

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.02.021

· 综述 ·

肿瘤干细胞微环境与肿瘤转移

Cancer stem cells microenvironment in tumor metastasis

刘欢¹,王海娟¹综述;张颖²▲,钱海利¹审阅(1.北京协和医学院中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室,北京100021;2.首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心,北京100026)

[摘要] 肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是肿瘤组织中一小部分具有自我更新、无限增殖能力和多向分化潜能的肿瘤细胞,是肿瘤发生、发展的根源,也可能是起始肿瘤转移发生的根本原因。由细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)、血管微环境和骨髓微环境等组成了复杂的CSC微环境,为CSC的生长提供条件;同时,CSC还能招募、激活间充质干细胞等特殊类型的细胞形成适合CSC生长的微环境。并且,CSC微环境能分泌低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)、IL-1 β 等细胞因子,激活相关信号通路,通过诱导血管生成及抑制免疫等途径参与CSC的侵袭、转移等。近年来,靶向CSC微环境治疗肿瘤转移逐渐引起了研究人员的注意,尝试靶向一些分子和通路,如IL-6、IL-8及其受体、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和乙醛脱氢酶1(aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1)等,借此抑制卵巢癌、乳腺癌中CSC的增殖,已经取得了一定成果。因此,针对CSC及其微环境的干扰的治疗将可能成为肿瘤治疗的新方向。

[关键词] 肿瘤干细胞;肿瘤微环境;肿瘤转移

[中图分类号] R730.23; R73-37

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2015)02-0255-04

在过去的十年里,人们逐渐认识到肿瘤是一种比正常组织更复杂的器官,只有对肿瘤组织中各种类型的细胞及其微环境进行深入系统研究,才能理解肿瘤的生物特性^[1]。肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是肿瘤组织中一小部分可以自我更新、具有无限增殖及多分化潜能的肿瘤细胞。CSC及其微环境的相互作用影响肿瘤转移和复发^[2],靶向CSC及其微环境进行治疗是防止肿瘤转移的新策略。

1 CSC微环境

CSC通常处于静止期,具有耐药性,常规治疗后CSC的再度活跃将会导致肿瘤的再次发生。因此,CSC被认为是肿瘤复发和治疗失败的根本原因^[3]。近年来,随着“niche”一词的提出,人们逐渐意识到肿瘤微环境在肿瘤发生发展过程中扮演着重要角色。干细胞的命运受到一个特殊的微环境即干细胞niche的控制^[4]。从生态学角度看,niche指的是干细胞存在的一个生境,这个生境对干细胞的生物学特征的维持,比如自我更新和多向分化等都具有重要影响。像正常干细胞居住在“干细胞niche”来维持它们的干细胞样状态一样,CSC也需要一个特殊的微环境来控制它们的自我更新和未分化状态。CSC微环境内包含多种细胞因子,这些细胞因子在维持CSC的生物学特性(如多能性和自我更新能力)方面具有重要作用^[5]。如果能改变肿瘤周围局

部微环境的平衡,就可能抑制肿瘤的生长、侵袭、转移等,进而达到治疗肿瘤的目的。“CSC niche”正成为治疗癌症的新靶标,打破CSC微环境的平衡更能从根源上阻止肿瘤的发生。

1.1 细胞外基质

细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)是CSC niche的重要组成部分,具有锚定和调控CSC的功能。Nishimoto等^[6]发现,缺糖损伤引起的低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 信号通路激活能够引起结肠癌细胞的抗凋亡作用;Zhu等^[7]在胰腺癌中观察到HIF-1 α 既能诱导肿瘤细胞自噬,同

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81372158;81372159;81101518);北京市自然科学基金资助项目(No. 7132071);分子肿瘤学国家重点实验室开放课题资助(No. SKL-KF-2013-08);高等学校博士学科新教师基金课题资助(No. 20101107120011);北京市优秀人才项目资助(No. 2010D003034000043)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81372158; 81372159; 81101518), the Natural Science Foundation of Beijing City (No. 7132071), the Open Issue of State Key Laboratory of Molecular Oncology (No. SKL-KF-2013-08), New Teacher Foundation for the Doctoral Program of Higher Education (No. 20101107120011), and the Talents Project of Beijing (No. 2010D003034000043)

[作者简介] 刘欢(1990-),女,山东省青岛市人,研究生,目前从事肿瘤转移和肿瘤干细胞相关研究, E-mail: sherlyone@126.com

[通信作者] 钱海利(Qian Haili, corresponding author), E-mail: qianhaili001@163.com; 张颖(Zhang Ying, co-corresponding author), E-mail: zyandzm@163.com。▲共同通信作者

时 HIF-1 α 和自噬又能使非干细胞样胰腺癌细胞转变成 CD133⁺ 胰腺癌干细胞。Hung 等^[8]发现, 缺氧微环境下, 间充质干细胞能够表达并分泌 TGF- β , 进而促进乳腺癌肿瘤细胞的生长; Fan 等^[9]通过研究肝癌中肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM)与 CSC 的关系发现, TAM 能够通过 TGF- β 诱导的 EMT 促进 CSC 样干性特征的表达; 再者, 在骨髓微环境中, 加入 TGF- β 中和抗体 1D11 能促进由阿糖胞苷引起的急性髓细胞白血病细胞的凋亡^[10]。综上, ECM 紧密连接着 CSC 和 niche, 其组成成分能有效控制 CSC 的生物学特征。

1.2 血管微环境

越来越多的证据表明, CSC 居住在一个血管微环境当中, 这个微环境有利于 CSC 的长期生长和自我更新。其中, 血管内皮细胞已经被证实是 CSC 微环境的重要组成部分^[11]。Yan 等^[12]研究发现, 内皮细胞能促进胶质瘤细胞干细胞样转变, 他们首先在病人样本中观察到 CD133⁺ 胶质瘤干细胞与 Shh⁺ 内皮细胞位置紧紧相依; 然后发现与内皮细胞共培养的胶质瘤细胞致瘤性以及干性基因的表达提高; 当敲除 Shh 后, 内皮细胞就失去此功能, 说明内皮细胞在肿瘤微环境中是通过 Shh 激活 Hedgehog 信号通路而促进肿瘤细胞干细胞样转变和胶质瘤生长的。Galan 等^[13]也发现, 血管内皮因子会通过 mTOR 信号通路控制胶质瘤干细胞的命运。还有研究^[14]发现抗血管治疗能有效减少 CSC 数量并限制肿瘤生长。因此, 靶向血管微环境能有效破坏 CSC niche, 从而达到治疗肿瘤的目的。

1.3 骨髓微环境

人们已经发现骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cell, BM-MSC)移植能够修复受损组织^[15], 并且可以作为携带靶向治疗分子进入肿瘤细胞的工具^[16], 但也有研究^[17-18]指出, BM-MSC 能促进肿瘤发生、血管生成以及转移等。炎症是肝癌的一个重要特征, Han 等^[19]发现 MSC 在炎症微环境中通过表达 TGF- β 促进肝癌细胞自噬进而产生耐药性。Yang 等^[20]在胃癌中观察到, MSC 受到巨噬细胞激活后能以 NF- κ B 信号通路依赖性方式促进肿瘤生长。近年来发现骨髓微环境与 CSC 存在重要联系, Kim 等^[21]通过研究骨髓微环境中的 IL-6-JAK1-STAT3 信号发现, 其通过调控 Oct4 基因的表达实现 non-CSC 向 CSC 的转变。有学者^[22]指出, 激活的 CXCR1/2 与重组的 IL-8 结合后能扩大 CSC 池以及促进其自我更新, 进而提出应用 CXCR1/2 抑制剂结合 HER2 靶向治疗可能作为乳腺癌患者的有效

治疗策略, 既能降低 CSC 活性又能提高 HER2 阳性病人的生存率^[23]。因此, 骨髓微环境也可能成为未来治疗肿瘤的可行途径之一。

2 CSC 及其微环境的关系

干细胞 niche 是干细胞生存所必须的, niche 中任何成分发生改变都会影响干细胞的命运, 因此, 一旦 niche 受影响, 可能导致干细胞不受控制地扩增或分化不完全、逆分化等, 使正常干细胞转变成 CSC, 进而发展成肿瘤。有研究^[24]表明, CSC 不仅能适应现有的微环境还能更具侵袭性地产生这种微环境。CSC 及其微环境之间的关系可以概括为以下几个方面。

首先, CSC 能通过招募和激活特殊的细胞类型形成自己的微环境, 其中包括间充质干细胞, 它能分泌大量细胞因子到肿瘤微环境中, 具有免疫豁免的特性, 在恶性肿瘤中有重要作用, 能为 CSC 的恢复提供有利的微环境。正如 Liu 等^[25]发现的乳腺癌干细胞能产生 IL-6, 进而招募和激活间充质干细胞产生 CSC 维持因子 CXCL7。Yi 等^[5]指出, 大脑 CSC 能分泌更多 VEGF 来促进血管形成; 还有学者^[26]提出, 缺氧微环境能使 CSC 在相关癌基因的调控下上调葡萄糖转运蛋白的表达, 同时过表达碳酸酐酶, 提高其自身的糖酵解能力, 使肿瘤微环境维持乳酸性, 为 CSC 的存活提供良好条件。其次, 血管生成是肿瘤生长和发展的一个关键因素, 在临床治疗上具有重大影响, 而 CSC 和内皮细胞之间存在着必然联系。内皮细胞能通过直接作用于肿瘤细胞以及产生细胞因子等来影响 CSC 的生物学行为^[27]。Krishnamurthy 等^[28]发现, 在头颈鳞癌中内皮细胞分泌因子能通过上调 Bmi-1 的表达促进 CSC 的自我更新。Infanger 及他的团队^[29]也发现, 内皮细胞能通过分泌 IL-8 使 CSC 发生恶性转变, 同时, 他们还强调在肿瘤微环境利用组织工程细胞培养平台充分分析信号机制的重要性, 有利于今后科学家对干细胞微环境的研究。再者, 免疫系统在抑制肿瘤生长方面具有重要作用, 最近研究^[30]发现, 在胰腺癌中减少肿瘤相关巨噬细胞数量能有效降低 CSC 数量。

综上所述, CSC 与其微环境之间是相互依存, 相互促进, 又是相互拮抗, 相互斗争的, 对 CSC 及其微环境的研究可能成为肿瘤治疗中的一个新方向, 从而有效改善治疗效果。

3 CSC 微环境在肿瘤转移中的作用

肿瘤转移是恶性实体肿瘤最终并且致命的一

步,是一个复杂、多步骤的过程,其实质就是 CSC 的转移和归巢。首先,CSC 存在于肿瘤转移的过程中,其可能起始肿瘤转移的发生。Ricci 等^[31]收集了不同分期的前列腺癌临床标本,通过流式细胞术检测到骨转移标本中的 CD45, α -2、 α -6 整合素亚单位和 c-Met 的表达升高,进而发现 CSC 的存在以及其与前列腺癌骨转移的关系。其次,在转移瘤中,瘤内缺氧是最普遍的问题,这主要是由于 HIF 的激活。CSC 能高表达 HIF-1,激活 VEGF 转录,促进血管的生成,预示这类病人能从像 HIF 抑制剂治疗等拮抗治疗中获益^[32]。再者,信号通路及其组成分子是 CSC 微环境所不可或缺的,Xing 等^[33]通过对乳腺癌脑转移的研究发现,转移的乳腺癌细胞高表达 IL-1 β ,激活周围的星形胶质细胞,激活的星形胶质细胞在促进 CSC 自我更新的同时与 CSC 相互作用,又激活了 CSC 中的 Notch 通路,Notch 通路能通过上调 HES5 的表达来促进 CSC 自我更新,而血脑屏障能渗透 Notch 抑制剂 Compound E,进而有效抑制体内脑转移。Luo 等^[34]在前列腺癌中发现,BM-MS-C 介导的转移是通过 CCL5-AR 信号通路来增加前列腺癌 CSC 的产生,进而使基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9), E 盒结合锌指蛋白 1 (zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB-1), 等分子表达升高,癌转移能力增强,提示可以通过阻止 BM-MS-C 渗入到前列腺癌来阻止前列腺癌转移。

4 CSC 微环境相关治疗

近几年,科学家们正在不断寻找一种只靶向 CSC 而不伤害正常干细胞并能有效阻止肿瘤的转移和复发的方法,以期彻底治愈肿瘤。研究者已经尝试靶向一些分子和通路,如 IL 及其受体等,通过阻断这些通路减少 CSC 的增殖。Xiang 等^[35]研究发现,IL-17 通过促进 CD133⁺ CSC 的自我更新对卵巢癌恶性肿瘤的发生起到重大影响,提示 IL-17 及其信号通路相关分子 NF- κ B 和丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 等未来可能作为治疗卵巢癌的靶标。Mak 等^[36]通过流式及体外趋化实验等也验证了核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路以及 miR488 在 CD44⁺/CD24⁻乳腺癌 CSC 中的作用,并发现紫檀芪在 M2 TAM 的影响下能调节 EMT 相关信号通路,抑制 CSC 的产生和转移。本课题组^[37]对 4 种亚型的乳腺癌细胞系进行研究发现,乙醛脱氢酶 1 (aldehyde dehydrogenase 1, ALDH1) 在三阴性乳腺癌中的表达要高于其他亚型,说明三阴性乳腺癌预后差是因为

乳腺癌干细胞的存在,对今后乳腺癌的治疗具有临床指导意义。Faber 等^[38]通过研究基质细胞衍生因子 1 (stromal-derived factor 1, SDF-1) 与头颈部鳞状细胞癌的关系发现,SDF-1-CXCR4 可能是 CSC 和周围辅助细胞之间通讯必要通路,由此提出,可以用 SDF-1 的肽受体激动剂干扰 CSC niche 作为治疗的新策略。

综上,CSC 微环境中的信号通路及细胞因子能够调控肿瘤的发生发展,因此针对其进行靶向治疗,将会更有效的根除 CSC,提高肿瘤治疗效果。

5 小结

干细胞微环境在干细胞的生存发展过程中起到至关重要的作用,如果发生任何异常,都有可能将正常干细胞转变为 CSC,进而起始肿瘤的发生。肿瘤转移的微环境又是一个复杂的生物系统,大量肿瘤的转移都与微环境的形成和改变密不可分。由于肿瘤转移的实质可能是 CSC 的转移和归巢,而微环境中的各组成成分,如血管内皮细胞、NF- κ B 等信号通路、IL 等各种细胞因子均参与到此过程当中,所以对 CSC 微环境进行深入研究,明确 CSC 微环境的不同组分及其功能,将更有利于了解转移瘤形成的机制,有助于发展靶向杀伤 CSC 及改变其所在微环境的新疗法,推动肿瘤的临床治疗。

[参考文献]

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [2] Bautech VL. Cancer: Tumour stem cells switch sides [J]. Nature, 2010, 468(7325): 770-771.
- [3] Mannino M, Gomez-Roman N, Hoehgegger H, et al. Differential sensitivity of Glioma stem cells to Aurora kinase A inhibitors: Implications for stem cell mitosis and centrosome dynamics [J]. Stem Cell Res, 2014, 13(1): 135-143.
- [4] Fuchs E, Tumber T, Guasch G. Socializing with the neighbors: Stem cells and their niche [J]. Cell, 2004, 116(6): 769-778.
- [5] Yi SY, Hao YB, Nan KJ, et al. Cancer stem cells niche: A target for novel cancer therapeutics [J]. Cancer Treat Rev, 2013, 39(3): 290-296.
- [6] Nishimoto A, Kugimiya N, Hosoyama T, et al. HIF-1 α activation under glucose deprivation plays a central role in the acquisition of anti-apoptosis in human colon cancer cells [J]. Int J Oncol, 2014, 44(6): 2077-2084.
- [7] Zhu H, Wang D, Liu Y, et al. Role of the Hypoxia-inducible factor-1 alpha induced autophagy in the conversion of non-stem pancreatic cancer cells into CD133⁺ pancreatic cancer stem-like cells [J]. Cancer Cell Int, 2013, 3(1): 119.
- [8] Hung SP, Yang MH, Tseng KF, et al. Hypoxia-induced secretion of TGF- β 1 in mesenchymal stem cell promotes breast cancer cell

- progression [J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(10): 1869-1882.
- [9] Fan QM, Jing YY, Yu GF, et al. Tumor-Associated Macrophages promote cancer stem cell-like properties via transforming growth factor-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2014, 352(2): 160-168.
- [10] Tabe Y, Shi YX, Zeng Z, et al. TGF- β -neutralizing antibody 1D11 enhances cytarabine-induced apoptosis in AML cells in the bone marrow microenvironment [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(6): e62785.
- [11] Shen Q, Goderie SK, Jin L, et al. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells [J]. *Science*, 2004, 304(5675): 1338-1340.
- [12] Yan GN, Yang L, Lv YF, et al. Endothelial cells promote stem-like phenotype of glioma cells through activating hedgehog pathway [J]. *J Pathol*, 2014, 234(1): 11-22.
- [13] Galan-Moya EM, Treps L, Oliver L, et al. Endothelial secreted factors suppress mitogen deprivation-induced autophagy and apoptosis in glioblastoma stem-like cells [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(3): e93505.
- [14] Sottoriva A, Sloat PM, Medema JP, et al. Exploring cancer stem cell niche directed tumor growth [J]. *Cell Cycle*, 2010, 9(8): 1472-1479.
- [15] Park D, Spencer JA, Koh BI, et al. Endogenous bone marrow MSCs are dynamic, fate-restricted participants in bone maintenance and regeneration [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 10(3): 259-272.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Kobayashi A, Okuda H, Xing F, et al. Bone morphogenetic protein 7 in dormancy and metastasis of prostate cancer stem-like cells in bone [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(13): 2641-2655.
- [19] Han Z, Jing Y, Xia Y, et al. Mesenchymal stem cells contribute to the chemoresistance of hepatocellular carcinoma cells in inflammatory environment by inducing autophagy [J]. *Cell Biosci*, 2014, 4: 22.
- [20] Yang T, Zhang X, Wang M, et al. Activation of mesenchymal stem cells by macrophages prompts human gastric cancer growth through NF- κ B pathway [J]. *PLoS ONE*. 2014, 9(5): e97569.
- [21] Kim SY, Kang JW, Song X, et al. Role of the IL-6-JAK1-STAT3-Oct-4 pathway in the conversion of non-stem cancer cells into cancer stem-like cells [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(4): 961-969.
- [22] Liu S, Ginestier C, Ou SJ, et al. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(2): 614-624.
- [23] Singh JK, Farnie G, Bundred NJ, et al. Targeting CXCR1/2 significantly reduces breast cancer stem cell activity and increases the efficacy of inhibiting HER2 via HER2-dependent and -independent mechanisms [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(3): 643-656.
- [24] Jun Ye, DangWu, Pin Wu, et al. The cancer stem cell niche: Cross talk between cancer stemcells and their microenvironment [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(5): 3945-3951.
- [25] Liu S, Ginestier C, Ou SJ, et al. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(2): 614-624.
- [26] Parks SK, Chiche J, Pouyssegur J. pH control mechanisms of tumor survival and growth [J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(2): 299-230.
- [27] Jinushi M, Baghdadi M, Chiba S, et al. Regulation of cancer stem cell activities by tumor-associated macrophages [J]. *Am J Cancer Res*, 2012, 2(5): 529-539.
- [28] Krishnamurthy S, Dong Z, Vodopyanov D, et al. Endothelial cell-initiated signaling promotes the survival and self-renewal of cancer stem cells [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23): 9969-9978.
- [29] Infanger DW, Cho Y, Lopez BS, et al. Glioblastoma stem cells are regulated by interleukin-8 signaling in a tumoral perivascular niche [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(23): 7079-7089.
- [30] Mitchem JB, Brennan DJ, Knolhoff BL, et al. Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumorigenic cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1128-1141.
- [31] Ricci E, Mattei E, Dumontet C, et al. Increased expression of putative cancer stem cell markers in the bone marrow of prostate cancer patients is associated with bone metastasis progression [J]. *Prostate*, 2013, 73(16): 1738-1746.
- [32] Wong CC, Zhang H, Gilkes DM, et al. Inhibitors of hypoxia-inducible factor 1 block breast cancer metastatic niche formation and lung metastasis [J]. *J MolMed(Berl)*, 2012, 90(7): 803-815.
- [33] Xing F, Kobayashi A, Okuda H, et al. Reactive astrocytes promote the metastatic growth of breast cancer stem-like cells by activating Notch signalling in brain [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(3): 384-396.
- [34] Luo J, Ok Lee S, Liang L, et al. Infiltrating bone marrow mesenchymal stem cells increase prostate cancer stem cell population and metastatic ability via secreting cytokines to suppress androgen receptor signaling [J]. *Oncogene*, 2014, 33(21): 2768-2778.
- [35] Xiang T, Long H, He L, et al. Interleukin-17 produced by tumor microenvironment promotes self-renewal of CD133⁺ cancer stem-like cells in ovarian cancer [J]. *Oncogene*, 2015, 34(2): 165-176.
- [36] Mak KK, Wu AT, Lee WH, et al. Pterostilbene, a bioactive component of blueberries, suppresses the generation of breast cancer stem cells within tumor microenvironment and metastasis via modulating NF- κ B/microRNA 448 circuit [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(7): 1123-1134.
- [37] Li H1, Ma F, Wang H, et al. Stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1)-expressing cells are enriched in triple-negative breast cancer [J]. *Int J BiolMarkers*, 2013, 28(4): 357-364.
- [38] Faber A, Aderhold C, Goessler UR, et al (2014). Interaction of a CD44⁺ head and neck squamous cell carcinoma cell line with a stromal cell-derived factor-1-expressing supportive niche: An in vitro model [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(1): 82-86.

[收稿日期] 2014 - 09 - 12

[修回日期] 2015 - 03 - 19

[本文编辑] 黄静怡