

癌相关成纤维细胞异质性的研究进展

哈力木拉提·吾布力卡斯木, 吾买尔江·买买提, 段绍斌

(新疆维吾尔自治区中医医院, 新疆医科大学第四附属医院, 新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: 癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境主要的间质成分,在肿瘤生长、进展和转移过程中起到关键性的作用。众多研究显示,不同来源的 CAFs 可表达不同的标志物并具有一定的异质性。对 CAFs 进行分类以及其所发挥的生物学效应进行研究,有利于深入了解 CAFs 对肿瘤进展和转移的分子机制,从而为恶性肿瘤的治疗提供新型途径。全文对癌相关成纤维来源、分类和异质性问题进行概述。

关键词: 癌相关成纤维细胞; 异质性; 肿瘤微环境

中图分类号: R730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)03-0222-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.03.B013

Progress on Heterogeneity of Cancer Associated Fibroblast

Halimulati Wubulikasimu, Wumaierjiang Maimaiti, DUAN Shao-bin

(Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

Abstract: Cancer associated fibroblasts(CAFs) are the main stromal components of tumor microenvironment, which play a key role in tumor growth, progression and metastasis. Many studies have shown that there is a certain heterogeneity of CAFs, and the different biomarkers depend on the origin of the precursor fibroblasts. The classification of CAFs and research on their biological effects facilitate in-depth understanding of the molecular mechanism of CAF in tumor progression and metastasis, thus providing new insights for the treatment of malignant tumors. In this article, we briefly review the origins, the classification and the heterogeneity of the CAFs.

Subject words: cancer associated fibroblasts; heterogeneity; tumor microenvironment

肿瘤微环境是肿瘤发生发展过程中的特殊内环境,是由肿瘤细胞、成纤维细胞、内皮细胞、巨噬细胞、微血管和其他类型的各种细胞所构成的综合系统^[1]。肿瘤细胞周围的各种免疫细胞、毛细血管、基底膜、活化的成纤维细胞与胞外基质等构成肿瘤的间质成分^[2]。目前研究认为,肿瘤进展与转移是被肿瘤微环境所控制,而并非仅仅是肿瘤细胞本身所决定的^[3]。肿瘤微环境中的免疫细胞、血管新生、氧含量、渗透压、胞外基质的重塑和肿瘤细胞的代谢等众多因素都能影响肿瘤的生物学行为^[4]。研究表明成纤维细胞作为肿瘤间质主要成分,在肿瘤进展与转

移过程中起到不可替代的作用^[5-6]。以往的研究中,与肿瘤发生发展相关的这些成纤维细胞有过众多名称,包括肿瘤相关成纤维细胞(tumor associated fibroblasts, TAFs)、癌相关成纤维细胞、活化的成纤维细胞(activated fibroblasts)或肌纤维母细胞(activated myofibroblasts)和癌相关间充质干细胞(cancer associated mesenchymal stem cells)等。成纤维细胞在创伤愈合过程中,由“静息”变为“活化”的状态,而在这种静息与活化互换过程相关的分子机制尚不清楚。成纤维细胞的活化包括可逆和不可逆两种形式^[7]。活化的成纤维细胞第一次在创伤愈合过程中被发现,并以表达 α -SMA(alpha-smooth muscle actin)为其活化的标志,因此被也称为肌纤维母细胞^[8]。近年来,人们期待已久的新型基因工程小鼠模型已经开始用于成纤维细胞生物学功能的研究。癌相关成纤维细胞与纤

基金项目: 新疆维吾尔自治区中医医院博士后专项基金(ZYY2019BSH3)

通信作者: 段绍斌, 科主任, 主任医师, 博士; 新疆维吾尔自治区中医医院(新疆医科大学第四附属医院、新疆医科大学附属中医医院)普外科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市沙区黄河路 116 号(830000); E-mail: prof_duan@126.com

收稿日期: 2020-2-06; **修回日期:** 2020-06-11

维化相关的成纤维细胞 (fibrosis-associated fibroblasts, FAFs) 尽管在形态学上类似,但在功能上相差甚远,并且目前在分子水平上也尚未明确定义。本文对成纤维细胞的来源、分类以及异质性予以介绍。

1 癌相关成纤维细胞的来源

Virchow 1858 年用传统的光学显微镜,对结缔组织中的细胞类型进行描述,并把它称“成纤维细胞”^[9]。目前把癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)的来源可分为以下几点:(1)在特定的微环境中,静息状态的成纤维细胞被各种类型的细胞因子激活后成为 CAFs,这种类型的 CAFs 占大多数^[10];(2)通过上皮间质转化或内皮间质转化来源的 CAFs,严格的来说这种类型的 CAFs 不应该属于 CAFs 类型,而属于上皮细胞或内皮细胞的一种过渡状态,可能是表达间质表型的上皮或内皮细胞^[11];(3)衰老的成纤维细胞,也可能具有类似 CAFs 特征性的分子标记和分泌特性^[12];(4)骨髓来源的间充质干细胞,可能被募集到肿瘤基质后,分化为 CAFs^[13];(5)在肝脏和胰腺中,静息状态的星状细胞也是 CAFs 的重要来源之一^[14];(6)肿瘤间质中的其他类型的细胞,如平滑肌细胞、脂肪细胞、周细胞等^[15]。CAFs 按其标志物的不同,可能发挥着不同的生物学效应。在乳腺癌 CAFs 中窖蛋白(caveolin 1, CAV1)表达的丧失,可改变 CAFs 代谢,为乳腺癌的起始提供有利的条件^[16-17]。同时 CAFs 中 CAV1 高表达也可以通过重塑胞外基质来促进肿瘤的侵袭^[18]。类似于 T 细胞分化一样,静息状态的成纤维细胞也能够向具有不同功能的 CAFs 亚型分化。Kim 等^[19]对 132 例转移性乳腺癌患者的临床样本进行免疫组化分析,并对肿瘤微环境中的各种成纤维细胞相关的标志物与乳腺癌转移位置之间的关系进行分析;结果显示发生骨转移的乳腺癌患者肿瘤间质均高表达平足蛋白、成纤维细胞特异性蛋白 1 (fibroblast-specific protein 1, FSP1) 和血小板衍生生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α) 等三种间质标志;发生肺转移的患者肿瘤标本中的间质细胞对血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β) 强阳性;发生肝转移患者的间质中, FSP1 和 PDGFR α 高表达。此外,间质型

肿瘤一般都对平足蛋白、FSP1 和 PDGFR α 等标志物强阳性;炎性间质则高表达 (fibroblast-activated protein, FAP) 和低表达 FSP1, 肿瘤微环境中的成纤维细胞的亚型可能是影响肿瘤远处转移的关键因素之一。因此,不同来源的癌相关成纤维细胞在肿瘤进展和转移过程中,可能受到不同的肿瘤微环境的影响,从而发挥不同的生物学功能。

2 癌相关成纤维细胞的分类

Kalluri^[20]提出,根据 CAFs 所发挥功能的不同将其分为 5 种类型:(1)抗肿瘤型癌相关成纤维细胞 (F1 型),已有报道表明,被诱导后具有分泌 IL-25 能力的肿瘤相关成纤维细胞能够抑制乳腺转移^[21];(2)促肿瘤型癌相关成纤维细胞 (F2 型),大部分的实体瘤中的癌相关成纤维细胞都属于这一类型的范畴^[22];(3)分泌性癌相关成纤维细胞 (F3 型),在肿瘤免疫、血管淋巴管新生、肿瘤细胞增殖、损坏和凋亡过程中起到一定的作用^[23];(4)胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑性癌相关成纤维细胞 (F4 型), F4 型癌相关成纤维细胞具有重塑 ECM 的功能,从而能影响肿瘤进展;(5)其他类型的癌相关成纤维细胞 (F5 型)。体外实验中不少学者也使用细胞因子来刺激正常成纤维细胞系,从而“激活”成纤维细胞,使其具有 CAFs 特性,从而进行了相关研究。然而这些研究中所使用的不同细胞因子不同,虽然达到了激活成纤维细胞,使其表达了特异性标志物 α -SMA 的目的,但很少学者对 CAFs 所能分泌的细胞因子和生物学功能进行了研究。因此,往后研究中无论是原代培养的 CAFs 或者体外实验中预处理激活所得到的 CAFs,按其所能发挥的功能来对其进行分类与研究是必要的。

3 癌相关成纤维细胞的异质性

成纤维细胞表现出经典的纺锤形的梭形形态。正常组织中的成纤维细胞通常被认为可忽略代谢和转录组活动的细胞类型^[24]。因此,它们是一种处于冬眠状态的细胞,即静止或静息状态的细胞。静息状态的成纤维细胞可以与间充质干细胞的前体共有很多的特征^[25]。静息状态的成纤维细胞被激活成为肌纤

维母细胞是在伤口愈合过程中首次被发现,后来在纤维化与慢性疾病中也开始被关注^[26]。创伤愈合过程中的肌纤维母细胞能够分泌各种胞外基质成分,包括 I、II、III、IV 型胶原酶、各种不同类型的黏连蛋白和纤连蛋白^[27]。很多的标志物被认为是 CAFs 的标志物,如 FSP1,也称为 S100A4;波形蛋白(Vimentin)、 α -SMA、FAP、PDGFR α 、PDGFR β 、结蛋白(Desmin)和盘状结构域受体 2(discoidin domain receptor family member 2, DDR2)等^[28]。值得注意的是,PDGF 受体(PDGFR α 和 PDGFR β)以及其相关的下游信号传导通路能够在靶向治疗中成为新的治疗靶点^[29-30]。但是,这些标志物都不是成纤维细胞或 CAFs 所特有的,例如 FSP1 也可以在巨噬细胞、其他类型的免疫细胞和一些肿瘤细胞中表达^[31-32],FAP 也可在 CD45⁺ 的免疫细胞亚群中表达^[33]。Desmin 和 PDGFR β 也可被血管周细胞表达^[34]。因此,当使用这些标志物来鉴定 CAFs 时,通过形态、空间分布以及共用两种或以上的标志物来鉴定是否是 CAFs。此外,许多功能活化的成纤维细胞可能不能同时表达所有的标志物^[35-36]。因此,CAFs 中存在一定的异质性。各种 CAFs 亚型、表达单个标志物或同时表达好几个标志物的 CAFs,是否能发挥独特的功能仍需要进一步的研究。CAFs 标志物的多样性也可能与其多种来源有关。

4 总结与展望

CAFs 研究是最近几年的研究热点,其与肿瘤微环境中各种成分的相互作用,影响着肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、免疫、代谢等各种生物学行为。近几年来关于 CAFs 研究已成了学者们关注的热点之一,不过对其在肿瘤发生发展过程中的作用以及机制仍然不是很清楚。例如,不同来源的 CAFs 如何鉴别、不同细胞因子刺激后被激活的 CAFs 在功能上有何区别、能否把“活化状态的”的 CAFs 转为“静息状态”的成纤维细胞、CAFs 能否被“驯化”成抗肿瘤型的 CAFs、不同亚型的 CAFs 功能上有何不同以及其原因等。虽然干预 CAFs 可为抗肿瘤治疗提供一个有效的靶点,但细胞异质性要求我们找出更加精确的干预靶点,更详细、更深入地了解其分子机制。

参考文献:

- [1] Lambrechts D, Wauters E, Boeckx B, et al. Phenotype molding of stromal cells in the lung tumor microenvironment[J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(8): 1277-1289.
- [2] Chmielik E. Pathology and tumor microenvironment: past, present, and future[J]. *Pathobiology*, 2020, 87(2): 55-57.
- [3] Zhang R, Liu Q, Li T, et al. Role of the complement system in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 300.
- [4] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
- [5] Goruppi S, Clocchiatti A, Dotto GP. A role for stromal autophagy in cancer-associated fibroblast activation [J]. *Autophagy*, 2019, 15(4): 738-739.
- [6] De Jaeghere EA, Denys HG, De Wever O. Fibroblasts fuel immune escape in the tumor microenvironment[J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(11): 704-723.
- [7] Tampe B, Zeisberg M. Contribution of genetics and epigenetics to progression of kidney fibrosis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(4): 72-79.
- [8] Micallef L, Vedrenne N, Billet F, et al. The myofibroblast, multiple origins for major roles in normal and pathological tissue repair[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(Suppl): S5.
- [9] Molenaar JC. From the library of the Netherlands journal of Medicine. Rudolf Virchow: die cellularpathologie in ihrer begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre; 1858[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2003, 147(45): 2236-2244.
- [10] Kojima Y, Acar A, Eaton EN, et al. Autocrine TGF- β and stromal cell-derived factor-1(SDF-1) signaling drives the evolution of tumor-promoting mammary stromal myofibroblasts[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (46): 20009-20014.
- [11] Sugimoto H, Mundel TM, Kieran MW, et al. Identification of fibroblast heterogeneity in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(12): 1640-1646.
- [12] Alspach E, Fu Y, Stewart SA. Senescence and the pro-tumorigenic stroma[J]. *Crit Rev Oncog*, 2013, 18(6): 549-548.
- [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] Chen HF, Huang CH, Liu CJ, et al. Twist1 induces endothelial differentiation of tumour cells through the Jagged1-KLF4 axis[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4697.
- [15] Xiong Y, McDonald LT, Russell DL, et al. Hematopoietic

- stem cell-derived adipocytes and fibroblasts in the tumor microenvironment[J]. *World J Stem Cells*, 2015, 7(2):253–265.
- [16] Simpkins SA, Hanby AM, Holliday DL, et al. Clinical and functional significance of loss of caveolin-1 expression in breast cancer-associated fibroblasts[J]. *J Pathol*, 2012, 227(4):490–498.
- [17] Hou X, Zhang J, Wang Y, et al. TGFBR-IDH1-Cav1 axis promotes TGF-beta signalling in cancer-associated fibroblast[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(48):83962–83974.
- [18] Goetz JG, Minguet S, Navarro-Lerida I, et al. Biomechanical remodeling of the microenvironment by stromal caveolin-1 favors tumor invasion and metastasis[J]. *Cell*, 2011, 146(1):148–163.
- [19] Kim HM, Jung WH, Koo JS. Expression of cancer-associated fibroblast related proteins in metastatic breast cancer: an immunohistochemical analysis[J]. *J Transl Med*, 2015, 13:222.
- [20] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9):582–598.
- [21] Yin SY, Jian FY, Chen YH, et al. Induction of IL-25 secretion from tumour-associated fibroblasts suppresses mammary tumour metastasis[J]. *Nature Communications*, 2016, 7:11311.
- [22] Sugihara H, Ishimoto T, Yasuda T, et al. Cancer-associated fibroblast-derived CXCL12 causes tumor progression in adenocarcinoma of the esophagogastric junction[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(6):618.
- [23] Allaoui R, Bergenfelz C, Mohlin S, et al. Cancer-associated fibroblast-secreted CXCL16 attracts monocytes to promote stroma activation in triple-negative breast cancers [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13050.
- [24] Kato M, Placencio-Hickok VR, Madhav A, et al. Heterogeneous cancer-associated fibroblast population potentiates neuroendocrine differentiation and castrate resistance in a CD105-dependent manner[J]. *Oncogene*, 2019, 38(5):716–730.
- [25] Tarin D, Croft CB. Ultrastructural features of wound healing in mouse skin[J]. *J Anat*, 1969, 105(Pt 1):189–190.
- [26] Gabbiani G, Ryan GB, Majne G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction[J]. *Experientia*, 1971, 27(5):549–550.
- [27] Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(5):349–363.
- [28] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(11):1423–1437.
- [29] 李营歌, 姚颐, 宋启斌, 等. 肿瘤免疫治疗不容忽视的 microenvironment: 癌相关成纤维细胞[J]. *肿瘤学杂志*, 2018, 24(11):1060–1064.
- Li YG, Yao Y, Song QB, et al. Microenvironment that tumor immunotherapy cannot ignore: cancer-associated fibroblasts[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2018, 24(11):1060–1064.
- [30] Paulsson J, Ehnman M, Ostman A. PDGF receptors in tumor biology: prognostic and predictive potential[J]. *Future Oncology*, 2014, 10(9):1695–1708.
- [31] Osterreicher CH, Penz-Osterreicher M, Grivennikov SI, et al. Fibroblast-specific protein 1 identifies an inflammatory subpopulation of macrophages in the liver[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(1):308–313.
- [32] 高彦君, 姚颐, 宋启斌, 等. 癌相关成纤维细胞活化机制的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2019, 25(5):453–457.
- Gao YJ, Yao Y, Song QB, et al. Research progress in activation mechanism of cancer-associated fibroblasts [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2019, 25(5):453–457.
- [33] Arnold JN, Magiera L, Kraman M, et al. Tumoral immune suppression by macrophages expressing fibroblast activation protein-alpha and heme oxygenase-1 [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(2):121–126.
- [34] Armulik A, Genove G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises[J]. *Dev Cell*, 2011, 21(2):193–215.
- [35] Ozdemir BC, Pentcheva-Hoang T, Carstens JL, et al. Depletion of carcinoma-associated fibroblasts and fibrosis induces immunosuppression and accelerates pancreas cancer with reduced survival [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6):719–734.
- [36] Sugimoto H, Mundel TM, Kieran MW, et al. Identification of fibroblast heterogeneity in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(12):1640–1646.