

骨髓基质细胞在转移性骨肿瘤中的作用

樊攀, 陈园, 鲍同柱

(三峡大学第一临床医学院, 湖北 宜昌 443003)

摘要:肿瘤诱导的骨髓疾病是多种细胞共同作用的动态病理过程。骨转移性肿瘤细胞可与免疫细胞、髓样细胞、成纤维细胞、成骨细胞、破骨细胞等骨髓源性细胞群系相互作用,从而影响其基因表达及功能,改变骨髓微环境。全文对骨髓基质细胞在转移性骨肿瘤中的作用作一综述。

关键词:骨髓基质细胞;转移性骨肿瘤;成骨细胞

中图分类号:R738.1 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)07-0589-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.07.A011

The Role of Bone Marrow Stromal Cells in Metastatic Bone Tumors

FAN Pan, CHEN Yuan, BAO Tong-zhu

(The First Affiliated Hospital of Three Gorges University, Yichang 443003, China)

Abstract: Tumor-induced bone disease is a dynamic pathological process of various cells. Bone metastatic tumor cells could interact with immune cells, myeloid cells, fibroblasts, osteoblasts, osteoclasts and other bone marrow-derived cells to affect gene expression and function, as well as change the bone marrow microenvironment. This article reviews the role of bone marrow stromal cells in metastatic bone tumors.

Key words: bone marrow stromal cells; metastatic bone cancer; osteoblast

骨髓基质细胞构成了肿瘤骨转移前的微环境,而组织微环境具有促进肿瘤转移的功能,因此,骨髓基质细胞在转移微环境中的作用日益得到关注。在特异性分离骨髓源性抑制性细胞、成肌纤维细胞及肿瘤相关巨噬细胞的研究中发现,虽然这三种细胞在肿瘤转移中具有重叠作用,但每种细胞都属于独立的骨髓间质细胞类型,在肿瘤转移中也具有特异的功能。因此,阐明他们在肿瘤转移中的作用机制将为转移性骨肿瘤的治疗提供全新的治疗策略。

1 骨髓源性细胞群

1.1 破骨细胞

在生长因子、巨噬细胞集落刺激因子

(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)、核因子- κ 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ -B ligand, RANKL)等细胞因子影响下,髓系祖细胞可分化为破骨细胞^[1]。生理情况下,骨的重吸收过程由成骨细胞及骨髓微环境中其他细胞介导的信号通路调控。破骨细胞的分化、成熟及活化过程则依赖于 RANK/RANKL/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)信号通路的调控。

OPG 是一种 RANKL 可溶性诱饵受体,可由成骨细胞表达并调控破骨细胞的激活。研究证实,原发性乳腺癌、肺癌及前列腺癌均具有转移至骨髓的倾向^[1,2]。这些肿瘤细胞可分泌甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTHrP),并可通过 RANK/RANKL/OPG 信号通路促进破骨细胞介导的骨破坏过程^[2]。此外,在骨破坏过程中,骨基质分泌 β -转化生长因子(TGF- β)、胰岛素样生长因子

收稿日期:2014-10-15;修回日期:2014-11-09

通讯作者:鲍同柱, E-mail:7989465@qq.com

(IGFs)等生长因子,从而促进肿瘤生长和 PTHrP 等肿瘤源性因子的增殖,并进一步加剧骨破坏过程。趋化因子受体 CXCR4 可表达于破骨前体细胞,调节造血干细胞及肿瘤细胞的骨归巢。在 CXCR4-/-造血干细胞重建小鼠研究中发现,CXCR4-/-破骨细胞的分化及骨重吸收活性均提高。因此,干扰 CXCR4 表达可增加骨破坏的发生概率,增加肿瘤发生风险^[3]。同时,肿瘤细胞中肉瘤基因(sarcoma gene,Src)表达及活性均较高,Src 亦是破骨细胞发挥功能的必需因子。此外,Garcia-Gomez 等^[4]研究发现,Src 小鼠中破骨细胞功能受损,而 Src 抑制因子则可抑制骨重吸收功能。因此,Src 可作为同时抑制肿瘤细胞及破骨细胞功能的重要靶点^[5]。

双磷酸盐是目前应用最为广泛的一类破骨细胞抑制剂,唑来膦酸、阿屈膦酸及伊班膦酸等双磷酸盐可显著性降低肿瘤诱导的骨破坏的发生概率^[6]。Canon 等^[7]和 Fizazi 等^[8]分别在临床研究中证实,RANKL 抑制因子抗体和 RANKL 单克隆抗体一狄诺塞麦较唑来膦酸更能有效降低肿瘤诱导的骨破坏的发生概率,但是,RANKL 单克隆抗体对其影响的机制还有待进一步研究。此外,Ⅲ期临床试验提示,达沙替尼(Scr 家族激酶抑制剂)与多西紫杉醇联用并未显著性改善转移性前列腺癌患者的生存率^[9]。

1.2 成骨细胞

成骨细胞是一类促进肿瘤骨转移的细胞系,是骨转移微环境的重要成分。Schneider 等^[10]研究发现,甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)等促骨形成因子可促进成骨细胞的扩散,增加前列腺肿瘤细胞在骨组织中的定位和生长。因此,骨组织的代谢速率(如增加成骨细胞活性和数量)与转移性骨肿瘤的发生密切相关。在小鼠的前列腺癌转移性肿瘤模型中研究发现,骨髓基质细胞中的生长停滞特异性蛋白 6(growth arrest specific protein 6,Gas6)可诱导转移性肿瘤细胞休眠及其特异性的定位^[11],同时成骨细胞微环境中的肝星状细胞(hepatic stellate cell,HSC)是肿瘤细胞定位于骨髓的直接靶点^[12]。通过 PTH 诱导成骨细胞增殖,从而增加 HSC 微环境,并促进前列腺癌细胞的骨转移;通过成骨细胞消融降低 HSC 微环境则可抑制该过程。进一步研究表明,给予 HSC 诱导剂-AMD3100 处理可促进微环境中的转移性肿瘤细胞返回至循环,表明 HSC 可与骨倾向

性肿瘤细胞发生功能竞争。此外,微环境中的成骨细胞可通过释放细胞因子及生长因子促进骨转移性肿瘤的发生。原发性前列腺液循环中的 PTHrP 可促进骨髓微环境中的成骨细胞分泌血管内皮生长因子 A (VEGF-A)、白介素-6 及 CC 趋化因子配体 2 (CCL2)。VEGF-A 及白介素-6 可促进骨髓源性抑制性细胞生成^[13]。综上所述,成骨细胞表面的黏附分子、趋化因子及其受体可促进骨髓中的转移性肿瘤细胞的定位和生长,了解成骨细胞对转移性肿瘤细胞的作用机制对转移性骨肿瘤的治疗有现实意义。

2 免疫细胞

2.1 骨髓源性抑制性细胞

与 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞及自然杀伤细胞等免疫细胞不同,骨髓源性抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells,MDSCs)无细胞表面标志物,是不同分化阶段骨髓细胞的异质细胞群,包括未成熟巨噬细胞、粒细胞、树突状细胞及骨髓祖细胞。Talmadge 等^[14]通过对小鼠的实验研究表明,MDSCs 可分为两种主要亚型:单核细胞系—MDSCs 与粒细胞系 MDSCs,两者均具有免疫抑制功能。单核细胞系 MDSCs 表达高水平 NO 和低水平 ROS;粒细胞系 MDSCs 表达高水平 ROS 及低水平 NO,而活化的 MDSCs 则表达其免疫抑制功能,且仅发生于感染、肿瘤等慢性病理状态。

MDSCs 可抑制抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤耐受,在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用。研究认为,MDSCs 通过抑制 T 细胞从而促进肿瘤发生,包括肿瘤血管生成、侵袭及转移^[14]。此外,通过促进基质蛋白酶(MMPs)、干扰素 γ (interferon gamma, IFN γ)、白介素-10(interleukin,IL-10)及 TGF- β 等细胞因子的分泌和产生,MDSCs 可直接参与促进肿瘤侵袭及转移过程。在肿瘤发生发展过程中,肿瘤细胞分泌 Toll 样受体 (Toll-like receptors,TLRs)、IL-4、IL-13 及 TGF- β 等细胞因子并激活相关信号通路,进而活化 MDSCs。

对黑色素瘤及头颈部鳞癌(HNSCC)患者的研究表明,MDSCs 边缘密度与肿瘤发生发展呈正相关^[15]。此外,HNSCC 患者外周血循环中 CD14+HLA-DR-/lo 细胞水平浓度与早期 HNSCC 患者(I~II 期)发展

为Ⅲ~Ⅳ期过程密切相关^[14,15]。在前列腺癌小鼠模型中,PTHrP可间接增加MDSCs从而促血管生成,并诱导肿瘤生长及血管生成^[13]。Danilin等^[17]发现,MDSCs可通过诱导Gli2及PTHrP表达促进荷瘤小鼠乳腺癌的破骨作用,这些因子可促进破骨细胞介导的骨损害过程。在体内及体外实验研究中进一步发现,荷瘤小鼠中分离的MDSCs具有分化为破骨细胞的潜能^[17]。

2.2 肿瘤相关巨噬细胞

巨噬细胞根据其参与调节的免疫反应可分为经典活化的巨噬细胞(classically activated macrophage, M1)和选择活化巨噬细胞(alternatively activated, M2)。M1参与调节炎症反应过程;M2参与调节伤口愈合过程^[18]。此外,研究证实M2可分泌细胞因子、趋化因子及生长因子,如VEGF、IL-10、TGF- β 、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、MMPs等,从而促进肿瘤发生^[19]。这些促肿瘤生成巨噬细胞即肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs),与M2具有相似的表型。

CCL2等趋化因子以及克隆刺激因子1(CSF-1)等生长因子可调控巨噬细胞的生长、趋化及分化。CSF-1是巨噬细胞及其前体分化、增殖及生存的调节因子。在侵袭性乳腺癌小鼠模型中研究发现,巨噬细胞可通过参与EGF-CSF-1旁分泌循环协同调控肿瘤细胞的迁移,而在EGF-CSF-1旁分泌循环中,肿瘤细胞分泌CSF-1,巨噬细胞则含有相应受体^[16]。

研究表明巨噬细胞可促进肿瘤发生、发展、侵袭及迁移^[18-20]。活化的巨噬细胞分泌活性氧簇等炎症因子,并形成稳定的炎症性间质环境。慢性炎症诱导间质环境改变,并与肿瘤的发生发展密切相关。此外,巨噬细胞密度还与甲状腺癌、肺癌、乳腺癌及肝细胞癌患者的生存密切相关^[21]。

2.3 其他免疫细胞

骨髓基质微环境富含B细胞、T细胞、NK细胞等多种免疫细胞,均在肿瘤的发生发展及转移中发挥重要作用。动物实验证实了提高小鼠体内T细胞免疫反应可降低骨肿瘤发生风险,但在T细胞缺失的小鼠中,T细胞缺失对肿瘤细胞向骨迁移及转移性骨肿瘤生长过程无显著性影响^[22]。研究表明,肿瘤相关T细胞可在其骨聚集前诱导溶骨性骨疾病,其机制为T细胞产生RANKL并诱导溶骨反应及骨破坏^[23]。

综上所述,T细胞在骨相关疾病中发挥双重作用,可降低肿瘤生长的同时促进骨破坏反应。

目前,针对B细胞、NK细胞与骨肿瘤细胞研究甚少。在前列腺癌动物模型中研究发现,抑制NK细胞的生长可促进转移性骨肿瘤发生^[24],而促进NK相关配体表达可抑制转移性骨肿瘤发生^[25]。同时,Li等^[26]发现巨核细胞可抑制前列腺肿瘤细胞生长,促进其凋亡;在体内实验中,巨核细胞扩散可降低肿瘤诱导的骨破坏。

3 肿瘤相关成纤维细胞

成纤维细胞是疏松结缔组织的主要细胞成分,来源于胚胎时期的间充质细胞,它是产生多种细胞外基质如胶原、纤连蛋白和层黏连蛋白的主要细胞,在细胞外基质的合成中起着重要作用。在正常组织中,成纤维细胞极少增殖和代谢,但在肿瘤组织中,成纤维细胞不仅大量增殖,而且具备成纤维细胞和肌细胞的双重特性。因此,成纤维细胞在骨髓微环境中的表达甚高。

作为肿瘤间质的主要细胞成分,肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)不仅参与了肿瘤细胞外基质的合成,为肿瘤生长提供营养支持,而且诱导上皮细胞发生恶性转变,直接参与肿瘤发生发展过程^[27]。研究证实,CAF可定植于瘤体中并促进肿瘤生长,还可从骨髓基质迁移并聚集至肿瘤部位,促进肿瘤细胞的分化、生长及侵袭。其机制为CAF通过调节CXCL12、TGF- β 、Wnt信号通路、骨形成蛋白及MMPs等因子的表达,促进肿瘤发生发展。遗憾的是,CAF目前仍缺乏特异性的标志物^[28]。

4 小 结

骨基质微环境富含各种不同的细胞类型,在肿瘤细胞骨转移过程中发挥特定的重要作用;探讨这些细胞在肿瘤细胞骨转移中的相互作用将为肿瘤细胞骨转移的机制提供理论依据,同时为转移性骨肿瘤的治疗提供新的靶点。目前对于骨髓基质细胞与肿瘤发生发展关系的研究虽然已有很多,但仍有许多问题需要解决:①骨髓基质细胞的相关特异性标志物尚存争议;②部分细胞活化的具体机制尚不明确;

③相关靶点用于人体治疗的确切疗效仍有待研究。

参考文献:

- [1] Jin R, Sterling JA, Edwards JR, et al. Activation of NF-kappa B signaling promotes growth of prostate cancer cells in bone[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e60983.
- [2] Feller L, Kramer B, Lemmer J. A short account of metastatic bone disease[J]. Cancer Cell Int, 2011, 11(24): 1475.
- [3] Ell B, Mercatali L, Ibrahim T, et al. Tumor-induced osteoclast miRNA changes as regulators and biomarkers of osteolytic bone metastasis[J]. Cancer Cell, 2013, 24(4):542-556.
- [4] Garcia-Gomez A, Ocio EM, Crusoe E, et al. Dasatinib as a bone-modifying agent: anabolic and anti-resorptive effects [J]. PLoS One, 2012, 7(4):e34914.
- [5] Canon J, Bryant R, Roudier M, et al. RANKL inhibition combined with tamoxifen treatment increases anti-tumor efficacy and prevents tumor-induced bone destruction in an estrogen receptor-positive breast cancer bone metastasis model[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 135(3):771-780.
- [6] McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday[J]. The American Journal of Medicine, 2013, 126(1):324-333.
- [7] Canon J, Bryant R, Roudier M, et al. Inhibition of RANKL increases the anti-tumor effect of the EGFR inhibitor panitumumab in a murine model of bone metastasis [J]. Bone, 2010, 46(6): 1613-1619.
- [8] Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study[J]. Lancet, 2011, 377(9768):813-822.
- [9] Araujo JC, Trudel GC, Saad F, et al. Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer(READY): a randomised, double-blind phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(13): 1307-1316.
- [10] Schneider A, Kalikin LM, Mattos AC, et al. Bone turnover mediates preferential localization of prostate cancer in the skeleton[J]. Endocrinology, 2005, 146(4): 1727-1736.
- [11] Jung Y, Shiozawa Y, Wang J, et al. Prevalence of prostate cancer metastases after intravenous inoculation provides clues into the molecular basis of dormancy in the bone marrow microenvironment[J]. Neoplasia, 2012, 14(5):429-439.
- [12] Jung Y, Shiozawa Y, Wang J, et al. Annexin-2 is a regulator of stromal cell-derived factor-1/CXCL12 function in the hematopoietic stem cell endosteal niche[J]. Exp Hematol, 2011, 39(2): 151-166.
- [13] Park SI, Lee C, Sadler WD, et al. Parathyroid hormone-related protein drives a CD11b+Gr1+ cell-mediated positive feedback loop to support prostate cancer growth[J]. Cancer Res, 2013, 73(22):6574-6583.
- [14] Talmadge JE, Gabrilovich DI. History of myeloid-derived suppressor cells[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(10):739-752.
- [15] Vasquez-Dunddel D, Pan F, Zeng Q, et al. STAT3 regulates arginase- I in myeloid-derived suppressor cells from cancer patients[J]. Clin Invest, 2013, 123(4): 1580-1589.
- [16] Sawant A, Deshane J, Jules J, et al. Myeloid-derived suppressor cells function as novel osteoclast progenitors enhancing bone loss in breast cancer [J]. Cancer Res, 2013, 73(2):672-682.
- [17] Danilin S, Merkel AR, Johnson JR, et al. Myeloid-derived suppressor cells expand during breast cancer progression and promote tumor-induced bone destruction [J]. Oncoimmunology, 2012, 1(9):1484-1494.
- [18] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. Nature, 2013, 496(7446):445-455.
- [19] Pang Y, Gara SK, Achyut BR, et al. TGF- β signaling in myeloid cells is required for tumor metastasis [J]. Cancer Discov, 2013, 3(8):936-951.
- [20] Li M, Knight DA, Snyder L, et al. A role for CCL2 in both tumor progression and immunosurveillance [J]. Oncoimmunology, 2013, 2(7):e25474.
- [21] Xuan QJ, Wang JX, Nanding A, et al. Tumor-associated macrophages are correlated with tamoxifen resistance in the postmenopausal breast cancer patients[J]. Pathol Oncol Res, 2014, 20(3):619-624.
- [22] Zhang K, Kim S, Cremasco V, et al. CD8+ T cells regulate bone tumor burden independent of osteoclast resorption[J]. Cancer Res, 2011, 71(14):4799-4808.
- [23] Monteiro AC, Leal AC, Gonçalves-Silva T, et al. T cells induce pre-metastatic osteolytic disease and help bone metastases establishment in a mouse model of metastatic breast cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(7):e68171.
- [24] Smyth MJ, Swann J, Cretney E, et al. NKG2D function protects the host from tumor initiation [J]. J Exp Med, 2005, 202(5):583-588.
- [25] Liu G, Lu S, Wang X, et al. Perturbation of NK cell peripheral homeostasis accelerates prostate carcinoma metastasis[J]. J Clin Invest, 2013, 123(10):4410-4422.
- [26] Li X, Koh AJ, Wang Z, et al. Inhibitory effects of megakaryocytic cells in prostate cancer skeletal metastasis[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(1): 125-134.
- [27] Gordon JA, Lisle JW, Alman BA, et al. Disruption of crosstalk between mesenchymal stromal and tumor cells in bone marrow as a therapeutic target to prevent metastatic bone disease[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(12):1884-1886.
- [28] Owens P, Polikowsky H, Pickup MW, et al. Bone morphogenetic proteins stimulate mammary fibroblasts to promote mammary carcinoma cell invasion [J]. PLoS One, 2013, 8(6):e67533.