

肿瘤相关间充质干细胞及其靶向治疗的研究进展

王萍 马予洁 路君 王庆华 谭建明

【摘要】 间充质干细胞(MSCs)存在于许多组织中,在组织出现损伤时会迁移到受伤部位进行修复。而癌症可以被看作是“永远不会愈合的伤口”,在肿瘤微环境中 MSCs 会被持续募集成为肿瘤微环境的一部分。最近出现了一种肿瘤相关间充质干细胞(TA-MSCs),它可以激活肿瘤的发生,促进肿瘤的发展与转移。本文讨论了 MSCs 与 TA-MSCs 之间的关系;探讨对 TA-MSCs 的最新认识及其调节癌细胞生存、增殖、迁移与耐药能力。而且,讨论了把 TA-MSCs 作为癌症治疗上游或者下游的靶点或者用 MSCs 做载体来传递癌症因子将会发展为癌症治疗的新手段。

【关键词】 间充质干细胞; 肿瘤相关; 靶向治疗

Research progress of tumor - associated mesenchymal stem cells and its targeted therapy Wang Ping, Ma Yujie, Lu Jun, Wang Qinghua, Tan Jianming. Organ Transplant Institute, Fuzhou General Hospital, Fujian Key Laboratory of Transplant Biology, Fuzhou 350025, China
Corresponding author: Tan Jianming, Email: tanjm156@xmu.edu.cn

【Abstract】 Mesenchymal stem cells exist in many tissues and are known to actively migrate to sites of tissue injury, where they participate in wound repair. Tumours can be considered “wounds that never heal” and, in response to cues from a tumour, MSCs are continuously recruited to and become integral components of the tumour microenvironment. Recently, it has become apparent that such tumour-associated MSCs (TA-MSCs) have an active role in tumour initiation, promotion, progression and metastasis. In this review, we discuss recent advances of association of the MSC and AT-MSC and address in our understanding of the role of TA-MSCs in regulating the survival, proliferation, migration and drug resistance of tumour cells. Moreover, we discuss therapeutic approaches that target TA-MSC upstream or downstream modulators or use MSCs as vehicles for the delivery of tumoricidal agents.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Tumour-associated; Targeted therapy

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)与肿瘤发生发展关系密切, MSCs 可以作为载体在肿瘤治疗中发挥作用,并且其在特定的条件下可转化为肿瘤相关间充质干细胞(tumour-associated MSCs, TA-MSCs)。TA-MSCs 可以通过抑制免疫应答支持肿瘤生长,也可以分泌一些生长因子影响肿瘤生长等多个恶性进程,还可以通过调节肿瘤微环境的免疫状态间接促进肿瘤发展,因而 TA-MSCs 可以作为肿瘤治疗的新兴靶点。

一、MSCs 的特点

多能间充质干细胞又称为 MSCs,是一组具有异质性的

祖细胞群体,具有组织重建的重要功能。19 世纪 60 年代第一次在骨髓中被发现并认为是克隆形成的纤维单元^[1]。随后在很多组织中相继被发现。他们具有独特的表面标志物,所以很容易在许多组织中被分离,比如:骨髓、脂肪与脐带^[2-3]。MSCs 具有自我更新与分化为各种细胞类型的能力。所以该细胞具有修复重建各种组织的潜能。更有趣的是 MSCs 也会调控免疫系统。在 2004 年第一次被成功用于治疗异种移植抗宿主疾病(graft-versus-host disease, GVHD)^[2-4]。MSCs 可有效的治疗慢性炎症与创伤,比如:全身系统性的红斑狼疮、肝损伤与糖尿病足^[5-6]。在 clinical trail 上注册的有超过 700 个临床研究是以 MSCs 为基础的。这些临床研究集中在炎症疾病与器官损伤方面。除此以外有 4 个研究是以 MSCs 为基础研究癌症的。

二、TA-MSCs 的形成

MSCs 可以改变局部炎性微环境,并通过产生免疫调节因子、生长因子和趋化因子来帮助伤口修复与组织内干细胞

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2018.01.007

基金项目: 国家自然科学基金(81703225); 福建省自然科学基金(2017J01221); 福州总医院杰出青年培育专项(2015Q03)

作者单位: 350025 福州总医院全军器官移植研究所 福建省移植生物学重点实验室

通信作者: 谭建明, Email: tanjm156@xmu.edu.cn

活性^[2,7]。然而, MSCs 并不是经常处于正向调节状态,其性质可以根据其所在组织的病理生理状态而改变^[3,8]。MSCs 与其所处环境之间的细胞学与分子学作用、组织损伤程度和所处环境的炎症强度有关联。此外,已经发现 MSCs 会迁移到肿瘤部位并演变成 TA-MSCs 和癌相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)^[9-10]。癌症细胞与其周围环境的双向沟通决定了癌症细胞的生长、迁移。癌症被认为是一个永远不能愈合的创伤,所以炎症细胞与修补用的 MSCs 会迁移到癌症部位启动创伤相关的信号通路^[10]。当 TA-MSCs 与癌症细胞共同注射到小鼠体内后发现淋巴瘤、黑色素瘤与乳腺癌细胞的体内成瘤被促进^[10]。用于 TA-MSCs 表征和鉴定的各种研究提高了研究人员对肿瘤细胞与其微环境之间相互作用的理解。例如,发现肿瘤不仅由具有不同遗传突变的肿瘤细胞组成,而且在其微环境中的细胞组成和性质(包括 TA-MSCs)中也显示出异质性。TA-MSCs 会不断地改变肿瘤细胞的微环境,因此促进肿瘤的生长与迁移^[9,11]。

(一) 肿瘤细胞招募 MSCs

在几种动物模型中已经证实 MSCs 会向肿瘤主动迁移。在监测携带同基因或异种基因乳腺癌小鼠中表达荧光素酶的 MSCs 动力学研究中,证明了这些 MSC 会迁移到肿瘤部位^[12]。值得注意的是,在人胶质瘤的异种移植小鼠模型中,人 BM-MSCs 和人正常成纤维细胞系(C29)的功能特征比较显示,与成纤维细胞不同, BM-MSCs 可显示肿瘤趋向性^[13]。肿瘤相关炎症激活这些细胞分泌募集巨噬细胞的趋化因子,随后促进肿瘤生长。在患有严重外伤的患者血液循环中发现了 MSCs, 并被认为其参与了促进了伤口愈合,而在终末期肾病与肺损伤中并没有检测到 MSCs^[14]。现在已知的 MSCs 趋向肿瘤的决定性因子有 CCL2, CCL5, CXCL2 与 CXCL6, 这些均由肿瘤细胞、免疫细胞与肿瘤间充质细胞产生并参与整个癌症发生过程^[15-17]。

(二) 将 MSCs 转化为 TA-MSCs

居住在组织中 MSCs 的性质是由所处组织决定的^[18]。TA-MSCs 与 BM-MSCs 是不同的, TA-MSCs 在人类的卵巢癌中被发现并分泌许多骨形态的蛋白(BMPs)^[19], 他会控制恶性肿瘤中干细胞的分化与增殖, 比脂肪来源的 MSCs 与健康供体来源的 BM-MSCs 都多^[20]。很多研究均表明: 癌症微环境可以导致 BM-MSCs 永久性转化为 TA-MSCs。BM-MSCs 与 AT-MSCs 共同培养后会获得与 TA-MSCs 相似的促肿瘤生长能力^[10]。这就指出 TA-MSCs 在肿瘤中可能会使新进入的 BM-MSCs 转化为 TA-MSCs, 会进一步扩增他们自身群体数量, 虽然机制现在还不是很清楚, 但是一些体外研究已经发现: 肿瘤条件性的培养基会赋予 BM-MSCs 一些肿瘤促进的功能, 揭示出一些旁分泌因子会使 BM-MSCs 转变为 TA-MSCs^[10, 21-22]。最近研究发现肿瘤分泌的外泌体会更有效的使 BM-MSCs 转化为 TA-MSCs^[21]。这些结果表明肿瘤细胞, 免疫细胞和其他基质细胞存在于肿瘤微环境中,

通过细胞与细胞接触或者通过旁分泌的互相作用“驯化”新入的 MSCs 转化进化成 TA-MSCs^[21]。

三、TA-MSCs 促进肿瘤生长的机制

(一) TA-MSCs 与肿瘤生长

TA-MSCs 和 MSCs 会分泌生长因子、炎症趋化因子与细胞因子类, 并且在肿瘤发生与发展过程中会给予肿瘤细胞有利的生长环境^[23-24]。如在移植瘤模型中 VEGF 与神经调节蛋白 1 均表现出肿瘤促进作用^[23]; 在瘤内注射 BM-MSCs 条件性培养基, 结肠癌细胞在裸鼠体内的成瘤速度加快, 其原因归功于 BM-MSCs 分泌的生长因子神经调节蛋白 1。同时, 敲除神经调节蛋白 1 的表达能中和这种作用。神经调节蛋白 1 会联合 EGFR 来调节各种细胞的生长和分化^[25]。体外实验表明, 在结肠癌细胞中 BM-MSCs 分泌神经调节蛋白 1 后会激活 HER2/HER3 所在的 PI3K-AKT 信号通路^[24]。临床研究发现, TA-MSCs 相关的预后不好的结肠癌患者均有神经调节蛋白 1 的高表达。

在小鼠模型中脐带 MSCs 与乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 之间互相作用会促进乳腺癌细胞在体内的增殖, 虽然其分子机制现在还不是很清楚。更加有趣的是, 与 BM-MSCs 或者健康供体脂肪来源的 MSCs 相比较, 从卵巢或者多发性黑色素瘤患者中分离 TA-MSCs 均发现可以改变促进肿瘤生长的特异性因子分泌物^[26]。尽管许多数据仍有待研究, 但现有数据表明 TA-MSCs 在促进肿瘤生长中起重要作用。

(二) TA-MSCs 与癌症的血管生成

超过一定体积的肿瘤需要新生血管形成维持其持续生长的能量^[27]。MSCs 在血管形成过程中扮演着重要的角色。在大鼠的局部缺血损伤组织中, BM-MSCs 会极大限度的增加血管生成。在癌症中已经显示出 TA-MSCs 通过分泌 VEGF, 转分化为内皮细胞与招募内皮祖细胞促进血管生成^[28-30]。例如, 在胰腺癌的原位肿瘤模型中, 发现与肿瘤细胞共注射的 BM-MSCs 会分泌 VEGF, 从而支持肿瘤血管生成。MSCs 中的 VEGF 敲低后可降低其促血管生成能力^[23]。

最近的调查也揭示了 MSCs 和周细胞之间的联系。周细胞表达许多表达标志物, 也可以在 MSCs 上发现, 并且具有类似于 MSCs 的多能分化潜能^[31]。在大鼠神经胶质瘤模型中, 肿瘤内注射的 BM-MSCs 被发现附着于肿瘤中的血管, 在那里开始表达周边细胞标志物, 例如 NG2, α SMA 和 PDGFR β , 但不表达内皮细胞标志物, 表明在肿瘤中移植的 MSCs 可以作为血管周细胞^[32]。这些发现意味着 MSCs 可以直接增强肿瘤新生血管形成和通过促血管生成因子的分泌, 从而促进肿瘤生长。

(三) TA-MSCs 与癌症转移

癌症转移是一个复杂过程, 涉及局部入侵、运输、循环中的存活、外渗和定殖^[33]。TA-MSCs 对于创造肿瘤细胞转移的有利微环境是不可或缺的^[34]。癌症细胞的迁移与转移

会被炎症趋化因子与其受体调控。比如,乳腺癌细胞中 TA-MSCs 分泌的 CXCR4 与 CXCR7 会导致肿瘤细胞迁移到其他器官的能力增强。如果敲除 CXCR4 的表达,就会使乳腺癌细胞的转移被抑制^[35]。

各种抗癌策略,包括化学治疗,靶向治疗,放射治疗和免疫治疗,都可能导致肿瘤缩小甚至治愈。然而也存在一些肿瘤细胞可以发展为治疗抗性。肿瘤干细胞(CSCs),也被称为肿瘤起始细胞,是肿瘤中存在的一种少量的侧群细胞,它们会真正的抵抗放疗与化疗,可能归功于它们的休眠状态。此外,肿瘤基质的细胞多样性以及基质细胞如 TA-MSCs 的遗传突变可能有助于化疗和放疗患者潜在的复发性肿瘤生长。最近一些诱发性的临床实验表明肿瘤间充质细胞在肿瘤中所占有的比例是患者预后差与发生化疗抵抗的一个重要指针。而且,肿瘤间充质细胞的比例与肿瘤生长与侵袭之间存在着很强的正相关。各种体内外研究均表明 MSCs 与 CAFs 可以使得肿瘤细胞抵抗化疗与放疗作用。

四、靶向 TA-MSCs 的肿瘤治疗策略

(一) 使用 MSCs 进行肿瘤靶向治疗

MSCs 用于抗癌治疗的另一个重要方面是其对肿瘤部位倾向性特征。已经证明,体外扩增的人骨髓基质细胞(BM-MSCs)注射到小鼠中时,首先进入肺部,随后移动到肝脏和脾脏,最后随着时间逐渐减少^[12]。在实验研究发现 MSCs 向伤口部位归巢,移植的 MSCs 仅在损伤部位可检测到。重要的是,在携带任何各种同基因或异种肿瘤的小鼠中,注射的人 BM-MSCs 在肿瘤位点处表现出持久和特异性定位。MSCs 的这种性质以及容易获得并且具有广泛的组织损伤临床应用的事实使得这些细胞成为药物递送载体的候选者。

(二) TA-MSCs 作为癌症治疗上游或者下游的靶点

直接使用 TA-MSCs 治疗癌症是很困难的,因为其没有特异性的细胞表面标志物。现在已经明确的是,在肿瘤进展期间 TA-MSCs 的上游和下游调节剂具有作为新的抗癌药物靶标的潜力。这些治疗途径主要包括:抑制肿瘤招募 MSCs 所需的趋化因子^[36-37];抑制 TA-MSCs 产生的促进肿瘤血管生成以及恶性细胞的存活和增殖的生长因子;抑制 TA-MSCs 协助肿瘤细胞转移的趋化因子;抑制肿瘤细胞耐药的分子或因子;并以促进抗肿瘤免疫治疗的方式调节由 TA-MSCs 产生的趋化因子和免疫抑制因子。

五、结论

随着不断破译 MSCs 在各种病理生理条件下的作用,它可能用来治疗癌症和其他疾病。由于 MSCs 可以促进和损害肿瘤生长,所以固有可塑性必须通过遗传操作或通过 IFN α 的离体处理或调节其免疫调节活性的化学试剂来适当地引导达到期望的效果。以这种方式,可以操纵 MSCs 以增强抗肿瘤免疫应答或特异性递送抗肿瘤信号,并且可以用作将细胞毒剂直接递送至肿瘤部位的媒介物。

然而,必须解决许多未解决的问题,例如基于 MSCs 或被编辑的 MSCs 治疗对患者生存的影响,以及长期安全性和有效性,体外筛选平台以及原位和“原位转移”异种移植小鼠模型已经提供了 MSCs 抗癌的潜在治疗功效,还需要进一步研究不同类型癌症和癌症进展的不同阶段 AT-MSCs 的功能,并优化 MSCs 以更有效和安全的用于癌症治疗。

参 考 文 献

- Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells[J]. Cell Tissue Kinet, 1970, 3(4):393-403.
- Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(9):726-736.
- Shi Y, Su J, Roberts AI, et al. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses[J]. Trends Immunol, 2012, 33(3):136-143.
- Zhou BO, Yue R, Murphy MM, et al. Leptin-receptor-expressing mesenchymal stromal cells represent the main source of bone formed by adult bone marrow[J]. Cell Stem Cell, 2014, 15(2):154-168.
- Sun L, Wang D, Liang J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(8):2467-2475.
- Vojtassak J, Danisovic L, Kubes M, et al. Autologous biograft and mesenchymal stem cells in treatment of the diabetic foot[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2006, 27 Suppl 2:134-137.
- Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore[J]. Cell stem cell, 2011, 9(1):11-15.
- Wang Y, Chen XD, Cao W, et al. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications[J]. Nat Immunol, 2014, 15(11):1009-1016.
- Quante M, Tu SP, Tomita H, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth[J]. Cancer Cell, 2011, 19(2):257-272.
- Ren G, Zhao X, Wang Y, et al. CCR2-dependent recruitment of macrophages by tumor-educated mesenchymal stromal cells promotes tumor development and is mimicked by TNF α [J]. Cell Stem Cell, 2012, 11(6):812-824.
- Roodhart JM, Daenen LG, Stigter EC, et al. Mesenchymal stem cells induce resistance to chemotherapy through the release of platinum-induced fatty acids[J]. Cancer Cell, 2011, 20(3):370-383.
- Kidd S, Spaeth E, Dembinski JL, et al. Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding microenvironments using in vivo bioluminescent imaging[J]. Stem Cells, 2009, 27(10):2614-2623.
- Nakamizo A, Marini F, Amano T, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas[J]. Cancer Res, 2005, 65(8):3307-3318.
- Hoogduijn MJ, Versteegen MM, Engela AU, et al. Evidence for circulating mesenchymal stem cells in patients with organ injury[J]. Stem Cells Dev, 2014, 23(19):2328-2335.
- Stagg J. Mesenchymal stem cells in cancer[J]. Stem Cell Rev, 2008, 4(2):119-124.
- Jung Y, Kim JK, Shiozawa Y, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells into prostate tumours promotes metastasis[J]. Nat Commun, 2013, 4:1795.
- Dwyer RM, Potter-Beirne SM, Harrington KA, et al. Monocyte

- chemotactic protein-1 secreted by primary breast tumors stimulates migration of mesenchymal stem cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17):5020-5027.
- 18 Wagner W, Wein F, Seckinger A, et al. Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood[J]. *Exp Hematol*, 2005, 33(11):1402-1416.
- 19 Waite KA, Eng C. From developmental disorder to heritable cancer: it's all in the BMP/TGF-beta family[J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(10):763-773.
- 20 Mclean K, Gong Y, Choi Y, et al. Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(8):3206-3219.
- 21 Ren G, Liu Y, Zhao X, et al. Tumor resident mesenchymal stromal cells endow naïve stromal cells with tumor-promoting properties[J]. *Oncogene*, 2014, 33(30):4016-4020.
- 22 Lin LY, Du LM, Cao K, et al. Tumour cell-derived exosomes endow mesenchymal stromal cells with tumour-promotion capabilities[J]. *Oncogene*, 2016, 35(46):6038-6042.
- 23 Beckermann BM, Kallifatidis G, Groth A, et al. VEGF expression by mesenchymal stem cells contributes to angiogenesis in pancreatic carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(4):622-631.
- 24 De Boeck A, Pauwels P, Hensen K, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through paracrine neuregulin 1/HER3 signalling[J]. *Gut*, 2013, 62(4):550-560.
- 25 Crovello CS, Lai C, Cantley LC, et al. Differential signaling by the epidermal growth factor-like growth factors neuregulin-1 and neuregulin-2[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(41):26954-26961.
- 26 Mandel K, Yang Y, Schambach A, et al. Mesenchymal stem cells directly interact with breast cancer cells and promote tumor cell growth in vitro and in vivo[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(23):3114-3127.
- 27 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next Generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- 28 Rosová I, Dao M, Capoccia B, et al. Hypoxic preconditioning results in increased motility and improved therapeutic potential of human mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2008, 26(8):2173-2182.
- 29 Wei L, Fraser JL, Lu ZY, et al. Transplantation of hypoxia preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells enhances angiogenesis and neurogenesis after cerebral ischemia in rats[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(3):635-645.
- 30 Chen J, Park HC, Addabbo F, et al. Kidney-derived mesenchymal stem cells contribute to vasculogenesis, angiogenesis and endothelial repair[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(7):879-889.
- 31 Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(3):301-313.
- 32 Bexell D, Gunnarsson S, Tormin A, et al. Bone marrow multipotent mesenchymal stroma cells act as pericyte-like migratory vehicles in experimental gliomas[J]. *Mol Ther*, 2009, 17(1):183-190.
- 33 Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms[J]. *Cell*, 2011, 147(2):275-292.
- 34 Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework[J]. *Cell*, 2006, 127(4):679-695.
- 35 Müller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2001, 410(6824):50-56.
- 36 Zhang Y, Yang P, Sun T, et al. miR-126 and miR-126* repress recruitment of mesenchymal stem cells and inflammatory monocytes to inhibit breast cancer metastasis[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(3):284-294.
- 37 Ho IA, Yulyana Y, Sia KC, et al. Matrix metalloproteinase-1-mediated mesenchymal stem cell tumor tropism is dependent on crosstalk with stromal derived growth factor 1/C-X-C chemokine receptor 4 axis[J]. *FASEB J*, 2014, 28(10):4359-4368.

(收稿日期: 2017-07-10)

(本文编辑: 陈媛媛)

王萍, 马予洁, 路君, 等. 肿瘤相关间充质干细胞及其靶向治疗的研究进展 [J/CD]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2018, 8 (1) :35-38.

中华医学会