

肿瘤相关成纤维细胞与肿瘤微环境*

侍文婷 孙立 袁胜涛[△]

(中国药科大学新药筛选中心 江苏 南京 210009)

摘要 肿瘤的发展过程与肿瘤微环境密切相关,而肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)是上述微环境中最主要的宿主细胞,CAFs是一类不同细胞源性的细胞群,可来源于多种细胞包括静止的成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞和间质干细胞的分化过程。体内和体外生物学实验均证实,成纤维细胞在肿瘤微环境中并不是被动的对肿瘤发展提供支持,而是发挥了至关重要的作用,所以靶向CAFs有望成为肿瘤治疗的新方向,对CAFs相关分子标记物和分子事件的进一步探索将为抗肿瘤的临床治疗提供新的思路。本文将对CAFs的来源以及CAFs对肿瘤发生发展、转移及VEGF耐受等方面的作用做一综述。

关键词 成纤维细胞 肿瘤相关成纤维细胞 肿瘤微环境 分子信号 抗肿瘤治疗

中图分类号 R730.231 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2011) 18-3573-04

Carcinoma-Associated-Fibroblasts and Tumor Microenvironment*

SHI Wen-ting, SUN Li, YUAN Sheng-tao[△]

(New drug screening center of China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009, China)

ABSTRACT: Tumor microenvironment contributes greatly to tumor initiation, progression and metastasis. While carcinoma-associated-fibroblasts (CAFs) are the most important host cells in this microenvironment. CAFs is a heterogeneous cell population which can arise from the differentiation of resting fibroblasts, epithelial cells, endothelial cells and mesenchymal stem cells. Instead of passive "by-standers", experiments in vitro and in vivo have demonstrated the important role of CAFs in tumor progression. Therefore, CAFs will be used as new targets for anti-tumor therapy. It is important to conduct further research on the mechanism biology as well as to identify novel molecular markers of CAFs. Here, we will describe the multiple origins of CAFs and the functions of CAFs on tumor initiation, progression, metastasis and anti-VEGF resistance.

Key words: Fibroblasts; Carcinoma-associated-fibroblasts; Tumor microenvironment; Signaling; Anti-tumor therapy

Chinese Library Classification (CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2011) 18-3573-04

引言

以往对于肿瘤恶性转化的研究一直集中于实质细胞自身,但是越来越多的基因学和细胞生物学研究表明,肿瘤的发生发展除了依赖于肿瘤细胞自身的恶性增殖以外,更是依赖于肿瘤细胞与间质微环境的相互作用。肿瘤相关成纤维细胞(carcinoma-associated-fibroblasts, CAFs)是上述微生态环境中最主要的宿主细胞之一,它通过直接的细胞-细胞接触、可溶性因子的分泌和对细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的修饰对该体系的平衡起着重要的调控作用,因而有可能成为抗肿瘤治疗的新靶点。

1 成纤维细胞与肿瘤间质微环境

一般来说,肿瘤的发生过程与实质细胞本身的多重遗传改变有关,并被看作为一种多步骤的过程,实质细胞经历一些遗传改变才具有致癌性和转移性。除去基因组改变的影响以外,目前更多的研究关注肿瘤的微环境,即"肿瘤间质(Tumor stroma)",包括细胞外基质(ECM)、不同类型的细胞如炎症细胞、

血管平滑肌细胞、内皮细胞、周细胞和成纤维细胞等,肿瘤间质微环境与肿瘤发生、发展及转移的过程密切相关^[1]。

1.1 正常成纤维细胞

成纤维细胞是构成结缔组织的基本成分并协助维持其结构完整性,通过合成胶原、层粘连蛋白和纤维连接蛋白等在ECM沉积的过程中发挥重要作用^[2],并且可以产生基质金属蛋白酶(MMPs)调节ECM的更新^[3],还能参与炎症反应和伤口愈合^[4]。正常组织中,成纤维细胞增殖缓慢,代谢能力低,而在伤口愈合的过程中,成纤维细胞迅速增殖并且分泌大量的ECM成分同时具备收缩特性。而经过"活化"后的成纤维细胞,是一些炎症趋化因子的潜在来源,可以促进白细胞往损伤部位的募集反应^[5]。

1.2 肿瘤微环境中活化的成纤维细胞

成纤维细胞不仅存在于正常组织,同时也是实体瘤的主要组成部分,这些肿瘤相关成纤维细胞(carcinoma-associated-fibroblasts, CAFs)与伤口愈合部位的成纤维细胞表型相似但是具有持续活化的特征,与之类似的名称还包括"tumor-associated-fibroblasts, TAFs",肿瘤间质成纤维细胞(tumor stroma fi-

* 基金项目 国家自然科学基金(81071841); 十一五科技重大专项 重大新药创制, NO.2009zx09302-002

作者简介 侍文婷(1985-),女,硕士研究生,研究方向 肿瘤药理学, E-mail: shiwenting007@126.com

[△]通讯作者 袁胜涛, E-mail: yuans2@yahoo.com.cn

(收稿日期 2011-02-22 接受日期 2011-03-15)

broblasts)或是成肌纤维细胞(myofibroblasts)。从成肌纤维细胞这一名称中可以看出,CAFs同时具备肌细胞和纤维细胞的双重特性,电镜观察显示其具备特殊的形态特征,表现在锯齿状细胞核、明显的肌动蛋白微丝以及通过粘附和缝隙结合相互连接等^[6]。一些分子标记被用来识别这类持续活化的成纤维细胞,例如,平滑肌细胞的标记物结蛋白(Desmin)^[7], α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)^[8], γ -平滑肌肌动蛋白(γ -SMA)和细胞骨架蛋白Palladin 41g^[9]。除此以外,近来报道一些新的分子标记物,包括波形蛋白(Vimentin)、粘蛋白样跨膜蛋白 podoplanin、I型胶原酶脯氨酰-4羟化酶(P4H)、基质降解酶-3(stromelysin-3)、黏附分子钙粘蛋白-11和成纤维细胞活化蛋白(FAP)等^[10]。

2 肿瘤相关成纤维细胞的来源

虽然近年来,关于肿瘤相关成纤维细胞在肿瘤发生发展及转移过程中的重要性反复被验证,但是这类细胞群在间质中的来源却并不完全清楚。目前总的来说包括以下5种可能的机制:静止的成纤维细胞经刺激活化后被募集进入肿瘤组织,骨髓来源间质干细胞的分化作用,其他细胞类型如平滑肌细胞、周细胞、脂细胞和炎症细胞的分化作用,以及上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)和内皮间质转化(endothelial to mesenchymal transition, EndMT)。

目前为止,这些来源的详细过程和机制尚不完全清楚,关于静止的成纤维细胞募集进入肿瘤组织的证据大部分都来源于体外实验,一些肿瘤细胞高表达的生长因子如转化生长因子TGF- β 、血小板衍生的生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(bFGF)已被证明在体外可以活化正常的成纤维细胞^[11]。此外,Crisan等通过体外实验证明,许多其他细胞类型可以分化为CAFs,不同组织来源CD146+、NG2+、PDGFR β +、ALP+、CD34-、CD45-、vWF-和CD144-的周细胞被证明有肌性潜能并具有间质干细胞样的表型^[12],这些血管周细胞与间质干细胞及CAFs的关系还尚待深入探索。

间质干细胞(mesenchymal stromal cells, MSCs)可以分化为骨骼、脂肪和软骨组织,最初从骨髓中分离,但是存在于所有组织^[12],一说MSCs源于血管周细胞(perivascular cells),而在胚胎发育过程中,MSCs又部分来源于神经嵴细胞(neural crest cells)。对R1Ptag转基因小鼠的皮下移植瘤模型证明,大约25% SMA和Vimentin表达阳性的成肌纤维细胞来源于移植的骨髓细胞^[13-14]。Mishra等证明,肿瘤细胞的条件培养基在体外可以促进MSCs向CAFs转化,转化后的MSCs α -SMA、Vimentin、FSP-1和基质细胞衍生因子-1(SDF-1)表达量升高并且可以促进肿瘤的生长^[15],以上证据证实肿瘤细胞可以募集活化的成纤维细胞即CAFs,而骨髓来源的干细胞是CAFs的一大来源。

另一个CAFs的来源是上皮-间质转化,这一过程包含复杂的生物学变化和信号通路,可以使极化的内皮细胞转变为间质细胞表型,以转移、侵袭能力的提高和胞外基质蛋白的表达增加为特征^[16],Thiery等证明EMT与癌症的恶性表型有关,EMT转变的细胞往往存在于侵袭部位前端因此被认为可以介导肿瘤转移灶的生成^[17]。此外,肝细胞生长因子(HGF)、表皮生

长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF β)等诱导的EMT可以通过引发一系列的信号通路最终激活相应的转录因子,包括Snail, Slug, Twist和FOXC2等^[18]。EMT的一个重要特征是E-cadherin的表达降低及细胞核 β -catenin的积累,其中 β -catenin参与形成TCF/LEF复合物协助间质表型的形成^[19]。与上皮细胞类似,内皮细胞通过内皮-间质转化也可以获得间质表型,以内皮细胞标记物CD31的表达降低,间质细胞标记物FSP-1和 α SMA表达增高,穿透基底膜的能力提高为特征^[20],Zeisberg等通过转基因小鼠的肿瘤学实验证实,通过追踪内皮细胞,高达40%的CAFs来源于EndMT过程^[21]。

3 肿瘤间质微环境中的分子信号

3.1 肿瘤细胞对CAFs的分子介导

做为肿瘤微环境的一部分,CAFs通过分子信号与间质微环境中的肿瘤细胞和其他类型细胞相互作用,这种动态平衡与肿瘤的发生发展及转移密切相关,在此主要讨论肿瘤细胞对成纤维细胞的募集作用和分子事件。TGF β 和PDGF是肿瘤细胞衍生的较为关键的细胞分子,TGF β 可以促进成纤维细胞直接活化为CAFs,Ronnov-Jessen等证实,TGF β 可以刺激人正常乳腺成纤维细胞表达平滑肌细胞的标记物 α -SMA^[22]。此外,TGF β 已被证实EMT的过程中发挥重要作用。除了TGF β ,一些研究也证实PDGF能够通过旁分泌信号促进成纤维细胞向恶性细胞的募集反应,进而促进肿瘤的发生发展,特别是肿瘤衍生的PDGF-AA是主要的CAFs趋化物及促细胞分裂剂^[23]。Dong等证实除去VEGF的肿瘤细胞通过代偿机制分泌PDGF-AA可以吸引间质成纤维细胞,采用可溶性PDGFR α -IgG破坏肿瘤细胞和成纤维细胞间的PDGFR α 旁分泌信号通路可以抑制肿瘤生长^[24],说明PDGFR α 信号通路对于间质成纤维细胞的募集有重要作用并且可以促进肿瘤细胞的血管发生。此外,Forsberg等证实PDGF-BB对于肿瘤间质的形成也有促进作用^[25],Skobe等证实PDGF-BB在非致瘤性角蛋白细胞中的异位表达在体外可以促进共培养的成纤维细胞增殖并且通过活化间质成纤维细胞诱导肿瘤发生^[26]。近来,也有报道肿瘤细胞衍生的PDGF-CC可以通过募集CAFs,促进黑色素瘤的生长,这主要是由PDGF-CC和CAFs表达的PDGFR α 通过旁分泌信号通路介导的。

另外,还有一些分子被证实可以介导肿瘤细胞到间质细胞之间的旁分泌信号,其中之一是促炎肽亮氨酸,亮氨酸37(Leucine 37, LL-37)在炎症部位作为一种促增殖信号和前血管发生因子近来被证实可以促进肿瘤生长,Coffelt等发现通过抗体中和LL-37后可以抑制卵巢癌的生长,同时抑制间质细胞进入肿瘤^[27],作者指出由肿瘤细胞分泌的LL-37将诱导间质干细胞的募集反应进而促进肿瘤生长。此外,磷脂衍生物溶血磷脂酸(LPA),与许多生物学行为如伤口愈合、细胞增殖、迁移、平滑肌细胞和成纤维细胞的收缩有关,Jeon等证实LPA可以促进脂肪组织衍生的间质干细胞(hADSCs)内 α SMA和SDF-1的表达,说明LPA可以诱导hADSCs分化为CAFs,这一过程依赖于TGF β 1-Smad的信号通路^[28]。

3.2 CAFs 对于肿瘤发生、发展及转移的重要作用

CAFs 是间质的重要组成部分,越来越多的证据证明,CAF 并不仅是被动的起次要作用,而在肿瘤生理学的许多方面都发挥着重要作用,它们通过介导刺激效应与肿瘤组织中的许多其他成分包括肿瘤细胞、内皮细胞和浸润性炎症细胞相互作用,Olumi 等首次证实了 CAFs 对肿瘤发生的重要作用,实验显示永生化的前列腺上皮细胞单独或者与正常前列腺成纤维细胞联合植入的话并不具备致癌性,但是上皮细胞与 CAFs 联合植入的话却可以形成巨大的实体瘤^[29]。Orimo 等对于乳腺癌细胞的研究同样验证了 CAFs 的促癌作用,依赖于 SDF-1 的表达升高,通过募集内皮祖细胞以及 SDF-1 对乳腺癌细胞的直接作用可以促进肿瘤血管生成^[30]。Eck 等的研究证实由乳腺癌细胞分泌的可溶性因子可以促进成纤维细胞表达 SDF-1 受体 CXCR4,揭示了成纤维细胞分泌 SDF-1 的另一自分泌机制。CAF 也可以通过分泌促血管生成因子、基质金属蛋白酶、细胞因子等促进肿瘤生长, Li 等证实将成纤维细胞与侵袭性的黑色素瘤细胞共培养,可以明显上调 IL-1B, IL-8, IL-6 和 CCL2/MCP1 的表达,而沉默 IL-1B 可以降低黑色素瘤的侵袭力^[31]。

肿瘤转移是癌症致死的主要原因,一些研究指出转移灶与原发瘤内的成纤维细胞一样可以促进肿瘤细胞的增殖,共同促进肿瘤的发展,这类转移相关的成纤维细胞可以视作 CAFs 的变体,Olaso 等证实小鼠注射 B16M 黑色素瘤细胞形成的肝转移与肝星状细胞活化有关,转移灶在肿瘤直径小于 150 μm 时已经形成^[32],说明活化的星状细胞可以为肿瘤细胞创造适宜的环境并且促进血管发生。Cornil 评价成纤维细胞对黑色素瘤细胞增殖的影响,发现成纤维细胞只能影响转移了的黑色素瘤细胞,说明成纤维细胞在远距离也可以通过特异性的刺激作用促进肿瘤生长。Grum-Schwensen 等采用成纤维细胞特异性蛋白(fibroblast specific protein-1, FSP-1)敲除的小鼠验证了 CAFs 与肿瘤转移的关系, FSP-1 敲除的小鼠移植入 CSML100 乳腺癌细胞后,肺部转移灶的生成完全被抑制^[33]。

从遗传学上来看, CAFs 上的抑癌基因如 PTEN 和 p53 往往发生突变, CAFs 上 PTEN 的失活会引起肿瘤发生、发展和恶性转化,这种作用部分由转录因子 Ets2 的活化引发,目前关于 CAFs 的遗传学变异对于肿瘤的影响已在乳腺癌研究中得以证实。

此外,活化的成纤维细胞可以介导多种机制提高肿瘤对 anti-VEGF 治疗的耐受能力, Crawford 通过分子实验证明从 VEGF 耐受性肿瘤中分离的成纤维细胞 PDGF-CC 表达量上调,从而可以抵消 VEGF 缺失对于血管生成的抑制作用^[34], PDGF-CC 也可以通过 PDGFR α 作用于 CAFs 诱导骨桥蛋白表达,进而促进肿瘤发展。

4 CAFs 作为抗肿瘤治疗的新靶点

成纤维细胞与肿瘤微环境中其他组分的多重相互作用证明这些细胞在调节肿瘤发展、介导直接的致瘤效应和肿瘤血管发生以及免疫调节的信号转导中起到关键性的作用, CAFs 又是肿瘤间质微环境中最主要的宿主细胞,基因组稳定不易产生耐药性,所以,针对 CAFs 的靶向治疗有望成为肿瘤治疗新的发展方向。

根据 CAFs 的来源和介导的分子事件,一种方式是根据肿瘤的归巢能力,特异性靶向间质干细胞上的肿瘤抑制基因或凋亡基因, Elzaouk L 等将高表达 interleukin-12 的 MSCs 与肿瘤共移植,证实可以抑制肾癌和黑色素瘤的生长^[35]。与之类似,表达凋亡诱导蛋白 TRAIL 的 MSCs 可以在很大程度上抑制皮下移植瘤的生长和肺转移^[36]。而直接靶向或阻断 CAFs 的策略主要针对成纤维细胞活化蛋白 FAP,由于 FAP 在 90% 的 CAFs 中表达且无个体差异,表达 FAP 的 CAFs 主要集中在血管内皮细胞周围,药物容易到达等原因, FAP 有可能成为 CAFs 靶向治疗的靶点, Loeffler 等采用一种 DNA 疫苗阻断 FAP 的表达,发现此疫苗单独使用或联合化疗均可以抑制结肠癌和乳腺癌的生长和肺转移,从而提高化疗药物的疗效^[37]。Cheng 等证实采用 FAP 多克隆抗体作用于人结肠癌细胞 HT229 异位移植瘤后,可以抑制肿瘤生长^[38]。一种可以抑制 FAP 二肽酶的小分子抑制剂 Talabostat 经临床测试后正在进行二期临床试验。介于 CAFs 在肿瘤间质微环境发挥的作用,进一步探索 CAFs 的特异性标记物作为抗肿瘤治疗的新靶点是十分有必要的。

5 结语

CAF 通常来源于上皮-间质转化、内皮-间质转化、间质干细胞以及静止成纤维细胞的分化,可以与多种类型细胞如肿瘤细胞、内皮细胞和炎症细胞发生相互作用。CAF 可以分泌促血管生成因子和 MMPs 促进肿瘤血管发生,分泌抗炎趋化因子调节免疫应答,或是直接作用于肿瘤细胞促进其增殖和侵袭,此外, CAFs 还可以分泌因子介导肿瘤细胞对于抗 VEGF 治疗的耐受,所以, CAFs 有望成为抗肿瘤治疗的新靶点,目前的研究证实,靶向 CAFs 可以抑制肿瘤生长和转移,但是临床实验进展还比较有限,非常有必要进一步探索 CAFs 新的标记物、自分泌和旁分泌因子以及信号通路,为靶向于 CAFs 的肿瘤治疗提供新的方向。

参考文献(References)

- [1] Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development [J]. Annu Rev Pathol, 2006, 1:119-150
- [2] Brown B, Lindberg K, Reing J, et al. The basement membrane component of biologic scaffolds derived from extracellular matrix [J]. Tissue Eng, 2006, 12(3):519-526
- [3] Angeli F, Koumakis G, Chen MC, et al. Role of stromal fibroblasts in cancer: promoting or impeding? [J]. Tumour Biol, 2009, 30 (3): 109-120
- [4] 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
- [5] Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases [J]. J Pathol, 2003, 200(4):500-503
- [6] Schurch W, Seemayer TA, Gabbiani G. The myofibroblast: a quarter century after its discovery [J]. Am J Surg Pathol, 1998, 22(2):141-147
- [7] Schmid E, Osborn M, Rungger-Brandle E, et al. Distribution of vimentin and desmin filaments in smooth muscle tissue of mammalian and avian aorta [J]. Exp Cell Res, 1982, 137(2):329-340
- [8] Ronnov-Jessen L, Petersen OW, Bissell MJ. Cellular changes involved in conversion of normal to malignant breast: importance of the stro-

- mal reaction [J]. *Physiol Rev*,1996,76(1):69-125
- [9] Ronty MJ, Leivonen SK, Hinz B, et al. Isoform-specific regulation of the actin-organizing protein palladin during TGF-beta1-induced myofibroblast differentiation [J]. *J Invest Dermatol*,2006,126 (11): 2387-2396
- [10] Ramirez-Montagut T, Blachere NE, Sviderskaya EV, et al. FAPalpha, a surface peptidase expressed during wound healing, is a tumor suppressor [J]. *Oncogene*, 2004,23(32):5435-5446
- [11] Denk PO, Hoppe J, Hoppe V, et al. Effect of growth factors on the activation of human Tenon's capsule fibroblasts [J]. *Curr Eye Res*, 2003,27(1):35-44
- [12] 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
- [13] Ishii G, Sangai T, Oda T, et al. Bone-marrow-derived myofibroblasts contribute to the cancer-induced stromal reaction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003,309(1):232-240
- [14] Direkze NC, Hodiava-Dilke K, Jeffery R, et al. Bone marrow contribution to tumor-associated myofibroblasts and fibroblasts [J]. *Cancer Res*,2004,64(23):8492-8495
- [15] Mishra PJ, Humeniuk R, Medina DJ, et al. Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells [J]. *Cancer Res*,2008,68(11):4331-4339
- [16] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Clin Invest*,2009,119(6):1420-1428
- [17] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression [J]. *Nat Rev Cancer*,2002,2(6):442-54
- [18] Medici D, Hay ED, Olsen BR. Snail and Slug promote epithelial-mesenchymal transition through beta-catenin-T-cell factor-4-dependent expression of transforming growth factor-beta3 [J]. *Mol Biol Cell*,2008,19(11):4875-4887
- [19] Gottardi CJ, Wong E, Gumbiner BM. E-cadherin suppresses cellular transformation by inhibiting beta-catenin signaling in an adhesion-independent manner [J]. *J Cell Biol*,2001,153(5):1049-1060
- [20] Potenta S, Zeisberg E, Kalluri R. The role of endothelial-to-mesenchymal transition in cancer progression [J]. *Br J Cancer*,2008,99 (9):1375-1379
- [21] Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, et al. Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts [J]. *Cancer Res*, 2007,67(21):10123-10128
- [22] Ronnov-Jessen L, Petersen OW. Induction of alpha-smooth muscle actin by transforming growth factor-beta 1 in quiescent human breast gland fibroblasts. Implications for myofibroblast generation in breast neoplasia [J]. *Lab Invest*, 1993,68(6):696-707
- [23] Tejada ML, Yu L, Dong J, et al. Tumor-driven paracrine platelet-derived growth factor receptor alpha signaling is a key determinant of stromal cell recruitment in a model of human lung carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*,2006,12(9):2676-2688
- [24] Dong J, Grunstein J, Tejada M, et al. VEGF-null cells require PDGFR alpha signaling-mediated stromal fibroblast recruitment for tumorigenesis [J]. *EMBO J*, 2004,23(14):2800-2810
- [25] Forsberg K, Valyi-Nagy I, Heldin CH, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF) in oncogenesis: development of a vascular connective tissue stroma in xenotransplanted human melanoma producing PDGF-BB [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,1993,90(2):393-397
- [26] Skobe M, Fusenig NE. Tumorigenic conversion of immortal human keratinocytes through stromal cell activation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,1998,95(3):1050-1055
- [27] Coffelt SB, Marini FC, Watson K, et al. The pro-inflammatory peptide LL-37 promotes ovarian tumor progression through recruitment of multipotent mesenchymal stromal cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2009,106(10):3806-3811
- [28] Jeon ES, Moon HJ, Lee MJ, et al. Cancer-derived lysophosphatidic acid stimulates differentiation of human mesenchymal stem cells to myofibroblast-like cells [J]. *Stem Cells*,2008,26(3):789-797
- [29] Olumi AF, Grossfeld GD, Hayward SW, et al. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium [J]. *Cancer Res*, 1999,59(19):5002-5011
- [30] Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion [J]. *Cell*,2005,121 (3):335-348
- [31] Li L, Dragulev B, Zigrino P, et al. The invasive potential of human melanoma cell lines correlates with their ability to alter fibroblast gene expression in vitro and the stromal microenvironment in vivo [J]. *Int J Cancer*,2009,125(8):1796-1804
- [32] Olaso E, Salado C, Egilegor E, et al. Proangiogenic role of tumor-activated hepatic stellate cells in experimental melanoma metastasis [J]. *Hepatology*, 2003,37(3):674-685
- [33] Grum-Schwensen B, Klingelhofer J, Berg CH, et al. Suppression of tumor development and metastasis formation in mice lacking the S100A4(mts1) gene [J]. *Cancer Res*,2005,65(9):3772-3780
- [34] Crawford Y, Kasman I, Yu L, et al. PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment [J]. *Cancer Cell*,2009,15(1):21-34
- [35] Elzaouk L, Moelling K, Pavlovic J. Anti-tumor activity of mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse melanoma model [J]. *Exp Dermatol*, 2006,15(11):865-874
- [36] 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
- [37] Loeffler M, Kruger JA, Niethammer AG, et al. Targeting tumor-associated fibroblasts improves cancer chemotherapy by increasing intratumoral drug uptake [J]. *J Clin Invest*,2006,116(7):1955-1962
- [38] Cheng JD, Dunbrack RL, Jr., Valianou M, et al. Promotion of tumor growth by murine fibroblast activation protein, a serine protease, in an animal model [J]. *Cancer Res*,2002,62(16):4767-4772