

基因重组间充质干细胞治疗消化道肿瘤实验研究

彭 瑶^{1,2} 钟慕晓^{1,2} 杨公利^{2,3} 张亚历^{1,2*}

(¹南方医科大学南方医院消化内科, 广州 510515; ²广东省胃肠疾病重点实验室, 广州 510515;

³湖北医药学院附属太和医院消化内科, 十堰 442000)

摘要 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类主要来自于骨髓等基质组织的非造血干细胞。近年来, 其作为细胞载体用于肿瘤治疗而受到广泛关注。研究提示, 间充质干细胞具有趋肿瘤性、低免疫原性及免疫调节等特点, 可作为基因治疗的载体。该文就其在消化道肿瘤方面的研究进展进行综述, 并提出现有的挑战及思考。

关键词 间充质干细胞; 结肠癌; 胃癌; 肝癌; 胰腺癌; 基因治疗

The Research Progress of Gene-Recombined-Mesenchymal Stem Cells Therapy in Gastrointestinal Cancer

Peng Yao^{1,2}, Zhong Muxiao^{1,2}, Yang Gongli^{2,3}, Zhang Yali^{1,2*}

(¹Department of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

²Guangdong Provincial Key Laboratory of Gastroenterology, Guangzhou 510515, China;

³Department of Gastroenterology, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

Abstract Mesenchymal stem cells (MSCs) are a group of non-hematopoietic progenitor cells mainly derived from bone marrow and other stromal-tissues. Recently, they have been attracting extensive attention of researchers as a new kind of vehicles for gene therapy. Studies have shown that they have the properties of migrating towards tumors, regulating the immune system and low immunogenicity, and providing them as suitable and efficient vehicles to deliver therapeutic gene to tumor. Here, we reviewed the researches of MSCs-based gene therapy in gastrointestinal cancer and proposed the existing challenges and concerns therein.

Keywords mesenchymal stem cells; colon cancer; gastric cancer; hepatic carcinoma; pancreatic cancer; gene therapy

随着基因工程技术及细胞生物学技术的发展, 基因治疗成为目前肿瘤治疗方面极具前景的领域。肿瘤的基因治疗是一种靶向治疗, 可通过选择性提高抗肿瘤药物在肿瘤局部的浓度, 而不提高全身药物浓度, 来增强药效、减轻副作用。基因治疗主要包括目的基因、转染体系、载体等要素。因此, 选

用合适的载体, 将目的基因高效、安全地运输至肿瘤病灶是国内外学者研究的重点之一^[1]。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类来自于基质组织的多能成体干细胞。早期已有研究证实, 间充质干细胞具有多能分化、支持造血和调节免疫的功能。近年来发现, MSCs可定向迁移至炎症、肿瘤组织, 与肿瘤细胞融合, 参与构成肿瘤基质, 适于作为肿瘤靶向基因治疗的载体。相较于病毒、纳米颗粒、聚合物囊泡等非细胞基因载体和造血干细胞、淋巴细胞、iPS细胞等细胞载体, MSCs具有趋肿瘤性、低免疫原性、易于基因改造的优点^[2]。在黑色素瘤、胶质瘤、尤文氏肉瘤、乳腺癌等肿瘤中, 重组MSCs已显示出较好的抗肿瘤效果, 但在消化道肿

收稿日期: 2014-10-29 接受日期: 2015-01-04

湖北省教育厅指导项目(批准号: B2014055)资助的课题

*通讯作者。Tel: 020-61641531, E-mail: zyl141531@163.com

Received: October 29, 2014 Accepted: January 4, 2015

This work was supported by the Scientific Research Projects of Hubei Province Education Department (Grant No.B2014055)

*Corresponding author. Tel: +86-20-61641531, E-mail: zyl141531@163.com

网络出版时间: 2015-03-03 15:57

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20150303.1557.003.html>

瘤领域,目前的实验研究尚少,本文就其在消化道肿瘤方面的实验进行综述。

1 间充质干细胞的来源及特点

基于MSCs的基因靶向治疗又可称为基因重组MSCs治疗。2002年, Studeny等^[3]最早将干扰素- β (interferon-beta, INF- β)转染至MSCs,获得重组INF- β -MSCs,移植治疗黑色素瘤肺部转移的小鼠,取得了良好的效果。MSCs易于基因改造,且经基因修饰后仍具有趋肿瘤性,因此可利用重组MSCs携带目的基因靶向传输至肿瘤内部,并表达目的基因产物,从而达到杀伤肿瘤细胞,抑制肿瘤生长、转移的目的。

目前,肿瘤基因治疗研究的MSCs主要有:骨髓间充质干细胞(bone marrow-MSCs, BM-MSCs)、脂肪间充质干细胞(adipose tissue derived-MSCs, AD-MSCs)和脐血间充质干细胞(umbilical cord blood-MSCs, UCB-MSCs)。骨髓是MSCs最重要的来源, BM-MSCs也是最早被利用的MSCs。Friedenstein等^[4]首次报道,骨髓标本中小部分贴附细胞在培养过程中能够分化形成类似骨或软骨的集落,后被证实即为MSCs。目前, BM-MSCs分离主要采用贴壁筛选法、密度梯度离心法、流式细胞仪分选法和免疫磁珠法四种方法。由于MSCs在骨髓中含量低、来源受限、操作复杂、采集过程较痛苦,且有实验提示其迁移效率低于其他MSCs细胞^[5],在一定程度上限制了其应用。

AD-MSCs是提取自脂肪抽吸物、腹股沟脂肪垫或髌骨下脂肪垫等脂肪组织的MSCs^[6]。脂肪抽取物可大量获取,且提取方法简单,对供者损伤相对较小,因而, AD-MSCs相较于其他MSCs具有显著优势。其生物学形态和功能与BM-MSCs相似,外形为梭形,形成单个核细胞集落,细胞表面表达CD44、CD73、CD90、CD105等,不表达CD14、CD34、CD45等造血干细胞标志^[7];具有趋肿瘤性和低免疫原性,可以进行异体干细胞移植。

UCB-MSCs是分离自新生儿脐带血的一群单个核细胞,拥有与其他MSCs相似的生物学特性,且增殖能力更强,可体外培养增殖至80代以上^[8]。此外,在脐带动静脉间的黏胶样结缔组织——华通胶(Wharton jelly)中也含有MSCs^[9]。UCB-MSCs与其他MSCs一样具有高效的基因转染效率^[10],但较低的分离培养成功率使其应用受限。

经基因改造后的MSCs,其形态、分子表面标记和增殖分化能力几乎不受影响^[11]。MSCs经基因修饰后仍具有趋肿瘤性。Hung等^[12]等将基因重组的HSV-tK-MSCs移植至黑色素瘤小鼠,以PET技术追踪活体内移植后重组MSCs的分布,发现其可迁移至原发病灶及转移病灶,融入肿瘤内部,利于更昔洛韦(ganciclovir, GCV)杀灭原发肿瘤及微小转移灶。

2 基因重组间充质干细胞治疗结肠癌的实验研究

实验选用的细胞主要有BM-MSCs和AD-MSCs。实验一般包括两部分:细胞实验及动物实验。动物实验部分主要采用皮下种植结肠癌细胞至裸鼠,或者采用尾静脉注射方式制作结肠癌移植瘤模型。

2.1 基因重组骨髓间充质干细胞治疗

Hu等^[13]以雄性小鼠BM-MSCs构建了sFlt-1-MSCs,可分泌可溶性血管内皮细胞生长因子受体-1(soluble vascular endothelial growth factor receptor-1, sFlt-1),抑制肿瘤血管生成,体外实验显示其可限制血管内皮细胞增殖、促进凋亡。对结肠癌肺部转移雌性小鼠静脉注射sFlt-1-MSCs后,观察到转基因MSCs组相较于非转基因MSCs组及生理盐水组,肺部转移灶(>3 mm)数目明显减少,免疫组化显示肿瘤部位新生血管较少。并且,以荧光原位杂交技术标记Y染色体方式检测移植1周后MSCs的分布,仅在肺部转移灶观察到阳性结果,而肺部正常组织阴性。这表明,基因重组MSCs特异性趋向肿瘤,局部抑制肿瘤微血管生成,不影响全身血管增殖。Luetzkendorf等^[14]利用慢病毒转染BM-MSCs得到TRAIL-MSCs,并检测到重组细胞表面稳定表达肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis inducing ligand, TRAIL),可诱导细胞凋亡。实验先以可溶性TRAIL筛选不同结肠癌细胞株对TRAIL的敏感性,结果显示,结肠癌细胞株DLD-1、HCT-15对TRAIL敏感,细胞数目减少,而细胞株HCT-8、SW480不敏感。但将以上四种细胞分别与TRAIL-MSCs共培养后,均可见肿瘤细胞凋亡,且死亡细胞数目随时间而增加, Luetzkendorf以此提出,转基因MSCs杀伤肿瘤细胞的条件包括细胞间的直接接触。使用重组MSCs局部注射至荷瘤鼠,结果显示,该组小鼠肿瘤体积及重量较其他组减少,生长受到抑制,但通过尾静脉给药后未观察到明显的抑制效应,进一步推测

静脉注射的MSCs经循环可能被肺截留一部分导致数量减少,而MSCs需要在肿瘤基质达到足够数目,才能发挥抗肿瘤作用。Mueller等^[15]进一步研究了对可溶性TRAIL表现出抵抗性的结肠癌细胞HT-29,发现其对TRAIL-MSCs同样不敏感,移植重组MSCs后结肠癌小鼠肿瘤继续生长,不受抑制,提示TRAIL-MSCs并不是对所有结肠癌细胞有效,仍存在耐药细胞株。其具体机制尚不清楚,启发研究者寻求更有效的目的基因。最近的研究中,Kikuchi等^[16]发现,ABOX基因编码表达的蛋白可拮抗高迁移族蛋白-1(high mobility group box-1, HMGB-1)的促血管生成作用,显示出良好的抗肿瘤效应。重组ABOX-MSCs移植至结肠癌小鼠后,可使血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)表达水平下降,血管内皮细胞向肿瘤的迁移能力减弱,抑制肿瘤新生血管,使肿瘤体积缩小。

2.2 基因重组脂肪间充质干细胞治疗

Kucerova等^[17]从脂肪组织提取MSCs构建CD-MSCs,检测到重组MSCs可稳定分泌CD(cytosine deaminase),将前体药物5-FC(5-fluorocytosine)转化为具有抗肿瘤活性的5-FU(5-fluorouracil)。他们将CD-MSCs与HT-29以不同比例混合后皮下注射至结肠癌荷瘤鼠,随后腹腔注射5-FC,结果显示,天然MSCs+HT-29组及HT-29组小鼠均有成瘤,而重组基因MSCs治疗组有未成瘤小鼠,即使成瘤,肿瘤结节也较另外两组体积小。当重组MSCs占较低数目比例(10%)时,也能显著地抑制肿瘤生长,证明了提取自脂肪组织的MSCs用于基因治疗可行且高效。

3 基因重组间充质干细胞治疗胃癌的实验研究

胃癌方面,实验选用的细胞主要有BM-MSCs和UCB-MSCs。一般采用皮下接种胃癌细胞至裸鼠制作胃移植瘤模型,再通过静脉或皮下注射途径将重组MSCs回输至肿瘤模型动物体内。

3.1 基因重组骨髓间充质干细胞治疗

You等^[18]以BM-MSCs为载体构建CD-MSCs,实验结果提示,重组MSCs可将5-FC转化为5-FU,杀伤共培养的胃癌细胞。进一步的动物实验结果显示,将CD-MSCs静脉注射至胃癌模型小鼠后给予5-FC,重组MSCs治疗组的瘤体体积显著低于MSCs+5-FC

注射组。通过对移植后肿瘤、心、肾、脾、肺等不同组织切片观察,除肿瘤局部外,其余组织未见荧光标记的MSCs,表明重组基因MSCs不会影响其他组织的生长,具有组织特异性。

3.2 基因重组脐血间充质干细胞治疗

Zhu等^[19]以慢病毒携带肿瘤坏死因子超家族-14(tumor necrosis factor ligand superfamily member-14, TNFSF-14, 又称LIGHT)基因转染UCB-MSCs获得重组LIGHT-MSCs,将其皮下注射至肿瘤周围后,观察到肿瘤体积及重量减小。病理切片显示,相较于UCB-MSCs组及生理盐水组,该组肿瘤坏死面积最大。Mao等^[20]采用新型目的基因肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)构建的TNF- α -MSCs,在胃癌小鼠模型上也体现出抗肿瘤效应。这些实验表明,UCB-MSCs与其他来源的MSCs相同,经基因修饰后仍具有较高的增殖能力及趋肿瘤活性,适合作为基因治疗的载体。

4 基因重组间充质干细胞治疗肝癌的实验研究

重组基因MSCs治疗肝癌实验所选用的细胞均为BM-MSCs。一般采用皮下接种肝癌细胞至裸鼠或者肝内种植肝癌细胞制作肝癌移植瘤模型。

Chen等^[21]将BALB/c同系小鼠随机分为IL-12-MSCs组、IL-12腺病毒载体组、MSCs组和PBS组,分别腹腔注射细胞、病毒或PBS作预处理,1周后于小鼠左足皮下种植肝癌细胞,观察成瘤及小鼠生存情况。实验发现,重组MSCs组12只小鼠中有11只未成瘤,而所有对照组小鼠在种植肝癌细胞后7天内均成瘤,3个月内即因肿瘤负荷死亡。组织免疫组化结果显示,重组MSCs组淋巴管及微血管生成少。检测发现,重组MSCs组移植后第1周、第5周血清白介素-12(interleukin-12, IL-12)水平稳定,无显著性差异,未观察到全身性不良影响。重组MSCs预防肿瘤,主要是因为IL-12可抑制肿瘤新生血管生成。此外,重组MSCs还可促进CD4⁺T细胞、NK细胞杀伤肿瘤细胞,使淋巴细胞分泌INF- γ 、TNF等细胞因子,增强免疫监视作用。Gao等^[22]尝试利用色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)治疗肝癌。PEDF是目前已知最强效的内源性抗血管生成因子。在肝硬化及肝癌病人中,检测到PEDF水平较正常人下降。将PEDF-MSCs移植至肝癌小鼠,实验结果显

示, MHCC-97H和HepG2肝癌小鼠肿瘤生长受抑制, 肿瘤部位新生血管密度明显减小, 小鼠生存时间延长, 并且重组MSCs组总体血清PEDF浓度稳定地维持在较低水平, 提示重组MSCs有较好的组织特异性, 不影响其他组织血管生成。Deng等^[23]以43 °C高温热处理肝癌细胞45 min, 模拟射频消融后热休克的残留肝癌细胞, 然后皮下种植肝癌细胞制作肝癌裸鼠模型。选取*st-TRAIL*为目的基因, 构建重组*st-TRAIL-MSCs*后, 移植至肝癌荷瘤鼠。结果显示, *st-TRAIL-MSCs*主要分布在肿瘤局部, 可抑制肿瘤生长。以上实验提示, *st-TRAIL-MSCs*治疗肝癌经射频消融治疗后的残留癌也有效果。Niess等^[24]利用HSV-Tk-MSCs联合更昔洛韦(GCV)治疗肝癌。单纯疱疹病毒胸苷激酶(herpes simplex virus thymidine kinase, *HSV-Tk*)基因又叫自杀基因, 更昔洛韦被HSV-Tk磷酸化后, 在肿瘤细胞的内激酶作用下最终磷酸化为三磷酸-更昔洛韦(GCV-TP), 掺入DNA合成链中, 导致细胞死亡。在重组MSCs组观察到荷瘤肝脏重量减小, 在MSCs组观察到荷瘤肝脏重量增加及更多新生肿瘤血管。可见, 采用自杀基因重组MSCs可治疗肝癌, 但MSCs存在促肿瘤风险, 可能会限制此治疗的发展。因此, 在实际运用前, 还需探索其他方法以提高重组MSCs的抗肿瘤效力。

5 基因重组间充质干细胞治疗胰腺癌的实验研究

重组间充质干细胞治疗胰腺癌的实验选用的细胞主要有BM-MSCs、AD-MSCs。实验包括两部分: 细胞实验及动物实验。动物实验部分采用胰腺原位种植肿瘤细胞制作胰腺癌移植瘤模型。

5.1 基因重组骨髓间充质干细胞治疗

Zischek等^[25]以CCL5为启动子构建HSV-Tk-MSCs, 以提高重组MSCs的组织特异性。于胰腺内部注射Panc02胰腺癌细胞, 构建原位胰腺癌模型, 然后通过尾静脉注射重组MSCs, 注射后第5~7天腹腔注射更昔洛韦, 如此进行3个循环。结果显示, 重组基因组肿瘤体积及重量明显低于空白对照组及MSCs组, 肿瘤生长受限, 且肝脏、腹膜转移灶数目减少, 肿瘤转移受抑制。Kidd等^[26]将INF- β -MSCs或荧光素转染的MSCs分别经腹腔注射至PANC-1原位胰腺癌裸鼠(1次/周), 持续3周后观察到MSCs可抑制肿瘤生长, 并且INF- β -MSCs抑制作用更为强烈。但

使用抗炎药物CDDO-Me(2-氰基-3,12-二氧齐墩果烷-1,9-二烯-28-酸甲酯)以抑制肿瘤局部炎症, 可发现MSCs对肿瘤的抑制作用减弱甚至消失, 这提示MSCs依赖于炎症因子归巢至肿瘤组织后发挥抗肿瘤的作用。

5.2 基因重组脂肪间充质干细胞治疗

Grisendi等^[27]以逆转录病毒转染体系获得TRAIL-AD-MSCs, 与胰腺癌细胞BxPc3共培养。结果显示, 共培养48 h后, TRAIL-MSCs可显著诱导BxPc3细胞凋亡, 并且比游离TRAIL的作用更强, 提示AD-MSCs也可以作为胰腺癌基因治疗的细胞载体。

6 展望

MSCs已成为当今干细胞研究热点, 在转基因MSCs治疗消化肿瘤方面, 初步的实验研究取得了一定成果, 但仍存在一些关键性问题, 限制了其应用。首先, MSCs治疗肿瘤的安全性值得关注。MSCs与肿瘤微环境的相互作用仍不完全清楚。现有的研究表明, MSCs存在促进肿瘤生长的风险。MSCs抑制免疫应答, 分化后参与构成肿瘤基质, 与肿瘤相互作用后分泌特定细胞因子、趋化因子等作用机制可能导致肿瘤加速增殖及转移^[28]。但经过特定抗肿瘤基因修饰后的MSCs均显示出抗肿瘤效应, 可见选取合适的治疗基因具有重要意义。目前, 已被证明具有明确抗肿瘤效应的目的基因有INF- β 、TNF- α 、CD、*HSV-Tk*、*TRAIL*等, 更多目的基因有待发现。然而, 目前广泛使用的腺病毒、慢病毒、逆转录病毒等转导体系, 有可能带来插入突变、活化致癌基因、导致细胞分化等风险。其次, 为了提供足够数量的重组MSCs, 在移植前, MSCs通常需要体外培养数代, 这将带来染色体变异、自发恶变的风险, 而具体培养标准尚无定论。这些问题都亟待在今后更进一步的研究中得到阐明和解决。随着细胞生物学、干细胞组织工程学和生物工程等学科的发展, 基于MSCs的肿瘤基因治疗有望取得突破性进展, 并可安全、有效地应用于临床治疗。

参考文献 (References)

- 1 Ginn SL, Alexander IE, Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012—an update. *J Gene Med* 2013; 15(2): 65-77.
- 2 Uchibori R, Tsukahara T, Ohmine K, Ozawa K. Cancer gene therapy using mesenchymal stem cells. *Int J Hematol* 2014;

- 99(4): 377-82.
- 3 Studeny M, Marini FC, Champlin RE, Zompetta C, Fidler IJ, Andreeff M. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors. *Cancer Res* 2002; 62(13): 3603-8.
- 4 Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976; 4(5): 267-74.
- 5 Belmar-Lopez C, Mendoza G, Oberg D, Burnet J, Simon C, Cervello I, *et al.* Tissue-derived mesenchymal stromal cells used as vehicles for anti-tumor therapy exert different *in vivo* effects on migration capacity and tumor growth. *BMC Med* 2013; 11: 139.
- 6 Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, *et al.* Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 2001; 7(2): 211-28.
- 7 Lee RH, Kim B, Choi I, Kim H, Choi HS, Suh K, *et al.* Characterization and expression analysis of mesenchymal stem cells from human bone marrow and adipose tissue. *Cell Physiol Biochem* 2004; 14(4/5/6): 311-24.
- 8 Jin HJ, Bae YK, Kim M, Kwon SJ, Jeon HB, Choi SJ, *et al.* Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy. *Int J Mol Sci* 2013; 14(9): 17986-8001.
- 9 Mitchell KE, Weiss ML, Mitchell BM, Martin P, Davis D, Morales L, *et al.* Matrix cells from Wharton's jelly form neurons and glia. *Stem Cells* 2003; 21(1): 50-60.
- 10 Lu FZ, Fujino M, Kitazawa Y, Uyama T, Hara Y, Funeshima N, *et al.* Characterization and gene transfer in mesenchymal stem cells derived from human umbilical-cord blood. *J Lab Clin Med* 2005; 146(5): 271-8.
- 11 Park JS, Chang DY, Kim JH, Jung JH, Park J, Kim SH, *et al.* Retrovirus-mediated transduction of a cytosine deaminase gene preserves the stemness of mesenchymal stem cells. *Exp Mol Med* 2013; 45: e10.
- 12 Hung SC, Deng WP, Yang WK, Liu RS, Lee CC, Su TC, *et al.* Mesenchymal stem cell targeting of microscopic tumors and tumor stroma development monitored by noninvasive *in vivo* positron emission tomography imaging. *Clin Cancer Res* 2005; 11(21): 7749-56.
- 13 Hu M, Yang JL, Teng H, Jia YQ, Wang R, Zhang XW, *et al.* Anti-angiogenesis therapy based on the bone marrow-derived stromal cells genetically engineered to express sFlt-1 in mouse tumor model. *BMC Cancer* 2008; 8: 306.
- 14 Luetzkendorf J, Mueller LP, Mueller T, Caysa H, Nerger K, Schmoll HJ. Growth inhibition of colorectal carcinoma by lentiviral TRAIL-transgenic human mesenchymal stem cells requires their substantial intratumoral presence. *J Cell Mol Med* 2010; 14(9): 2292-304.
- 15 Mueller LP, Luetzkendorf J, Widder M, Nerger K, Caysa H, Mueller T. TRAIL-transduced multipotent mesenchymal stromal cells (TRAIL-MSC) overcome TRAIL resistance in selected CRC cell lines *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Gene Ther* 2011; 18(4): 229-39.
- 16 Kikuchi H, Yagi H, Hasegawa H, Ishii Y, Okabayashi K, Tsuruta M, *et al.* Therapeutic potential of transgenic mesenchymal stem cells engineered to mediate anti-high mobility group box 1 activity: Targeting of colon cancer. *J Surg Res* 2014; 190(1): 134-43.
- 17 Kucerova L, Altanerova V, Matuskova M, Tyciakova S, Altaner C. Adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells mediated prodrug cancer gene therapy. *Cancer Res* 2007; 67(13): 6304-13.
- 18 You MH, Kim WJ, Shim W, Lee SR, Lee G, Choi S, *et al.* Cytosine deaminase-producing human mesenchymal stem cells mediate an antitumor effect in a mouse xenograft model. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(8): 1393-400.
- 19 Zhu X, Su D, Xuan S, Ma G, Dai Z, Liu T, *et al.* Gene therapy of gastric cancer using LIGHT-secreting human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Gastric Cancer* 2013; 16(2): 155-66.
- 20 Mao W, Zhu X, Tang D, Zhao Y, Zhao B, Ma G, *et al.* TNF-alpha expression in the UCB-MSCs as stable source inhibits gastric cancers growth in nude mice. *Cancer Invest* 2012; 30(6): 463-72.
- 21 Chen XC, Wang R, Zhao X, Wei YQ, Hu M, Wang YS, *et al.* Prophylaxis against carcinogenesis in three kinds of unestablished tumor models via IL12-gene-engineered MSCs. *Carcinogenesis* 2006; 27(12): 2434-41.
- 22 Gao Y, Yao A, Zhang W, Lu S, Yu Y, Deng L, *et al.* Human mesenchymal stem cells overexpressing pigment epithelium-derived factor inhibit hepatocellular carcinoma in nude mice. *Oncogene* 2010; 29(19): 2784-94.
- 23 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.
- 24 Niess H, Bao Q, Conrad C, Zischek C, Notohamiprodjo M, Schwab F, *et al.* Selective targeting of genetically engineered mesenchymal stem cells to tumor stroma microenvironments using tissue-specific suicide gene expression suppresses growth of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2011; 254(5): 767-74; discussion 74-5.
- 25 Zischek C, Niess H, Ischenko I, Conrad C, Huss R, Jauch KW, *et al.* Targeting tumor stroma using engineered mesenchymal stem cells reduces the growth of pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250(5): 747-53.
- 26 Kidd S, Caldwell L, Dietrich M, Samudio I, Spaeth EL, Watson K, *et al.* Mesenchymal stromal cells alone or expressing interferon-beta suppress pancreatic tumors *in vivo*, an effect countered by anti-inflammatory treatment. *Cytotherapy* 2010; 12(5): 615-25.
- 27 Grisendi G, Bussolari R, Cafarelli L, Petak I, Rasini V, Veronesi E, *et al.* Adipose-derived mesenchymal stem cells as stable source of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery for cancer therapy. *Cancer Res* 2010; 70(9): 3718-29.
- 28 Dai LJ, Moniri MR, Zeng ZR, Zhou JX, Rayat J, Warnock GL. Potential implications of mesenchymal stem cells in cancer therapy. *Cancer Lett* 2011; 305(1): 8-20.