

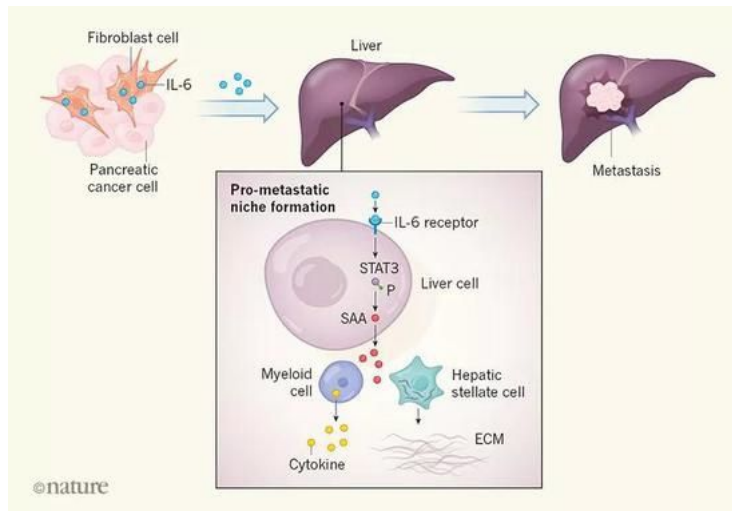
流浪癌细胞为何喜欢肝?

发布时间: 2019-03-08 09:15:52 分享到:

俗话说“心肝宝贝”，肝脏对于人体的重要性不言而喻。而这么重要的一个肝脏，却常常成为肿瘤转移的目标。

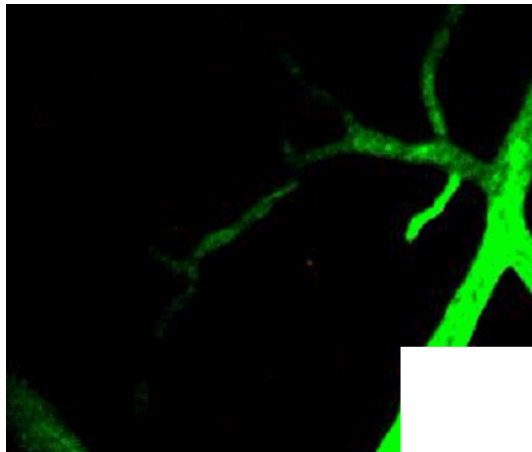
为什么受伤的总是肝？这里面自然有人体解剖结构方面的原因，不过肝脏本身的组织特性也绝对难辞其咎。

近日，宾夕法尼亚大学的Jae Lee和Gregory Beatty等研究发现，胰腺癌细胞在早期，就会胁迫周围组织分泌IL-6，改造肝脏微环境，增加其中髓系细胞数量，并引起细胞外基质沉积，便于癌细胞转移。相关研究发表在Nature上[1]。



肿瘤转移，尤其是肝转移这样的远处脏器转移，一直是肿瘤造成死亡的重要原因[2]。而不同种类的肿瘤也有着不同的转移模式，像乳腺癌，就经常转移到骨、肺、肝和脑，而肺癌则偏爱脑、骨、肾上腺和肝。

在各种转移瘤中，肝和肺可以说是最常躺枪的两个器官了。它们俩，一个经右心接受全身的静脉血和淋巴，一个经门静脉接受消化道的血，都是进入血液循环的肿瘤细胞所要经过的第一个毛细血管网。这也就诞生了肿瘤转移的血流动力学假说[3]。



肿瘤细胞（红色）卡在毛细血管网中

不过血流动力学假说并不能解决所有的问题，比如Stephen Paget在对735例乳腺癌患者的尸检中，发现其中32.8%的患者有肝转移，却只有2.3%的患者有脾转移[4]，血流动力学假说完全解释不了为何脾转移如此之少。为此，Paget提出了种子-土壤假说。

种子-土壤假说把转移的癌细胞比作种子，而把靶器官中的各种细胞、基质比作土壤，只有合适的种子遇到了合适的土壤，才能生根发芽，长成肿

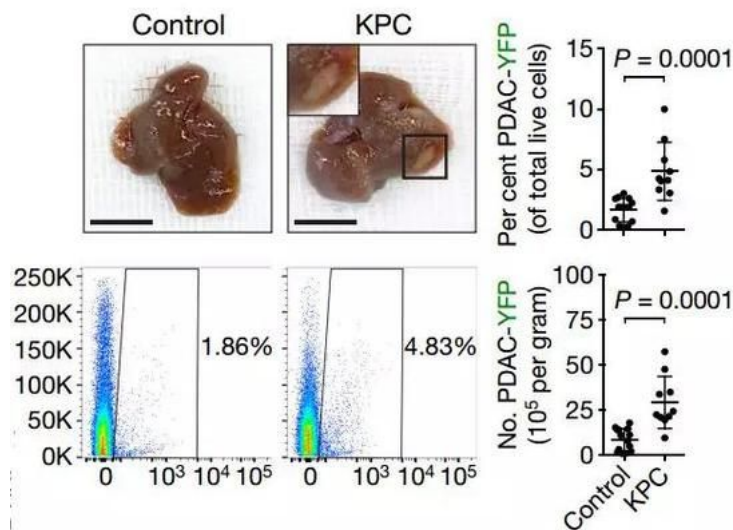
瘤转移灶[5]。



在各种肿瘤中，胰腺癌最偏爱肝脏，85%的胰腺癌会转移到肝脏，74%只转移到肝[6]。肝脏缘何如此受胰腺癌偏爱，Jae Lee和Gregory Beatty等展开了研究。

研究人员使用KRAS和TRP53突变的自发性胰腺癌小鼠，对比了16周龄以上，已长出胰腺癌的小鼠，和8~10周龄，还处于癌前病变阶段的小鼠的肝组织，发现那些已经长成胰腺癌的小鼠肝脏中，髓系细胞的数量增加了，还出现了细胞外基质纤连蛋白和I型胶原的表达沉积增加。

髓系细胞增加和细胞外基质的沉积可都是胰腺癌为转移所做的准备[7]。接下来，研究人员又把带标记胰腺癌细胞注入了这两组小鼠体内。那些本就有胰腺癌的小鼠肝脏中，带荧光的肿瘤负担足足是对照组的3倍，数量更多，体积更大，长得还更快。

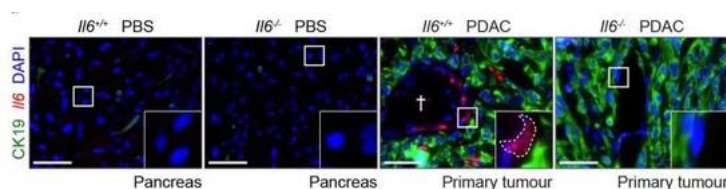


本就有胰腺癌的小鼠新增的肿瘤负担更大

通过对肝细胞mRNA的测序，研究人员在两组小鼠中找出了275个存在表达差异的蛋白，其中差异最大的要数IL-6-JAK-STAT3相关的蛋白了。进一步对STAT3激活情况的分析表明，本就有胰腺癌的小鼠中，80~90%的肝细胞中的STAT3都被磷酸化激活了，而对照组只有2%。

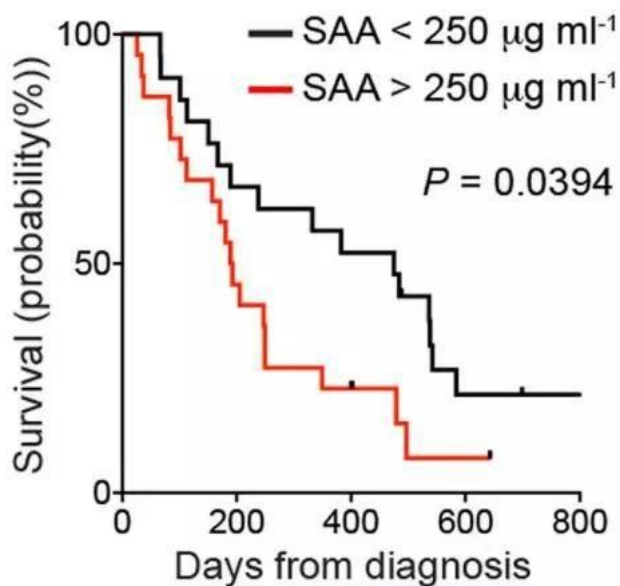
到底是什么激活了这些STAT3？研究人员把目光转向了它上游的IL-6。研究人员发现，在敲除了IL-6的小鼠中，胰腺的原发瘤没有受到影响，不过肝脏中，STAT3的激活减弱了，髓系细胞趋化因子血清淀粉样蛋白（SAA）的表达下降了，髓系细胞和细胞外基质的积累也都减少了，更重要的是，肝脏对转移瘤的接受能力下降了。而封锁住IL-6的受体也产生了相似的效果。

进一步研究发现，这些改造肝脏微环境的IL-6并不是胰腺癌细胞产生的，当然也不是肝细胞产生的，而是胰腺癌细胞胁迫周围正常的宿主细胞产生的。



胰腺癌胁迫周围正常细胞分泌IL-6

为了进一步确定肝细胞中STAT3在促进肝转移中的作用，研究人员特异性敲除了小鼠肝细胞中的STAT3。敲除STAT3同样没有影响胰腺的原发瘤，却降低了肝脏接受肿瘤转移的能力，阻止了肝脏SAA的生产。而敲除SAA也同样在不影响原发瘤的情况下，减少了肝脏中的转移瘤。



较高的血SAA水平与预后不良相关

而在人类胰腺癌患者中，研究人员调查发现，血液中的SAA水平与小鼠一样，也增加了，而且高水平的SAA与预后不良相关。在7位胰腺癌肝转移患者中的5人里，研究人员也确实发现了肝细胞中SAA和STAT3的过表达。

此外，在非小细胞肺癌肝转移患者和结肠癌患者中，研究人员也分别发现了循环SAA水平的增加和肝细胞中SAA过表达。或许胰腺癌这一改造肝脏微环境，促进转移的机制，在其它肿瘤中也存在。

或许在将来，我们可以通过靶向肝细胞中的IL-6-JAK-STAT3通路，来阻止肿瘤肝转移这一癌症死亡的主要原因。

来源：奇点网

联系我们 | 人才招聘

© 版权所有 中国实验动物学会 京ICP备14047746号 京公网安备11010502026480

地址：北京市朝阳区潘家园南里5号 (100021) 电话：010 - 67776816 传真：010 - 67781534 E-mail: calas@cast.org.cn

技术支持：山东瘦课网教育科技股份有限公司

| 站长统计

