

热点评析

炎症单核细胞促进乳腺癌转移的分子机制

赖东梅 郭礼和

(上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院, 上海 200030)

癌症患者的最大威胁来自肿瘤的转移,若能控制肿瘤的转移,癌症对人类的最大威胁就会消除,也就是癌症可作为一种慢性疾病来治疗。如何控制癌症的转移?这成为癌症研究和治疗的中心问题。

以前对肿瘤的转移研究主要集中在肿瘤细胞本身,现在看来这是不够的,目前已经把研究的目光转移到肿瘤的生态环境或微环境。人们已经知道肿瘤的发生和生长是由多种细胞、因子和外界因素协同作用而产生的,它生存在一个非常复杂的生态环境(即肿瘤微环境),由异质性不同的肿瘤细胞和多种其它细胞及其分泌的因子和基质所组成。多种其它细胞主要包括:间充质细胞、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及与血管形成有关的细胞等。这些细胞形成肿瘤的间质、基质和癌旁组织。这些细胞与肿瘤细胞通过细胞相互接触和分泌各种因子来维持肿瘤免疫耐受、炎症、生长、浸润、外渗、迁移、种植和转移。这些充作肿瘤组织的间质、基质和癌旁组织的其它细胞,可以被肿瘤细胞诱导,在其周围产生大量的脂肪结缔组织、免疫抑制因子、生长因子、细胞趋化因子以及基质降解酶和维持肿瘤生存的低氧环境等,有利于肿瘤细胞的生存、增殖、侵袭和转移。

肿瘤转移机制非常复杂,与肿瘤的微环境密切相关,有多种类型细胞参与,这里仅对巨噬细胞及其前体——单核细胞作些简单介绍。

巨噬细胞存在于机体的各种组织,命名因组织差异而不同。例如:肝脏的库普弗细胞(Kupffer cell)、肺脏的肺泡巨噬细胞、骨组织的破骨细胞、神经组织的小胶质细胞、肿瘤组织的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)等。巨噬细胞的正常生理功能主要参与组织重建、炎症和免疫反应。细胞学行为和功能主要表现:阿米巴运动、炎症趋化、吞噬作用、抗原提呈、清道夫及防御微生物的细胞毒作用。它能分泌生长因子、细胞因子、炎症

因子、补体成分、溶菌酶、蛋白酶、凝血因子、前列腺素及释放一氧化氮等。但是,在炎症过度反应和肿瘤组织的巨噬细胞恰好起了相反作用,诱导免疫耐受、损毁组织,促进肿瘤生长、浸润和转移。

人们早已知道肿瘤原发灶及转移灶存在大量巨噬细胞,它们处于免疫耐受状态,并能促进肿瘤增殖、浸润、外渗、转移和血管形成。能够促进肿瘤增殖的巨噬细胞通常称为肿瘤相关巨噬细胞(TAM),可表达和分泌许多刺激肿瘤存活和增殖因子,包括上皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、肝细胞生长因子(HGF)、上皮生长因子受体(EGFR)家族、血管生长因子(VEGF)、TGF- β 等。肿瘤细胞与巨噬细胞在体外共培养,可刺激肿瘤细胞增殖;体内通过删除巨噬细胞可以抑制肿瘤生长。这些实验研究证明TAM的存在对于不同类型肿瘤的生长是必需的,与肿瘤患者的不良预后显著相关。

人们早已注意到,肿瘤组织中浸润的白细胞主要成分就是巨噬细胞,为多数实体瘤的重要标志。这些巨噬细胞大多存在于肿瘤的基底膜内,在肿瘤细胞产生的集落刺激因子(colony stimulating factor 1, CSF1)的诱导下合成和分泌金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、尿激酶(urokinase, uPA)及TNF- β 1。MMP是一类锌依赖的基质降解酶,包括胶原酶(MMP1)、明胶酶A(MMP2)、基质降解酶(stromelysin, MMP3)、基质溶解因子(matrilysin, MMP7)、明胶酶B(MMP9)及巨噬细胞弹性酶(macrophage elastase, MMP12)。这些MMP可破坏组织结构和基底膜,有利于肿瘤细胞生长、浸润、外渗、转移和种植。TAM合成的尿激酶(urokinase, uPA),主要参与肿瘤外基质的降解、肿瘤浸润、促进肿瘤血管形成。TGF- β 1通过蛋白酶C信号通路增强TAM细胞内uPA表达。这些因子和酶的表达为肿瘤的浸润和转移提供了必要条件。

具有免疫抑制作用的巨噬细胞一般称为髓系

抑制性细胞(myeloid suppressor cells, MSC), 常聚集于肿瘤患者的淋巴结和脾脏, 有效地抑制NK细胞、CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞的抗肿瘤活性, 同时又能使免疫应答反应无能, 产生获得性免疫耐受。

是否所有巨噬细胞都能促进肿瘤的转移? 肿瘤的原发灶和转移都有大量巨噬细胞存在, 它们的性质有差别吗? 这些问题要追溯到巨噬细胞的前体——单核细胞, 因为单核细胞可分化成两大类巨噬细胞: 定居的巨噬细胞(定居单核细胞)和游走的巨噬细胞(炎症单核细胞)。定居的巨噬细胞广泛分布于宿主全身, 主要正常生理作用是清除体内衰老损伤或凋亡的细胞, 以及免疫复合物和病原体等抗原性异物。游走巨噬细胞的正常生理作用是参与炎症反应和免疫调节等作用, 与炎症密切相关, 通常也称炎性单核细胞。最近的研究发现它对乳腺癌的肺转移和骨转移起到了关键作用。

来自Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University的科学家们最近发现, 趋化因子配体CCL2 (chemokine cc-motif ligand 2, CCL2)是导致乳腺癌扩散的关键分子。趋化因子是一类小分子的肝素结合蛋白, 分子量通常为8~14 kDa, 趋化因子和其含有七次跨膜结构的G蛋白偶联受体结合, 在病理生理反应中发挥重要的作用。

该研究采用人类以及小鼠的乳腺癌以及肺转移模型研究原发肿瘤以及转移瘤灶中炎性细胞的起源。表达Gr1和Ly6c的炎性单核细胞以及不表达这两类标记的宿主单核细胞(定居单核细胞)分别过继注射至小鼠体内, 结果发现, 与宿主单核细胞相比, 炎性单核细胞明显富集至肺转移瘤灶, 其比例3倍于原发灶, 而原发灶聚集的主要是定居单核细胞。为进一步确定炎性单核细胞是否早期参与癌细胞转移的过程, 小鼠静脉注射乳腺癌细胞7小时后即行单核细胞移植。与对照组相比, 转移组的肺部炎性单核细胞浸润比例高达5倍, 说明炎性单核细胞参与了乳腺癌肺转移的早期过程。

炎性单核细胞与宿主单核细胞不同之处在于对趋化因子CCL2的反应不同。CCL2是CC类趋化因子中最早被鉴定的趋化因子之一, CCL2和受体CCR2结合后, 在炎症、动脉粥样硬化、肿瘤等发生及发展过程中发挥了重要的作用。炎性单核细胞高表达CCR2受体, 而宿主单核细胞不表达该受体。该研究发现采用CCL2特异性抗体可以显著地抑制肺

转移灶中炎性单核细胞的富集。

为进一步研究炎性单核细胞聚集被阻断后是否会抑制肿瘤的转移, 该研究小组对肿瘤细胞移植前小鼠进行CCL2抗体注射。结果显示, CCL2抗体能缩小转移灶瘤体的体积, 减少了转移灶的数量。该结果表明, CCL2参与的炎性单核细胞的富集, 促进肿瘤细胞的种植和扩散。肿瘤细胞外渗(extravasation)是癌细胞转移前重要的步骤, 是由癌细胞、血管内皮细胞、基底膜和炎性细胞相互作用(crosstalk)造成的。采用三维图像分析方法, 可以直接观察到肺转移过程中与肿瘤细胞相互作用的炎性细胞数量。然而, 采用CCL2抗体治疗后, 这些与肿瘤细胞相互作用的炎性细胞数量就明显减少了。

肿瘤细胞以及小鼠宿主的正常组织皆可合成及分泌CCL2。该研究发现不论是鼠源还是人源的CCL2抗体皆可显著地抑制各种不同的乳腺癌细胞所发生的肺转移; 从而降低肺部瘤负荷, 延长荷瘤小鼠生存期; 同样, 乳腺癌骨转移过程中也富集炎性单核细胞, 阻断CCL2的产生可抑制骨转移的进展; 然而, 乳腺癌肝转移似乎与炎性细胞富集无关, 阻断CCL2并不能减少肝转移的发生。可见, CCL2通过富集炎性单核细胞促进肿瘤细胞的外渗以及种植转移。

最后, 炎性单核细胞是如何促进肿瘤细胞发生外渗以及转移的呢? 该研究小组选择炎性单核细胞大量表达的血管内皮生长因子A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)进行阻断实验。采用三苯氧胺处理骨髓来源巨噬细胞(BMDMs)诱导VEGFA缺失, 这些诱导后BMDMs显著抑制了癌细胞的转移; 然而, 若将癌细胞与未经处理的炎性单核细胞移植入巨噬细胞VEGFA敲除小鼠, 癌细胞转移潜能又可以恢复如前。

以上这些实验结果表明, 肿瘤细胞以及正常宿主细胞产生的CCL2是表达CCR2受体的单核细胞富集的关键, 促进了肿瘤细胞的外渗和转移, 而某些靶分子如VEGFA可能直接参与了癌细胞的浸润和转移。鉴于临床研究发现恶性肿瘤CCL2高表达与不良预后相关, 该文章最后认为阻断单核细胞在瘤体的富集可能成为一种新的治疗策略。

参考文献 (References)

- 1 Qian BZ, Li J, Zhang H, Kitamura T, Zhang J, Campion LR, *et al.* CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature* 2011; doi: 10.1038/nature10138.