

慢性炎症对肿瘤干细胞的调控*

陈 翀 罗云萍**

(中国医学科学院基础医学研究所, 北京 100005)

摘要 大量研究已证实肿瘤干细胞是肿瘤耐药、复发和转移的根源。慢性炎症与肿瘤的发生和发展密切相关, 肿瘤炎症微环境中的 IL-6、IL-8、EGF 等炎性因子和生长因子激活了肿瘤干细胞内 NF- κ B/ Stat3 信号通路, 维持肿瘤干细胞的自我更新能力, 从而促进肿瘤的生长和转移。深入研究肿瘤炎症微环境对肿瘤干细胞的调控机制, 可以使我们找到潜在的治疗靶点, 为攻克肿瘤带来新的思路和手段。

关键词 肿瘤干细胞, 肿瘤炎症微环境, NF- κ B/ Stat3

学科分类号 R730.3, R392.1

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00377

目前的研究发现, 在人类实体肿瘤中, 并不是所有的肿瘤细胞都具有同等的致癌性, 肿瘤干细胞被认为是一群数量极少的能够形成肿瘤的细胞亚群。肿瘤干细胞具有自我更新能力和分化潜能, 这一特性在肿瘤起始和发展过程中起着十分重要的作用。然而调控肿瘤干细胞自我更新和分化的分子机制并不是十分清楚, 大量的临床和实验研究已证实慢性炎症对于肿瘤的发生和发展起着至关重要的作用, 而慢性炎症对于肿瘤干细胞的调控是肿瘤研究的新领域。慢性炎症相关的炎性因子, 由慢性炎症引起的氧化应激和缺氧反应都可以调控肿瘤细胞的增殖、代谢及分化, 同样也可以调控肿瘤干细胞的自我更新能力。在这篇综述中, 我们主要探讨肿瘤炎症微环境与肿瘤干细胞形成及功能维持之间的相互关系。

1 肿瘤干细胞

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是当今肿瘤基础及临床研究的热点和前沿问题。早在 1994 年, Lapidot 等^[1]就从急性骨髓白血病患者体内分离得到一群当时被称为白血病起始细胞的肿瘤干细胞。2003 年, Al-Hajj 和 Wicha 等^[2]在乳腺癌和脑癌等实体肿瘤中证实了肿瘤干细胞的存在。随后研究者们又相继从结肠癌、胰腺癌、肺癌、前列腺癌

以及黑色素瘤中分离出肿瘤干细胞。越来越多的研究结果证明, 肿瘤干细胞是肿瘤耐药、复发和转移的原因^[3]。目前, 肿瘤干细胞的分离方法因肿瘤来源不同而各异, 主要通过 CD133、CD44、CD24、CD29、CD90 和 ESA 等细胞表面标志来分离和富集^[2,4,5], 也可以通过功能性标志(例如细胞膜转运蛋白)来分选侧群细胞(sidepopulation)^[6], 或者通过分析乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)的活性来富集肿瘤干细胞^[7]。

肿瘤干细胞自我更新和分化潜能受到细胞内和细胞外复杂网络的调控。肿瘤细胞内干细胞相关的重要信号通路的调控通常是紊乱的, 这很可能与肿瘤细胞所处的微环境、基因突变以及表观遗传学的改变有关。其中, Wnt 信号通路在调节机体生长发育以及干细胞功能方面发挥着重要作用^[8], 有研究报告, 激活 Wnt 通路使小鼠更易患脑垂体肿瘤^[9], 调节 Wnt/ β -catenin 信号通路的 APC 基因突变是诱发结肠癌的重要原因^[10]。除了 Wnt 通路以外, Hedgehog、Notch 以及 TGF/BMP 信号通路也参与

* 国家重点基础研究发展计划(973)资助项目(2013CB967202)。

** 通讯联系人。

Tel: 010-68798565, E-mail: yunpingluo@hotmail.com

收稿日期: 2013-08-13, 接受日期: 2013-11-10

调节肿瘤干细胞自我更新的能力^[11]。有文献报道, CD133⁺CXCR4⁺的细胞具有肿瘤干细胞的特性, 主要存在于胰腺肿瘤组织的侵袭前沿, 并且 Hedgehog 和 TGF β 信号通路能够转录激活 CXCR4 的表达^[12]。许多研究证实, 在肿瘤组织的侵袭前沿, 肿瘤细胞和基质细胞之间的相互作用能够促进肿瘤干细胞获得更加恶性的高转移表型^[13]。

2 肿瘤炎性微环境

早在 1864 年, Virchow 就发现在肿瘤组织中经常会伴有免疫细胞的浸润。随后的临床资料也显示, 慢性结肠炎, 肝炎以及胰腺炎分别与结肠癌、肝癌以及胰腺癌的发生存在密切的相关性^[14-16]。近十年来, 科学家越来越清楚地认识到, 肿瘤基质能够促进肿瘤的生长和转移, 深入了解肿瘤基质在这一过程中的主要参与者和作用机制对于抑制肿瘤生长和转移是非常关键的。随着研究的不断深入, 目前, 肿瘤细胞和微环境之间的相互作用越来越明确, 与此同时, 一些以这一相互作用为靶点的药物也进入了临床前的实验阶段。

在肿瘤微环境中, 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 和骨髓来源的免疫抑制性细胞 (myeloid-derived suppressive cells, MDSC) 对于肿瘤的发生和发展起着重要作用。在肿瘤发生的早期, 肿瘤组织中大多浸润 M1 型的巨噬细胞, 它们能够分泌促炎因子和趋化因子。然而, 伴随肿瘤的发展, M1 型的巨噬细胞逐渐被肿瘤细胞以及肿瘤细胞所分泌的多种细胞因子与生长因子所教化, 从 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化。M2 型的巨噬细胞主要分泌 EGF、TCF β 、IL-6、IL-10、CCL18 和 CCL22 等细胞因子, 它们能够促进 Th2 细胞的分化, 招募调节性 T 细胞, 或者直接作用于肿瘤细胞, 从而促进肿瘤的生长和转移^[17]。已有大量研究报道, TAMs 能够通过分泌 VEGF、TCF β 和 PDGF 等细胞因子促进肿瘤新生血管生成^[18-20]。另外, TAMs 能够适应肿瘤微环境中的低氧条件, 活化转录因子 HIF-1/HIF-2 从而激活其下游基因的表达, 例如 VEGF、FGF、CXCL8 以及与糖酵解相关的蛋白酶^[21-22]。除此之外, TAMs 还能够分泌一些蛋白水解酶, 例如 MMP-9 和溶酶体蛋白酶, 使肿瘤基质分解, 从而促进肿瘤细胞的迁移^[23]。骨髓来源的免疫抑制性细胞是一群不成熟的单核细胞, 它们处于单核细胞分化的不同阶段^[24]。肿瘤微环境中的 MDSC 具有免疫抑制功

能, 它们能够干扰固有和适应性免疫应答反应, 另外有数据显示, 循环 MDSC 的数量越多, 转移性乳腺癌的整体预后状况就越差^[25], 这些研究提示 TAM 和 MDSC 作为乳腺癌预后指标和治疗靶点的可能性。

成纤维细胞是结缔组织中最丰富的细胞类型, 它们通过分泌各种细胞外基质成分来构建人体组织。在肿瘤微环境中, TGF- β 、血小板来源的生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 以及成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 能够活化静息状态的成纤维母细胞, 使之成为促进肿瘤生长的肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs), 另外, 骨髓来源的间叶干细胞在 VEGF、EGF、HGF、FGF、PDGF 以及 CCL2 等细胞因子的刺激下也能够分化形成肿瘤相关成纤维细胞。除此之外, 内皮细胞也能够通过内皮-间叶转化的方式获得间叶细胞的特性并进一步分化成为 CAFs^[26]。肿瘤微环境中的 CAFs 能够分泌大量的基质细胞衍生因子 (stromal-derived factor, SDF-1), 而 SDF-1 可以通过与肿瘤细胞表面的 CXCR4 受体结合促进肿瘤细胞的转移^[27]。最近有研究报道, CAFs 在肿瘤形成的早期具有促进炎症发生的作用, CAFs 的这一作用一方面表现为其能够大量分泌 SDF-1、IL-6 以及 IL-1b 等细胞因子, 另一方面表现为其募集促血管生成的肿瘤相关巨噬细胞以促进肿瘤生长。研究发现, CAFs 的上述作用主要是由转录因子 NF- κ B 和环氧酶 2 (COX-2) 介导完成的^[28]。最近有研究显示, CAFs 常常存在于转移性鳞状细胞癌的淋巴结中, 并且在肿瘤组织外沿经常会有 CAFs 的存在, 这些结果提示 CAFs 能够促进肿瘤的转移^[29]。

目前的研究表明, 各种细胞因子是调节肿瘤微环境的重要参与者, 在肿瘤发生发展的过程中, 它们能够调节肿瘤微环境中免疫细胞的活性并诱导其产生不同的生物学功能。现已证实, 肿瘤患者血清中常伴有炎性因子比如 IL-6、IL-8 以及 IL-10 等的上调, 并且它们的表达水平与病人的预后存在相关性^[30]。在肿瘤微环境中, TGF- β 和 IL-10 更受到特别的关注, 起初认为它们可以通过抑制血管生成和抑制巨噬细胞的活化来抑制肿瘤, 然而, 在肿瘤组织中它们的作用往往是促进肿瘤生长, 抑制效应 T 细胞的杀伤功能。尤其是 TGF- β 对于 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的活化及其免疫抑制功能起到关键作用, 并且 TGF- β 还能抑制 Th1 和 CD8⁺T 细

胞 IFN- γ 的分泌, 最终导致肿瘤的免疫逃逸和免疫耐受^[31].

3 炎性微环境与肿瘤干细胞

正常干细胞的功能需要周围的微环境来维持, 肿瘤干细胞的功能同样也受到肿瘤微环境的影响. 目前的研究显示, 肿瘤干细胞表型与功能的维持远比人们想象的复杂, 阐明调控肿瘤干细胞表型和功能的信号通路显得尤为重要. 我们都知道, 肿瘤在生长的过程中会招募各种类型的免疫细胞到肿瘤微环境中去, 并且这些免疫细胞在肿瘤细胞的教化作用下其表型与功能都发生了改变, 成为了促进肿瘤生长和转移的帮凶. 这些浸润在肿瘤组织当中的免疫细胞能够分泌大量的炎性因子, 例如 IL-6、IL-8、TNF α 、TGF- β 、HGF、FGF 等, 正是由于这些炎性细胞与其所分泌的活性因子形成了肿瘤干细胞赖以生成的微环境, 它能够刺激与保护肿瘤干细胞以维持其自我更新的能力.

肿瘤相关巨噬细胞是乳腺癌以及恶性脑胶质瘤组织中浸润的主要免疫细胞, 约占肿瘤组织中所有细胞的 5%~50%. 有研究报道, TAMs 主要分布于 CD133 阳性的脑胶质瘤干细胞附近, 并聚集在微血管周围和低氧区^[32-33]. 最近, 有研究显示, 慢性炎症能够刺激乳腺癌肿瘤干细胞的增殖并维持其不分化的状态. 我们课题组最近的研究显示, 肿瘤相关巨噬细胞能够维持小鼠乳腺癌肿瘤干细胞的干性, 从而促进肿瘤的生长和转移, 其具体机制是肿瘤相关巨噬细胞通过分泌 EGF, 激活肿瘤干细胞内 STAT3/SOX2 信号通路, 从而促进肿瘤干细胞自我更新的能力, 抗体阻断 EGF 以及小分子抑制剂抑制 STAT3 磷酸化后能够抑制肿瘤干细胞的表型和功能^[34]. Jinushi 等^[35]报道, 肿瘤微环境中的肿瘤相关巨噬细胞能够分泌 MFG-E8, 从而维持结肠癌和乳腺癌的肿瘤干细胞自我更新能力, 敲除肿瘤相关巨噬细胞内的 MFG-E8 基因后能够显著抑制肿瘤干细胞在免疫缺陷小鼠体内的成瘤能力.

活化的免疫细胞是活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要来源, 有研究显示, ROS 能够直接引起 DNA 损伤导致癌基因的突变^[36]. 另外, 细胞内的 ROS 能够激活对氧化还原反应敏感的转录因子以促进肿瘤的形成, 例如当细胞内 ROS 水平较高时, 转录因子 FoxO 能够迅速进入细胞核内并转录一些利于细胞存活的蛋白以减弱 ROS 对细胞的损伤作用. 另有研究报道, FoxO 还能够促进

许多与细胞增殖、凋亡以及分化有关的蛋白的表达, 以促进肿瘤的生长和转移^[37-38]. ROS 能够调节正常造血干细胞的功能, 造血干细胞显示出比分化细胞较低水平的 ROS, 而这一特征使造血干细胞能够维持其自我更新的能力^[39]. 最近有研究报道, 慢性髓系白血病的肿瘤干细胞需要 FoxO3 的活性以维持其自我更新的能力, 由此可以想到慢性炎症引起 ROS 上调后激活 FoxO3, 从而维持了肿瘤干细胞的功能^[40]. 另外, 上调的 ROS 水平能够引起肿瘤干细胞内的 DNA 损伤并激活损伤修复因子 ATM, 使肿瘤干细胞产生新的突变, 这很可能与肿瘤干细胞多药耐药性的机制有关. 更为重要的是, 在一些肿瘤中, 其肿瘤干细胞内的 ROS 水平要明显高于非肿瘤干细胞^[41].

慢性炎症经常会引起组织缺氧. 有研究显示, 在免疫反应过程中释放的一些细胞因子能够抑制红细胞形成和机体的造血功能^[42], 例如, 血液循环中的 IL-6 能够降低血清中铁含量从而减少红细胞的数量^[43]. 另外, 许多研究都显示, 组织缺氧能够促进肿瘤的生长和转移. 与氧化应激类似, 低氧也能够调节干细胞的静息和自我更新能力. 细胞对于低氧诱发的反应主要依赖于低氧诱导因子 HIFs 的活化, 有研究显示, 造血干细胞和神经干细胞都常常位于相对低氧的区域^[44]. 最近有研究报道, 神经胶质瘤中位于低氧区的肿瘤干细胞其转录因子 HIF-1 α 是活化的, 并且激活 HIF-1 α 能够维持肿瘤干细胞的不分化状态^[45]. 骨髓中的低氧环境以及转录因子 HIF-1 α 对于维持正常造血干细胞的功能都是非常重要的, 最近有研究显示, 存在大量白血病细胞的骨髓是高度低氧的^[46]. 上述的研究结果表明, 肿瘤细胞内代谢状态的改变会引起 ROS 和 HIF-1 α 的变化, 从而调控肿瘤干细胞的功能.

在肿瘤微环境中, 除了免疫细胞和基质细胞分泌的各种因子对肿瘤干细胞有调控作用, 肿瘤细胞自身分泌的细胞因子同样能够通过自分泌的形式作用于肿瘤干细胞. 最近 Iliopoulos 等^[47]报道, 炎症因子 IL-6 能够使非肿瘤干细胞向肿瘤干细胞转化. Long 等^[48]报道, 卵巢癌干细胞表达上调 CCL5, 并通过自分泌的形式激活自身 NF- κ B 信号通路, 上调 MMP-9 的表达, 从而促进肿瘤转移. Ginestier 等^[49]研究报道, 乳腺癌肿瘤干细胞高表达 CXCR1 受体, 并且 IL-8(CXCR1 的配体)能够增强肿瘤干细胞的干性, 维持肿瘤干细胞的干性. 表 1 所列是目前研究证实能够促进肿瘤干细胞自我更新

的炎性因子.

Table 1 Cytokines in tumor microenvironment regulating CSC self-renewal

表 1 肿瘤微环境中调控肿瘤干细胞的主要细胞因子

细胞因子	信号通路	肿瘤类型	参考文献
EGF	STAT3/SOX2	乳腺癌	[33]
MFG-E8	STAT3/Sonic Hedgehog	结肠癌, 肺癌	[34]
IL-6	STAT3/NF- κ B	乳腺癌, 前列腺癌	[46]
CCL5	NF- κ B	卵巢癌	[47]
IL-8	CXCR1/Akt/NF- κ B	乳腺癌	[48]

4 炎性转录因子 NF- κ B/ STAT3 与肿瘤干细胞

我们和其他研究团队最近发现调控炎性基因表达的转录因子 NF- κ B 及其信号通路在乳腺癌干细胞中是活化的. Hinohara 等^[50]利用基因富集的分析方法(gene set enrichment analysis, GSEA)研究关键信号通路中相关基因的表达谱, 分析发现, CD44⁺/CD24^{low} 这一群乳腺癌干细胞具有不同的基因表达谱, 其中炎性基因尤其是 NF- κ B 信号通路中的关键基因, 例如 TNF 和 IFN 较非肿瘤干细胞更加富集. 实际上, 我们的研究发现利用 NF- κ B 的小分子抑制剂能够减少乳腺癌肿瘤干细胞的比例并且抑制其成球能力. 其他实验室同样也证明了 NF- κ B 所引起的炎症对于正常乳腺细胞的恶性转化以及维持肿瘤干细胞的表型是至关重要的^[51-52]. 另外, 还有报道, 抑制 NF- κ B 的经典信号通路或者非经典信号通路都能够抑制乳腺癌肿瘤干细胞的成球能力. 但是 NF- κ B 调节 CSCs 干性的分子机制还不是十分清楚. 已知 NF- κ B 能够促进 150 多种基因的表达, 这些基因中可能存在调节 CSCs 的关键分子, 同时, NF- κ B 也可能通过调控细胞因子的表达来调节 CSCs 的干性. 实际上肿瘤微环境中的许多因子都能够激活 NF- κ B 信号通路, 而作为这些因子产生的关键转录因子, NF- κ B 被认为是联系炎症和肿瘤起始及发展的重要桥梁.

信号传导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)蛋白家族是一组可以被不同的细胞因子受体激活的相关蛋白, 在细胞因子-受体相互作用的过程中充当载体, 保持信号在细胞内传递的内在特异性. 在这些 STAT 蛋白当中, STAT3 由于其与肿瘤的关系较为密切, 越来越受到人们的重视. 在正常生理状态下, STAT3

的激活是快速而短暂的, 仅维持数分钟到几小时, 对于正常细胞的生理功能起着关键性作用. STAT3 是 EGFR、IL-6/JAK、Src 等多个致癌性酪氨酸激酶信号通路的汇焦点, 在多种肿瘤细胞中均发现有持续性过度激活. STAT3 过度激活后诱导上述与细胞增殖、分化、凋亡密切相关的关键基因异常高表达, 通过各种途径促进细胞增殖和恶性转化、阻碍细胞凋亡, 表现出致癌作用. 最近, Marotta 等^[53]利用 shRNA 文库筛选技术发现, IL-6/JAK2/Stat3 信号通路对于乳腺癌干细胞的增殖是不可或缺的. 我们最近的研究也证实, 肿瘤相关巨噬细胞能够通过分泌 EGF, 激活肿瘤干细胞内 STAT3/SOX2 信号通路, 从而促进肿瘤干细胞自我更新的能力^[54].

5 结 语

慢性炎症与肿瘤的发生和发展密切相关. 尽管其具体分子调控机制还不是十分确定, 但是肿瘤微环境中的免疫细胞、炎症因子以及高水平的 ROS 和低氧对于肿瘤干细胞的调控起到关键作用. 这些作用过程相互影响、相互促进, 从而调节肿瘤干细胞的自我更新能力、耐药特性和转移潜能. 更好地了解肿瘤炎性微环境对肿瘤干细胞的调控机制, 可以使我们真正全面认识肿瘤发生发展的过程, 为预防和治疗肿瘤提供新型的策略和手段.

参 考 文 献

- [1] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, *et al.* A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*, 1994, 17, **367**(6464): 645-648
- [2] Al Hajj M, Wicha M S, Benito-Hernandez A, *et al.* Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, **100**(11): 3983-3988
- [3] Reya T, Morrison S J, Clarke M F, *et al.* Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 2001, **414**(6859): 105-111
- [4] Singh S K, Clarke I D, Teraski M, *et al.* Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res*, 2003, **63**(18): 5821-5828
- [5] Pardal R, Clarke M F, Morrison S J. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat Rev Cancer*, 2003, **3**(12): 895-902
- [6] Kondo T, Setoguchi T, Taga T. Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**(3): 781-786
- [7] Ginestier C, Hur M H, Charafe-Jauffret E, *et al.* ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells. *Cell Stem Cell*, 2007, **1**(5): 555-567
- [8] Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease.

- Cell, 2006, **127**(3): 469–480
- [9] Gaston-Massuet C, Andoniadou C L, Signore M, *et al.* Increased wingless(Wnt)signaling in pituitary progenitor/stem cells gives rise to pituitary tumors in mice and humans. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108**(28): 11482–11487
- [10] Korinek V, Barker N, Morin P J, *et al.* Constitutive transcriptional activation by a beta-catenin-Tcf complex in APC-/- colon carcinoma. Science, 1997, **275**(5307): 1784–1787
- [11] Yu Z R, Timothy G P, Michael P L, *et al.* Cancer stem cells. Int J Biochem Cell Biol, 2012, **44**(12): 2144–2151
- [12] Katoh M. Integrative genomic analyses of CXCR4: transcriptional regulation of CXCR4 based on TGF, Nodal, Activin signaling and POU5F1, FOXA2, FOXC2, FOXH1, SOX17 and GF11 transcription factors. Int J Oncol, 2010, **36**(2): 415–420
- [13] Hermann P C, Huber S L, Herrler T, *et al.* Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. Cell Stem Cell, 2007, **1**(3): 313–323
- [14] Wood G W, Gollahon K A. Detection and quantitation of macrophage infiltration into primary human tumors with the use of cell-surface markers. J Natl Cancer Inst, 1977, **59**(4): 1081–1087
- [15] Milas L, Wike J, Hunter N, *et al.* Macrophage content of murine sarcomas and carcinomas: associations with tumor growth parameters and tumor radiocurability. Cancer Res, 1987, **47**(4): 1069–1075
- [16] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. Lancet, 2001, **357**(9255): 539–545
- [17] Qian B Z, Pollard J W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. Cell, 2010, **141**(1): 39–51
- [18] Lewis C E, Pollard J W. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. Cancer Res, 2006, **66**(2): 605–612
- [19] Bingle L, Lewis C E, Corke K P, *et al.* Macrophages promote angiogenesis in human breast tumourspheroids *in vivo*. Br J Cancer, 2006, **94**(1): 101–107
- [20] Dineen S P, Lynn K D, Holloway S E, *et al.* Vascular endothelial growth factor receptor 2 mediates macrophage infiltration into orthotopicpancreatic tumors in mice. Cancer Res, 2008, **68**(11): 4340–4346
- [21] Giaccia A J, Simon M C, Johnson R. The biology of hypoxia: the role of oxygen sensing in development, normal function, and disease. Genes Dev, 2004, **18**(18): 2183–2194
- [22] Keith B, Johnson R S, Simon M C. HIF1alpha and HIF2alpha: sibling rivalry in hypoxic tumor growth and progression. Nat Rev Cancer, 2012, **12**(1): 9–22
- [23] Van Kempen L C, Coussens L M. MMP9 potentiates pulmonary metastasis formation. Cancer Cell, 2002, **2**(4): 251–252
- [24] Nagaraj S, Gabrilovich D I. Myeloid-derived suppressor cells in human cancer. Cancer J, 2010, **16**(4): 348–353
- [25] Diaz-Montero C M, Salem M L, Nishimura M I, *et al.* Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy. Cancer Immunol Immunother, 2007, **58**(1): 49–59
- [26] Gabbiani G, Ryan G B, Majne G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. Experientia, 1971, **27**(5): 549–550
- [27] Zhi K, Shen X, Zhang H, *et al.* Cancer-associated fibroblasts are positively correlated with metastatic potential of human gastric cancers. J Exp Clin Cancer Res, 2010, **29**(1): 1–8
- [28] Erez N, Truitt M, Olson P. Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF-kappaB-Dependent Manner. Cancer Cell, 2010, **17**(2): 135–147
- [29] Vered M, Dayan D, Yahalom R, *et al.* Cancer-associated fibroblasts and epithelial-mesenchymal transition in metastatic oral tongue squamous cell carcinoma. Int J Cancer, 2010, **127**(6): 1356–1362
- [30] Gabrilovich D I, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. Nature Reviews Immunology, 2009, **9**(3): 162–174
- [31] Zamarron B F, Chen W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. Int J Bio Sci, 2011, **7**(5): 651–658
- [32] Yi L, Xiao H, Xu M, *et al.* Glioma-initiating cells: a predominant role in microglia/macrophages tropism to glioma. J Neuroimmunol, 2011, **232**(1–2): 75–82
- [33] Wang S C, Hong J H, Hsueh C, *et al.* Tumor-secreted SDF-1 promotes glioma invasiveness and TAM tropism toward hypoxia in a murine astrocytoma model. Lab Invest, 2012, **92**(1): 151–162
- [34] Yang J, Liao D, Chen C, *et al.* Tumor associated macrophages regulate murine breast cancer stem cellsthrough a novel paracrine EGFR/Stat3/Sox-2 signaling pathway. Stem Cells, 2013, **31**(2): 248–258
- [35] Jinushi M, Chiba S, Yoshiyama H, *et al.* Tumor-associated macrophages regulate tumorigenicity and anticancer drug responses of cancer stem/initiating cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, **108**(30): 12425–12430
- [36] Hussain S P, Harris C C. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. Int J Cancer, 2007, **121**(11): 2373–2380
- [37] Trachootham D, Lu W, Ogasawara M A, *et al.* Redox regulation of cell survival. Antioxid Redox Signal, 2008, **10**(8): 1343–1374
- [38] Giles G I. The redox regulation of thiol dependent signaling pathways in cancer. Curr Pharm Des, 2006, **12**(34): 4427–4443
- [39] Tothova Z, Kollipara R, Huntly B J, *et al.* FoxOs are critical mediators of hematopoietic stem cell resistance to physiologic oxidative stress. Cell, 2007, **128**(2): 325–339
- [40] Naka K, Hoshii T, Muraguchi T, *et al.* TGF-beta-FOXO signaling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukaemia. Nature, 2010, **463**(7281): 676–680
- [41] Jang Y Y, Sharkis S J. A low level of reactive oxygen species selects for primitive hematopoietic stem cells that may reside in the low-oxygenic niche. Blood, 2007, **110**(8): 3056–3063
- [42] Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, *et al.* Immune activation and the anaemia associated with chronic inflammatory disorders. Eur J Haematol, 1991, **46**(2): 65–70
- [43] Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation.

- Semin Hematol, 2009, **46**(4): 387-393
- [44] Parmar K, Mauch P, Vergilio J A, *et al.* Distribution of hematopoietic stem cells in the bone marrow according to regional hypoxia. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, **104**(13): 5437-5436
- [45] Jogi A, Ora I, Nilsson H, *et al.* Hypoxia alters gene expression in human neuroblastoma cells toward an immature and neural crest-like phenotype. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, **99**(10): 7021-7026
- [46] Mortensen B T, Jensen P O, Helledie N, *et al.* Changing bone marrow micro-environment during development of acute myeloid leukaemia in rats. Br J Haematol, 1998, **102**(2): 458-464
- [47] Iliopoulos D, Hirsch H A, Wang G, *et al.* Inducible formation of breast cancer stem cells and their dynamic equilibrium with non-stem cancer cells via IL6 secretion. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108**(4): 1397-1402
- [48] Long H, Xie R, Xiang T, *et al.* Autocrine CCL5 signaling promotes invasion and migration of CD133⁺ ovarian cancer stem-like cells via NF- κ B-mediated MMP-9 upregulation. Stem Cells, 2012, **30**(10): 2309-2319
- [49] Ginestier C, Liu S, Diebel M E, *et al.* CXCR1 blockade selectively targets human breast cancer stem cells *in vitro* and in xenografts. J Clin Invest, 2010, **120**(2): 485-497
- [50] Murohashi M, Hinohara K, Kuroda M, *et al.* Gene set enrichment analysis provides insight into novel signalling pathways in breast cancer stem cells. Br J Cancer, 2010, **102**(1): 206-212
- [51] Rajasekhar V K, Studer L, Gerald W, *et al.* Tumour-initiating stem-like cells in human prostate cancer exhibit increased NF- κ B signalling. Nat Commun, 2011, **18**(2): 162-174
- [52] Iliopoulos D, Hirsch H A, Struhl K. An epigenetic switch involving NF-kappaB, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. Cell, 2009, **139**(4): 693-706
- [53] Marotta L L, Almendro V, Marusyk A, *et al.* The JAK2/STAT3 signaling pathway is required for growth of CD44⁺CD24⁻ stem cell-like breast cancer cells in human tumors. J Clin Invest, 2011, **121**(7): 2723-2735

Chronic Inflammation and Cancer Stem Cells*

CHEN Chong, LUO Yun-Ping**

(Department of Immunology, Institute of Basic Medical Science, Chinese Academy of Medical Science and School of Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

Abstract Cancer stem cells have been suggested to play key role in tumor relapse, drug-resistance and metastasis. Chronic inflammatory states have been associated with an increased risk of malignancy. Therefore, it is possible that cytokines associated with chronic inflammation, such as IL-6, IL-8 and EGF, regulate the self-renewal of cancer stem cells *via* NF- κ B/ Stat3 pathways. In this review, we will discuss how these adaptive processes potentially become subverted to enhance the development and function of cancer stem cells.

Key words cancer stem cell, tumor inflammatory microenvironment, NF- κ B/Stat3

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00377

* This work was supported by a grant from National Basic Research Program of China (2013CB967202).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-69156475, E-mail: yunpingluo@hotmail.com

Received: August 13, 2013 Accepted: November 10, 2013