

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.05.023

间充质干细胞与肿瘤:抑制或促进?

Mesenchymal stem cells and tumors: inhibition or promotion?

封冰^{1,2}综述;陈龙邦^{2*}审阅(1. 南京大学医学院 临床学院; 2. 南京军区南京总医院 肿瘤内科, 南京 210002)

[摘要] 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是存在于骨髓等组织中的一种具有高度自我更新能力和多向分化潜能的非造血干细胞,具有对创伤及肿瘤组织较为特异的趋向性。MSCs与肿瘤微环境之间存在复杂的交互作用。一方面, MSCs可直接作用于肿瘤细胞抑制其生长;也可作为抗原提呈细胞,激活肿瘤抗原特异性免疫应答;还可作为细胞载体,传递和表达多种抗肿瘤治疗因子,参与抗肿瘤药物的运输、免疫应答的激活以及新生血管的抑制。另一方面, MSCs强大的分化和增殖能力促使其参与肿瘤组织的构建;通过多种趋化因子作用引起肿瘤细胞表型变化,促进肿瘤恶性行为; MSCs具有类似“免疫豁免”效应,可对各主要类型的免疫细胞产生增殖和活化抑制作用,有助于肿瘤细胞逃逸;表达于 MSCs表面的多种生长因子和细胞因子可协同促进肿瘤血管和淋巴管生成,参与肿瘤侵袭、转移。MSCs尚具有恶变潜能,在某些条件下可自发转化为致瘤干细胞。

[关键词] 间充质干细胞;载体;肿瘤微环境

[中图分类号] R730.2; Q279

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)05-0532-06

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是来源于中胚层的一类具有高度自我更新能力和多向分化潜能的非造血干细胞,主要存在于全身结缔组织器官间质和骨髓组织中,胎儿脐血中亦可分离得到。MSCs具有对于多种实体肿瘤原发及转移灶的靶向性,基因修饰后的 MSCs可在肿瘤局部稳定表达治疗因子而保持自身干细胞特性不变,因此可作为细胞载体参与肿瘤生物靶向治疗。到达肿瘤局部的 MSCs作为肿瘤微环境的组分之一,可通过一系列可溶性因子与肿瘤细胞互相作用,调控机体免疫反应,同时还参与肿瘤组织的构建和新生血管的形成,其结果包括对于肿瘤生长的抑制与促进两方面效应。本文对近年来该领域的研究进展进行简要综述。

1 MSCs的基本特点

根据国际细胞治疗学会的相关定义, MSCs应具有以下三方面特点:(1)细胞为成纤维细胞样,呈漩涡状贴壁生长;(2)细胞表型符合 CD14⁻或 CD11b⁻, CD19⁻或 CD79 α ⁻, CD34⁻, CD45⁻, 人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-DR⁻, CD73⁺, CD90⁺, CD105⁺;(3)可向软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞三系分化^[1]。

1.1 分离培养

MSCs能够从骨髓、脂肪、滑膜、骨骼、肌肉、肺、肝、胰腺等组织及羊水、脐带血中分离得到,目前使用最多的是骨髓来源的 MSCs。分离方法主要为密度梯度离心和贴壁筛选法。MSCs在体外培养时呈成纤维细胞样贴壁生长,12代内可保持正常核型及端粒酶活性,20~30代内可保持较强的增殖能力^[2]。

1.2 免疫特性

多组织器官来源的 MSCs具有一些共同的表型特点^[3],如不表达 CD11、CD14、CD31、CD45等造血谱系标记,也不表达 T 淋巴细胞共刺激因子如 B7-1(CD80)、B7-2(CD86)、CD40、CD40L,但表面标记白细胞分化抗原 CD44、CD73、CD90、CD105及基质细胞抗原-1(STRO-1)呈阳性;可表达多种黏附分子如血管内皮细胞黏附分子(vascular cell molecule, VCAM, CD106)、细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecular, ICAM, CD54)和淋巴细胞功能相关抗原-3(leukocyte function associated antigen-3, LFA-3),表面具有白介素(interleukin, IL)受体、 γ 干扰素(Interferon, IFN)受体、 β 肿瘤坏死因子(tumornecrosisfactor, TNF)受体等多种细胞因子和生长因子受体,不表达 Fas 基因蛋白配体 FasL;低表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-I 类分子,不表达 MHC-II 类分子。

1.3 定向分化

MSCs在骨髓内维持着未分化特点,在适当的诱导信号下可分化为脂肪、软骨、骨、肌肉、肌腱、神经、肝脏、心肌、胰岛 β 细胞等多种组织细胞^[4],连续传代培养和冷冻保存后仍具有多向分化潜能。这种跨系、甚至跨胚层分化的特性被称为 MSCs的“可塑性”。

目前诱导 MSCs 分化的方法可大致分为两种:一

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No. 30872979)。Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30872979)

[作者简介] 封冰(1985-),女,安徽省马鞍山市人,博士研究生,主要从事肿瘤免疫治疗的研究

* 通信作者(Corresponding author)。E-mail: Dr. Chenlb@163.com

种是通过化学药物作用使 MSCs 产生轻度可逆性损伤,另一种是通过细胞因子与 MSCs 表面受体结合而介导其分化。

1.4 靶向迁移

正常情况下, MSCs 在体内向多种组织器官定向移动,主要迁移至骨髓。当存在创伤时, MSCs 则被“损伤信号”优先招募至炎症部位,其穿越血管内皮细胞及基底膜的过程与白细胞趋化有许多相似之处,两者均表达一些共同的趋化因子及黏附分子受体^[5]。实体瘤细胞不断浸润破坏周围组织,其微环境由大量炎症细胞整合而成,类似损伤组织环境^[6]。生长中的肿瘤可通过自分泌或旁分泌方式在基质局部产生多种可溶性因子,如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生细胞因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)、IL-8、IL-6、粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony-stimulating factor, G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor, GM-CSF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)等,通过与 MSCs 表面相应受体作用,引起 MSCs 向肿瘤的靶向性迁移^[7-8]。

在 MSCs 归巢至肿瘤部位的过程中, MSCs 细胞类型、注射途径、肿瘤类型、肿瘤原发灶位置是主要的决定因素。静脉注射、皮下种植、腹腔注射及腹膜内注射均为 MSCs 的有效给药途径。体外实验还发现,小鼠 MSCs 暴露于肿瘤细胞来源和骨髓来源的条件培养基时对 SDF-1 具有差异性表达,这提示 MSCs 对肿瘤部位和对骨髓的归巢行为可能系由不同的分子信号途径介导^[9-10]。

值得一提的是, MSCs 对肿瘤原发及转移灶的靶向性并非完全特异,多数情况下, MSCs 同样可聚集在无肿瘤负荷的器官如肺、肾、肝、脾等处。目前对于 MSCs 靶向肿瘤的效率尚无量化标准,对 MSCs 向其他部位迁移可能导致的不良反应也无明确评价。

2 MSCs 与肿瘤

肿瘤的生长、侵袭和转移并不是一个孤立的过

程,而是建立在肿瘤细胞与周围微环境及机体内环境之间的相互作用之上。根据肿瘤细胞类型、MSCs 性质、注射部位、免疫系统完整性等条件的不同, MSCs 对于肿瘤生长的作用可分为抑制、促进或无明显作用三种,以下仅讨论前两种情况。

2.1 MSCs 的抑瘤作用

2.1.1 MSCs 直接抑制肿瘤生长 Khakoo 等^[11]通过体外及体内实验证实, MSCs 与肿瘤细胞接触时,可通过抑制靶细胞磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(PI3K-Akt)信号途径中 Akt 蛋白激酶活性,直接抑制肿瘤细胞生长而不依赖宿主自身免疫系统。这种抑制作用依赖于 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的参与,并且与 MSCs 的剂量相关^[12]。

MSCs 在体外可诱导肿瘤细胞产生细胞周期负调节蛋白 p21,将肿瘤细胞暂时阻滞在细胞周期的 G₀/G₁ 期;同时下调抗凋亡因子 Bcl-2,并诱导产生凋亡因子 caspase-3,促进肿瘤细胞凋亡^[13-14]。MSCs 还可分泌 Wnt 通路抑制因子 Dickkopf-1(DKK-1),抑制肿瘤细胞 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号途径,从而抑制肿瘤细胞恶性表型,削弱其增殖能力^[15]。

2.1.2 MSCs 作为抗原提呈细胞 最近的研究表明, IFN- γ 刺激的 MSCs 可成为抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs),处理并提呈病毒或肿瘤相关性抗原,激活特异性免疫应答。当微环境中 IFN- γ 浓度适宜时,人 MSCs 除了能将 HLA- II 型抗原提呈给辅助性 T 淋巴细胞(helper T cell, TH)^[16],尚可加工 HLA-I 型的病毒或肿瘤抗原提呈给特异性的细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL),诱发后者分泌 IFN- γ 和颗粒酶 B(granzyme B, GrB),发挥肿瘤杀伤效应; MSCs 自身则通过可溶性人白细胞抗原-G(soluble human leukocyte antigen-G, sHLA-G)依赖的某种机制逃避 CTL 介导的溶胞作用^[17]。

外切体(exosome)是多胞体(multivesicular body, MVB)与细胞膜融合后释放到胞外的直径为 30 ~ 100 nm 的单层膜小囊泡^[18]。我国学者将 INF- γ 刺激的 MSCs 负载肿瘤源性外切体,结果 MSCs 在体外抗肝癌细胞活性明显增强,原因可能是 MSCs 可通过内吞作用摄取外切体表面的大量肿瘤源性热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)和肿瘤相关抗原,一方面自身激活,转变为效应细胞,抗肿瘤活性增强;另一方面,作为抗原提呈细胞有效提呈抗原,产生显著的 CD8⁺ T 淋巴细胞依赖的抗肿瘤免疫反应^[19]。

2.1.3 MSCs 作为细胞载体 MSCs 可特异性地靶向肿瘤细胞, 长期有效地表达转染基因而不影响自身干细胞特性, 且因其不表达 MHC-II 类抗原和 T 淋巴细胞共刺激分子 B7 等, 免疫原性低, 对宿主的不良影响小, 因此作为肿瘤治疗因子的运载系统具有多方面优势, 可用于抗肿瘤药物的运输、免疫应答的激活及新生血管的抑制。目前, 将目的基因导入 MSCs 较常用的方法是使用重组腺病毒进行感染。MSCs 实际作为病毒载体的“伴侣载体”参与肿瘤的基因治疗。

最初, MSCs 经修饰而表达 IFN- β , 在体外和体内均表现出对黑素瘤细胞的生长抑制作用^[20]。表达 IFN- γ 的 MSCs 则可抑制白血病细胞的体外增殖并触发其凋亡^[21]。我国学者将编码 IL-12 的腺病毒或逆转录病毒载入 MSCs 后给小鼠行腹腔注射, 1 周后皮下注射 B16 黑素瘤、Lewis 肺癌(LLC)或肝细胞肝癌(HCC)细胞, 结果肿瘤细胞的生长均受到了抑制^[22], 从而证实 IL-12-MSCs 可有效作用于临床前期肿瘤, 抑制肿瘤再发和复发。

自杀基因是一类具有特殊功能的酶类基因, 其转入哺乳动物细胞后产生的酶能将无毒或毒性极低的药物前体转化为细胞毒性代谢产物。通过逆转录病毒将自杀基因 HSV-tk/ganciclovir 导入 MSCs 后给同源荷瘤小鼠静脉注射, MSCs 可在肿瘤局部不断表达更昔洛韦而导致肿瘤细胞发生“自杀”, 同时还可通过一个致死性的“旁观者效应”(bystander effect) 杀伤邻近区域的肿瘤细胞, 使得肿瘤生长明显受抑^[23]。

除了作用于肿瘤原发灶, 基因修饰的 MSCs 尚能高效地靶向转移的肿瘤细胞及肿瘤新生脉管系统, 抑制肿瘤恶性行为。Hong 等^[24]将鼠 MSCs 装载转染有趋化因子 C-X3-C 基元配体 1 [chemokine (C-X3-C motif) ligand 1, CX3CL1] 基因的腺病毒, 给已建立 C26 结肠癌或 B16F10 黑素瘤肺转移模型的同基因小鼠静脉注射, CX3CL1-MSCs 可专一地靶向肿瘤转移灶并诱导先天性和获得性免疫应答, 延长荷瘤小鼠生存期。Xin 等^[25]将表达 CX3CL1 的 MSCs 向 C26 或 Lewis 肺癌(LLC)多发肺转移模型的同源小鼠行气管内注射, 结果 MSCs 显著抑制肿瘤转移, 延长荷瘤小鼠生存期, 且并不引起肺部炎症反应。Chen 等^[26]向 B16 黑素瘤、4T1 乳腺癌及 Hca 肝细胞肝癌 3 种晚期肿瘤转移的小鼠模型多次静脉注射载有 IL-12 基因的 MSCs, 结果肿瘤向多级淋巴结及终末器官的转移均明显受阻。IL-12-MSCs 的抗转移效应不仅是因为激活了自然杀伤细胞(natural killer

cell, NK cells) 和 CD8⁺ T 淋巴细胞, 还因其可作用于 VEGFR-3 信号途径, 使肿瘤组织 VEGF-D 的活性表达明显下调甚至逆转, 同时肿瘤凋亡指数增加^[27]。NK4 是 HGF 的拮抗剂, 也是血管形成的抑制剂, 将鼠 MSCs 装载转染人 NK4 基因的腺病毒后引入 C26 结肠癌肺多发转移的小鼠模型, NK4-MSCs 通过抑制 HGF 及其受体蛋白 c-Met(HGF-c-met) 信号途径, 诱导肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤相关血管和淋巴管生成, 明显抑制肿瘤转移, 显著延长荷瘤动物生存期^[28]。人类腺病毒 5 型早期区域 1A(adenovirus type 5 early region 1A, Ad5. E1A) 是近年来发现的具有抑癌作用的基因, 可通过多种途径抑制肿瘤的形成和转移。将条件复制腺病毒(conditional replicative adenovirus, CRAds) 载入 MSCs 后静脉注入 MDA-MB-231 乳腺癌肺转移小鼠模型, MSCs 在趋化因子受体 CXCR4 启动子控制下表达 E1A 蛋白, 明显减少了肿瘤转移^[29]。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 是一种可引起肿瘤细胞选择性凋亡的跨膜蛋白, 将转染 TRAIL 的人 MSCs 给小鼠系统注射后, MSCs 可聚集在小鼠肺部肿瘤转移灶局部并持续表达 TRAIL, 迅速降低肿瘤负荷^[30]。

2.2 MSCs 的致癌作用

2.2.1 MSCs 参与肿瘤组织构建 肿瘤组织的构建需要中胚层成分, 尤其是内皮细胞和周细胞的参与。肿瘤微环境可招募具有异常前血管和侵袭表型的循环性及外源性 MSCs^[31], 到达肿瘤部位之后, MSCs 可分化为成纤维细胞, 与周围组织竞争性地在肿瘤基质内增殖并在肿瘤表面形成纤维囊状结构, 对肿瘤起支持和限制作用^[20]。

2.2.2 MSCs 直接作用于肿瘤细胞 作为肿瘤微环境的一部分, MSCs 可通过趋化因子作用引起肿瘤细胞表型的可逆性变化, 促进肿瘤恶性行为。Xu 等^[32]建立原发骨肉瘤 Saos-2 型裸鼠模型, 静脉注射人 MSCs 后, 发现 MSCs 可特异性靶向骨肉瘤局部, 促进肿瘤生长及肺部转移。经体外实验证实, 人 MSCs 对 Saos-2 肿瘤细胞的靶向与 SDF-1 相关, 而 Saos-2 肿瘤细胞在 CCL5 的作用下亦可向人 MSCs 移动, 同时伴有肿瘤细胞增殖能力的增强。Karnoub 等^[33]通过体外实验发现, 低转移性人乳腺癌细胞系可直接接触诱导微环境中 MSCs 过表达趋化因子 RANTES(CCL5), 再通过与肿瘤细胞表面相应受体 CCR5 的作用, 启动 Akt 磷酸化信号转导途径, 介导肿瘤细胞生长以及从微血管向转移灶的渗出和移动, 可逆地增强肿瘤细胞运动、浸润和转移能力。在

MSCs 和低侵袭性乳腺癌细胞间还存在由 Tac1 基因调控的 SDF-1 α -CXCR4 生物轴, MSCs 产生的 SDF-1 α (CXCL12) 通过与肿瘤细胞表面相应受体 CXCR4 作用, 在低肿瘤负荷时促进肿瘤细胞向骨髓转移, 同时促进肿瘤细胞增殖、减少凋亡, 参与肿瘤新生血管的形成, 与肿瘤细胞恶性行为密切相关^[34]。

2.2.3 MSCs 抑制免疫反应 恶性肿瘤细胞增殖系由机体的“免疫麻痹”引起。MSCs 具有类似“免疫豁免”效应, 可对各主要类型的免疫细胞产生增殖和活化抑制作用, 并通过低免疫表型、分泌抗炎分子等多种机制形成一个“免疫抑制微环境”, 有利于肿瘤生长和免疫逃逸。

MSCs 可逆性地抑制 CD14⁺ 单核细胞向树突状细胞 (dendritic cells, DC) 的分化^[35], 并通过下调 APC 相关分子如 CD1a、CD40、CD80、CD83、CD86、HLA-DR 表达, 抑制 DC 成熟, 阻碍 T 淋巴细胞增殖活化^[36]。

MSCs 可抑制 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞在同种或异种基因抗原刺激下的增殖^[37], 该抑制作用呈剂量依赖性, 可能与 MSCs 自身分泌的可溶因子如 TGF- β 、HGF、IL-10、IL-4、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等有关^[38]。

MSCs 可通过增强 HLA-I 的表达或加强与 NK 细胞表面抑制型受体的作用, 抑制 NK 细胞活性, 减少 IL-2 刺激下 NK 细胞对 IFN- γ 的分泌^[37], 削弱 NK 细胞对于 HLA-I 类靶细胞的细胞毒性; MSCs 自身在活性 NK 细胞作用下发生溶解^[39]。

MSCs 对体液免疫的抑制作用表现在抑制 B 淋巴细胞增殖和免疫球蛋白分泌两方面。MSCs 可通过旁分泌作用, 将 B 淋巴细胞阻滞在细胞周期的 G₀/G₁ 期, 抑制其增殖和分化^[40]。其尚可产生趋化因子配体 CCL2, 经 MMP 处理后可抑制浆细胞中信号转导及转录活化因子-3 (signal transducer and activator of transcription-3, STAT-3) 活性, 从而抑制 IgM、IgG、IgA 等抗体的产生^[41]。

2.2.4 MSCs 促进肿瘤血管形成 血管生成对于肿瘤的生长和转移具有关键作用。MSCs 可表达血管生成因子如血管生成素-1 (angiopoietin-1, Ang-1)、VEGF, 生长因子如 PDGF、FGF-2、FGF-7, 细胞因子如 IL-6、TNF- α , 以及 PA 等, 这些物质协同作用于内皮细胞, 促进血管发生^[42]。其中, VEGF-A、IL-8 和 TGF- β 1 还与肿瘤对 MSCs 的招募行为有关。MSCs 尚可诱导产生连接蛋白, 增加微血管完整性^[43]。其自身还可形成内皮细胞、平滑肌细胞等, 直接参与肿瘤新生血管形成^[31]。

3 MSCs 的恶变

MSCs 具有强大的自我更新能力和无限增殖潜能, 在体外长期培养过程中表现出基因不稳定性, 可自发转化为致瘤干细胞。突变后细胞表面标志发生改变, 端粒酶活性增强^[44]。MSCs 在体内同样具有潜在恶变性能。Houghton 等^[45]证实, 在慢性炎症条件下, 移植的 MSCs 可促发幽门螺杆菌相关的胃肠道恶性肿瘤, 从而提示 MSCs 可能是肿瘤干细胞 (tumor stem cells, TSC) 的来源之一。

目前报道^[46]较多的是 MSCs 在体内向肉瘤转化, 但用自发转化的人间质细胞构建出肿瘤后, 经证实为低分化癌, 提示 MSCs 还存在着间质-上皮转化^[47]。

4 结 语

MSCs 可感应肿瘤微环境发出的信号, 具有追踪肿瘤、传递基因的作用, 在肿瘤基因治疗中展现出多方面优势, 被认为是最有发展前景的肿瘤生物靶向治疗工具之一。但目前其具体机制尚不完全清楚, 且仍有许多问题尚未解决, 如分离和转染效率不够理想、靶向肿瘤特性尚不确切、与正常组织结合未能避免等。此外, MSCs 具有潜在恶变性能, 其免疫抑制和促血管生成作用更成为临床应用上的限制因素。为此, 有国外学者提出将 MSCs 用人造细胞外基质支架 (synthetic extracellular matrix scaffold) 限定在远隔肿瘤的部位给药, 利用其表达的治疗因子经循环系统到达肿瘤部位起效而避免 MSCs 与肿瘤细胞的直接接触^[48]。希望随着对 MSCs 特性的不断深入探究, 使其能够作为一种通用型的细胞载体, 为肿瘤疾病提供更多安全、有效的治疗策略。

[参 考 文 献]

- [1] Dominici M, Le BK, Mueller I, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement [J]. *Cytherapy*, 2006, 8(4): 315-317.
- [2] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells [J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147.
- [3] Majumdar MK, Keane-Moore M, Buyaner D, *et al.* Characterization and functionality of cell surface molecules on human mesenchymal stem cells [J]. *Biomed Sci*, 2003, 10(2): 228-241.
- [4] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, *et al.* Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow [J]. *Nature*, 2002, 418(6893): 41-49.
- [5] Henschler R, Deak E, Seifried E. Homing of mesenchymal stem cells [J]. *Transfus Med Hemother*, 2008, 35(4): 306-312.

- [6] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
- [7] Honczarenko M, Lea Y, Swierkowski M, *et al.* Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors [J]. *Stem Cells*, 2006, 24(4): 1030-1041.
- [8] Ho IA, Chan KY, Ng WH, *et al.* Matrix metalloproteinase 1 is necessary for the migration of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells toward human glioma [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(6): 1366-1375.
- [9] Menon LG, Picinich S, Koneru R, *et al.* Differential gene expression associated with migration of mesenchymal stem cells to conditioned medium from tumor cells or bone marrow cells [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(2): 520-528.
- [10] Gao H, Priebe W, Glod J, *et al.* Activation of signal transducers and activators of transcription 3 and focal adhesion kinase by stromal cell-derived factor 1 is required for migration of human mesenchymal stem cells in response to tumor cell-conditioned medium [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(4): 857-865.
- [11] Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, *et al.* Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorogenic effects in a model of Kaposi's sarcoma [J]. *Exp Med*, 2006, 203(5): 1235-1247.
- [12] Dittmer A, Hohlfeld K, Lützkendorf J, *et al.* Human mesenchymal stem cells induce E-cadherin degradation in breast carcinoma spheroids by activating ADAM10 [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, [2009-07-15] [Epub ahead of print].
- [13] Lu YR, Yuan Y, Wang XJ, *et al.* The growth inhibitory effect of mesenchymal stem cells on tumor cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(2): 245-251.
- [14] Sun B, Roh KH, Park JR, *et al.* Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model [J]. *Cytotherapy*, 2009, 11(3): 289-298.
- [15] Etheridge SL, Spencer GJ, Heath DJ, *et al.* Expression profiling and functional analysis of wnt signaling mechanisms in mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2004, 22(5): 849-860.
- [16] Romieu MR, Francois M, Boivin MN, *et al.* Regulation of MHC class II expression and antigen processing in murine and human mesenchymal stromal cells by IFN-gamma, TGF-beta, and cell density [J]. *Immunol*, 2007, 179(3): 1549-1558.
- [17] Morandi F, Raffaghello L, Bianchi G, *et al.* Immunogenicity of human mesenchymal stem cells in HLA-class I-restricted T-cell responses against viral or tumor-associated antigens [J]. *Stem Cells*, 2008, 26(5): 1275-1287.
- [18] Wolfers J, Lozier A, Raposo G, *et al.* Tumor-derived exosomes are a source of shared tumor rejection antigens for CTL cross-priming [J]. *Nat Med*, 2001, 7(3): 297-303.
- [19] 马博, 任军, 姜哈防, 等. 肿瘤源性外切体负载的间充质干细胞抗肿瘤活性的实验研究 [J]. *北京大学学报: 医学版*, 2008, 40(5): 494-499.
- [20] Studeny M, Marini FC, Champlin R E, *et al.* Bone marrow derived mesenchymal stem cells as vehicles for Interferon beta delivery into tumors [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(13): 3603-3608.
- [21] Li X, Lu Y, Huang W, *et al.* *In vitro* effect of adenovirus-mediated human gamma interferon gene transfer into human mesenchymal stem cells for chronic myelogenous leukemia [J]. *Hematol Oncol*, 2006, 24(3): 151-158.
- [22] Chen XC, Wang R, Zhao X, *et al.* Prophylaxis against carcinogenesis in three kinds of unestablished tumor models via IL12-gene-engineered MSCs [J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(12): 2434-2441.
- [23] Uchibori R, Okada T, Ito T, *et al.* Retroviral vector-producing mesenchymal stem cells for targeted suicide cancer gene therapy [J]. *Gene Med*, 2009, 11(5): 373-381.
- [24] Hong X, Masahiko K, Hiroyuki M, *et al.* Targeted delivery of CX3CL1 to multiple lung tumors by mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(7): 1618-1626.
- [25] Xin H, Sun R, Kanehira M, *et al.* Intratracheal delivery of CX3CL1-expressing mesenchymal stem cells to multiple lung tumors [J]. *Mol Med*, [2009-06-18] [Epub ahead of print].
- [26] Ren C, Kumar S, Chanda D. Cancer gene therapy using mesenchymal stem cells expressing interferon-beta in a mouse prostate cancer lung metastasis model [J]. *Gene Ther*, 2008, 15(21): 1446-1453.
- [27] Chen X, Lin X, Zhao J, *et al.* A tumor-selective biotherapy with prolonged impact on established metastases based on cytokine gene-engineered MSCs [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(4): 749-756.
- [28] Kanehira M, Xin H, Hoshino K, *et al.* Targeted delivery of NK4 to multiple lung tumors by bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Cancer Gene Ther*, 2007, 14(11): 894-903.
- [29] Stoff-Khalili MA, Rivera AA, Mathis JM, *et al.* Mesenchymal stem cells as a vehicle for targeted delivery of CRAds to lung metastases of breast carcinoma [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105(2): 157-167.
- [30] Loebinger MR, Eddaoudi A, Davies D, *et al.* Mesenchymal stem cell delivery of TRAIL can eliminate metastatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10): 4134-4142.
- [31] Birnbaum T, Roeder J, Schankin CJ, *et al.* Malignant gliomas actively recruit bone marrow stromal cells by secreting angiogenic cytokines [J]. *Neurooncol*, 2007, 83(3): 241-247.
- [32] Xu WT, Bian ZY, Fan QM, *et al.* Human mesenchymal stem cells (hMSCs) target steosarcoma and promote its growth and pulmonary metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2009, 281(1): 32-41.
- [33] Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, *et al.* Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis [J]. *Nature*, 2007, 449(7162): 557-563.
- [34] Corcoran KE, Trzaska KA, Fernandes H, *et al.* Mesenchymal stem cells in early entry of breast cancer into bone marrow [J]. *PLoS ONE*, 2008, 3(6): e2563.
- [35] Djouad F, Plence P, Bony C, *et al.* Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals [J]. *Blood*, 2003, 102(10): 3837-3844.
- [36] Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses [J]. *Blood*, 2005, 105(4): 1815-1822.
- [37] Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells [J]. *Blood*, 2005, 105(7): 2821-2827.

(下转第 545 页)