

细胞外基质重构对肿瘤浸润转移的影响

喻学桥 综述, 周卫平 审校

(海南省人民医院, 海南 海口 570311)

摘要: 肿瘤转移是一个复杂的过程, 有多种调节机制, 其中细胞外基质(ECM)重构与肿瘤浸润转移密切相关, 重构后的 ECM 成分、物理学性质和空间结构均发生了明显的改变, 在肿瘤侵袭转移的过程中起着重要的作用。因此细胞外基质重构的相关特征及分子可作为肿瘤临床分期、早期诊断及治疗、判断预后的重要指标。

关键词: 细胞外基质; 浸润; 肿瘤转移

中图分类号: R730 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2015)05-0428-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.05.B017

The Effect of the Extracellular Matrix Remodeling on Tumor Invasion and Metastasis

YU Xue-qiao, ZHOU Wei-ping

(Hainan People's Hospital, Haikou 570311, China)

Abstract: Tumor metastasis is a complex process, there are a variety of regulatory mechanisms, and the extracellular matrix (ECM) remodeling is closely related to tumor invasion and metastasis. ECM components, physics properties and spatial structure are significantly changed after remodeling, which plays an important role in tumor invasion and metastasis. Therefore, the related characteristics and molecules of ECM after remodeling can be used as important indicators for clinical staging, early diagnosis, treatment, and determining the prognosis.

Subject words: extracellular matrix (ECM); invasion; neoplasm metastasis

肿瘤细胞的侵袭与转移是导致患者死亡最主要的原因, 但针对肿瘤细胞本身的研究并不能完全揭示肿瘤的发生发展机制^[1]。近年来研究表明细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的重构, 即 ECM 的合成、分布及降解与恶性肿瘤的分化、增殖、侵袭转移密切相关^[2]。重构后的 ECM 可以通过结构和信号通路之间的相互作用影响肿瘤的进展^[3]。本文就 ECM 重构与肿瘤的增殖、侵袭转移的相关性研究作一简单综述。

1 ECM 的组成成分

ECM 构成了细胞外微环境的主要部分, 它是由多种不溶性细胞外大分子按一定比例和结构构建的复杂的有机的统一整体, 是细胞的生存及活动的场

所, 具有连接、支持、保水、抗压、保护等物理学功能, 并且可以通过整合素或其他细胞表面受体与细胞直接发生作用, 调节细胞的生长、代谢、功能、迁移、增殖和分化, 进而调整整个组织器官功能^[4]。构成 ECM 的大分子种类繁多, 主要成分可归为三大类: ①结构蛋白, 包括胶原蛋白(collagen)和弹力蛋白(elastin), 均以多聚体纤维形式存在, 它们包绕周围的非纤维成分构成了 ECM 的骨架。②连接蛋白, 包括纤维连接蛋白(fibronectin, FN)、层黏连蛋白(laminin, LN)、细胞黏合素(tenascin, TN)等, 它们均可与细胞表面受体结合。③氨基聚糖(glycosaminoglycans, GAG)和蛋白聚糖(proteoglycan)等蛋白多糖类: 包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、硫酸软骨素、肝素(HP)、硫酸乙酰肝素(heparansulfate, HS)、硫酸角质素等, 它们能够形成水性的胶状物, 是 ECM 的空间充填分子。从空间结构方面细胞外基质可分为由 IV、VII 型胶原、LN、蛋白聚糖等构成的基底膜(basement membrane, BM)和由 I、II、III 和 IX 型胶原、纤维连接蛋白及各种蛋白聚糖等组成的间隙结缔组织(interstitial con-

基金项目: 海南省自然科学基金资助项目(813203)

通讯作者: 周卫平, 主任医师, 教授, 学士; 海南省人民医院胃肠外科, 海南省海口市秀英区秀华路 19 (570311); E-mail: zw327@sohu.com

收稿日期: 2014-02-10; **修回日期:** 2014-05-22

nective tissue, ICT)。ECM 中的纤维成分与非纤维成分的比例和排列方式决定了 ECM 的张力和硬度等物理学特性。研究显示,不同的组织,不同的发育阶段,不同的病理情况下 ECM 的组成、结构和物理学特性均存在显著差异^[5,6]。

2 ECM 成分的改变对肿瘤与侵袭转移的影响

近年来,对乳腺癌、卵巢癌等实体肿瘤的研究提示,在肿瘤的发生发展过程中,ECM 发生了类似胚胎发育时的重构过程,这种重构最重要的特征表现在 ECM 的分子组成的改变,重构后的 ECM 为肿瘤细胞的增殖、分化创造一个宽松的微环境,导致肿瘤细胞高增殖、低分化以及侵袭转移^[7]。

2.1 I 型胶原

I 型胶原是 ECM 的主要成分。近些年来, I 型胶原在肿瘤进展过程中的作用已经逐渐被人们了解并日益得到重视,且发现它与多种肿瘤有关。Kiefer 等^[8]将膀胱癌细胞接种到 I 型胶原的培养基上,发现与癌细胞信号转导、代谢、转录和翻译有关基因表达发生了改变,提高了细胞的增殖活力,有助于膀胱癌的骨转移。在乳腺癌、食管癌、胃癌中, I 型胶原的表达均增高,并且可以促进血管生成,从而促进肿瘤的生长^[9,10]。I 型胶原、基质胶(包含基底膜的组成成分如层黏连蛋白——Ⅲ和Ⅳ型胶原)都可以使植入到小鼠体内的癌细胞增加^[11],但 ECM 成分如何支持肿瘤植入仍待进一步阐明。当癌细胞种植在 I 型胶原时,表达干细胞标记物的癌细胞百分比增加^[12],因此,细胞外基质成分,如 I 型胶原,可以解释为什么类似干细胞的癌细胞在肿瘤侵袭前表达丰富,因为在这个环境中 I 型胶原含量最高^[13]。目前大多数的研究显示 I 型胶原的合成和重塑在肿瘤组织中是增的,并且血管生成也需要 I 型胶原的合成和重塑^[9]。

2.2 IV 型胶原

IV 型胶原是 BM 的主要成分,肿瘤发生侵袭转移首先是要突破 BM,因此,IV 型胶原的变化对肿瘤的发生发展有重要的调控作用^[14]。结直肠癌组织 BM 中 IV 型胶原有不同程度的缺失,且缺失程度与转移风险高低相关^[15]。Ikeda 等^[16]研究发现,IV 型胶原的 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 链在肿瘤浸润早期就出现缺失。有研究

发现,胰腺癌患者血清中 IV 型胶原水平明显升高,术后血清中持续高水平的 IV 型胶原表达提示肿瘤有复发转移倾向,因此,IV 型胶原可作为评价胰腺癌生物学行为的标志物^[17]。肿瘤抑素(tumstatin)是位于 IV 型胶原 $\alpha 3$ 链内源性抗肿瘤因子,可抑制体内血管形成从而抑制肿瘤的增殖与转移。目前,对 tumstatin 的作用机制的研究显示,tumstatin 通过与细胞表面整合素受体结合,抑制了蛋白合成从而导致血管内皮细胞凋亡;另外,tumstatin 可抑制 COX-2 介导的信号途径,使得 VEGF 和 bFGF 等促新生血管生成因子的表达水平下降,从而导致肿瘤血管生成和生长受阻^[18]。

2.3 LN

LN 是 ECM 中一种重要的细胞黏附分子,为 BM 的另一重要组分,可促进细胞的黏附、增殖、迁移,促进肿瘤的增殖和侵袭。LN 广泛存在于正常及良性肿瘤组织中,并且在 BM 中呈连续线性表达,但恶性肿瘤中 BM 有局灶性缺损,且肿瘤恶性程度越高,缺损也越严重。莫天石等^[19]研究发现,LN 的破坏与肿瘤的侵袭和转移有关,LN 在鼻腔鼻窦恶性肿瘤中的阳性表达率明显低于癌旁组织和对照组,这可能是由于生长活跃的鼻腔鼻窦恶性肿瘤细胞合成、分泌 LN 的能力下降,或由于其分泌蛋白水解酶的水平较高及降解有关,从而使生长活跃的肿瘤细胞穿透 BM 进入基质,具有较强的侵袭性。但 Kinoshita 等^[20]研究发现,Laminin-332 是黏着斑激酶信号通路(focal adhesion pathway)中一个关键的蛋白,沉默 Laminin-332 基因可抑制肿瘤的侵袭和转移,在头颈部鳞状上皮细胞癌标本中,Laminin-332 表达水平较癌旁组织和正常组织明显升高。因此,LN 在肿瘤的侵袭和转移中可能有多重作用机制,需更进一步的研究才能阐明。

2.4 FN

FN 为广泛存在于细胞表面、间叶细胞胞质、结缔组织以及各种实质器官基底膜中的大分子糖蛋白。生理状态下, FN 与细胞生长、分化、运动和迁移以及胚胎发育等有关;病理状态下, FN 与肿瘤浸润、转移和血管生成有关。细胞表面 FN 高表达的肿瘤细胞通过细胞膜表面包括整合素在内的多种黏附分子的作用,增强肿瘤细胞彼此间的黏附及细胞与基质、基膜的锚定黏附能力,而不致脱落、转移;BM 和

细胞 FN 的减少, 可为肿瘤细胞从瘤组织脱落及进一步发生转移创造条件; 而基底膜 FN 完整线性结构的破坏又为肿瘤细胞突破基底膜的限制, 朝邻近正常组织浸润和转移创造了条件。在对肝癌的研究中发现, 高分化和膨胀性生长的肿瘤组织中细胞表面和 BM 的 FN 呈高表达, 而低分化和转移瘤中间质 FN 呈高表达^[21]。

2.5 HA

HA 是一种体内广泛存在的酸性黏多糖。最近的研究表明, HA 作为 ECM 中的重要组成成分, 其所形成的细胞外空间会对肿瘤细胞的侵袭和转移以及新血管形成等方面产生促进作用^[22]。研究表明, 大部分恶性肿瘤中 HA 的表达水平远高于正常组织, 并且在干扰 HA 与其受体的相互作用之后, 就能够抑制肿瘤的生长与侵袭, 这说明 HA 受体能够调节细胞分化或基因转录。HA 在肿瘤细胞的侵袭过程中的主要作用是能够形成富含水、延展性好的基质, 以改变细胞的形状以及组织的通透性, 并可诱导细胞骨架的重排, 以利于肿瘤细胞的侵袭和转移。目前已证明 HA 的过度表达可促进血管的生成, 加快前列腺癌、喉癌的转移^[23-25]。

2.6 HS

HS 是存在于所有动物组织细胞及胞外基质中的一类多糖物质, 它通过与蛋白的相互作用参与各种生理病理过程, 而其结构的改变, 特别是硫酸化程度的改变, 可干扰其与蛋白的相互作用, 从而影响多种疾病的发生和发展。近年的研究发现, HS 能够抑制卵巢癌、乳腺癌和肝癌等肿瘤的生长, 并抑制肿瘤的血管生成和转移^[26]。HS 抑制肿瘤的作用主要表现在抑制细胞增殖, 抑制肿瘤血管生成, 降低肿瘤的浸润性。

3 ECM 物理学性质和空间结构的改变对肿瘤与侵袭转移的影响

近年来, 很多研究证实, ECM 的重构能使肿瘤组织的张力和硬度增加, ECM 的张力和硬度也对肿瘤细胞的功能具有重要影响, 可以调节上皮细胞的生长、分化和迁移^[27]。多项研究显示, 乳腺癌 ECM 中胶原组成和结构发生改变, 导致了 ECM 的硬度增加。Paszek 等^[28]比较了乳腺癌组织和正常乳腺组织

ECM 硬度的差异, 发现乳腺癌的进展伴随着 ECM 硬度的增加, 减少 ECM 的硬度可以减轻乳腺癌的恶性程度。肿瘤组织中 I 型胶原的空间构象也会发生变化, 正常胶原纤维是和正常上皮或者增生上皮平行的卷曲状结构, 但是在晚期肿瘤组织中, 胶原纤维逐渐变直并和肿瘤边缘垂直^[27, 29], 这种结构变化可以促使肿瘤细胞通过整合素信号通路沿着胶原纤维进行迁徙浸润^[27, 30]。Levental 等^[27]的研究显示, 乳腺癌组织中胶原纤维变直并和肿瘤边缘垂直, 与正常组织存在明显差异, 其中 I 型胶原表达显著增加, 交联程度显著提高。目前的研究认为, 在肿瘤进展过程中, 肿瘤细胞、间质细胞通过自分泌或者旁分泌方式释放多种蛋白酶, 特别是基质金属蛋白酶(MMPs)的水解作用是导致的 ECM 重构的主要原因, 细胞通过整合素信号通路黏附并水解 ECM 成分, 肿瘤相关纤维母细胞进一步合成新的 ECM 分子^[31]。另一方面, ECM 的重构也会作用于肿瘤细胞, Levental 等^[27]认为, ECM 硬度的增加会影响整合素的表达, 通过整合素向细胞传递信号, 促进肿瘤进展。

ECM 强度增加是由于胶原交联以及癌基因促进浸润的结果, 在体外试管实验中, 持续活化的癌基因 *erbB-2* 单独不足以使乳腺上皮细胞变得具有侵入性, 但是在胶原交联以及强度增加的时候, 就可以促使细胞侵袭性生长了。在体内, 减少胶原交联可以使小鼠乳腺癌模型发生肿瘤的概率降低^[27]。ECM 改变的结果是, 肿瘤组织比正常组织具有更大的强度, 在周围组织中单独形成硬结节, 这个相对较坚硬的组织对细胞功能有深远的影响。乳腺上皮细胞在胶原基质中培养形成极化的腺泡并可以进行分化, 但是胶原基质逐渐加强变硬的时候, 它们转变为多细胞的克隆体, 并失去极性, 当肿瘤组织达到一定强度, 非恶性的上皮细胞功能出现紊乱并具有侵袭性^[28, 32]。

综上所述, 细胞外基质的成分、物理特性和空间构象的改变在肿瘤增殖侵袭的过程中起着重要的作用。细胞外基质重构的相关特征及分子可作为肿瘤临床分期、早期诊断及治疗、判断预后的重要指标。ECM 重构的进一步研究对于阐明肿瘤发生发展机制具有重要的科学意义, 有可能鉴定出针对 ECM 的新的分子靶点, 可为肿瘤疫苗及抗肿瘤药物的研发提供新的思路, 具有潜在的应用价值。

参考文献:

- [1] Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism[J]. *Dev Cell*, 2010, 18(6): 884–901.
- [2] Egeblad M, Rasch MG, Weaver VM. Dynamic interplay between the collagen scaffold and tumor evolution[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(5): 697–706.
- [3] Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression [J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(4): 395–406.
- [4] Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: proteolytic regulators of the tumor microenvironment[J]. *Cell*, 2010, 141(1): 52–67.
- [5] Lu PF, Takai K, Valerie M, et al. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(12): 1–24.
- [6] Oskarsson T. Extracellular matrix components in breast cancer progression and metastasis[J]. *Breast*, 2013, 22 (2): 66–72.
- [7] Schedin P, Keely PJ. Mammary gland ECM remodeling, stiffness, and mechanosignaling in normal development and tumor progression [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(1): a003228.
- [8] Kiefer JA, Farach-Carson MC. Type collagen mediated proliferation of PC3 prostate carcinoma cell line: implications for enhanced growth in the bone microenvironment [J]. *Matrix Biol*, 2001, 20(7): 429–437.
- [9] Erler JT, Weaver VM. Three-dimensional context regulation of metastasis[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(1): 35–49.
- [10] Liu YP, Zhang YL, Gao G, et al. Expression of collagen gene type I in gastric cancer and esophageal cancer[J]. *Journal of Oncology*, 2008, 14(6): 435–437. [刘勇攀, 张尤历, 高广, 等. I 型胶原蛋白基因在胃癌、食管癌中的表达[J]. *肿瘤学杂志*, 2008, 14(6): 435–437.]
- [11] Quintana E, Shackleton M, Sabel MS, et al. Efficient tumour formation by single human melanoma cells [J]. *Nature*, 2008, 456(1): 593–598.
- [12] Kirkland SC. Type I collagen inhibits differentiation and promotes a stem cell-like phenotype in human colorectal carcinoma cells[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(2): 320–326.
- [13] Hermann PC, Huber SL, Herrler T, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer [J]. *Cell Stem Cell*, 2007, 1(3): 313–323.
- [14] Van Agtmael T, Bruckner-Tuderman L. Basement membranes and human disease [J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 339 (1): 167–188.
- [15] Delektorskaya VV, Golovkov DA, Kushlinskii NE. Clinical significance of levels of molecular biological markers in zones of invasive front-line of colorectal cancer [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2008, 146(5): 616–619.
- [16] Ikeda K, Iyama K, Ishikawa N, et al. Loss of expression of type IV collagen alpha5 and alpha6 chains in colorectal cancer associated with the hypermethylation of their promoter region[J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(3): 856–865.
- [17] Ohlund D, Lundin C, Ardnor B, et al. Type IV collagen is a tumor stroma-derived biomarker for pancreas cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(1): 91–97.
- [18] Sudhakar A, Boosani CS. Inhibition of tumor angiogenesis by tumstatin: insights into signaling mechanisms and implications in cancer regression [J]. *Pharm Res*, 2008, 25 (12) : 2731–2739.
- [19] Mo TS, Shan YC, Jia HY, et al. The significance of the expression of Col IV and LN in nasal and paranasal sinus malignant tumor[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head*, 2011, 17(25): 771–773. [莫天石, 山艳春, 贾海英, 等. IV型胶原蛋白、层黏连蛋白在鼻腔鼻窦恶性肿瘤中表达的相关性研究[J]. *临床耳鼻喉头颈外科杂志*, 2011, 17(25): 771–773.]
- [20] Kinoshita T, Hanazawa T, Nohata N, et al. Tumor suppressive microRNA-218 inhibits cancer cell migration and invasion through targeting laminin-332 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2012, 3 (11) : 1386–1400.
- [21] Jha RK, Ma Q, Chen S, et al. Relationship of fibronectin and CD44v6 expression with invasive growth and metastasis of liver cancer[J]. *Cancer Invest*, 2009, 27(3): 324–328.
- [22] Slevin M, Krupinski J, Gaffney J, et al. Hyaluronan-mediated angiogenesis in vascular disease: uncovering RHAMM and CD44 receptor signaling pathways [J]. *Matrix Biol*, 2007, 26(1): 58–68.
- [23] Wang YH, Wang FS, Guo XP. Preparation of low molecular weight hyaluronic acid and its angiogenesis effects[J]. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*, 2007, 28 (2): 107–109. [王彦厚, 王凤山, 郭学平. 低相对分子质量透明质酸的制备及其促血管生成作用研究[J]. *中国生化药物杂志*. 2007, 28(2): 107–109.]
- [24] Bharadwaj AG, Kovar JL, Loughman E, et al. Spontaneous metastasis of prostate cancer is promoted by excess hyaluronan synthesis and Processing [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(3): 1027–1036.
- [25] Han Z, Lin GJ, Chi FL, et al. The relationship between the extracellular matrix and the angiogenesis and metastasis of laryngeal carcinoma [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2008, 70(6): 352–358.
- [26] Narita K, Staub J, Chien J, et al. HSulf-1 inhibits angiogenesis and tumorigenesis in vivo[J]. *Cancer Res*, 2006, 66 (12): 6025–6032.
- [27] Levental KR, Yu H, Kass L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling [J]. *Cell*, 2009, 139(5): 891–906.
- [28] Paszek MJ, Zahir N, et al. Tensional homeostasis and the malignant phenotype[J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(3), 241–254.
- [29] Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM, et al. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion[J]. *BMC Med*, 4(1): 38.
- [30] Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis[J]. *Cell*, 2006, 124(1): 263–266.
- [31] Decock J, Paridaens R, Cufer T. Proteases and metastasis: clinical relevance nowadays? [J]. *Curr Opin Oncol*, 2005, 17(1): 545–550.
- [32] Liou YR, Tornig W, Kao YC, et al. Substrate stiffness regulates filopodial activities in lung cancer cells [J]. *PloS One*, 2014, 9(2): e89767.