



健康所等研究揭示肿瘤基质干细胞促进原位肿瘤生长的机制

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2012-11-16

【字号：小 中 大】

11月15日，国际学术期刊《细胞》(Cell)杂志子刊《细胞-干细胞》(Cell Stem Cell)在线发表了中科院健康科学研究所时玉筋课题组最新研究成果，首次揭示了作为肿瘤基质重要组成部分的肿瘤基质干细胞促进原位肿瘤生长的机制，为目前临床肿瘤治疗提供了新的途径。

间充质干细胞(MSCs)是一类分布于成体内多种器官和组织中的多能干细胞，能够在适当条件下分化成多种组织细胞，已成为再生医学研究的热点之一。近年来，多个研究组发现该类干细胞除了具有分化潜能外，在体内多种生理学、病理学过程中扮演着重要角色。时玉筋课题组近7年来一直致力于MSCs在治疗多种自体免疫性疾病方面的研究，并在揭示MSCs免疫调节机制上走在了世界前列。通过多种体内及体外模型，他们首次表明MSCs与宿主免疫系统有严密的双向调控机制，炎症相关因子诱导MSCs表达效应分子从而抑制体内不正常免疫反应。这些发现为MSCs临床应用起到关键的指导作用。

近年来，科学家们在肿瘤组织中也发现存在数量不少的MSCs。这些肿瘤基质MSCs据研究有很大一部分来源于健康组织(如骨髓)，并可能是肿瘤相关成纤维细胞的前体细胞。但是，这些肿瘤基质MSCs在肿瘤中到底具有什么功能，它们与正常组织中的MSCs有什么本质差别，此方面研究仍然相当缺乏。该课题组的任光文带领团队，基于此前研究健康组织MSCs的经验，从小鼠自发性肿瘤组织中分离出多个MSC细胞系，详细比较了这些肿瘤基质MSCs与健康组织MSCs的功能性差别。研究结果表明，相对于健康组织MSCs，肿瘤基质MSCs高表达多种细胞因子及趋化因子，尤其是CCR2家族的趋化因子CCL-2、CCL-7和CXCL-12。这些趋化因子介导肿瘤基质MSCs特异性招募巨噬细胞及单核细胞到肿瘤局部，通过促进新血管生成及免疫抑制达到促进肿瘤生长的目的。因此，相对于健康组织MSCs，肿瘤基质MSCs表现出很强的促瘤效果，而这种促进作用在CCR2及巨噬细胞缺失的小鼠中完全消失。

由于肿瘤基质MSCs相当一部分起源于健康组织中的MSCs，那么当健康组织MSCs到达肿瘤微环境后如何获得这种高效促瘤效果的呢？进一步研究表明，肿瘤相关的炎症环境中，肿瘤坏死因子作为一种重要的炎症因子，能促使健康组织MSCs获得类似于肿瘤基质MSCs的体外及体内的系列功能，包括趋化因子的上调，体内巨噬细胞招募及促瘤功能。因此，肿瘤相关的炎症环境改变了正常MSCs功能，使之获得高效招募炎性单核及巨噬细胞的能力，从而达到促进肿瘤生长的目的。这一发现首次阐明了肿瘤基质干细胞和肿瘤相关巨噬细胞作为两类重要的肿瘤基质细胞，具有内在的关联。通过降低炎症效应及抑制CCR2信号通路，破坏MSCs与巨噬细胞的有效关联，可成为未来肿瘤治疗的一个新的途径。

该课题由健康所与美国新泽西儿童健康研究所和罗格斯大学合作完成，获得国家科技部、国家自然科学基金委、中国科学院创新项目及美国NIH的经费资助。

打印本页

关闭本页