

· 专论与综述 ·

肿瘤微环境中相关细胞的研究进展 *

陈 量 孙 立 袁胜涛[△]

(中国药科大学新药筛选中心 江苏 南京 210009)

摘要: 肿瘤的微环境对肿瘤的发生,发展具有重要的意义。实体瘤中除肿瘤细胞外存在大量的非肿瘤细胞,如肿瘤间质细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、免疫细胞、脂肪细胞等等,这一系列的细胞与肿瘤细胞相互作用,通过一系列的因子分泌而促使肿瘤的进一步的恶化,目前传统的抗肿瘤药物研究往往局限于肿瘤细胞本身而忽略了肿瘤周围的细胞作用,使得肿瘤久治不愈。将来的药物开发应该围绕肿瘤细胞为主体的同时,兼顾微环境中的其他细胞,多靶点治疗肿瘤,真正实现肿瘤的治愈。

关键词: 微环境; 成纤维细胞; 内皮细胞; 炎症细胞; 脂肪细胞

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2011)21-4175-03

The Development of Cell in the Tumor Microenvironment*

CHEN Liang, SUN Li, YUAN-Sheng-tao[△]

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

ABSTRACT: The tumor microenvironment have great significance to tumor occurrence and development, Solid tumors, in addition to a large number of tumor there is a lot of non-tumor cells such as tumor stroma cells, fibroblasts, vascular endothelial cells, immune cells, lipocyte, etc. This series of cells and tumor cell is interaction, through a series of secreting factor which promote further deterioration of the tumor. Study of traditional anticancer drugs currently often limited to the tumor cells themselves but neglecting of the role of the cells around the tumor cells, making the cancer permanently. Future drug development should focus on the tumor cells as the main body, while taking into account other cells in the micro-environment, multi-target treatment of cancer, which was really cure the cancer.

Key words: Microenvironment; Fibroblasts; Vascular endothelial cells; Immune cells; Lipocyte

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

Article ID: 1673-6273(2011)21-4175-03

肿瘤的微环境主要指邻近的组织细胞及其分泌的各种生长因子。微环境的稳定是保持细胞正常增殖,分化,代谢和功能活动的重要条件。肿瘤微环境是一个复杂的综合系统,它由许多基质细胞组成,包括成纤维细胞、免疫和炎症细胞、脂肪细胞、胶质细胞、平滑肌细胞以及一些血管细胞等组成^[1]。早期的肿瘤研究大都将研究重点放在肿瘤细胞上,但随着研究的深入发现,肿瘤组织中的其他非肿瘤细胞对肿瘤的发生,发展有着十分重要作用。这一系列的细胞统称为肿瘤间质,对于肿瘤的发生发展都有十分重要的意义,本文就肿瘤微环境中的相关的细胞对于肿瘤细胞的生物学活动的影响及目前研究发现的一些的分子机制做一个综述。

1 成纤维细胞

实体瘤中除肿瘤细胞以外还存在有数量众多的肿瘤间质,其中数量最多的为成纤维细胞,这类成纤维细胞在一些因素的刺激下,发生活化,其中发生活化的成纤维细胞被称为肌成纤维细胞(myofibroblasts)或肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associ-

ated-fibroblasts, TAFs)^[2], 目前的研究表这些活化的成纤维细胞(TAFs)主要有三种主要的来源,一种是原肿瘤间质转化,一种是局部的上皮间质化(EMT)这个过程中衍生出的一部分上皮细胞转化为成纤维细胞,第三种是骨髓干细胞来源,如CD34阳性的骨髓基质干细胞可向TAF分化^[3]。这类活化的TAFs能够诱发肿瘤形成,在肿瘤形成的阶段,促进肿瘤的生长,特别是在上皮肿瘤,包括乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌和肺癌等的研究中发现,TAFs可以促进上皮细胞的恶性转变^[4]。Aria F.Olumi^[5]等将正常的人前列腺成纤维细胞和人前列腺癌细胞周围的活化的成纤维细胞,分别与正常的人前列腺上皮细胞共培养,结果发现与活化的成纤维细胞共培养的人前列腺上皮细胞发生明显的生长加速,前列腺上皮组织学改变等等一系列的上皮细胞发生癌变的迹象。Yuan Z等^[6]发现在卵巢癌组织中存在大量的平滑肌激动蛋白 α -SMA和成纤维活化蛋白FAP阳性的成纤维细胞即TAFs而在正常卵巢组织中存在量较少,说明肿瘤细胞的恶化依赖于TAFs的功能;Giordano等^[7]实验表明,肿瘤相关肌纤维母细胞促进微血管增生的能力比正常纤维母细胞

* 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:陈量(1985-),男,硕士研究生,研究方向:肿瘤药理学;电话 13951933902 E-mail: chenliangyaoda@163.com

[△]通讯作者:袁胜涛,男,博士,副研究员, E-mail: yuanst2@yahoo.com.cn

(收稿日期:2011-03-09 接受日期:2011-04-03)

高 4-7 倍。目前研究发现间质细胞衍生因子 (stromal cell-derived factor1, SDF-1) 和人转化生长因子(TGF- β) 介导的自分泌信号通路在成纤维细胞活化的过程中起到关键作用^[8], 肿瘤细胞在生长过程中通过自分泌系统分泌大量的 SDF-1 和 TGF- β ^[8,9] 促进了肿瘤周围的成纤维细胞向 TAFs 转变, 活化的 TAFs 可以进一步刺激肿瘤细胞的增殖和侵袭能力^[10]。

2 血管内皮细胞

肿瘤血管是肿瘤赖以生长和转移的基础, 肿瘤在没有血管提供氧气和营养的情况下生长不会超过 2 mm^[11]。肿瘤的周围的血管内皮细胞是肿瘤血管生成的基础, 血管形成必须依赖于内皮细胞的激活, 迁移并最终形成血管腔^[12]。长期以来的研究发现肿瘤细胞中的内皮细胞和正常组织中的内皮细胞的基因表达具有明显差别。StCroix^[13]运用基因表达分析系统分析结肠癌血管内皮细胞和正常内皮细胞, 发现肿瘤内皮细胞中 179 对转录子中有 79 对有明显的差异, 更有 46 对基因是肿瘤血管内皮细胞所特有的, 他们把他称之为肿瘤内皮标志物 (tumor endothelial maker, TEM)。肿瘤相关内皮细胞中从生蛋白, 原纤维蛋白 -1 等抑制血管生成的基因被沉默或大幅度的下调, 这些结构均使其更易形成血管。目前的研究发现血小板衍生生长因子 (PDGF) 和 VEGF 受体在肿瘤新生血管形成中有重要的作用, 在肿瘤细胞相关血管内皮细胞较正常内皮细胞上具有高表达的 VEGF 受体^[14], 肿瘤细胞生长过程中分泌大量的 VEGF 因子, 这些因子刺激肿瘤周围内皮细胞形成新生血管, 为肿瘤的进一步发展提供了充足的养分。PDGF/PDGFR 家族在血管生成中起到支撑作用, 肿瘤相关内皮细胞分泌 PDGF, 刺激周细胞和 TAFs 分泌相关细胞因子, 这些因子促进肿瘤的新生血管形成^[15]。

3 炎症细胞

实体瘤周围经常伴随着大量的炎症反应^[16]。炎症细胞通过分泌各种细胞因子(包括炎症因子、趋化因子、黏附分子)与细胞外基质形成了新的微环境。正常炎症是自限性的, 在促炎细胞因子后产生抗炎细胞因子。慢性炎症由于多肿瘤从感染、长期刺激和慢性炎症处形成。由炎症细胞和炎症因子组成的肿瘤微环境, 对肿瘤细胞的增生、生存、转移起重要作用, 是肿瘤形成不可缺少的一个方面。有的肿瘤细胞具有天然免疫系统的某些信号分子, 在转移、浸润中起作用, 如选择素、趋化因子及其受体。微环境中细胞因子和趋化因子可能导致细胞损伤, 促进肿瘤生长、浸润和转移的作用是: (1) 氧化 DNA 损伤; (2) 氧化 DNA 损伤修复的抑制; (3) 肿瘤抑制基因功能失活; (4) 对恶性细胞的旁分泌生长和维持生存作用; (5) 增加血管通透性和纤维及纤连素外渗; (6) 诱导 / 激活基质, 重建组织; 启动炎症的因素持续存在, 炎症反应不能结束, 这一系列的作用最终导致了肿瘤的恶化。目前的研究显示促炎因子 NF- κ B 在这个发挥了重要的作用, Frances Balkwil^[17]等提出巨嗜细胞在慢性反应中是关键细胞。肿瘤相关巨嗜细胞(TAM)在肿瘤与炎症发生过程中起重要作用, TAM 通过介导肿瘤细胞中 TGF- β 通路的持续

激活, 促进肿瘤的恶化。Soly Wang^[18]等研究在结肠癌患者中 NF- κ B 可以通过增强 Cyclind D1, VEGF, COX2 等因子的上调而促进肿瘤的细胞的增殖和转移。Maru Y^[19]等研究认为肿瘤细胞中 NF- κ B 有高活性而免疫细胞中类似的高表达, 肿瘤细胞通过与免疫细胞混杂而游走到全身各处从而引起肿瘤的转移。

4 脂肪细胞

肿瘤组织周围存在一定的脂肪组织, 以前的研究显示过剩的脂肪经常伴随着一个引发二型糖尿病的的风险, 目前大量的对于人肿瘤发病率的的研究显示人的体重与肿瘤的发病率有一定的关系, 在乳腺癌肿特别明显, 许多临床研究显示, 有脂肪细胞相关的分子可以促进乳腺癌细胞的恶化, D'Esposito V^[20]等研究发现脂肪细胞 3T3-L1 细胞的条件培养基能够促进乳腺癌 MCF-7 细胞的生长, 特别是全分化的 3T3-L1 细胞的条件培养基能够通过抑制 MCF-7 细胞凋亡作用而强烈的刺激乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖作用。Michiko Onuma^[21]等研究发现前列腺癌周围的脂肪细胞分泌一下因子可以刺激前列腺癌细胞增殖, 特别是对非雄性激素依赖性前列腺癌细胞 DU145 和 PC-3, JNK 信号传导通路的持续激活在这个过程中起到了关键的作用。对于肿瘤细胞周围的脂肪细胞促进肿瘤细胞的增殖的机制还是不清楚, 目前的研究显示脂肪其作用机制可能与 JNK 信号传导通路的持续激活有关。

5 其他

肿瘤微环境中存在血管平滑肌细胞, 研究显示这类平滑肌细胞能够使肿瘤抑制基因 p21WAF1 和 p53 表达下降, 促使肿瘤细胞的增殖^[22]; 内皮祖细胞是一类能够迁移、增殖, 并分化为成熟血管内皮细胞的前体细胞, 研究显示参与肿瘤血管新生, 而肿瘤新生血管系统对肿瘤发生、发展及转移起关键作用^[23]; 其他如胶质细胞, 肥大细胞, 都可以通过不同的途径影响肿瘤细胞的生长。

6 结语

综上所述, 肿瘤微环境中的各种细胞通过特异因子的作用影响着肿瘤细胞的生物学特性。对肿瘤细胞之间、肿瘤与微环境相互作用的信号传导和分子机制的深入研究, 将为我们提供更多的信息以研究肿瘤细胞恶性表型的逆转及正常基因表型的维持, 为肿瘤的诊断和治疗提供新途径。

参考文献(References)

- [1] Lance A. Liotta and Elise C. Kohn, The microenvironment of the tumour-host interface[J]. NATURE 411(17):375-379
- [2] Thea D. Tlsty, Stromal cells can contribute oncogenic signals [J]. Seminars in Cancer Biology, 2001, 11(2):97-104
- [3] SJ Flavell, TZ ZHOU, AD Filer, et al. Fibroblasts as novel therapeutic targets in chronic Inflammation [J] British Journal of Pharmacology, 2008, 153:241-246
- [4] Micke, P. and A. Ostman Tumour-stroma interaction: cancer-associated fibroblasts as novel targets in anti-cancer therapy? [J] Lung Cancer,

- 2004 45(2):163-175
- [5] Aria F. Olumi, Gary D. Grossfeld, Simon W. Hayward, et al. Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium.[J] Cancer Res,1999,59(19):5002-5011
- [6] Yuan Zhang, Huijuan Tang, Jing Cai, et al. Ovarian cancer-associated fibroblasts contribute to epithelial ovarian carcinoma metastasis by promoting angiogenesis, Lymphangiogenesis and tumor cell invasion. [J] Cancer Lett, 2011,30(3): 47-55
- [7] Giordano, F. J. and R. S. Johnson . Angiogenesis: the role of the microenvironment in flipping the switch [J]. Curr Opin Genet Dev 2001,1(1):35-40
- [8] Yasushi Kojima. Autocrine TGF- β and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling drives the evolution of tumor-promoting mammary stromal myofibroblasts[J] PNAS ,2010,107(46):20009-20014
- [9] Poornima Bhat-Nakshatri, Hitesh Appaiah,Christopher Ballas, et al. SLUG/SNAI2 and Tumor Necrosis Factor Generate Breast Cells With CD44+/CD24- Phenotype[J] BMC Cancer 2010, 10:411
- [10] Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K. Cancer-associated fibroblasts correlate with poor prognosis in rectal cancer after chemoradiotherapy[J] International.Of Oncology,2011,38(3):655-663
- [11] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J].New England J Med, 1971,285(21):1182-1186
- [12] 许成云, 倪庆桂, 张陆勇. 肿瘤微环境与肿瘤血管新生.[J] 中国医疗前沿, 2009 (4) :21-23
- Xu cheng-yun, Ni qing-gui, Zhang lu-yong. Tumor microenvironment and tumor angiogenesis [J]. China Healthcare Frontiers 2009, 4 (4) : 21-23
- [13] St Croix B, Rago C, Velculescu V, et al. Genes expressed in human tumor endothelium [J]. Science, 2000, 289 (5482):1197-202
- [14] Nikolai NK, Jianqing Y, Edwardine L, et al. Tumor-endothelium interactions in co-culture: coordinated changes of gene expression profiles and phenotypic properties of endothelial cells [J]. J Cell Sci, 2003, 116 (6):1013
- [15] Robert Roskoski Jr. Sunitinib: A VEGF and PDGF receptor protein kinase And angiogenesis inhibitor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 356(2):323-328
- [16] Alison E Wallace, Douglas A Gibson, Philippa T K Saunders, et al. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma [J]. Journal of Endocrinology, 2010, 206:141-157
- [17] Frances Balkwill, Kellie A. Charles, and Alberto Mantovani. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease[J]. CANCER CELL ,2005,7:211-217
- [18] Soly Wang, Zhanjie Liu, Lunshan Wang, et al. NF- κ B Signaling Pathway, Inflammation and Colorectal Cancer [J]. Cellular & Molecular Immunology, 2009, 6(5):327-334
- [19] Maru Y. Encounter of cancer cells with bone. Cancer and inflammation - Input and output of NF- κ B [J]. Clin Calcium, 2011, 21 (3): 364-371
- [20] D'Esposito V. Control of breast cancer cell growth by adipocyte-released factors[D]. Naples : University of Naples , 2009
- [21] Michiko Onuma. Prostate Cancer Cell-Adipocyte Interaction[J]. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, 2003, 43 (273): 42660-42670
- [22] 闫承慧, 金焰, 王柏秋, 等. 血管平滑肌细胞表型改变与肿瘤抑制基因 p21WAF1 和 p53 的关系[J]. 中国临床康复, 2005, 9 (15) : 23-25
- Yan cheng-hui, Jin yan, Wang bai-qiu, et al. Relationship between Vascular smooth muscle cell phenotype changes and p21WAF1 and p53 tumor suppressor gene [J]. Chinese Journal of clinical Rehabilitation, 2005, 9(15):23-25
- [23] 焦云娣. 内皮祖细胞与肿瘤[J]. 中外医疗, 2010, 22:184-186
- Jiao yun-di. Endothelial progenitor cells and tumor[J]. China Foreign Medical Treatment, 2010, 22:184-186