

肿瘤干细胞与肿瘤相关巨噬细胞的交互作用

李疆芬, 梁伟华, 谢玉芳, 李锋, 李曼, 张海俊, 沈西华, 李丽, 庞丽娟, 胡建明

(石河子大学医学院 病理系, 第一附属医院 病理科, 新疆 832000)

摘要: 肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)被认为是一类具有自我更新和多向分化潜能的细胞亚群, 与肿瘤的恶性生物学行为如侵袭、转移、化疗耐药等密切相关。CSC并不是固定不变的, 而是处于不断转换且动态平衡的状态。肿瘤微环境中的巨噬细胞旁分泌多种细胞因子激活下游信号通路, 诱导CSC转化和扩增, 后者亦会产生相应的生物学效应促进肿瘤相关巨噬细胞极化为促肿瘤表型。文章对近年来CSC与肿瘤相关巨噬细胞交互作用的研究进行综述。

关键词: 肿瘤干细胞; 肿瘤相关巨噬细胞; 肿瘤微环境

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2020)04-0325-04

众所周知, 肿瘤是一种死亡率高, 预后极差的恶性疾病。它威胁着全球人民的健康, 对社会经济造成沉重的负担。目前针对肿瘤的临床治疗主要是以手术治疗、放疗及化疗等为主。随着科技的不断发展, 治疗手段也在不断进步, 但肿瘤患者的治愈情况仍不理想。肿瘤的复发、转移以及化疗耐药是肿瘤治疗的重大挑战。肿瘤组织中存在着一类小比例的细胞亚群即肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC), 其被认为是肿瘤的始发细胞, 是肿瘤发生发展以及化疗耐药的关键^[1]。CSC的增殖存活与其周围的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)存在千丝万缕的联系。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)是TME中主要的浸润性免疫细胞之一, 其通过旁分泌多种炎症因子和细胞因子影响着肿瘤的进展, 尤其是CSC^[2]。同时, CSC亦能驯化巨噬细胞为促肿瘤表型巨噬细胞^[3]。因此, TAM与CSC的交互作用日益受到重视。

1 CSC 概述

CSC能够不断更新和分化, 并填充整个肿瘤组织。与普通肿瘤细胞相比, CSC具有更广泛的谱系分化潜能和更大的致瘤性。CSC可诱导肿瘤

的上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT), 使其易发生侵袭和转移。同时, CSC的富集是导致肿瘤化疗耐药的重要原因之一。因此, CSC被认为是肿瘤转移复发、药物耐受和治疗失败的根本原因所在^[1]。

CSC的变化是一个动态调节过程, TME可调节CSC与非CSC之间的动态变化^[4]。1889年Paget^[5]研究肿瘤转移行为时提出了一个有趣形象的类比: 肿瘤细胞是“种子”, 而TME就是种子成长的“土壤”。不同的TME成分可以分泌不同的细胞因子, 在不同的肿瘤组织中差异性激活CSC, 促进其存活和扩增。CSC通过分泌多种细胞因子改变肿瘤基质细胞, 营造促肿瘤的微环境使其发生免疫逃逸^[4]。可见, TME既是CSC增殖存活的原因又是其产生的结果。

2 TAM 概述

在肿瘤组织中趋化因子及集落刺激因子等的作用下, 单核细胞由血液循环进入周围组织基质, 进而转化为巨噬细胞。巨噬细胞是一类有一定可塑性的细胞群, 根据其极化状态的不同主要分为2大类: 经典活化型巨噬细胞(M1)和交替活化型巨噬细胞(M2)^[6]。在肿瘤组织中, M1型TAM和M2型TAM分别代表肿瘤抑制性和肿瘤支持性巨噬细胞。M1型TAM主要发挥抗原提呈和免疫监视功能, 而M2型TAM通常被认为是扮演着免疫抑制和促进肿瘤恶性生长的负面角色^[7]。通常认为, 巨噬细胞向促肿瘤表型极化是其参与肿瘤免疫抑制和肿瘤进展的关键。

收稿日期: 2019-05-09

基金项目: 国家自然科学基金(81760428;81460363);新疆自治区研究生科研创新项目(XJ2019G116)

作者简介: 李疆芬(1995), 女, 硕士生, 主要从事食管癌与肿瘤微环境相关研究

通信作者: 胡建明(E-mail: jianming.120@163.com)

3 TAM 调控 CSC 相关研究及分子机制

研究提示 TME 中 TAM 密度与 CSC 标志物表达水平存在明显相关性^[8]。此外, Ding 等^[9]研究证明 M2 型巨噬细胞与乳腺癌细胞融合杂交后,可以促进乳腺癌细胞干性相关基因的高表达,与亲本相比具有更强的迁移、侵袭能力和致瘤性。TAM 可以通过以下信号通路和细胞因子促进 CSC 转化。

3.1 转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 信号通路 TGF- β 被认为在肿瘤异常扩增、侵袭和转移等多种恶性生物学行为中发挥重要作用。TGF- β 是 CSC 转化存活的重要调节剂,它通过在肿瘤的不同时期和不同的肿瘤部位激活募集 CSC,参与组织重塑过程^[10]。在乳腺癌中的研究证明, TGF- β 与肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 联合作用诱导肿瘤细胞向 CSC 转化^[11]。在小细胞肺癌中通过 TGF- β 诱导肿瘤细胞的干细胞特性,这是导致小细胞肺癌化疗耐药的重要原因之一^[12]。以上研究说明, TGF- β 参与 CSC 的转化、募集等动态调节过程。

TME 中 TGF- β 主要以自分泌和旁分泌 2 种形式产生, TAM 是 TME 中 TGF- β 的重要来源, TAM 可通过旁分泌 TGF- β 的方式促进肿瘤细胞的侵袭、迁移及其进展^[13]。Tham 等^[14]研究发现,在黑色素瘤中巨噬细胞分泌 TGF- β 和精氨酸酶 1 (arginase1, Arg-1), 其协同作用下肿瘤组织中 CSC 的比例明显增高。此外, TAM 通过分泌 TGF- β 诱导 EMT, 使肝癌细胞的 CSC 标志物表达上调, 成瘤能力增强^[15]。以上说明 TAM 旁分泌的 TGF- β 在 CSC 转化和维持中发挥重要作用, 然而 TGF- β 调节 CSC 的下游信号通路仍需进一步研究。

3.2 IL-6-STAT3 信号通路 IL-6 通常被认为是一个反面角色, 其参与促进肿瘤细胞的增殖、转移及免疫抑制等一系列过程。近期有学者提出 IL-6 是维持肿瘤细胞干细胞特性的重要因子, 并进一步证明了 IL-6 与 CSC 数量呈一定的剂量关系^[16]。众所周知, STAT3 是 IL-6 经典的下游信号通路, 研究证实单核细胞骨髓来源的抑制细胞诱导肿瘤的 STAT3 活化增强了人胰腺癌的干细胞特性, 诱导 EMT, 可见 STAT3 通路激活对 CSC 功能维持有一定的作用^[17]。

IL-6 是巨噬细胞发挥促肿瘤作用的重要细胞因子^[18]。巨噬细胞与人肝癌细胞系 (HepG2、Hep3B) 细

胞共培养, 分泌 IL-6 诱导肿瘤细胞表面信号分子 STAT3 磷酸化, FACS 显示 CSC 群体所占比例增加, 表现出更强的致瘤性和侵袭转移能力^[19]。此外, 在乳腺癌的裸鼠成瘤实验中亦发现, 与巨噬细胞非接触共培养后的乳腺癌细胞具有更强的致瘤性, 进一步探讨发现是由于巨噬细胞分泌 IL-6 诱导 STAT3 的磷酸化促进乳腺癌中非 CSC 向 CSC 转化^[20]。Yao 等^[21]在人胶质母细胞瘤中的研究发现, 巨噬细胞通过分泌 IL-6 激活 STAT3 和 B7-H4 的启动子结合位点从而增强 B7-H4 的表达, 通过 B7-H4 介导胶质瘤 CSC 转化导致肿瘤的不良预后。由此可见, TAM 旁分泌 IL-6 激活肿瘤细胞 STAT3 通路是诱导 CSC 转化的重要机制之一。

3.3 其他细胞因子及信号通路 TAM 促进肿瘤细胞干细胞特性是通过多种细胞因子、信号通路共同作用形成的。目前研究的相关细胞因子和信号通路如下: (1) 在神经胶质瘤中, TAM 分泌多效生长因子 (pleiotrophin, PTN) 激活胶质母细胞瘤干细胞中的 PTPRZ1 信号转导通路以促进肿瘤生长^[22]; (2) 在 TME 中由肿瘤细胞和血管内皮细胞产生的 IL-33 可募集巨噬细胞到肿瘤组织, 刺激 TAM 产生前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2), 使结肠癌细胞具有干性, 支持其增殖和肿瘤生长^[23]; (3) TAM 通过激活肿瘤细胞 AKT 和 mTOR 信号通路促进肾细胞癌发生 EMT, CSC 相关分子 (CD117、CD133 及 *Nanog*) 表达增加, 成瘤能力增强, 说明 TAM 可促进肾癌细胞的干细胞特性^[24]; (4) 在胃癌中的研究发现, 巨噬细胞以 NF- κ B 依赖性方式激活间充质干细胞使其获得促炎表型, 促进胃癌细胞干性标志物的高表达^[25]; (5) LPS 活化的巨噬细胞与直肠癌细胞共培养时, 巨噬细胞通过 Sonic Hedgehog (SHH)-Gli 信号通路诱导干细胞表型转化^[26]。

TAM 对 CSC 的作用往往不是单一细胞因子和信号通路作用的结果, 而是多种途径协同作用产生的效应。例如, Jinushi 等^[2]的研究表明, TAM 产生乳脂球表皮生长因子 8 (milk fat globule EGF factor 8, MFG-E8) 激活 CSC 中 STAT3 和 SHH 通路, 与 IL-6 协同诱导肿瘤化疗耐药和更强的致瘤性。由此可见, 巨噬细胞调节 CSC 的机制是复杂多样的。

4 CSC 促进 TAM 极化相关研究及分子机制

近期在结直肠癌中的研究证明, TAM 分泌的

IL-6 通过调节 STAT3-miR-506-3p-FoxQ1 途径诱导 EMT 增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力, 同时与 TAM 共培养的肿瘤细胞表达趋化因子 2 (chemokine 2, CCL2), 显著提高了巨噬细胞的募集^[27]。可见 TAM 与肿瘤细胞之间存在正反馈关系。同理, 巨噬细胞促进非 CSC 向 CSC 转化, CSC 也会产生一定的效应影响巨噬细胞。

Otvos 等^[28]的研究发现, CSC 分泌高水平巨噬细胞游走抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF), 以 CXC 受体 2 (CXC receptor 2, CXCR2) 依赖的方式促进巨噬细胞向肿瘤部位募集, 巨噬细胞分泌免疫抑制因子 (Arg-1) 介导胶质瘤细胞的免疫逃逸。Raggi 等^[3]研究发现, CSC 通过 IL-13、IL-34 和骨激活素 (Osteoactivin, OA) 联合作用诱导巨噬细胞极化为促肿瘤 M2 表型。此外, CSC 通过产生 IL-6 促进肿瘤的成瘤并加速肿

瘤浸润转移^[29]。目前研究认为 IL-6 可促进巨噬细胞转化为 M2 型^[30]。CSC 诱导巨噬细胞趋化募集和表型转化, 亦是不可忽略的重要促肿瘤机制。

5 结语

CSC 与 TME 是一个整体, TAM 是 TME 与 CSC 之间的重要纽带。TAM 通过分泌多种细胞因子促进 CSC 形成, 可能是因为 TAM 有利于形成 CSC 生存的 TME。CSC 也在不断增殖转化的过程中进一步促进巨噬细胞的募集和极化, 形成正反馈环路, 加速肿瘤的发生发展 (图 1)。相较于单纯的抗肿瘤治疗, 结合免疫治疗破坏肿瘤生存的微环境显得日趋重要。破坏 TAM 与 CSC 相互作用的环路将是未来肿瘤研究的热点; 充分了解 TAM 与 CSC 相互作用的分子机制和信号通路, 探寻潜在的抗肿瘤免疫治疗靶点将是新方向。

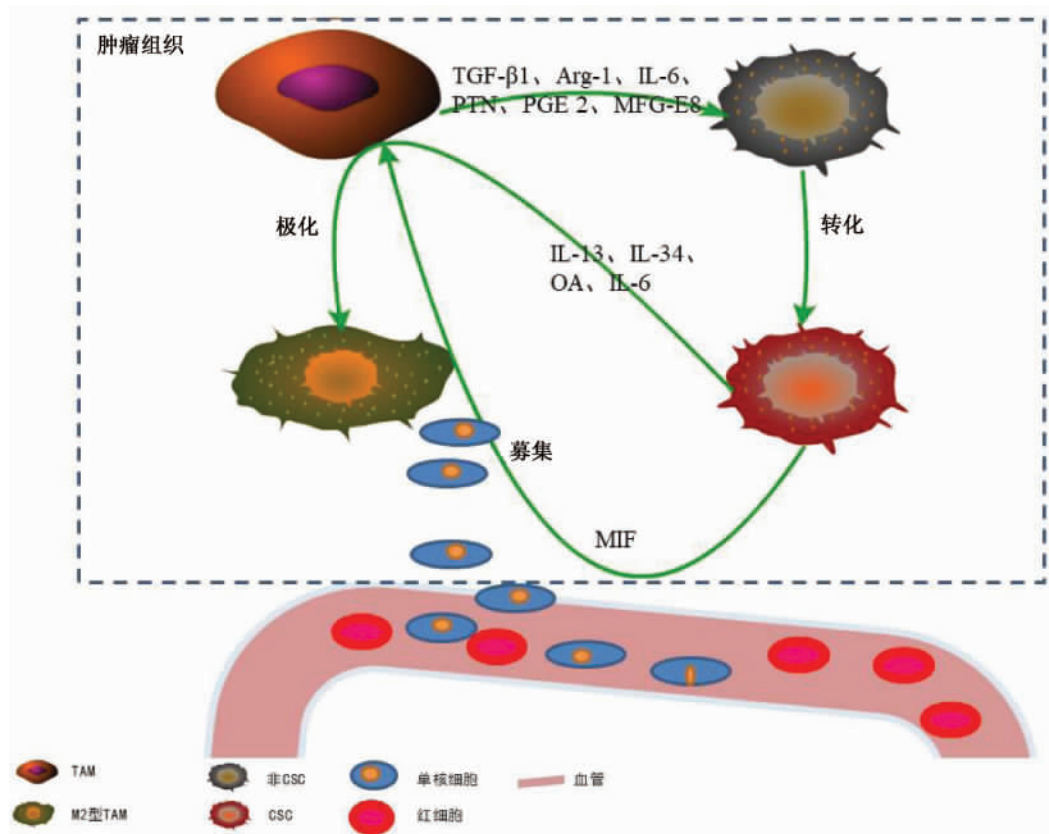


图 1 巨噬细胞与肿瘤细胞交互作用示意图

参考文献

- [1] Chen X, Zhang J, Zhang Z, *et al.* Cancer stem cells, epithelial-mesenchymal transition, and drug resistance in high-grade ovarian serous carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44 (11): 2373-2384.
- [2] Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama HA, *et al.* Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of cancer stem/initiating cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(30): 12425-12430.
- [3] Raggi C, Correnti M, Sica A, *et al.* Cholangiocarcinoma stem-like subset shapes tumor-initiating niche by educating

- associated macrophages[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): 102-115.
- [4] Park TS, Donnenberg VS, Donnenberg AD, *et al*. Dynamic interactions between cancer stem cells and their stromal partners[J]. *Curr Pathobiol Rep*, 2014, 2(1): 41-52.
- [5] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1989, 8(2): 98-101.
- [6] 熊思东. 疾病发病中的巨噬细胞极化: 机制与作用[J]. *现代免疫学*, 2010, 30(5): 353-360.
- [7] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445-455.
- [8] Hou YC, Chao YJ, Tung HL, *et al*. Coexpression of CD44-positive/CD133-positive cancer stem cells and CD204-positive tumor-associated macrophages is a predictor of survival in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer*, 2014, 120(17): 2766-2777.
- [9] Ding J, Jin W, Chen C, *et al*. Tumor associated macrophage × cancer cell hybrids may acquire cancer stem cell properties in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41942.
- [10] Xu X, Zheng L, Yuan Q, *et al*. Transforming growth factor- β in stem cells and tissue homeostasis[J]. *Bone Res*, 2018, 6(1): 2.
- [11] Asiedu MK, Ingle JN, Behrens MD, *et al*. TGF β 1/TNF (alpha)-mediated epithelial-mesenchymal transition generates breast cancer stem cells with a claudin-low phenotype[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(13): 4707-4719.
- [12] Wang Y, Jiang M, Li Z, *et al*. Hypoxia and TGF- β 1 lead to endostatin resistance by cooperatively increasing cancer stem cells in A549 transplantation tumors[J]. *Cell Biosci*, 2015, 5(1): 72.
- [13] Yuan T, Gao D, Li S, *et al*. Co-culture of tumor spheroids and monocytes in a collagen matrix-embedded microfluidic device to study the migration of breast cancer cells[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2019(2): 331-336.
- [14] Tham M, Tan KW, Keeble J, *et al*. Melanoma-initiating cells exploit M2 macrophage TGF β and arginase pathway for survival and proliferation[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23): 12027-12042.
- [15] 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.
- [16] Nazari F, Pearson AT, Nör JE, *et al*. A mathematical model for IL-6-mediated, stem cell driven tumor growth and targeted treatment[J]. *PLoS Comput Biol*, 2018, 14(1): e1005920.
- [17] Panni RZ, Sanford DE, Belt BA, *et al*. Tumor-induced STAT3 activation in monocytic myeloid-derived suppressor cells enhances stemness and mesenchymal properties in human pancreatic cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(5): 513-528.
- [18] Zhang L, Xu Y, Sun J, *et al*. M2-like tumor-associated macrophages drive vasculogenic mimicry through amplification of IL-6 expression in glioma cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 819-832.
- [19] Wan S, Zhao E, Kryczek I, *et al*. Tumor-associated macrophages produce interleukin 6 and signal via STAT3 to promote expansion of human hepatocellular carcinoma stem cells [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(6): 1393-1404.
- [20] Zhou N, Zhang Y, Zhang X, *et al*. Exposure of tumor-associated macrophages to apoptotic MCF-7 cells promotes breast cancer growth and metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(6): 11966-11982.
- [21] Yao Y, Ye H, Qi Z, *et al*. B7-H4(B7x)-mediated cross-talk between glioma-initiating cells and macrophages via the IL6/JAK/STAT3 pathway lead to poor prognosis in glioma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(11): 2778-2790.
- [22] Shi Y, Ping YF, Zhou W, *et al*. Tumour-associated macrophages secrete pleiotrophin to promote PTPRZ1 signalling in glioblastoma stem cells for tumour growth[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15080.
- [23] Fang M, Li Y, Huang K, *et al*. IL33 promotes colon cancer cell stemness via JNK activation and macrophage recruitment [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(10): 2735-2745.
- [24] Yang Z, Xie H, He D, *et al*. Infiltrating macrophages increase RCC epithelial mesenchymal transition (EMT) and stem cell-like populations via AKT and mTOR signaling[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44478-44491.
- [25] 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.
- [26] Fan F, Wang R, Boulbes DR, *et al*. Macrophage conditioned medium promotes colorectal cancer stem cell phenotype via the hedgehog signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190070.
- [27] Wei C, Yang C, Wang S, *et al*. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 64.
- [28] Otvos B, Silver DJ, Mulkearns-Hubert EE, *et al*. Cancer stem cell-secreted macrophage migration inhibitory factor stimulates myeloid derived suppressor cell function and facilitates glioblastoma immune evasion[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(8): 2026-2039.
- [29] Wei HJ, Zeng R, Lu JH, *et al*. Adipose-derived stem cells promote tumor initiation and accelerate tumor growth by interleukin-6 production[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7713-7726.
- [30] Fernando MR, Reyes JL, Iannuzzi J, *et al*. The pro-inflammatory cytokine, interleukin-6, enhances the polarization of alternatively activated macrophages[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94188.