

间充质干细胞抑制肿瘤细胞增殖机制的研究进展

张婧思 侯玲玲* 胡红刚 晏琼

(北京交通大学理学院生命科学与生物工程研究院, 北京 100044)

摘要 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是能够从多种组织来源的基质细胞分离出来的一种具有分化潜能的干细胞,能够分化为脂肪、成骨和软骨细胞等多种组织细胞。研究表明, MSCs对肿瘤细胞具有抑制作用,其作用机制体现在两方面:一方面是通过直接分泌蛋白和微泡来调节肿瘤细胞信号通路和生长所需的因子的表达;另一方面是作为肿瘤靶向药物运输载体,向肿瘤组织输送多种能够抑制肿瘤生长、促进肿瘤细胞凋亡的基因或药物。该文针对MSCs对肿瘤细胞的直接和间接抑制机制进行了综述。

关键词 间充质干细胞; 肿瘤细胞; 抑制机制

Advances in the Inhibitory Mechanism of Mesenchymal Stem Cells on Tumor Cells Proliferation

Zhang Jingsi, Hou Lingling*, Hu Honggang, Yan Qiong

(College of Life Science and Bioengineering, Beijing Jiaotong University, Beijing 100044, China)

Abstract Mesenchymal stem cells (MSCs) which can be obtained from a variety of tissues possess a multiple-differentiation potential towards osteoblasts, adipocyte, chondrocytes and other cells. Previous studies have reported that MSCs can inhibit tumor cells proliferation by two means. At first, MSCs-derived exosomes and cytokines directly reprogram the signaling pathway and regulate the expression of growth factors. Secondly, engineered MSCs can deliver multiple agents and suicide genes straightly into the tumor tissues. Here, we reviewed the direct and indirect inhibitory mechanism of MSCs on growth and progression of tumor cells.

Key words mesenchymal stem cells; tumor cells; inhibitory mechanism

目前,全世界肿瘤患者大概有1 400万例^[1]。传统的治疗手段,如化疗、放疗虽然能够缓解部分肿瘤患者的病情,但是仍然无法完全治愈,且部分癌症对这两种治疗手段都表现出一定的抗性。干细胞疗法是治疗肿瘤的一种新途径,其中,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)由于具有多向分化和靶向肿瘤细胞的潜能成为近年来备受瞩目的干细

胞之一。虽然有研究认为,不表达II型主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex-II, MHC-II)而微量表达I型主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex-I, MHC-I)的低免疫原性的MSCs可能会促进肿瘤的增殖^[2-3],但是有大量的研究表明, MSCs通过细胞间接触和分泌的蛋白质可以抑制包括肝细胞癌、乳腺癌、黑色素瘤等多种肿瘤细胞的增殖。本文将对近年来有关研究中MSCs抑制肿瘤细胞增殖的机制进行简要综述。

1 MSCs概况

MSCs是一类主要来源于骨髓、脂肪、脐带、胎盘和羊膜等多种基质组织,具有多分化潜能的、成纤维样的干细胞^[4-10]。不同来源的MSCs在形态

收稿日期: 2014-06-10 接受日期: 2014-07-14

中央高校基本科研业务费(批准号: 2014JBM119)资助的课题

*通讯作者。Tel: 010-51688577-602, E-mail: llhou@bjtu.edu.cn

Received: June 10, 2014 Accepted: July 14, 2014

This work was supported by the grants from the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Grant No.2014JBM119)

*Corresponding author. Tel: +86-10-51688577-602, E-mail: llhou@bjtu.edu.cn

网络出版时间: 2014-12-01 18:55

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.11844/cjcb.2014.12.0200.html>

学与功能上的区别与联系目前没有深入的研究,只能通过不同的细胞表面分子来区分^[11]。其中,骨髓来源的MSCs是最先被研究且取得成果的MSCs,国际细胞治疗协会规定其主要特征为:能贴壁生长且表达细胞表面标记CD105、CD90、CD73而不表达细胞标记CD45、CD34、CD14、CD11b、CD79 α 、CD19或人白细胞抗原DR位点(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)^[12],且可以分化为成骨细胞、脂肪细胞和软骨细胞^[13]。进一步的研究表明, MSCs除了能分化为成骨、软骨、肌肉、韧带和脂肪等间充质组织外,还能促进这类组织再生并具有迁移到人体受损部位的特点^[14]。这些特点使得MSCs在治疗多种疾病方面有良好的前景。有研究利用MSCs治疗糖尿病性心肌病、糖尿病性肾病、糖尿病性多神经病^[15]、软骨损伤^[16]和免疫疾病^[17]等。最新研究显示,通过移植植入MSCs,再经激光激发旁分泌和祖细胞增殖可以促进青光眼组织再生^[18]。肿瘤细胞不断地释放多种细胞因子和炎症因子,形成类似于受损组织的微环境,使得MSCs对肿瘤具有天然的归巢能力。Hu等^[19]利用侵袭实验证实,含有黑色素瘤细胞的培养基比单独的培养基吸引MSCs发生迁移的数量高6倍。目前, MSCs作为肿瘤运输载体用于治疗恶性胶质瘤转移瘤、黑色素瘤和肝癌均取得了重要的进展^[20]。另外,大量的实验研究结果表明,未经修饰的MSCs能够直接通过多种不同的途径抑制肿瘤细胞的增殖,这也可能是MSCs作为靶向载体比传统化学靶向载体治疗效率更高的原因。

2 MSCs对肿瘤细胞的直接抑制机制

大量的实验证明, MSCs通过信号通路、分泌蛋白和微泡等方式可以直接抑制肿瘤的生长。

2.1 MSCs通过下调Wnt/ β -catenin信号通路抑制肿瘤细胞增殖

Wnt信号通路是在进化中保守度很高的信号通路。该信号通路在胚胎细胞发育生长、细胞增殖中发挥重要的作用。它通过WNT基因家族编码的一系列分泌型糖蛋白与细胞表面受体的卷曲蛋白受体结合来激活下游信号通路。DKK-1是Wnt信号通路的拮抗剂,它通过与Wnt蛋白竞争性结合卷曲蛋白而直接抑制Wnt信号通路的激活。经典的Wnt信号通路激活后通过募集细胞内的 β -链蛋白(β -catenin),使其转移到细胞核内与多种转录因子共作用(图1)。

许多研究表明, Wnt信号通路的异常激活与肝癌、结肠直肠癌、多发性骨髓瘤等多种癌症的发生和发展有关^[21]。

Mohamed等^[22]将荧光标记的MSCs通过尾静脉注射入已通过药物刺激形成的肝细胞肝癌模型大鼠体内。通过实时定量PCR检测大鼠肝癌细胞mRNA水平发现,在经过MSCs处理后,反应肿瘤细胞增殖情况的增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、细胞周期蛋白(cyclinD)、促进肿瘤细胞增殖的 β -catenin和凋亡抑制蛋白(survivin)的mRNA水平均有所下降。这些实验结果表明, MSCs能够影响肝癌细胞的增殖分裂与细胞周期。Mohamed等推测, MSCs的确是下调Wnt信号通路从而抑制肿瘤细胞增殖的。Qiao等^[23]和Zhu等^[24]利用体外共培养和条件培养基以及体内小鼠腹腔荷异位瘤的实验证明, MSCs对于肝癌细胞H7402、HepG2和乳腺癌细胞MCF-7的增殖均存在抑制作用。同时, Qiao等^[25]的后续研究针对Wnt信号通路的一系列下游信号进行检测,发现 β -catenin、Bcl-2、c-myc等表达下调。该研究进一步证实,由于MSCs分泌Wnt经典通路的抑制蛋白DKK-1,从而抑制了Wnt/ β -catenin信号途径,进而抑制了肿瘤细胞的增殖能力。最近的研究更为清楚地揭示了Wnt信号通路在MSCs抑制肿瘤细胞增殖中的重要机制。Hou等^[26]利用DKK-1抗体中和了MSCs条件培养基中的DKK-1蛋白, MA等^[27]利用siRNA方法沉默了MSCs中的DKK-1的mRNA,均证实处理后的MSCs失去了对肿瘤细胞增殖的抑制作用,证明了MSCs确实通过分泌DKK-1蛋白下调肿瘤细胞的Wnt信号通路以抑制其增殖。

2.2 MSCs通过下调Akt信号通路抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤细胞和干细胞类似,分化和自我更新都需要一系列的信号通路如Wnt、Notch、Shh和BMP等参与调节^[28-30]。其生长增殖不可能由一种信号通路所介导,所以也提示了研究其他信号通路机制的重要性。最新的研究表明,除了Wnt信号通路, Akt信号通路也参与了MSCs抑制肿瘤细胞增殖的机制^[31]。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)是PI3K-Akt/PKB信号通路下游的重要调节子,其在很多类型的肿瘤中都被高度激活。Akt激活可调节细胞增殖和生长,与肿瘤细胞的细胞周期、存活和转移等过程都有密切关系^[32]。生长因子刺激磷酸肌醇-3激酶(phosphatidylyl

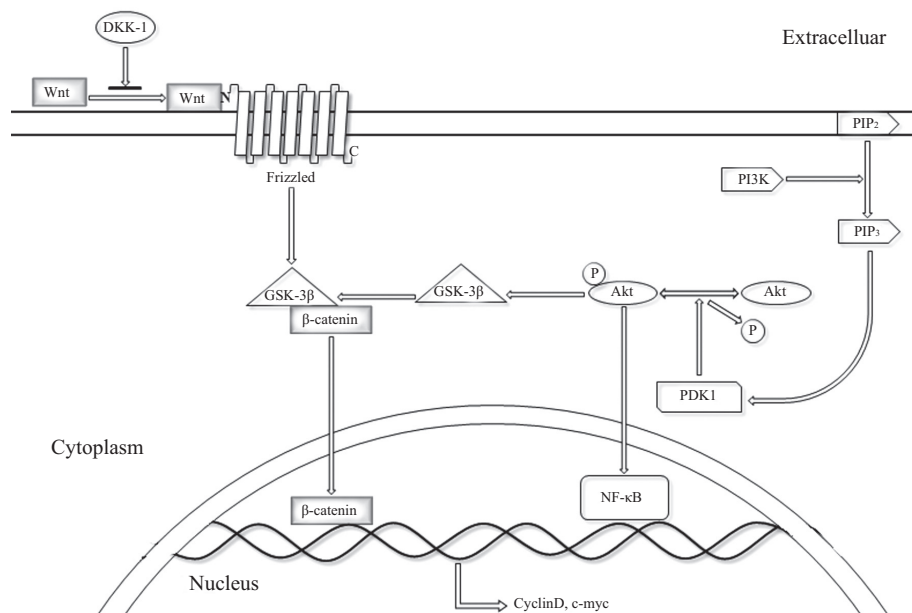


图1 Wnt信号通路与Akt信号通路影响细胞增殖机制

(改编自BioCarta公司, http://www.biocarta.com/pathfiles/h_gsk3Pathway.asp)

Fig.1 The mechanism affecting cell proliferation of Wnt signaling pathway and Akt signaling pathway
(modified from BioCarta, Inc. http://www.biocarta.com/pathfiles/h_gsk3Pathway.asp)

inositol 3-kinase, PI3K)活化使磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(phosphatidyl-inositol-2-phosphate, PIP₂)磷酸化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidyl-inositol-3-phosphate, PIP₃)。PIP₃继续活化磷酸肌醇依赖激酶1(phosphoinositide-dependent kinase 1, PDK1),使Akt磷酸化,从而激活下游通路,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡。Akt的过度活化可以导致包括乳腺癌^[33]、卵巢癌^[34]等多种癌症的发生。Akt信号通路影响细胞增殖的机制见图1。

早在2006年, Khakoo等^[35]就发现, MSCs通过下调靶肿瘤细胞中Akt的活性来抑制PI3K-Akt/PKB信号通路,从而达到抑制肿瘤细胞生长的目的。Liu等^[31]也发现, MSCs同时通过Wnt和Akt途径抑制胆管癌细胞的增殖,该研究发现,经过条件培养基处理后的胆管癌细胞β-catenin和磷酸化的Akt蛋白表达量都有所下调,且通过糖原合成酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)的抑制实验更为细致地解释了MSCs通过抑制PDK1磷酸化从而抑制由Akt激活而引起的GSK-3β激活。Wnt和Akt信号通路的交叉反应直接导致了肿瘤细胞β-catenin的转录,从而诱导了细胞凋亡的发生。与Khakoo的研究不同的是, Liu等通过条件培养基实验证明, MSCs不需要通过细胞接触和细胞融合就能够影响肿瘤细胞的增殖。目前也有许多研究支持该看法,认为MSCs分泌

的细胞因子、蛋白质等会通过非直接接触影响肿瘤细胞增殖。

2.3 MSCs通过分泌微泡抑制肿瘤细胞增殖

微泡是直径从30~1 000 nm不等的圆形亚细胞结构的双层膜泡,在细胞静息或受到应激时产生。研究表明, MSCs也会产生微泡^[36],且MSCs分泌的微泡内含mRNA、蛋白质和miRNA等多种MSCs特异性并且在细胞上清中没有的、成熟的生物活性物质,如含有调控视神经细胞生长发育的RAX2、STAU1和miR-16等^[37-39]。因此,微泡对细胞间尤其是对肿瘤细胞间的交流具有重要的影响。Lee等^[40]通过构建小鼠腹腔荷异位瘤模型证明, MSCs来源的微泡在体内实验中对肿瘤细胞有抑制作用。但他们发现,将微泡与小鼠乳腺癌细胞4T1体外共培养后,影响肿瘤细胞增殖的基因其表达并未受到较大影响,推测可能是通过间接途径抑制肿瘤。随后,该研究将miR-16的抑制剂加入共培养体系,肿瘤细胞的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平回到与微泡共培养前的状态。由此推断, MSCs来源的微泡是通过分泌miR-16抑制肿瘤组织的血管生成,从而限制肿瘤细胞的营养来源,对肿瘤细胞起到辅助抑制作用。

2.4 MSCs抑制肿瘤的其他途径

除了上述三种主要机制外, MSCs还可以通过

其他途径抑制肿瘤细胞。Cho等^[41]发现,将MSCs与卵巢癌细胞株SK-OV-3共培养可以下调肿瘤细胞中的VEGF、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGFs)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)等的表达,从而使肿瘤细胞增殖受到抑制,但影响这些细胞因子下调的上游通路或调节因素尚不明确。Qiao等^[42]在人MSCs和肝癌细胞H7402共培养时发现,在肿瘤细胞受到抑制过程中核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)表达下调。由于NF- κ B信号通路在很多癌症中都表达升高,所以,Qiao等认为MSCs抑制肿瘤细胞增殖可能是通过下调NF- κ B信号通路来抑制肿瘤细胞恶性增殖,但是他们并没有做进一步的实验进行验证。Atsuta等^[43]发现, MSCs通过自身的Fas-L和骨髓瘤细胞的Fas结合激活诱导其凋亡。利用阿司匹林激活Fas-L可以有效地在体内外抑制多发性骨髓瘤的细胞增殖和转移,而MSCs上的Fas-L的表达状态对肿瘤细胞的生存状态和荷异位瘤小鼠的生存期具有重要作用。然而该研究并未说明MSCs不通过细胞融合间接抑制肿瘤细胞的机制。另外, Li等^[44]通过生物荧光分别标记MSCs和肝癌细胞发现, MSCs可能会参与形成肝癌基质,其可以与肝癌细胞发生融合,这可能是MSCs抑制肝癌细胞的基础,但是也没有进一步探讨其参与形成、融合和抑制的机制。

另外一些实验补充说明了MSCs抑制肿瘤细胞增殖的机制。Sun等^[45]发现, MSCs可以分泌肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-

inducing ligand, TRAIL), 其能激活肿瘤细胞HepG₂的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体2(TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 2, TRAIL-R2), 从而诱导肿瘤细胞凋亡, 且凋亡的细胞数量依赖于MSCs分泌的TRAIL的量。Aziz等^[46]更深入地挖掘了MSCs抑制肿瘤细胞的机制, 证明了其需要多种信号通路共同合作完成抑制作用。他们的实验发现, 在MSCs的条件培养基中肝癌细胞的NOTCH1、HES1和cyclinD的表达量下调, 同时肝癌细胞的增殖活性下降。由于NOTCH1信号通路由NF- κ B激活, 所以猜测MSCs是通过下调NF- κ B来下调NOTCH1的, 但没有做进一步的实验验证。

3 MSCs抑制肿瘤的间接机制

目前有大量针对癌症的研究, 治疗手段的发展也日新月异。目前备受关注的治疗手段是基因治疗和靶向药物治疗。理想的靶向运输载体必须要具有能够准确运输药物到靶向位置、持续地释放药物和不引起机体免疫反应等特点。细胞因为能够被大量制备扩增且与人体亲和性强, 有望成为理想的运输载体^[47]。其中, MSCs由于具有优良的低免疫原性和肿瘤细胞归巢性备受关注。目前有文献报道的MSCs作为递送载体而成功抑制肿瘤细胞增殖的主要基因和药物见表1。

3.1 MSCs向肿瘤归巢的机制

MSCs的归巢机制目前仍不完全清楚, 但肿瘤微环境内的细胞因子影响了MSCs的归巢这一观点受到广泛的认同。许多研究表明, MSCs细胞表面具

表1 MSCs主要递送的抗肿瘤药物

Table 1 Anticancer medicine delivered by MSCs

抗肿瘤药物 Anticancer medicine	机制 Mechanism	肿瘤模型 Tumor model
TRAIL	Tumor death ligand	Metastatic malignant fibrous histiocytoma ^[48] Hepatocellular carcinoma ^[49-50] Pancreatic cancer ^[51] Glioma ^[52] Malignant mesothelioma ^[53] Breast cancer ^[54]
HSV-thymidine kinase (HSV-tk) Cytosine deaminase (CD) β -interferon (IFN- β)	Turn ganciclovir to cytotoxic drugs Turn 5-fluorocytosine to 5-fluorouracil Induce differentiation and S-phase arrest	Glioma ^[55] Ovarian cancer ^[56] Glioma ^[57] Prostate cancer ^[58-59]
IL-12	Activate immune system	Melanoma, breast cancer, hepatoma ^[60] Renal cell carcinoma ^[61]
Rabbit carboxyl-esterase enzyme Nanoparticle	Turn CPT-11 to SN-38 Take photosensitizer drugs	Glioma ^[62] Breast cancer ^[63] Glioma ^[64]

有多数细胞因子的受体, 体内外实验也证明了这些受体表达情况的改变对MSCs的归巢特性产生重要的影响^[65-67]。然而, 起到主要作用的配体与受体尚不明确。有实验利用肝癌细胞与MSCs共培养, 通过基因表达谱的筛选得出: 基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)和它的受体趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)在MSCs归巢时产生过表达的现象^[68], 从而推测CXCR4和SDF-1是主要控制MSCs归巢的一对配体受体。然而另有实验发现, 这对配体和受体的基因被敲除后, MSCs的归巢能力并未受到明显影响^[69]。因此, CXCR4和SDF-1可能是MSCs归巢因素中的一部分, 但却不能完全地阐述其机制。还有实验表明, 肿瘤微环境中的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)可以促进MSCs表达血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)上调, 将MSCs黏附在血管内皮, 从而促使MSCs通过血管向肿瘤位置归巢^[70]。Liu等^[71]发现, 由于MSCs大量表达白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的受体, 因此在含有高浓度的IL-6的肿瘤组织微环境中MSCs会表现出归巢行为。综上, MSCs的归巢也是许多配体与受体构成网络作用的结果, 需要更为细致深入的研究。

3.2 MSCs免疫抑制的机制

MSCs通过分泌细胞因子和细胞间的接触达到抑制T细胞增殖、减少T细胞毒性和B细胞产生抗体的能力、抑制树突状细胞(dendritic cells, DC)成熟, 造成抗炎或细胞免疫耐受的状态。而这种状态被认为主要通过MSCs介导细胞因子如IL-6、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)和吲哚-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)实现免疫抑制。

IL-6是由巨噬细胞、树突状细胞和T细胞等众多细胞分泌的一种细胞因子^[72]。该细胞因子可以调节炎症反应, 具有终止B细胞分化、抑制淋巴细胞增殖的作用。有研究证实, MSCs可以分泌大量的IL-6, 这些IL-6可能直接影响T细胞的增殖和DC细胞的成熟^[73]。另一个由MSCs介导的参与免疫抑制的分泌因子为IDO。有研究认为, B细胞增殖的静息和凋亡需要由IDO来介导, 而MSCs在 γ -干扰素(γ -interferon, γ -IFN)的刺激下可以调节IDO的表达。通过上调IDO的表达来促进B淋巴细胞的凋亡从而达到免疫抑制的效果^[74]。同样, MSCs通过分泌PGE2调控Th1细胞(T help cell 1)和Th2细胞(T help cell 2)分化, 进

而终止T细胞增殖^[75]。除了对T、B淋巴细胞和DC细胞有免疫抑制的作用外, 有研究发现, 当MSCs与自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)共培养时, NK细胞增殖被MSCs强烈地抑制^[76]。而IDO和PGE2的共刺激会对NK细胞的增殖产生与MSCs一样的抑制作用。这说明MSCs是通过分泌IDO和PGE2造成了免疫抑制的状态。MSCs造成的免疫抑制使大部分的免疫细胞不能正常分化增殖, 不能及时地应对免疫炎症, 而MSCs携带外源基因也不需要额外的细胞因子作为辅助手段对机体进行凋亡或共刺激的抑制, 使得MSCs作为异体移植损伤修复细胞或异体靶向药物载体成为可能, 避免被机体过早地拦截排斥, 使得治疗能够达到一定效果。

3.3 MSCs抑制肿瘤的间接机制

3.3.1 TRAIL修饰的MSCs作为靶向药物 TRAIL是TNF家族的一类蛋白配体, 在许多肿瘤中都能够诱导肿瘤细胞凋亡而不影响正常细胞。但该蛋白半衰期短且需要大量表达才能对肿瘤细胞起到作用。因此, 需要一个能够稳定表达的载体进行持续性表达。已经有研究证明, MSCs作为运输载体表达TRAIL针对许多肿瘤细胞都有一定的治疗作用。Lee等^[47]利用腺病毒改造MSCs使其携带TRAIL基因, 在体内外实验同时观察TRAIL-MSCs对转移型恶性纤维组织细胞瘤的抑制情况。结果发现, TRAIL-MSCs不但能够有效地抑制肿瘤细胞的增殖, 促进肿瘤细胞凋亡, 同时能够抑制其转移。Deng等^[49]利用慢病毒改造MSCs使其携带TRAIL, 并将改造后的细胞注射入小鼠的皮下异位肝细胞瘤, 实验结果表明, MSCs可以稳定地表达TRAIL, 同时也使小鼠的存活率有了很大的提高。目前已有很多研究证实, 携带有TRAIL的MSCs能够良好而稳定地表达TRAIL蛋白, 并且在体内和体外针对很多肿瘤如胰腺癌^[51]、胶质瘤^[52]、恶性间皮瘤^[53]、乳腺癌^[54]和肝癌^[50]等都有良好的抑制作用。

3.3.2 自杀基因修饰的MSCs作为靶向药物 许多治疗肿瘤的药物对正常组织细胞也有毒性影响, 且针对肿瘤的疗效有剂量依赖作用。有研究指出, 利用载体携带前药基因或酶基因在载体到达一定部位后基因表达并将前药变为治疗药物, 这样不仅使得药物有了靶向性, 且对正常细胞的毒性降到最低^[77]。这种携带载体一般除了需要携带前药基因外, 还需要一种能将前药变为药物治疗的酶基因。

当运输载体到达靶向细胞后表达酶基因将前药转变为药物针对应的肿瘤进行杀伤。因为药物只在目的组织释放,所以对正常组织伤害很小。目前,应用较多的前药基因为环氧鸟苷(ganciclovir, GCV)。该药物在普通细胞里无法磷酸化,但是当经过单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV-thymidine kinase, HSV-tk)催化磷酸化后,就能对细胞产生毒性从而导致细胞死亡。Amano等^[55]将HSV-tk构建入逆转录病毒修饰MSCs,发现修饰后的MSCs协同GCV对大鼠C6胶质瘤模型有较强的抑制作用,能明显地延长大鼠的生存期。C6细胞的凋亡时间受到MSCs的有效控制,不会较快地磷酸化GCV导致旁观者效应无法正常地开始。Jiang等^[56]利用慢病毒修饰MSCs,用GCV和5-氟胞嘧啶(5-fluorocytosine, 5-FU)作为前药治疗卵巢癌。实验结果证明,修饰后的MSCs与单独的GCV和5-FU用药相比,治疗效果有显著提高。同时, MSCs作为运输载体延长了两种前药的作用时间且对周围细胞的毒性减小。

3.3.3 IFN- β 修饰的MSCs作为靶向药物 干扰素- β (interferon- β , IFN- β)的抗肿瘤机制是引起肿瘤细胞的分化和凋亡。由于其在全身注射时的急性毒性和短暂的半衰期,需要一种运输载体将其运输到目的肿瘤细胞处发挥作用^[78]。MSCs是一种降低毒性、提高肿瘤部位IFN- β 浓度的优良载体。Nakamizo等^[57]发现,腺病毒修饰表达IFN- β 的MSCs经尾静脉注射入荷原位脑胶质瘤小鼠后,对小鼠生存期的延长有明显的的作用,且比未经修饰的MSCs注射延长作用显著。Wang等^[58]利用腺病毒修饰MSCs表达IFN- β ,通过共培养和小鼠异位瘤模型实验发现,IFN- β -MSCs对前列腺癌有强烈的抑制作用,延长了小鼠的生存期且不产生急性毒性。Ren等^[59]也有类似的实验结果,他们利用腺病毒将人IFN- β 编码序列转染到MSCs中,用于治疗小鼠前列腺异位瘤。结果显示,小鼠的前列腺瘤体积减小,细胞凋亡率上升,增殖率下降且NK细胞活性也有所提升。

4 MSCs是否抑制肿瘤的争议

由于MSCs具有低免疫原性、免疫改造和肿瘤归巢的特性,所以针对MSCs究竟对肿瘤细胞增殖是抑制还是促进始终都存在争议。有部分研究认为, MSCs在注射入肿瘤细胞后由于免疫抑制使得肿瘤细胞逃脱免疫且MSCs参与肿瘤基质的形成。如

Ljubic等^[79]利用小鼠乳腺癌荷异位瘤模型发现,注射入小鼠体内的MSCs促进肿瘤的生长和转移,且这种促进作用依赖于注射的MSCs剂量。然而,就目前研究来看,造成这种争议的一个原因是注射方式的问题。MSCs注射方式有静脉注射和腹腔注射等,有研究发现,静脉注射MSCs比腹腔注射MSCs肿瘤细胞凋亡率更高,更为有效^[53]。原因可能是, MSCs对肿瘤的作用更多地表现在MSCs分泌的细胞因子上。另一个引起争议的方面在于,不同的研究使用的MSCs浓度不同,针对的肿瘤细胞也不一样。Zhu等^[80]认为,通过静脉注射高剂量的MSCs可能会引起凝血酶在淋巴附近的血管内堆积,进而MSCs被截留在淋巴结附近,其免疫改造的特性得到发挥使得肿瘤细胞逃过免疫监控从而增殖。也有实验发现, MSCs对肿瘤的抑制作用不但有剂量依赖性也有时间依赖性^[81]。该研究发现,当注射MSCs后第三周其对肿瘤的抑制作用最高,这也表明了MSCs对肿瘤的抑制作用并非是一直持续的,而是动态的。该研究同时利用统计分析发现,抗凋亡基因*BCL-2*表达量的变化与细胞凋亡率相关性很差,所以推测MSCs抑制肿瘤细胞增殖似乎并不是通过凋亡基因与抗凋亡基因调控的。这个结果与Lee等^[48]的MSCs通过微泡下调VEGF抑制肿瘤细胞相呼应。另外,2013年的一项研究利用氧化偶氮甲烷(azoxymethane, AOM)和葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)在大鼠体内构建结肠直肠癌模型,并在造模前后不同时间点注射MSCs以研究MSCs在体内和体外对结肠直肠癌的影响^[82]。该实验发现,不同的时间点利用MSCs处理肿瘤细胞,对肿瘤细胞的影响不同,机制也不相同。研究结果显示,在大鼠体内注射MSCs后再进行造模,前48 h内MSCs并不能对肿瘤细胞产生抑制作用,反而通过Akt信号通路抑制肿瘤细胞的凋亡;但是在48 h后, MSCs的作用与体外实验结果一致,注射后即开始抑制肿瘤细胞的增殖。研究人员认为, MSCs在肿瘤形成前注射后对肿瘤细胞的凋亡产生抑制作用是因为MSCs通过尚不清楚的机制激活甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(*O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, Mgmt)修复受损的DNA;而MSCs在肿瘤形成后则直接通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)-Smad信号通路抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡^[82]。该实验结果部分验证了Li等^[81]的结论,同时也更强调了选择MSCs注射时间的重要性。同一

种肿瘤, 在形成前或形成后注射MSCs造成的结果可能大不相同, 部分研究关于MSCs对肿瘤细胞影响的争议来源于此。然而时间点注射的选择针对不同类型的肿瘤细胞也有差异。如Hou等^[26]的实验中, MSCs和肿瘤细胞同时输注对肿瘤的形成仍然有抑制作用。以上实验结果说明, MSCs注射时间上的选择不能一概而论, 肿瘤细胞的类型对MSCs是否有效也起到决定性作用。

另外, Jiao等^[83]认为, 混合来源的人脐血MSCs对胶质瘤细胞的抑制效应比单一来源的MSCs效果更明显; Waterman等^[84]认为, MSCs趋向肿瘤组织后分为两种细胞, 一种为聚集在炎症损伤组织附近的MSC1, 抑制肿瘤增殖; 另一种是促进损伤组织再生的MSC2, 同时促进肿瘤细胞增殖; Huang等^[85]认为, MSCs自身的p53基因状态的改变会影响到其对肿瘤细胞的作用。这些都说明, 除了需要关注MSCs的注射时间、剂量、方式外还应该关注MSCs本身的状态, MSCs对肿瘤细胞增殖是抑制还是促进并不是非黑即白, 可能存在着一个准线, 当越过准线时, MSC对肿瘤细胞的作用就会改变。同时, 这样一个准线也并非是由一种因素控制的。

MSCs通过信号通路、分泌微泡和细胞因子等多种方式抑制肿瘤细胞的增殖。但是对于这方面的研究仍处于早期阶段。针对MSCs对肿瘤细胞作用的研究有利于MSCs更安全、更高效的临床应用, 也更有利于我们发掘MSCs治疗肿瘤的潜藏价值。总而言之, MSCs对肿瘤细胞的作用仍需进一步深入探索。

参考文献 (References)

- 1 Bray F, Moller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(1): 63-74.
- 2 Potian JA, Aviv H, Ponzio NM, Harrison JS, Rameshwar P. Veto-like activity of mesenchymal stem cells: Functional discrimination between cellular responses to alloantigens and recall antigens. *J Immunol* 2003; 171(7): 3426-34.
- 3 Shinagawa K, Kitadai Y, Tanaka M, Sumida T, Kodama M, Higashi Y, *et al.* Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer. *Int J Cancer* 2010; 127(10): 2323-33.
- 4 Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet* 1970; 3(4): 393-403.
- 5 Friedenstein AJ. Osteogenetic activity of transplanted transitional epithelium. *Acta Anat* 1961; 45: 31-59.
- 6 Kern S, Eichler H, Stoeve J, Kluter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006; 24(5): 1294-301.
- 7 Castillo-Melendez M, Yawno T, Jenkin G, Miller SL. Stem cell therapy to protect and repair the developing brain: A review of mechanisms of action of cord blood and amnion epithelial derived cells. *Front Neurosci* 2013; 7: 194.
- 8 Romanov YA, Svintsitskaya VA, Smirnov VN. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: Candidate MSC-like cells from umbilical cord. *Stem Cells* 2003; 21(1): 105-10.
- 9 Troyer DL, Weiss ML. Wharton's jelly-derived cells are a primitive stromal cell population. *Stem Cells* 2008; 26(3): 591-9.
- 10 Ilancheran S, Moodley Y, Manuelpillai U. Human fetal membranes: A source of stem cells for tissue regeneration and repair? *Placenta* 2009; 30(1): 2-10.
- 11 Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, *et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The international society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8(4): 315-7.
- 12 Reagan MR, Kaplan DL. Concise review: Mesenchymal stem cell tumor-homing: Detection methods in disease model systems. *Stem Cells* 2011; 29(6): 920-7.
- 13 Barcellos-de-Souza P, Gori V, Bambi F, Chiarugi P. Tumor microenvironment: Bone marrow-mesenchymal stem cells as key players. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1836(2): 321-35.
- 14 Hong HS, Kim YH, Son Y. Perspectives on mesenchymal stem cells: Tissue repair, immune modulation, and tumor homing. *Arch Pharm Res* 2012; 35(2): 201-11.
- 15 Volarevic V, Arsenijevic N, Lukic ML, Stojkovic M. Concise review: Mesenchymal stem cell treatment of the complications of diabetes mellitus. *Stem Cells* 2011; 29(1): 5-10.
- 16 Bulman SE, Barron V, Coleman CM, Barry F. Enhancing the mesenchymal stem cell therapeutic response: Cell localization and support for cartilage repair. *Tissue Eng Part B Rev* 2013; 19(1): 58-68.
- 17 Cipriani P, Di Benedetto P, Liakouli V, Del Papa B, Di Padova M, Di Ianni M, *et al.* Mesenchymal stem cells (MSCs) from scleroderma patients (SSc) preserve their immunomodulatory properties although senescent and normally induce T regulatory cells (Tregs) with a functional phenotype: Implications for cellular-based therapy. *Clin Exp Immunol* 2013; 173(2): 195-206.
- 18 Manuguerra-Gagne R, Boulos PR, Ammar A, Leblond FA, Krosli G, Pichette V, *et al.* Transplantation of mesenchymal stem cells promotes tissue regeneration in a glaucoma model through laser-induced paracrine factor secretion and progenitor cell recruitment. *Stem Cells* 2013; 31(6): 1136-48.
- 19 Hu YL, Huang B, Zhang TY, Miao PH, Tang GP, Tabata Y, *et al.* Mesenchymal stem cells as a novel carrier for targeted delivery of gene in cancer therapy based on nonviral transfection. *Mol Pharm* 2012; 9(9): 2698-709.
- 20 Fritz V, Jorgensen C. Mesenchymal stem cells: An emerging tool for cancer targeting and therapy. *Curr Stem Cell Res Ther* 2008; 3(1): 32-42.
- 21 吴帅, 简斌. BCL9与肿瘤及肿瘤靶点治疗研究. *生命科学研究 (Wu Shuai, Jian Bin. Research on BCL9 with tumor and tumor target treatment. Life Science Research)* 2013; 17(1): 86-9.
- 22 Abdel aziz MT, El Asmar MF, Atta HM, Mahfouz S, Fouad HH, Roshdy NK, *et al.* Efficacy of mesenchymal stem cells in suppression of hepatocarcinogenesis in rats: Possible role of Wnt signaling. *J Exp Clin Cancer Res* 2011; 30: 49.

- 23 Qiao L, Xu Z, Zhao T, Zhao Z, Shi M, Zhao RC, *et al.* Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model. *Cell Res* 2008; 18(4): 500-7.
- 24 Zhu Y, Sun Z, Han Q, Liao L, Wang J, Bian C, *et al.* Human mesenchymal stem cells inhibit cancer cell proliferation by secreting DKK-1. *Leukemia* 2009; 23(5): 925-33.
- 25 Qiao L, Xu ZL, Zhao TJ, Ye LH, Zhang XD. Dkk-1 secreted by mesenchymal stem cells inhibits growth of breast cancer cells via depression of Wnt signalling. *Cancer Lett* 2008; 269(1): 67-77.
- 26 Hou L, Wang X, Zhou Y, Ma H, Wang Z, He J, *et al.* Inhibitory effect and mechanism of mesenchymal stem cells on liver cancer cells. *Tumour Biol* 2014; 35(2): 1239-50.
- 27 Ma S, Liang S, Jiao H, Chi L, Shi X, Tian Y, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells inhibit C6 glioma growth via secretion of dickkopf-1 (DKK1). *Mol Cell Biochem* 2014; 385(1/2): 277-86.
- 28 Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature* 2005; 434(7035): 843-50.
- 29 Miele L, Miao H, Nickoloff BJ. NOTCH signaling as a novel cancer therapeutic target. *Curr Cancer Drug Targets* 2006; 6(4): 313-23.
- 30 Raida M, Heymann AC, Gunther C, Niederwieser D. Role of bone morphogenetic protein 2 in the crosstalk between endothelial progenitor cells and mesenchymal stem cells. *Int J Mol Med* 2006; 18(4): 735-9.
- 31 Liu J, Han G, Liu H, Qin C. Suppression of cholangiocarcinoma cell growth by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A possible role of Wnt and Akt signaling. *PLoS One* 2013; 8(4): e62844.
- 32 Kandel ES, Hay N. The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. *Exp Cell Res* 1999; 253(1): 210-29.
- 33 Kirkegaard T, Witton CJ, McGlynn LM, Tovey SM, Dunne B, Lyon A, *et al.* AKT activation predicts outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *J Pathol* 2005; 207(2): 139-46.
- 34 Campbell IG, Russell SE, Choong DY, Montgomery KG, Ciavarella ML, Hooi CS, *et al.* Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64(21): 7678-81.
- 35 Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, Reid W, Elshal MF, Rovira, II, *et al.* Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2006; 203(5): 1235-47.
- 36 Ratajczak J, Wysoczynski M, Hayek F, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak MZ. Membrane-derived microvesicles: Important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication. *Leukemia* 2006; 20(9): 1487-95.
- 37 王晓庆, 朱晓健, 邹萍. 间充质干细胞来源微泡的研究进展. *中国实验血液学杂志*(Wang Xiaoqing, Zhu Xiaojian, Zou Ping. Research progress of mesenchymal stem cell-derived microvesicle. *Journal of Experimental Hematology*) 2013; 21(1): 227-30.
- 38 Biancone L, Bruno S, Deregiibus MC, Tetta C, Camussi G. Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived microvesicles. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(8): 3037-42.
- 39 Pap E. The role of microvesicles in malignancies. *Adv Exp Med Biol* 2011; 714: 183-99.
- 40 Lee JK, Park SR, Jung BK, Jeon YK, Lee YS, Kim MK, *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress angiogenesis by down-regulating VEGF expression in breast cancer cells. *PLoS One* 2013; 8(12): e84256.
- 41 Cho JA, Park H, Kim HK, Lim EH, Seo SW, Choi JS, *et al.* Hyperthermia-treated mesenchymal stem cells exert antitumor effects on human carcinoma cell line. *Cancer* 2009; 115(2): 311-23.
- 42 Qiao L, Zhao TJ, Wang FZ, Shan CL, Ye LH, Zhang XD. NF-kappaB downregulation may be involved the depression of tumor cell proliferation mediated by human mesenchymal stem cells. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29(3): 333-40.
- 43 Atsuta I, Liu S, Miura Y, Akiyama K, Chen C, An Y, *et al.* Mesenchymal stem cells inhibit multiple myeloma cells via the Fas/Fas ligand pathway. *Stem Cell Res Ther* 2013; 4(5): 111.
- 44 Li GC, Ye QH, Dong QZ, Ren N, Jia HL, Qin LX. Mesenchymal stem cells seldomly fuse with hepatocellular carcinoma cells and are mainly distributed in the tumor stroma in mouse models. *Oncol Rep* 2013; 29(2): 713-9.
- 45 Sun XY, Nong J, Qin K, Lu H, Moniri MR, Dai LJ, *et al.* MSC(TRAIL)-mediated HepG2 cell death in direct and indirect cocultures. *Anticancer Res* 2011; 31(11): 3705-12.
- 46 Abdel Aziz MT, Khaled HM, El Hindawi A, Roshdy NK, Rashed LA, Sabry D, *et al.* Effect of mesenchymal stem cells and a novel curcumin derivative on Notch1 signaling in hepatoma cell line. *BioMed Res Int* 2013; 2013: 129629.
- 47 Giordano A, Galderisi U, Marino IR. From the laboratory bench to the patient's bedside: An update on clinical trials with mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol* 2007; 211(1): 27-35.
- 48 Lee HJ, Yang HM, Choi YS, Park SH, Moon SH, Lee YS, *et al.* A therapeutic strategy for metastatic malignant fibrous histiocytoma through mesenchymal stromal cell-mediated TRAIL production. *Ann Surg* 2013; 257(5): 952-60.
- 49 Deng Q, Zhang Z, Feng X, Li T, Liu N, Lai J, *et al.* TRAIL-secreting mesenchymal stem cells promote apoptosis in heat-shock-treated liver cancer cells and inhibit tumor growth in nude mice. *Gene Ther* 2014; 21(3): 317-27.
- 50 Zhang B, Shan H, Li D, Li ZR, Zhu KS, Jiang ZB. The inhibitory effect of MSCs expressing TRAIL as a cellular delivery vehicle in combination with cisplatin on hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2012; 13(12): 1175-84.
- 51 Moniri MR, Sun XY, Rayat J, Dai D, Ao Z, He Z, *et al.* TRAIL-engineered pancreas-derived mesenchymal stem cells: Characterization and cytotoxic effects on pancreatic cancer cells. *Cancer Gene Ther* 2012; 19(9): 652-8.
- 52 Tang XJ, Lu JT, Tu HJ, Huang KM, Fu R, Cao G, *et al.* TRAIL-engineered bone marrow-derived mesenchymal stem cells: TRAIL expression and cytotoxic effects on C6 glioma cells. *Anticancer Res* 2014; 34(2): 729-34.
- 53 Sage EK, Kolluri KK, McNulty K, Lourenco SD, Kalber TL, Ordidge KL, *et al.* Systemic but not topical TRAIL-expressing mesenchymal stem cells reduce tumour growth in malignant mesothelioma. *Thorax* 2014; 69(7): 638-47.
- 54 Du J, Zhou L, Chen X, Yan S, Ke M, Lu X, *et al.* IFN-gamma-primed human bone marrow mesenchymal stem cells induce tumor cell apoptosis *in vitro* via tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44(8): 1305-14.
- 55 Amano S, Gu C, Koizumi S, Tokuyama T, Namba H. Timing of ganciclovir administration in glioma gene therapy using HSVtk gene-transduced mesenchymal stem cells. *Cancer Genomics Proteomics* 2011; 8(5): 245-50.
- 56 Jiang J, Wei D, Sun L, Wang Y, Wu X, Li Y, *et al.* A preliminary study on the construction of double suicide gene delivery vectors by mesenchymal stem cells and the *in vitro* inhibitory effects on SKOV3 cells. *Oncol Rep* 2014; 31(2): 781-7.

- 57 Nakamizo A, Marini F, Amano T, Khan A, Studeny M, Gumin J, *et al.* Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Cancer Res* 2005; 65(8): 3307-18.
- 58 Wang GX, Zhan YA, Hu HL, Wang Y, Fu B. Mesenchymal stem cells modified to express interferon-beta inhibit the growth of prostate cancer in a mouse model. *J Int Med Res* 2012; 40(1): 317-27.
- 59 Ren C, Kumar S, Chanda D, Kallman L, Chen J, Mountz JD, *et al.* Cancer gene therapy using mesenchymal stem cells expressing interferon-beta in a mouse prostate cancer lung metastasis model. *Gene Ther* 2008; 15(21): 1446-53.
- 60 Chen X, Lin X, Zhao J, Shi W, Zhang H, Wang Y, *et al.* A tumor-selective biotherapy with prolonged impact on established metastases based on cytokine gene-engineered MSCs. *Mol Ther* 2008; 16(4): 749-56.
- 61 Gao P, Ding Q, Wu Z, Jiang H, Fang Z. Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse xenograft model of renal cell carcinoma. *Cancer Lett* 2010; 290(2): 157-66.
- 62 Choi SA, Lee JY, Wang KC, Phi JH, Song SH, Song J, *et al.* Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells: Characteristics and therapeutic potential as cellular vehicles for prodrug gene therapy against brainstem gliomas. *Eur J Cancer* 2012; 48(1): 129-37.
- 63 Cao B, Yang M, Zhu Y, Qu X, Mao C. Stem cells loaded with nanoparticles as a drug carrier for *in vivo* breast cancer therapy. *Adv Mater* 2014; 26(27): 4627-31.
- 64 Li L, Guan Y, Liu H, Hao N, Liu T, Meng X, Fu C, *et al.* Silica nanorattle-doxorubicin-anchored mesenchymal stem cells for tumor-tropic therapy. *ACS Nano* 2011; 5(9): 7462-70.
- 65 Ponte AL, Marais E, Gallay N, Langonne A, Delorme B, Herault O, *et al.* The *in vitro* migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: Comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells* 2007; 25(7): 1737-45.
- 66 Ringe J, Strassburg S, Neumann K, Endres M, Notter M, Burmester GR, *et al.* Towards in situ tissue repair: human mesenchymal stem cells express chemokine receptors CXCR1, CXCR2 and CCR2, and migrate upon stimulation with CXCL8 but not CCL2. *J Cell Biochem* 2007; 101(1): 135-46.
- 67 Honczarenko M, Le Y, Swierkowski M, Ghiran I, Glodek AM, Silberstein LE. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. *Stem Cells* 2006; 24(4): 1030-41.
- 68 Xu J, Mora A, Shim H, Stecenko A, Brigham KL, Rojas M. Role of the SDF-1/CXCR4 axis in the pathogenesis of lung injury and fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37(3): 291-9.
- 69 Ip JE, Wu Y, Huang J, Zhang L, Pratt RE, Dzau VJ. Mesenchymal stem cells use integrin beta1 not CXC chemokine receptor 4 for myocardial migration and engraftment. *Mol Biol Cell* 2007; 18(8): 2873-82.
- 70 Teo GS, Ankrum JA, Martinelli R, Boetto SE, Simms K, Sciuto TE, *et al.* Mesenchymal stem cells transmigrate between and directly through tumor necrosis factor-alpha-activated endothelial cells via both leukocyte-like and novel mechanisms. *Stem Cells* 2012; 30(11): 2472-86.
- 71 Liu S, Ginestier C, Ou SJ, Clouthier SG, Patel SH, Monville F, *et al.* Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks. *Cancer Res* 2011; 71(2): 614-24.
- 72 Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993; 54: 1-78.
- 73 Djouad F, Charbonnier LM, Bouffi C, Louis-Pence P, Bony C, Apparailly F, *et al.* Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism. *Stem Cells* 2007; 25(8): 2025-32.
- 74 Maby-El Hajjami H, Ame-Thomas P, Pangault C, Tribut O, DeVos J, Jean R, *et al.* Functional alteration of the lymphoma stromal cell niche by the cytokine context: Role of indoleamine-2,3 dioxygenase. *Cancer Res* 2009; 69(7): 3228-37.
- 75 Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005; 105(4): 1815-22.
- 76 Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: Evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood* 2006; 107(4): 1484-90.
- 77 Both GW. Gene-directed enzyme prodrug therapy for cancer: A glimpse into the future? *Discov Med* 2009; 8(42): 97-103.
- 78 Streck CJ, Dickson PV, Ng CY, Zhou J, Hall MM, Gray JT, *et al.* Antitumor efficacy of AAV-mediated systemic delivery of interferon-beta. *Cancer Gene Ther* 2006; 13(1): 99-106.
- 79 Ljubic B, Milovanovic M, Volarevic V, Murray B, Bugarski D, Przyborski S, *et al.* Human mesenchymal stem cells creating an immunosuppressive environment and promote breast cancer in mice. *Sci Rep* 2013; 3: 2298.
- 80 Zhu P, Chen M, Wang L, Ning Y, Liang J, Zhang H, *et al.* Systemic mesenchymal stem cells reduce growth rate of cisplatin-resistant ovarian cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(11): 2506-14.
- 81 Li T, Song B, Du X, Wei Z, Huo T. Effect of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells on high-potential hepatocellular carcinoma in mouse models: An intervention study. *Eur J Med Res* 2013; 18: 34.
- 82 Nasuno M, Arimura Y, Nagaishi K, Isshiki H, Onodera K, Nakagaki S, *et al.* Mesenchymal stem cells cancel azoxymethane-induced tumor initiation. *Stem Cells* 2014; 32(4): 913-25.
- 83 Jiao H, Yang B, Guan F, Li J, Shan H, Song L, *et al.* The mixed human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells show higher antitumor effect against C6 cells than the single *in vitro*. *Neurol Res* 2011; 33(4): 405-14.
- 84 Waterman RS, Henkle SL, Betancourt AM. Mesenchymal stem cell 1 (MSC1)-based therapy attenuates tumor growth whereas MSC2-treatment promotes tumor growth and metastasis. *PLoS One* 2012; 7(9): e45590.
- 85 Huang Y, Yu P, Li W, Ren G, Roberts AI, Cao W, *et al.* p53 regulates mesenchymal stem cell-mediated tumor suppression in a tumor microenvironment through immune modulation. *Oncogene* 2014; 33(29): 3830-8.