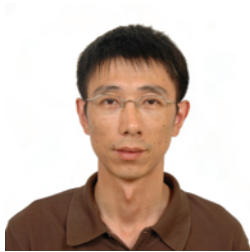


## 特约综述



细胞对外界刺激的反应不仅取决于细胞本身的特性,同时也受细胞微环境的调节。细胞微环境的组成也处于动态的平衡当中。细胞与细胞微环境的相互作用在组织发育以及疾病发生过程中起着至关重要的作用。本课题组主要以乳腺癌为模型,利用分子生物学、细胞生物学手段以及小鼠模型研究在肿瘤发生及转移过程中癌细胞与细胞微环境的相互作用。

<http://www.sibcb.ac.cn/PI.asp?id=66>

## 结缔组织生成和肿瘤

马慧敏 葛高翔\*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所,细胞生物学国家重点实验室,上海 200031)

**摘要** 肿瘤的发生并不只是由肿瘤细胞本身恶化引起的,肿瘤基质也发挥了非常重要的作用,肿瘤发生是肿瘤细胞和围绕它的肿瘤基质相互作用的产物。肿瘤细胞可以通过各种途径激活与其相邻的间质,促进成纤维细胞的增生、细胞外基质的沉积、免疫细胞浸润和血管生成,这种现象被称为结缔组织生成。结缔组织生成形成了一个支持肿瘤发展的微环境,通过多种途径促进了肿瘤的发生、发展和转移。针对结缔组织生成进行肿瘤治疗可以为肿瘤的临床治疗提供新的思路。

**关键词** 肿瘤;微环境;结缔组织生成;肿瘤相关成纤维细胞;细胞外基质

### 1 引言

早期肿瘤研究主要集中在肿瘤细胞本身的基因突变上,由此发现了很多的癌基因和抑癌基因及相关的信号通路,并认为肿瘤发生是肿瘤细胞不断累积基因突变的、多步骤的过程<sup>[1-2]</sup>。近年来,人们逐渐认识到,肿瘤的发生并不仅仅是由肿瘤细胞本身性质的改变引起的,其微环境也发挥了非常重要的作用,肿瘤发生是肿瘤细胞和围绕它的肿瘤基质相互作用的产物<sup>[3]</sup>。尽管早在1889年, Paget<sup>[4]</sup>就提出了种子(肿瘤细胞)与土壤(肿瘤基质)假说,但是直到近来才得到足够的重视<sup>[5]</sup>。肿瘤并不是肿瘤细胞和基质的随机混合物,而是由肿瘤细胞与多种类型的基质细胞和细胞外基质组分组成的一个结构功能单位。肿瘤细胞通过与其基质乃至整个机体的相互作用,最终导致肿瘤的发生、发展和转移<sup>[6]</sup>。肿瘤细胞本身可以改变与其相邻的基质,使其形成一个促进肿瘤发生的微环境,这样的基质被称为活性基质(reactive stroma)。乳腺癌、肺癌等实体肿瘤的发生

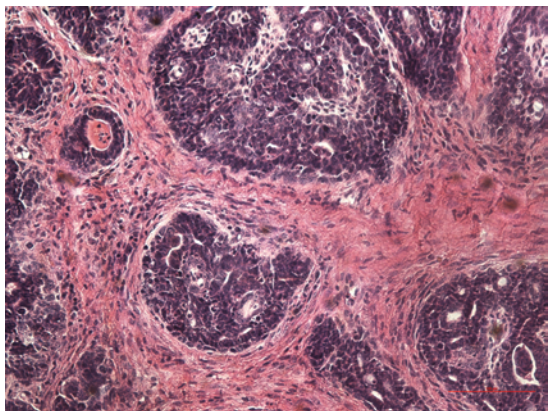
发展过程就伴随着结缔组织的增生(desmoplasia)<sup>[7]</sup>,表现为成纤维细胞的富集、细胞外基质蛋白的异常沉积、炎症细胞的浸润与血管生成<sup>[3]</sup>(图1)。肿瘤病理过程与创伤愈合(wound healing)生理过程在分子和细胞水平上有很程度的相似性。肿瘤发展、转移过程中,其微环境中成纤维细胞、炎症细胞、血管及细胞外基质的作用得到越来越多的重视和阐明。创伤的愈合在时空上受到精细的调控,这些调控机制的异常将导致创伤长久不愈或过度的伤疤形成,而这些精细调控机制的失衡和异常可能是肿瘤发展的重要原因。

### 2 肿瘤基质

肿瘤的发生是肿瘤细胞和肿瘤基质相互作用的产物。研究发现,正常的组织移植到活性基质环

科技部蛋白质重大研究计划(No.2010CB912102)、国家自然科学基金(No.30971495)和中国科学院百人计划资助项目

\*通讯作者。Tel: 021-54921102, E-mail: gxge@sibs.ac.cn



*MMTV-Wnt1*小鼠乳腺肿瘤中存在大量的炎症细胞、新生血管和肿瘤相关成纤维细胞,同时还有细胞外基质蛋白的异常沉积,这些都与肿瘤病人的结缔组织生成现象相似。

The tumors from *MMTV-Wnt1* breast cancer are characterized by the presence of inflammatory cells, newly formed blood vessels, and a large number of fibroblasts (cancer associated fibroblasts) and aberrant deposition of extracellular matrix proteins in the tumor stroma, resembling the desmoplasia in tumors from human patients.

图1 实体肿瘤中的结缔组织生成现象

Fig.1 Desmoplasia in solid tumors

境下可以被诱导发生癌变;相反,给癌变的组织提供一个正常的微环境,它可以被诱导休眠、分化、死亡或者逆转成正常的组织,这说明肿瘤基质对肿瘤的发生具有重要影响<sup>[8]</sup>。

肿瘤由肿瘤细胞本身和围绕它的肿瘤基质组成。肿瘤基质是由细胞和非细胞组分构成的一个三维的肿瘤微环境<sup>[9]</sup>。其细胞组分包括成纤维细胞(细胞外基质的主要来源)、脂肪细胞(为组织提供支持并分泌细胞因子)、免疫和炎性细胞(分泌细胞因子)与血管内皮细胞(形成血管为肿瘤提供营养)<sup>[9]</sup>;非细胞组分包括可溶的蛋白质(如生长因子和细胞因子)和不可溶的蛋白质网络(即细胞外基质(extracellular matrix, ECM)),而可溶蛋白可以结合到细胞外基质上<sup>[10]</sup>。细胞外基质是围绕着细胞的三维结构,主要有两类:一类是主要由IV型胶原蛋白、层黏连蛋白、巢蛋白和蛋白聚糖组成的直接与上皮细胞或内皮细胞相互作用的基底膜(basement membrane)<sup>[11]</sup>;另一类是主要由I型和III型胶原蛋白、纤连蛋白、蛋白聚糖、腱糖蛋白组成的间质基质(interstitial matrix),它构成了细胞外基质的主体,基底膜与间质基质共同决定了组织的机械强度,并通过结合细胞因子和生长因子调控了细胞对细胞因子和生长因子的响应<sup>[12]</sup>。

肿瘤细胞可以通过分泌生长因子调节并诱导其间质形成一个有利于肿瘤生长的微环境。这些生长

因子包括碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)配体、白细胞介素(interleukin, IL)、集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)、转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )等,它们破坏了正常的组织稳态,以旁分泌的形式诱导间质的激活(包括诱导血管生成<sup>[13]</sup>和炎症反应<sup>[14]</sup>),激活间质中的成纤维细胞<sup>[7]</sup>、平滑肌细胞<sup>[15]</sup>和脂肪细胞<sup>[16]</sup>。激活的间质进一步分泌生长因子和蛋白酶,促进间质的进一步激活。肿瘤细胞分泌的生长因子也以自分泌的形式作用于自身,促进生长因子的进一步分泌和细胞的增殖与侵袭<sup>[3]</sup>。

肿瘤细胞也分泌蛋白水解酶类,能够促使细胞外基质和基底膜重塑,在生长因子等的协同作用下,形成促进肿瘤细胞侵袭和转移的微环境<sup>[17]</sup>。细胞外基质的降解可以暴露隐藏的蛋白质结构域,产生新的细胞迁移和血管生成的调节因子<sup>[11]</sup>。在细胞外基质的重塑过程中,基质金属蛋白酶可以激活与细胞表面和细胞外基质结合的生长因子,进一步促进肿瘤细胞和间质的相互作用<sup>[18]</sup>。激活的间质细胞分泌的生长因子和蛋白酶类及细胞外基质和基底膜的重塑又会反过来影响肿瘤细胞的增殖和侵袭以及肿瘤细胞的分泌<sup>[3]</sup>(图2)。

## 2.1 肿瘤相关的成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)

结缔组织生成的一个主要特点就是成纤维细胞的增生。成纤维细胞在损伤修复过程中发挥着重要作用,它可以浸润到伤口处,分泌细胞外基质作为其它细胞的支架,收缩细胞骨架以利于伤口的愈合<sup>[19]</sup>。从正在修复的伤口处分离得到的成纤维细胞往往可以分泌更高水平的细胞外基质蛋白、增殖更快、活性增强,被称为激活的成纤维细胞<sup>[20]</sup>。而修复完成后,成纤维细胞急剧减少,组织恢复到正常状态。与损伤修复不同,肿瘤中的成纤维细胞是持续激活的,被称为肿瘤相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)。因为肿瘤中成纤维细胞的这一特性,肿瘤也被称为是“无法修复的损伤”<sup>[17]</sup>。

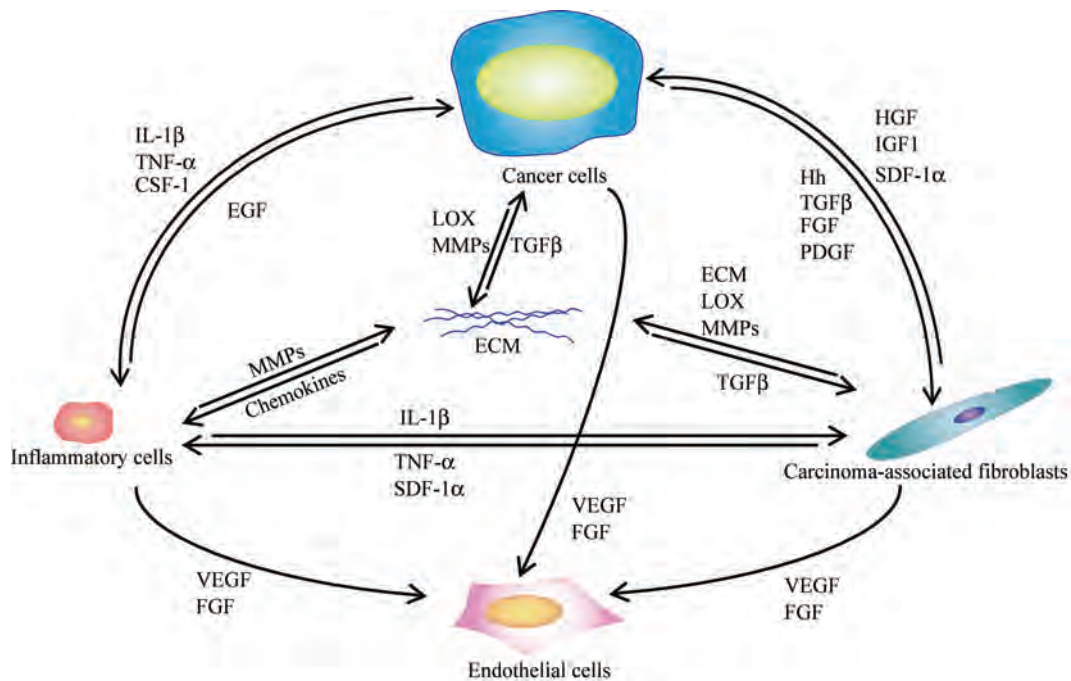
CAFs是梭型的间质细胞,与平滑肌细胞和成纤维细胞有许多共性,如都具有 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)<sup>[21]</sup>、成纤维细胞激

活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)<sup>[22]</sup>等分子标记物。在很多肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、皮肤癌等中都发现了CAF的增生(hyperplasia)<sup>[3]</sup>。在肿瘤发生的早期增生阶段,成纤维细胞可能起到抑制肿瘤的作用;随着肿瘤的发展,肿瘤细胞通过分泌各种生长因子激活和招募了CAFs, CAFs可以通过各种途径促进肿瘤的生长、发展和侵袭,促进炎症反应和血管生成<sup>[6]</sup>。

在肿瘤细胞分泌的各种因子中, TGF $\beta$ 、PDGF和FGF2的高表达与肿瘤的结缔组织生成相关,是激活CAF的主要诱导因子<sup>[7]</sup>。TGF $\beta$ 可以诱导成纤维细胞激活,促进细胞外基质的大量沉积<sup>[23]</sup>; PDGF可以诱导成纤维细胞的增殖和分化<sup>[24]</sup>; FGF2可以促进成纤维细胞的增殖<sup>[25]</sup>。CAFs激活也可以通过自身的基因改变来实现,如在乳腺的成纤维细胞中敲除*Pten*会激活CAF,导致细胞外基质的重塑,血管生成增加,免疫细胞浸润,肿瘤细胞恶化<sup>[26]</sup>。

关于CAF的来源目前并不清楚,已经发现的有三种途径:(1)组织本身的成纤维细胞激活和增殖;(2)上皮细胞通过上皮细胞间质样转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT);(3)骨髓来源的干细胞分化。肿瘤细胞通过分泌TGF $\beta$ 和PDGF,激活组织原本正常的成纤维细胞使之成为CAF<sup>[3]</sup>。EMT是指上皮细胞失去细胞与细胞之间的连接,获得间质细胞特性的过程<sup>[27]</sup>。肿瘤细胞发生EMT后可以获得侵袭和迁移的特性,促进肿瘤的发展<sup>[28]</sup>。近来研究发现,肿瘤上皮细胞可以通过EMT转变成CAF<sup>[29]</sup>,毗邻恶性肿瘤细胞的正常上皮细胞也可以被EMT诱导变成CAF<sup>[30]</sup>。也有研究发现,肿瘤可以招募骨髓来源的干细胞到间质中,之后干细胞分化成CAF,促进肿瘤的发展、血管生成和免疫反应<sup>[31]</sup>。

激活的CAF可以通过几种不同的途径促进肿瘤的发展: CAFs分泌促进迁移的细胞外基质成分,如胶原蛋白、腱糖蛋白等; CAFs还可以上调丝氨酸



肿瘤细胞与其微环境组分交互影响,共同促进肿瘤的发展和转移,如肿瘤细胞通过Hh、PDGF信号招募肿瘤相关成纤维细胞,通过CSF-1、IL-1 $\beta$ 信号招募炎症细胞;肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞及炎症细胞分泌LOX、MMPs等导致细胞外基质的重塑;肿瘤相关成纤维细胞分泌HGF、IGF-1、SDF-1 $\alpha$ 等细胞因子促进肿瘤细胞的增殖和迁移;肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞、炎症细胞、细胞外基质通过VEGF、FGF等促血管生成因子促进肿瘤新生血管的形成。

Tumor cells recruit cancer associated fibroblasts through Hh or PDGF signals, and recruit inflammatory cells by secreting CSF-1 and IL-1 $\beta$ . Enzymes, e.g. LOX and MMPs, produced by the cancer cells, carcinoma-associated fibroblasts or inflammatory cells, are crucial mediators of extracellular matrix remodeling. The carcinoma-associated fibroblast-origin cytokines HGF, IGF-1 or SDF-1 $\alpha$  promote cancer cell survival and migration. Cancer cells, carcinoma-associated fibroblasts, inflammatory cells and the extracellular matrix synergistically modulate the tumor neo-angiogenesis.

图2 肿瘤发展和转移过程中与间质组分形成的信号网络

Fig.2 The stromal components constitute reciprocal heterotypic signaling interactions in cancer progression and metastasis



蛋白酶和金属蛋白酶的表达(如uPA是纤溶酶原激活成纤溶酶必需的; MMP1和MMP3可以降解和重塑ECM, 促进肿瘤的发展); 另外, CAFs还可以表达一系列生长因子和细胞因子(如胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF1)可以促进肿瘤细胞存活, HGF可以促进肿瘤细胞迁移和侵袭, VEGF和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP1)可以促进血管生成和炎症细胞的招募), 进一步激活肿瘤基质, 形成促进肿瘤发展的微环境<sup>[3]</sup>。

## 2.2 ECM重塑对肿瘤的影响

细胞外基质的改变也是结缔组织生成的另一个特点。肿瘤ECM的改变主要是由激活的CAFs引起的, 主要包括ECM合成和翻译后修饰增加、蛋白酶和金属蛋白酶引起的广泛的ECM重塑。ECM结构和下游信号传导的改变促进了肿瘤的发展<sup>[6]</sup>。ECM主要包括基底膜和间质基质。基底膜直接与上皮细胞或内皮细胞接触, 为细胞提供结构支持, 将组织分成各个部分, 同时调节细胞行为<sup>[11]</sup>。当肿瘤恶化发生侵袭时, 基底膜被破坏<sup>[11]</sup>。肿瘤细胞可以分泌基底膜组分促进血管生成, 而基底膜降解产生的小片段却又抑制血管生成<sup>[11]</sup>。间质基质是ECM的主体, 它们提供了组织的结构完整性和机械强度, 并能与生长因子、细胞因子结合。在很多肿瘤组织中都发现I型胶原蛋白的高表达和过量沉积, 且常常与预后不良和恶性转移有关<sup>[32]</sup>。肿瘤恶化时, 其微环境中胶原蛋白的结构也发生了改变, 正常或增生的乳腺上皮细胞周围的胶原纤维在正常情况下多沿上皮细胞平行排列, 但随着肿瘤的恶性发展, 胶原纤维逐渐转变为线性结构且与肿瘤边缘垂直分布, 这种变化可能使细胞可以沿着胶原纤维快速移动, 或者可能增强了整合素信号通路, 进而促进了肿瘤细胞的侵袭<sup>[33]</sup>。

细胞外基质改变的一个显著的结果就是肿瘤组织常常比周围的组织更硬, 即刚性增强。ECM的重塑和胶原蛋白的交联引起的ECM刚性增强可以促进肿瘤的生长、侵袭和转移<sup>[32]</sup>。将乳腺上皮细胞在体外三维培养, 当胶原蛋白基质的刚性接近生理条件时, 乳腺上皮细胞可以分化成具有极性的腺泡结构, 随着胶原蛋白基质刚性的增强, 腺泡逐渐丧失了极性, 变成一个无序的增殖克隆, 并逐渐获得了侵袭的特性<sup>[34]</sup>。细胞外基质刚性增强的原因主要包括: 胶原蛋白表达的升高、胶原纤维线性化、基质交联相关的酶表达的升高、与基质交联有关的蛋白聚糖水

平的升高<sup>[32]</sup>等。整合素是细胞外基质蛋白最主要的细胞表面受体, 通过感受细胞外基质蛋白表达水平和结构的变化, 激活多条下游信号通路。FAK(focal adhesion kinase)是整合素下游最经典的信号通路, 细胞外基质刚性的增强诱导了整合素的聚集, 促使FAK 397位的酪氨酸自磷酸化, 进一步激活其下游的Rho-ROCK、rac、PI3K-Akt等信号通路, 也可以增强生长因子激活的信号通路, 从而调节了细胞的增殖、存活、迁移和侵袭等<sup>[35]</sup>。封闭 $\beta 1$ 整合素可以抑制ECM刚性增强引起的肿瘤细胞的恶性转化, 过表达激活的 $\beta 1$ 整合素可以促进肿瘤细胞发生恶性转化<sup>[33]</sup>。

LOX(lysyl oxidase)是目前研究较多的与细胞外基质交联相关的酶。LOX是一个铜离子依赖的赖氨酰氧化酶, 它通过氧化胶原蛋白和弹性蛋白中的赖氨酰残基使其发生共价交联, 从而促进了细胞外基质的稳定性, 增强了组织的刚性<sup>[36]</sup>。临床上LOX的高表达与乳腺癌、头颈癌等肿瘤中的低氧现象密切相关, 且与不良预后和肿瘤转移相关, 受到低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)的调控<sup>[37]</sup>。LOX以一个50 kDa的酶原形式在高尔基体中合成, 分泌到细胞外后前肽被BMP-1(bone morphogenetic protein-1)剪切, 产生一个32 kDa的具有酶活性的蛋白质<sup>[38]</sup>。有研究发现, LOX在前转移位点累积, 通过促进基底膜中IV型胶原蛋白的交联, 招募骨髓来源的细胞和转移的细胞, 促进前转移巢的形成, 进而促进肿瘤转移<sup>[39]</sup>。也有研究发现, LOX通过交联成纤维细胞分泌的I型胶原蛋白使ECM刚性增强, 引起整合素 $\beta 1$ 聚集和黏着斑的形成, 激活PI3K-Akt通路, 促进了ErbB2引起的肿瘤细胞的恶性转化和迁移<sup>[33]</sup>。我们的研究也发现, 抑癌基因*Lkb1*(liver kinase B1, *STK11*)可以通过mTOR-HIF-1 $\alpha$ 途径抑制LOX的表达, 在*Lkb1*缺失的肺癌中, LOX高表达, 并通过促进肿瘤中胶原蛋白的过度交联, 进而激活 $\beta 1$ 整合素信号通路, 促进了肿瘤的发展<sup>[40]</sup>。

## 2.3 免疫炎症反应

在结缔组织生成过程中, 有大量的炎症和免疫细胞浸润到肿瘤组织中, 它们在肿瘤的发生和发展过程中也发挥了重要作用。免疫系统与肿瘤的相互作用是一个非常复杂的过程, 近年来, 用“癌症免疫校正(cancer immunoediting)”来指免疫系统在肿瘤发生中发挥的宿主保护(host-protective)和肿瘤造型(tumor-sculpting)双重功能<sup>[41]</sup>。癌症免疫校正是一个

动态的过程, 包括三个阶段: 清除(elimination)、平衡(equilibrium)、逃逸(escape)。清除即传统意义上的免疫监视功能, 当正常细胞发生癌变时, 细胞表面会递呈肿瘤特异抗原, 引起炎症反应, 激活先天性免疫和获得性免疫细胞( $\gamma\delta$ T、 $\alpha\beta$ B、NKT细胞等)识别癌变的细胞, 通过 $\gamma$ -干扰素(interferon  $\gamma$ , IFN $\gamma$ )、Perforin、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, TRAIL)等途径将其杀死。如果免疫监视失败, 肿瘤细胞则进入平衡阶段, 即临床上的肿瘤潜伏期。由于基因组的不稳定性, 肿瘤细胞会产生大量突变体, 大部分突变体会被免疫细胞清除, 但是少数突变体可能会获得逃避免疫系统攻击的能力, 在免疫系统选择压力下进化发展。这一阶段的结果有三种可能: 肿瘤细胞被最终清除; 保持在平衡阶段, 互相制衡; 逃脱免疫系统的压力和限制, 进入逃逸阶段, 最终发生临床可见的肿瘤<sup>[41]</sup>。肿瘤细胞逃脱免疫防御的途径目前还不是很清楚, 已经发现的有以下几种: 肿瘤细胞改变自身靶点(如抗原加工和递呈过程缺陷<sup>[42]</sup>、IFN $\gamma$ 受体缺失<sup>[43]</sup>); 抑制免疫系统的保护功能(如过表达免疫抑制细胞因子TGF $\beta$ 和IL-10<sup>[44]</sup>、过表达T细胞反应抑制因子galectin-1等<sup>[45]</sup>); 促进免疫抑制性T细胞群的产生和激活(如IL-13-producing NKT细胞<sup>[46]</sup>、CD4+CD25+调节性T细胞(Tregs)<sup>[47]</sup>)。

肿瘤细胞通过分泌多种炎症因子招募炎症细胞, 引起炎症反应。炎症反应与肿瘤的发生密切相关: 它一方面可以抑制肿瘤发生; 另一方面也可以诱导肿瘤细胞基因组的不稳定性, 促进肿瘤细胞的存活和转移, 促进血管生成, 抑制适应性免疫。目前研究认为, 炎症反应有助于肿瘤的发生, 但不是引发肿瘤的直接原因<sup>[48]</sup>。很多研究发现, 慢性炎症反应和感染可以促进肿瘤的发生, 如慢性肠炎引起的结肠癌、幽门螺旋杆菌感染引起的胃癌、慢性病毒性肝炎导致的肝癌、人类乳头状病毒感染造成的宫颈癌、EBV(Epstein-Barr virus)感染引起的比基特淋巴瘤等。临床研究也发现, 长期使用非固醇类抗炎药物可以抑制很多种肿瘤的发生, 如结肠癌、胃癌、乳腺癌等<sup>[9]</sup>。

骨髓来源的先天性免疫细胞是引起炎症反应的主要原因, 这些细胞包括巨噬细胞、嗜中性粒细胞、肥大细胞等。巨噬细胞来源于单核细胞, 分为M1和M2两种。Th1细胞(helper T cell 1)通过分

泌IFN $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和GM-CSF(granulocyte macrophage colony stimulating factor)使单核细胞分化成M1巨噬细胞, M1巨噬细胞分泌活性氧和氮中间体以及炎症因子, 对肿瘤细胞和寄生虫有细胞毒性, 具有肿瘤抑制活性。Th2细胞(helper T cell 2)通过分泌IL4和IL13使单核细胞分化成M2巨噬细胞。肿瘤相关的巨噬细胞(TAM)与M2巨噬细胞很相似, 但并不是严格意义上的M2巨噬细胞, TAM的增加常与不良预后有关。M2巨噬细胞可以通过分泌细胞因子生长因子、ECM降解酶类、血管生成因子促进肿瘤的生长、侵袭和转移, 同时M2还可以抑制杀伤性T细胞的活性<sup>[49]</sup>。肿瘤相关的嗜中性粒细胞也分为N1和N2两种, N1嗜中性粒细胞抑制肿瘤发展, N2嗜中性粒细胞促进肿瘤发展。抑制TGF $\beta$ 可以使嗜中性粒细胞向N1嗜中性粒细胞分化, N1嗜中性粒细胞可以提高杀伤性T细胞和树突细胞的活性。TGF $\beta$ 促使嗜中性粒细胞向N2嗜中性粒细胞转变, N2嗜中性粒细胞可以分泌血管生成因子和ECM降解酶类, 抑制抗肿瘤的免疫反应, 从而促进肿瘤发生<sup>[50]</sup>。肥大细胞也可以促进肿瘤的发生, 它通过分泌蛋白酶刺激成纤维细胞的增殖, 通过激活金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)促进血管生成<sup>[51]</sup>。NF- $\kappa$ B是炎症反应关键的调节因子, 它可以被TLR(Toll-like receptor)、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、低氧等激活<sup>[52]</sup>。

获得性免疫中的T细胞、B细胞都有抑制肿瘤的作用, 它们发挥着免疫监视功能, 可以及时清除早期癌变的细胞, 获得性免疫缺陷或者长期免疫抑制的机体很容易发生肿瘤。近来也发现, 获得性免疫也有促进肿瘤发生的功能<sup>[53]</sup>。B细胞通过自身抗体的累积可以激活Fc受体 $\gamma$ 链(Fc $\gamma$ R), 招募骨髓来源的免疫细胞, 引起长期慢性炎症反应, 最终促进肿瘤的发生<sup>[54]</sup>。Th2细胞通过分泌IL4和IL13使单核细胞分化成M2巨噬细胞, M2巨噬细胞分泌EGF刺激了细胞的侵袭和肺转移<sup>[54]</sup>。在很多肿瘤中都发现CD4+CD25+Tregs的升高, 它可以通过分泌IL-10和TGF $\beta$ 抑制CD8+杀伤性T细胞的抗肿瘤活性, Tregs的缺失可以促进抗肿瘤的T细胞反应, 促进肿瘤的消退<sup>[53]</sup>。

## 2.4 血管生成

血管生成(angiogenesis)是结缔组织生成的另一个重要特点。肿瘤的生长和转移都需要有血管生成,



是肿瘤发展的限速步骤<sup>[13]</sup>。肿瘤血管的生成并不是一个连续的过程,它可以在肿瘤发展的任何阶段发生,取决于不同的肿瘤类型及其微环境。血管生成起始于已经存在的静息血管的血管周细胞的脱离和管腔膨胀,继之以血管出芽,基底膜和细胞外基质降解,血管内皮细胞向刺激源方向迁移、增殖并彼此黏附形成新的管腔,同时分泌形成新的基底膜,招募血管周细胞,最终与其他血管融合<sup>[13]</sup>。大部分肿瘤的新生血管是通过这种血管生成的方式来实现的,不过也有些肿瘤的血管生成更多地依赖于骨髓来源的内皮前体细胞<sup>[55]</sup>。

肿瘤细胞表达很多促进血管生成的因子,包括VEGF家族、血管紧张素(angiotensin, ANG)等<sup>[13]</sup>。VEGFA的高表达可以诱导血管生成的起始<sup>[56]</sup>,同时VEGFA也为血管内皮细胞提供了存活信号,VEGFA表达的抑制或缺失将导致血管内皮细胞的凋亡<sup>[57]</sup>。胎盘生长因子(placenta growth factor, PGF, 另一个VEGF家族成员,与VEGFR1结合)和ANG1也可以为血管内皮细胞提供存活信号,并恢复由VEGFA缺失引起的表型变化,所以它们在功能上有一定程度的冗余<sup>[58-59]</sup>。ANG2可以结合内皮细胞上的TIE2,引起血管周细胞的脱离<sup>[60]</sup>。除了肿瘤细胞本身,一些骨髓来源的细胞也是促血管生成因子的重要来源<sup>[61]</sup>。

新血管的生成通常是肿瘤发展的先决条件,但是并不能作为肿瘤恶性程度的标准。比如,星型胶质细胞瘤早期并不需要新的血管生成,肿瘤细胞沿着血管生长,通过已经存在的脑血管获得血液供应,但是当它发展到IV期,就会出现缺氧和坏死现象,并诱导大量血管生成<sup>[62]</sup>; I期纤维状细胞脑肿瘤是高血压生成的,但是生长很慢,既不发展也不转移<sup>[63]</sup>;胰腺癌血管密度很低,却是高转移的<sup>[64]</sup>。因此,血管密度作为一个诊断标记只对部分类型的肿瘤有效。

在正常组织中,血管生成是受到严格调控的,促进血管生成(VEGF、FGF、PDGFB、EGF等)和抑制血管生成[TSP-1(thrombospondin-1)、statins等]的信号呈平衡状态,新血管形成后迅速成熟,进入静息状态。然而,在肿瘤中,这种平衡被打破,新血管形成后不会进入静息状态,使肿瘤血管能持续生长,这也使肿瘤的血液循环系统与正常组织有很大不同<sup>[13]</sup>。肿瘤中的血管形状不规则,膨胀、弯曲,有坏死的末端,没有确定的动脉、静脉和毛细血管。血管周细胞数量少,或与血管内皮细胞结合松弛,有较强的渗漏。

血管的这种异常结构导致过量的液体和蛋白质从毛细血管中渗漏出来,被淋巴管重吸收运回血液循环,肿瘤淋巴管也可以运输抗原递呈细胞到淋巴结。肿瘤细胞也可通过淋巴管转移到淋巴结,在一些肿瘤中淋巴管的密度与淋巴转移呈正相关。VEGF-C和VEGF-D在肿瘤淋巴管生成过程中发挥了主要作用,同时也促进了肿瘤的淋巴转移<sup>[65]</sup>。

### 3 靶向结缔组织生成的肿瘤治疗

肿瘤基质激活引起的结缔组织生成可以促进肿瘤的形成和发展,那么抑制结缔组织生成,正常化肿瘤基质是否可以减缓或者抑制肿瘤的发展?针对肿瘤基质的治疗其优势在于:间质细胞基因相对稳定,而肿瘤细胞由于基因不稳定性很容易累积突变而很快获得抗药性<sup>[3]</sup>。然而,因为肿瘤基质促进肿瘤和抑制肿瘤的微妙平衡,针对间质的治疗也有它的局限性,需要找到改变间质的关键分子才能进行有效治疗<sup>[66]</sup>。同时,单纯针对一种间质,或者只针对晚期癌症进行的治疗都不太可能成功,未来肿瘤治疗的方向应该是针对肿瘤基质的多个方面和针对肿瘤细胞本身进行多步骤综合治疗<sup>[3]</sup>。现已有多种针对肿瘤基质的治疗和临床试验,包括针对成纤维细胞、ECM、免疫细胞、血管内皮细胞及血管周细胞等。

CAFs是肿瘤ECM改变的主要原因,同时还可以促进炎症反应和血管生成,所以CAFs是很好的肿瘤治疗靶点。成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是一个细胞表面的丝氨酸蛋白酶,它在成体细胞中不表达,只在损伤修复和肿瘤基质激活的成纤维细胞中表达。在小鼠模型中,预防接种表达FAP的DNA疫苗,可以抑制具有多种抗药性的结肠癌和乳腺癌的生长和转移、杀死CAFs、降低I型胶原蛋白的表达、增强化疗药物的吸收<sup>[67]</sup>。针对FAP抗体sibrotuzumab的临床试验已经在晚期结肠癌和非小细胞肺癌中开始进行,结果显示sibrotuzumab可以特异性地结合到肿瘤位点,且没有明显副作用<sup>[68]</sup>。

细胞外基质的降解对血管生成和肿瘤细胞的侵袭都是必需的, MMP是基质降解酶中的一类,然而MMP抑制剂的临床试验却并不成功。MMP抑制剂对晚期癌症不仅没有效果,而且还有很严重的副作用,有时甚至加重了病情。原因可能在于MMP有很多种功能,除了降解ECM促进血管生成和肿瘤侵

袭外, 还可以激活和释放抑制血管生成的蛋白<sup>[17]</sup>。整合素是细胞外基质最主要的受体, 在很多癌症中都参与了细胞黏附介导的抗药性(CAM-DR), 阻断 $\beta 1$ 整合素可以抑制CAM-DR。因此,  $\beta 1$ 整合素是一个很有希望的治疗靶点<sup>[69]</sup>。

炎症反应可以促进肿瘤的发生, 临床研究也发现长期使用非固醇类抗炎药物(NSAIDs)可以降低很多种肿瘤发生的风险, 如结肠癌、胃癌、乳腺癌等<sup>[9]</sup>。环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂常用于慢性炎症相关的肿瘤临床治疗, 但是长期高剂量使用会增加患心血管疾病的风险<sup>[70]</sup>。另外, 还有一些促进炎症因子, 如IKK、NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ 、IL-1/6/8等, 针对它们的抑制剂功能也已经在临床上处于试验阶段<sup>[66]</sup>。除了全身性抑制炎症反应, 还可以针对肿瘤中的炎症细胞及其产生的促进肿瘤因子进行治疗。肿瘤中的炎症细胞会被肿瘤微环境驯化, 产生一些特异的分子和表型变化, 同时分泌促进肿瘤发生的因子, 这些还需要进一步研究鉴定以提高治疗的针对性<sup>[66]</sup>。

肿瘤生长要超过一定体积就必须有血液供应提供氧气和营养, 因此, 血管生成对肿瘤的发展非常重要。在小鼠肿瘤模型中发现, 用抗体阻断VEGF信号通路可以使肿瘤血管正常化, 进而降低了组织间质液压, 促进了血液流动, 同时也促进了抗肿瘤药物的运输<sup>[71]</sup>。针对VEGF的单克隆抗体Bevacizumab是已经被美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)批准的用于治疗结直肠癌的药物, Bevacizumab与化疗药物FU/LV同时使用可以显著延长结直肠癌病人的寿命<sup>[72]</sup>。肿瘤血管渗透性增加也可以被用来设计药物, 例如脂质体包裹的doxorubicin只能在血管渗透性很高的肿瘤中才能渗漏到组织中<sup>[73]</sup>。血管周细胞为内皮细胞提供了存活信号和结构支持, PDGFR拮抗剂和VEGFR2抑制剂的联合使用可以破坏血管周细胞和内皮细胞的相互作用, 使晚期肿瘤退化<sup>[74]</sup>。

#### 4 结论和展望

结缔组织生成是肿瘤细胞和肿瘤基质相互作用的结果, 肿瘤细胞与间质之间的相互作用非常复杂, 常常涉及多种细胞类型, 作用机制目前还很不清楚。已有的研究发现, 肿瘤细胞可以分泌生长因子和蛋白酶类激活与其相邻的间质, 包括激活成纤维

细胞、促进细胞外基质的沉积和重塑、诱导炎症反应和血管生成。激活的间质又可以通过各种途径反过来促进肿瘤的发生、发展和转移。针对结缔组织生成的治疗可以抑制肿瘤的发生, 但是还需要进一步提高针对性。

肿瘤中的间质细胞与正常组织是不同的, 要了解肿瘤与间质的相互作用需要更好的分子标记区分这些细胞, 以便于研究它们的作用机制, 并有助于活体成像技术跟踪。利用微切割技术分离各细胞类型, 然后进行基因组学和蛋白质组学分析, 将有助于找到这些肿瘤发生过程中发生改变的分子, 在此基础上, 可以使药物只针对与肿瘤相关的间质细胞, 而不损害正常细胞的功能, 这将有利于提高肿瘤治疗的效率<sup>[66]</sup>。而各种细胞类型之间的不同是怎样产生的? 是微环境改变引起的基因表达变化, 还是基因本身的突变导致的, 目前还不是很清楚。并且, 肿瘤基质细胞的来源也是一个谜团: 它们是通过组织原本的细胞增殖而来, 还是从骨髓招募而来; 是由组织中原来的干细胞分化而来, 还是肿瘤细胞转分化而来? 要了解肿瘤与间质的相互作用还需要动物模型和共培养模型的进一步发展以及对于临床样本的进一步分析。关于结缔组织生成的进一步研究将有助于肿瘤治疗向更高效和更低毒性的方向发展<sup>[6]</sup>。

#### 参考文献 (References)

- 1 Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57-70.
- 2 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646-74.
- 3 Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes-bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(11): 839-49.
- 4 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8(2): 98-101.
- 5 Fidler IJ. Timeline—the pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6): 453-8.
- 6 Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. Tumors as organs: Complex tissues that interface with the entire organism. *Dev Cell* 2010; 18(6): 884-901.
- 7 Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nature Rev Cancer* 2006; 6(5): 392-401.
- 8 Dolberg DS, Bissell MJ. Inability of Rous sarcoma virus to cause sarcomas in the avian embryo. *Nature* 1984; 309(5968): 552-6.
- 9 Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu Rev Pathol* 2006; 1(1): 119-50.
- 10 Aumailley M, Gayraud B. Structure and biological activity of the extracellular matrix. *J Mol Med(Berl)* 1998; 76(3/4): 253-65.
- 11 Kalluri R. Basement membranes: Structure, assembly and role in

- tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6): 422-33.
- 12 Vuorio E, Decrombrugge B. The family of collagen genes. *Annu Rev Biochem* 1990; 59: 837-72.
- 13 Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6): 401-10.
- 14 Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420(6917): 860-7.
- 15 de Wever O, Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol* 2003; 200(4): 429-47.
- 16 Manabe Y, Toda S, Miyazaki K, Sugihara H. Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer-stromal cell interactions. *J Pathol* 2003; 201(2): 221-8.
- 17 Stetler-Stevenson WG, Yu AE. Proteases in invasion: Matrix metalloproteinases. *Semin Cancer Biol* 2001; 11(2): 143-52.
- 18 Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(3): 161-74.
- 19 Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3(5): 349-63.
- 20 Castor CW, Wilson SM, Heiss PR, Seidman JC. Activation of lung connective tissue cells *in vitro*. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120(1): 101-6.
- 21 Lazard D, Sastre X, Frid MG, Glukhova MA, Thiery JP, Koteliansky VE. Expression of smooth muscle-specific proteins in myoepithelium and stromal myofibroblasts of normal and malignant human breast tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(3): 999-1003.
- 22 Park JE, Lenter MC, Zimmermann RN, Garin-Chesa P, Old LJ, Rettig WJ. Fibroblast activation protein, a dual specificity serine protease expressed in reactive human tumor stromal fibroblasts. *J Biol Chem* 1999; 274(51): 36505-12.
- 23 Löhr M, Schmidt C, Ringel J, Kluth M, Müller P, Nizze H, *et al.* Transforming growth factor-beta1 induces desmoplasia in an experimental model of human pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2001; 61(2): 550-5.
- 24 Shao ZM, Nguyen M, Barsky SH. Human breast carcinoma desmoplasia is PDGF initiated. *Oncogene* 2000; 19(38): 4337-45.
- 25 Strutz F, Zeisberg M, Hemmerlein B, Sattler B, Hummel K, Becker V, *et al.* Basic fibroblast growth factor expression is increased in human renal fibrogenesis and may mediate autocrine fibroblast proliferation. *Kidney Int* 2000; 57(4): 1521-38.
- 26 Trimboli AJ, Cantemir-Stone CZ, Li F, Wallace JA, Merchant A, Creasap N, *et al.* Pten in stromal fibroblasts suppresses mammary epithelial tumours. *Nature* 2009; 461(7267): 1084-91.
- 27 Hay ED. An overview of epithelio-mesenchymal transformation. *Acta Anat* 1995; 154(1): 8-20.
- 28 Birchmeier W, Birchmeier C. Epithelial-mesenchymal transitions in development and tumor progression. *EXS* 1995; 74: 1-15.
- 29 Petersen OW, Nielsen HL, Gudjonsson T, Villadsen R, Rank F, Niebuhr E, *et al.* Epithelial to mesenchymal transition in human breast cancer can provide a nonmalignant stroma. *Am J Pathol* 2003; 162(2): 391-402.
- 30 Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112(12): 1776-84.
- 31 Bergfeld SA, DeClerck YA. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the tumor microenvironment. *Cancer Metast Rev* 2010; 29(2): 249-61.
- 32 Erler JT, Weaver VM. Three-dimensional context regulation of metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26(1): 35-49.
- 33 Levental KR, Yu H, Kass L, Lakins JN, Egeblad M, Erler JT, *et al.* Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell* 2009; 139(5): 891-906.
- 34 Paszek MJ, Zahir N, Johnson KR, Lakins JN, Rozenberg GI, Gefen A, *et al.* Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell* 2005; 8(3): 241-54.
- 35 Larsen M, Artym VV, Green JA, Yamada KM. The matrix reorganized: Extracellular matrix remodeling and integrin signaling. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18(5): 463-71.
- 36 Kirschmann DA, Seftor EA, Fong SF, Nieva DR, Sullivan CM, Edwards EM, *et al.* A molecular role for lysyl oxidase in breast cancer invasion. *Cancer Res* 2002; 62(15): 4478-83.
- 37 Erler JT, Bennewith KL, Nicolau M, Dornhöfer N, Kong C, Le QT, *et al.* Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis. *Nature* 2006; 440(7088): 1222-6.
- 38 Kagan HM, Li W. Lysyl oxidase: Properties, specificity, and biological roles inside and outside of the cell. *J Cell Biochem* 2003; 88(4): 660-72.
- 39 Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, Lang G, Bird D, Koong A, *et al.* Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell* 2009; 15(1): 35-44.
- 40 Gao Y, Xiao Q, Ma H, Li L, Liu J, Feng Y, *et al.* LKB1 inhibits lung cancer progression through lysyl oxidase and extracellular matrix remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(44): 18892-7.
- 41 Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21(2): 137-48.
- 42 Marincola FM, Jaffee EM, Hicklin DJ, Ferrone S. Escape of human solid tumors from T-cell recognition: Molecular mechanisms and functional significance. *Adv Immunol* 2000; 74: 181-273.
- 43 Kaplan DH, Shankaran V, Dighe AS, Stockert E, Aguet M, Old LJ, *et al.* Demonstration of an interferon gamma-dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(13): 7556-61.
- 44 Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol* 2002; 3(11): 999-1005.
- 45 Rubinstein N, Alvarez M, Zwirner NW, Toscano MA, Ilarregui JM, Bravo A, *et al.* Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection; A potential mechanism of tumor-immune privilege. *Cancer Cell* 2004; 5(3): 241-51.
- 46 Terabe M, Matsui S, Noben-Trauth N, Chen H, Watson C, Donaldson DD, *et al.* NKT cell-mediated repression of tumor immunosurveillance by IL-13 and the IL-4R-STAT6 pathway. *Nat Immunol* 2000; 1(6): 515-20.
- 47 Thornton AM, Shevach EM. CD4+CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation *in vitro* by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med* 1998; 188(2): 287-96.
- 48 Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: Links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30(7): 1073-81.



- 49 Mantovani A, Romero P, Palucka AK, Marincola FM. Tumour immunity: Effector response to tumour and role of the microenvironment. *Lancet* 2008; 371(9614): 771-83.
- 50 Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, *et al.* Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell* 2009; 16(3): 183-94.
- 51 Coussens LM, Raymond WW, Bergers G, Laiq-Webster G, Behrendtsen O, Werb Z, *et al.* Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis. *Gene Dev* 1999;13(11): 1382-97.
- 52 Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 2006; 441(7092): 431-6.
- 53 de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(1): 24-37.
- 54 Anderson AR, Weaver AM, Cummings PT, Quaranta V. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. *Cell* 2006; 127(5): 905-15.
- 55 Lyden D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, *et al.* Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 2001; 7(11): 1194-201.
- 56 Pettersson A, Nagy JA, Brown LF, Sundberg C, Morgan E, Jungles S, *et al.* Heterogeneity of the angiogenic response induced in different normal adult tissues by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Lab Invest* 2000; 80(1): 99-115.
- 57 Benjamin LE, Keshet E. Conditional switching of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumors: Induction of endothelial cell shedding and regression of hemangioblastoma-like vessels by VEGF withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(16): 8761-6.
- 58 Adini A, Kornaga T, Firoozbakht F, Benjamin LE. Placental growth factor is a survival factor for tumor endothelial cells and macrophages. *Cancer Res* 2002; 62(10): 2749-52.
- 59 Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Dengler TJ, Maisonpierre PC, Yancopoulos GD, Sessa WC. Direct actions of angiopoietin-1 on human endothelium: Evidence for network stabilization, cell survival, and interaction with other angiogenic growth factors. *Lab Invest* 1999; 79(2): 213-23.
- 60 Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, *et al.* Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 1999; 284(5422): 1994-8.
- 61 Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(8): 618-31.
- 62 Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth-factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992; 359(6398): 843-5.
- 63 Tomlinson FH, Scheithauer BW, Hayostek CJ, Parisi JE, Meyer FB, Shaw EG, *et al.* The significance of atypia and histologic malignancy in pilocytic astrocytoma of the cerebellum: A clinicopathologic and flow cytometric study. *J Child Neurol* 1994; 9(3): 301-10.
- 64 Olive KP, Jacobetz MA, Davidson CJ, Gopinathan A, McIntyre D, Honess D, *et al.* Inhibition of Hedgehog signaling enhances delivery of chemotherapy in a mouse model of pancreatic cancer. *Science* 2009; 324(5933): 1457-61.
- 65 Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell* 2010; 140(4): 460-76.
- 66 Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2005; 7(6): 513-20.
- 67 Loeffler M, Kruger JA, Niethammer AG, Reisfeld RA. Targeting tumor-associated fibroblasts improves cancer chemotherapy by increasing intratumoral drug uptake. *J Clin Invest* 2006; 116(7): 1955-62.
- 68 Scott AM, Wiseman G, Welt S, Adjei A, Lee FT, Hopkins W, *et al.* A Phase I dose-escalation study of sibtrotuzumab in patients with advanced or metastatic fibroblast activation protein-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9(5): 1639-47.
- 69 Morin PJ. Drug resistance and the microenvironment: Nature and nurture. *Drug Resist Updat* 2003; 6(4): 169-72.
- 70 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, *et al.* Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005; 352(11): 1092-102.
- 71 Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, Winkler F, Hicklin DJ, Jain RK. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res* 2004; 64(11): 3731-6.
- 72 Mass RD, Fyfe G, Hambleton J, Kabbinavar F, Hurwitz H, Novotny W, *et al.* Bevacizumab in combination with 5-FU/leucovorin improves survival in patients with metastatic colorectal cancer: A combined analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22(14): 273s-s.
- 73 Brown JM, Giaccia AJ. The unique physiology of solid tumors: Opportunities (and problems) for cancer therapy. *Cancer Res* 1998; 58(7): 1408-16.
- 74 Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, Bergsland E, Hanahan D. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest* 2003; 111(9): 1287-95.

## Desmoplasia and Cancer

Ma Huimin, Ge Gaoxiang\*

*(State Key Laboratory of Cell Biology, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)*

**Abstract** Tumor stroma plays crucial roles in the development and metastasis of malignant tumors. The cancer progression and metastasis are the result of reciprocal interaction between cancer cells and the surrounding stromal components. The tumor stroma, featured with accumulation of cancer associated fibroblasts, infiltration of inflammatory cells, neo-angiogenesis and remodeling of extracellular matrix, a phenomenon called desmoplasia, actively promotes cancer progression and metastasis. Strategies targeting the tumor stroma may provide novel and powerful approaches in cancer treatment.

**Key words** cancer; microenvironment; desmoplasia; carcinoma-associated fibroblasts; extracellular matrix

---

This work was supported by the National Basic Research Program of China (No.2010CB912102), the National Natural Science Foundation of China (No.30971495) and a Scholar of the Hundred Talents Program of the Chinese Academy of Sciences

\*Corresponding author. Tel: 86-21-54921102, E-mail: gxge@sibs.ac.cn