻止细胞簇的形成和肿瘤转移^[36]。这些研究说明骨髓来源的 MSC 在促进和维护肿瘤转移中发挥重要作用。从肿瘤转移灶中分离出 MSC,深入研究其对肿瘤转移的影响有利于寻找更好的治疗靶点。

总而言之,在肿瘤演进的各个阶段中, MSC 和肿瘤细胞相互作用,促进肿瘤生长,驱动肿瘤转移。研究从不同类型肿瘤组织中分离出的 MSC 的表型差异有助于阐明其与癌细胞、肿瘤基质之间的相互作用,可以寻找新的治疗靶点。MSC 在肿瘤演进中的作用必将成为新的研究热点。

参考文献:

- [1] Wang Y, Takeishi K, Li Z, et al. Microenvironment of a tumor-organoid system enhances hepatocellular carcinoma malignancy-related hallmarks [J]. *Organogenesis*, 2017, 13(3): 83-94.
- [2] Iyengar NM, Gucalp A, Dannenberg AJ, et al. Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(35): 4270-4276.
- [3] Hesami S, Mohammadi M, Rezaee MA, et al. The effects of hyperthermia on the immunomodulatory properties of human umbilical cord vein mesenchymal stem cells (MSCs) [J]. *Int J Hyperthermia*, 2017, 33(7): 705-712.
- [4] Morscbeck C, Reck A, Reichert TE. WNT3A and the induction of the osteogenic differentiation in adipose tissue derived mesenchymal stem cells[J]. *Tissue Cell*, 2017, 49(4): 489-494.
- [5] Reagan MR, Kaplan DL. Concise review: mesenchymal stem cell tumor-homing; detection methods in disease model systems[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(6): 920-927.
- [6] Aquino-Martínez R, Artigas N, Gúmez B, et al. Extracellular calcium promotes bone formation from bone marrow mesenchymal stem cells by amplifying the effects of BMP-2 on SMAD signalling[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178158.
- [7] Lerrer S, Liubomirski Y, Bott A, et al. Co-inflammatory roles of TGF β 1 in the presence of TNF α drive a pro-inflammatory fate in mesenchymal stem cells[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 479.
- [8] Breznik B, Motaln H, Vittori M, et al. Mesenchymal stem cells differentially affect the invasion of distinct glioblastoma cell lines[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(15): 25482-25499.
- [9] Borghese C, Casagrande N, Pivetta E, et al. Self-assembling nanoparticles encapsulating zoledronic acid inhibit mesenchymal stromal cells differentiation, migration and secretion of proangiogenic factors and their interactions with prostate cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42926-42938.
- [10] Desbourdes L, Javary J, Charbonnier T, et al. Alteration analysis of bone marrow mesenchymal stromal cells from de novo acute myeloid leukemia patients at diagnosis[J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26(10): 709-722.
- [11] Grafe I, Alexander S, Peterson JR, et al. TGF- β family signaling in mesenchymal differentiation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017. [Epub ahead of print]
- [12] Talele NP, Fradette J, Davies JE, et al. Expression of α -smooth muscle actin determines the fate of mesenchymal stromal cells[J]. *Stem Cell Rep*, 2015, 4(6): 1016-1030.
- [13] Spaeth EL, Dembinski JL, Sasser AK, et al. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e4992.
- [14] Mishra PJ, Humeniuk R, Medina DJ, et al. Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4331-4339.
- [15] Shangguan L, Ti X, Krause U, et al. Inhibition of TGF-beta/Smad signaling by BAMBI blocks differentiation of human mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts and abolishes their protumor effects [J]. *Stem Cells*, 2012, 30(12): 2810-2819.
- [16] Peng Y, Li Z, Li Z. GRP78 secreted by tumor cells stimulates differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells to cancer-associated fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 440(4): 558-563.
- [17] Martin FT, Dwyer RM, Kelly J, et al. Potential role of mesenchymal stem cells (MSCs) in the breast tumour microenvironment; stimulation of epithelial to mesenchymal transition (EMT)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 124(2): 317-326.
- [18] Xue Z, Wu X, Chen X, et al. Mesenchymal stem cells promote epithelial to mesenchymal transition and metastasis

- in gastric cancer through paracrine cues and close physical contact[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(4):618–627.
- [19] Jing Y, Han Z, Liu Y, et al. Mesenchymal stem cells in inflammation microenvironment accelerates hepatocellular carcinoma metastasis by inducing epithelial mesenchymal transition[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43272.
- [20] Costanza B, Umelo IA, Bellier J, et al. Stromal modulators of TGF-beta in cancer[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(1):E7.
- [21] Calon A, Espinet E, Palomo-Ponce S, et al. Dependency of colorectal cancer on a TGF-beta-driven program in stromal cells for metastasis initiation[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(5): 571–584.
- [22] Richardsen E, Uglehus RD, Johnsen SH, et al. Immunohistochemical expression of epithelial and stromal immunomodulatory signalling molecules is a prognostic indicator in breast cancer[J]. *BMC Res Notes*, 2012, 5: 110.
- [23] Silini AR, Cancelli S, Signoroni PB, et al. The dichotomy of placenta-derived cells in cancer growth [J]. *Placenta*, 2017, 59: 154–162.
- [24] Shahrivari M, Wise E, Resende MM, et al. Peripheral blood cytokine levels after acute myocardial infarction: IL-1 β and IL-6 related impairment of bone marrow function [J]. *Circ Res*, 2017, 120(12): 1947–1957.
- [25] Timothy R. Rosean, Van S. Tompkins, Guido Tricot, et al. Preclinical validation of interleukin 6 as a therapeutic target in multiple myeloma[J]. *Immunol Res*, 2014, 59(10): 188–202.
- [26] Ara T, Nakata R, Sheard MA, et al. Critical role of stat3 in IL-6-mediated drug resistance in human neuroblastoma[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(13): 3852–3864.
- [27] Luz-Crawford P, Jorgensen C, Djouad F. Mesenchymal stem cells direct the immunological fate of macrophages [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2017, 62: 61–72.
- [28] Lacerda L, Debeb BG, Smith D, et al. Mesenchymal stem cells mediate the clinical phenotype of inflammatory breast cancer in a preclinical model[J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17: 42.
- [29] Wu J, Qu Z, Fei ZW, et al. Role of stem cell-derived exosomes in cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 2855–2866.
- [30] Mi Z, Bhattacharya SD, Kim VM, et al. Osteopontin promotes CCL5-mesenchymal stromal cell mediated breast cancer metastasis[J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(4): 477–487.
- [31] Xu K, Tian X, Oh SY, et al. The fibroblast Tiam1-osteopontin pathway modulates breast cancer invasion and metastasis[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 14.
- [32] Avnet S, Di Pompo G, Chano T, et al. Cancer-associated mesenchymal stroma fosters the stemness of osteosarcoma cells in response to intratumoral acidosis via NF- κ B activation[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(6): 1331–1345.
- [33] Hung CM, Hsu YC, Chen TY, et al. Cyclophosphamide promotes breast cancer cell migration through CXCR4 and matrix metalloproteinases[J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(3): 345–352.
- [34] Xu C, Zhao H, Chen H, et al. CXCR4 in breast cancer: oncogenic role and therapeutic targeting[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4953–4964.
- [35] Duda DG, Duyverman AM, Kohno M, et al. Malignant cells facilitate lung metastasis by bringing their own soil [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(50): 21677–21682.
- [36] Matzke-Ogi A, Jannasch K, Shatirishvili M, et al. Inhibition of Tumor Growth and Metastasis in Pancreatic Cancer Models by Interference With CD44v6 Signaling [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(2): 513–525.