

整合素相关微环境调控肿瘤转移*

李雪映** 孙小然** 张宏权***

(北京大学医学部, 北京 100191)

摘要 整合素是肿瘤微环境的重要组成部分, 是广泛存在于细胞膜表面的黏附分子, 可以识别并结合细胞外基质中相应的配体, 参与许多重要的生理过程, 包括肿瘤转移. 整合素可以促进肿瘤转移的各个阶段, 肿瘤微环境也会反过来影响整合素的表达, 从而促进癌症的发生发展.

关键词 整合素, 肿瘤微环境, 肿瘤转移

学科分类号 Q73, R730

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0270

肿瘤转移是一个复杂的过程, 包括肿瘤细胞自身的特征和宿主环境的变化. 肿瘤微环境是影响肿瘤转移的关键因素, 而整合素又是构成肿瘤微环境的一个重要组成部分. 本文就近年来关于整合素相关肿瘤微环境调控肿瘤转移的研究进展进行综述.

1 肿瘤微环境概述

目前, 被广泛认同的肿瘤相关十大特征包括: 无限增殖、规避生长抑制、侵袭和转移增强、抵抗凋亡、刺激性血管生成、维持促增殖信号、细胞能量限制解除、规避免疫监视和抑制、基因组不稳定性, 以及肿瘤相关炎症反应的增强(图1). 虽然大量的研究已经使肿瘤相关的特征趋于明朗^[1-6], 但是影响肿瘤形成的关键因素依然是目前研究领域内关注的重点. 在“生态学治疗”策略被广泛接受之后^[7], 越来越多的研究开始转向癌巢当中, 细胞成分和非细胞成分是如何帮助肿瘤获得其特征的.

存在于癌巢当中的这些细胞成分和非细胞成分构成了肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME). 肿瘤微环境具体包括: 细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 肌纤维母细胞, 成纤维细胞, 神经内分泌细胞, 脂肪细胞, 免疫炎症性细胞和淋巴血管网络^[8]. 另外, 肿瘤微环境也能够导致器官功能的异常, 在顽固性恶性疾病的进展中亦发挥了重要作用^[9]. 肿瘤学家发现, 当微环境处于健康状态

时, 能够帮助抵御肿瘤的发生和侵袭; 相反, 如果微环境处于非健康状态时, 会成为肿瘤的帮凶.

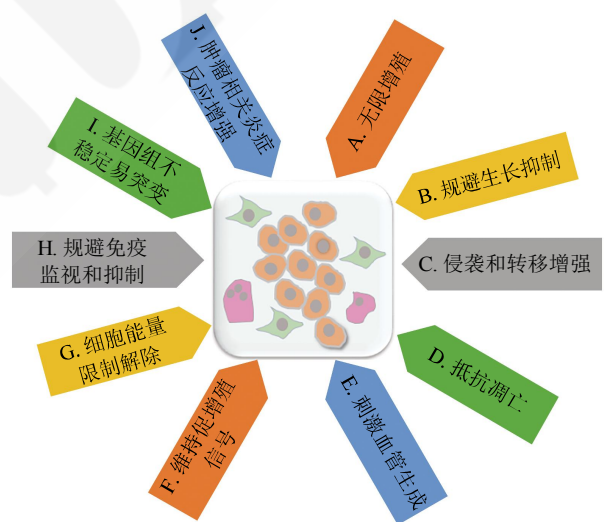


Fig. 1 Enabling characteristics and emerging hallmarks of cancer^[10]

图1 肿瘤相关特征和新标志^[10]

* 国家自然科学基金重点项目资助项目(81230051).

** 共同第一作者.

*** 通讯联系人.

Tel: 010-82802424, E-mail: Hongquan.Zhang@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2017-07-10, 接受日期: 2017-07-14

1.1 肿瘤相关成纤维细胞

存在于癌性伤口处具有肌纤维母细胞形态的成纤维细胞, 其中的一个亚群被称为肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)。在正常的伤口修复过程当中, 肌纤维母细胞会短时间地存在^[11]; 与此不同的是, 肿瘤相关成纤维细胞会在肿瘤微环境当中持续存在并处于活性状态, 这种现象和组织纤维化一致。一些研究表明, 只有处于活性状态的肿瘤相关成纤维细胞能够促进肿瘤的起始和生长^[12-13]。这些肿瘤相关成纤维细胞在肿瘤的进展当中起着重要的作用, 它们能够重塑细胞外基质、介导血管生成、招募炎症细胞, 以及通过分泌生长因子、免疫抑制性细胞因子和间质上皮细胞相互作用直接促进肿瘤细胞增殖^[14-15]。

1.2 免疫和炎症性细胞

哺乳动物机体的免疫系统主要起到监控组织内环境稳态、保护机体免于感染性病原体入侵和清除损伤细胞的功能^[16]。主要的理论认为免疫系统能够识别并清除大部分初期的肿瘤细胞^[10]。然而, 和正常的功能有所不同的是, 免疫炎症性细胞在慢性炎症当中持续存在, 并和多种组织器官病理学相关, 包括纤维化、异常血管生成和肿瘤形成^[17]。近期有研究表明, 免疫炎症性细胞或许是肿瘤的早期发源地^[18-21]。

1.3 淋巴血管网络

与正常组织中的功能相似, 在肿瘤微环境当中, 淋巴血管网络为肿瘤细胞的存活和生长提供氧气和营养物质, 并清除二氧化碳和代谢废弃物。在肿瘤血管生成过程中, 新的血管在原有血管的基础上发生, 使得淋巴血管网络更加复杂^[22]。淋巴血管网络在肿瘤发生发展的不同阶段起到不同的作用。肿瘤细胞要面对低氧环境的挑战, 为了在低氧环境中存活, 早期的肿瘤细胞或者努力适应低氧环境, 或者发生迁移并促使血管生成^[23]。在肿瘤的进展期, 淋巴血管网络能够帮助肿瘤逃避免疫监视。另外, 淋巴血管网络能够建立起肿瘤和前哨淋巴结之间的连接, 有证据表明, 原发肿瘤的侵袭转移和肿瘤周边的淋巴管密度呈正相关^[24]。

1.4 脂肪细胞

脂肪组织同肿瘤具有相关性。脂肪组织中的低氧状态促成了高度炎症性的微环境, 这种微环境易孕育肿瘤的形成^[25-26]。另外, 脂肪细胞能够分泌 50 多种细胞因子、趋化因子和激素样因子^[27], 这些因子或可与肿瘤的起始相关。过度肥胖会导致循环血

雌激素水平上调^[28]以及引发长期慢性的炎症反应, 这些变化也会在肿瘤进展中起到重要作用^[29-31]。

1.5 神经内分泌细胞

神经内分泌细胞是肿瘤形成的帮凶^[32]。神经内分泌细胞能够通过调节免疫系统影响肿瘤的发生发展。在前列腺癌中, 神经内分泌细胞能够通过其分泌的物质促进肿瘤细胞增殖, 从而增加肿瘤的侵袭性^[33]。

1.6 微环境中的细胞外基质

细胞外基质(ECM)是一个动态且复杂的微环境, 在不同的组织当中呈现出不同的生物物理、机械性、生物化学方面的特征。细胞外基质包含了基质细胞和肿瘤细胞分泌的全部细胞因子、生长因子和激素。细胞外基质的异质性在调控肿瘤细胞群体侵袭行为和决定转移效能方面起到重要作用^[34-37]。由于细胞外基质的复杂性, 在不同的组织器官当中对于肿瘤的影响也是多种多样的。

1.7 整合素

肿瘤微环境除了上述构成之外, 还有膜受体家族整合素(integrin)。整合素能够结合细胞外基质中的成分, 并调控细胞骨架构成, 从而对细胞的生存、增殖、黏附和迁移起到严格的控制。整合素在微环境当中起到更加重要的作用, 因为它们能够在细胞与细胞之间, 细胞与胞外环境之间传递信息。最近的研究表明, 整合素的表达与肿瘤的形成和进展相关。

2 整合素概述

整合素属于细胞黏附分子家族, 是一类广泛存在于动植物细胞膜表面的跨膜蛋白, 是细胞迁移、增殖等生理活动重要的调控因素。

整合素分子由 α 、 β 亚单位构成, 以二聚体的形式存在于细胞表面。目前发现, 至少有 25 种整合素, 分别由 18 α -亚基和 8 β -亚基构成^[38]。 α 、 β 两种整合素亚基都是 I 型跨膜蛋白, 分别带有 700~1 100 个胞外结构域和 30~50 个氨基酸的胞内结构域。 α 亚单位可以通过 N 端结合二价阳离子, 胞质区近膜处都有一段保守序列, 与整合素活性的调节有关。含 $\beta 1$ 亚单位的整合素主要介导细胞与细胞外基质(ECM)间的黏附。含 $\beta 2$ 亚单位的整合素主要存在于血小板表面, 介导血小板聚集, 参与血栓的形成。 $\beta 4$ 可与肌动蛋白及其相关蛋白质结合。整合素可以作为桥梁连接 ECM 与细胞骨架, 除此之外, 整合素还可以调控多种细胞内信号

通路, 包括肌动蛋白(actin)成核、聚合的激活以及促活、促有丝分裂原信号等^[39]. 更为重要的是, 这些信号能促进肿瘤细胞增殖、存活, 并因此促进癌症的发生发展^[40].

细胞表面的整合素以三种构象存在: a. 不活跃的, 与 ECM 配体亲和力低的, 称为低亲和力构象, 也叫做静息状态; b. 伸展着的, 但因为其头部是闭合的, 从而与配体亲和力低; c. 伸展着的, 头部是开放的, 与 ECM 配体, 如纤连蛋白(fibronectin)、胶原(collagen)、层黏连蛋白(laminin)以及玻璃黏连蛋白(vitronectin)等具有高亲和力的, 也称作激活状态. 静息状态下, 整合素在细胞质的尾部和跨膜结构域的螺旋部的 α 、 β 亚单位会形成盐桥, 使其稳定^[41]. 通常来讲, 整合素的激活通过两个机制来调控: a. 整合素胞质区的信号通过尾部传导至其与细胞外配体结合的结构域, 会引起整合素二聚体构象的改变从而促进与 ECM 配体的相互作用; b. 通过细胞外基质配体的参与, 介导整合素聚集并增强其活性^[39, 42].

整合素在很多细胞内都是细胞与细胞外基质相互联系的重要桥梁^[43]. ECM 与其配体的结合与聚集能激活整合素, 随后能募集一些蛋白质来稳定这些激活的整合素, 并提供一个桥梁与细胞骨架连接, 包括 α 辅肌动蛋白(α -actinin)、踝蛋白(talin)和黏着斑蛋白(vinculin)^[44-45]. 这些整合素簇其中一些从黏着斑成熟为更大一些的黏着斑(Fas), 这对于细胞的迁移提供牵引力很重要^[44].

3 整合素异常在肿瘤转移中的作用

肿瘤转移是个逐步的过程, 需要肿瘤细胞从原发部位逃逸, 经淋巴道、血管或体腔等途径, 到达其他部位继续生长. 整合素可以促进这些过程, 某些整合素在原发肿瘤中的表达增强会提示不良预后, 也能促进肿瘤转移^[45]. 整合素表达的增高能反映出肿瘤干细胞的增多, 这些肿瘤干细胞中某些整合素表达丰富, 这也能揭示为什么有些肿瘤进展很快, 而其他不能^[46]. 此外, 肿瘤微环境中的一些因素可以作为诱因诱导整合素在肿瘤干细胞与其他肿瘤细胞中表达^[47-48], 从而引起整合素信号增强, 促进肿瘤转化的各个过程.

3.1 局部侵袭

肿瘤转移的最初阶段需要整合素的参与. 在局部侵袭中, 单个癌症细胞迁移所需要的机制与那些非肿瘤细胞在生理过程中迁移的机制相似, 如胚胎

的发生, 举例来说, 单个细胞必须具有在组织中传播的能力和在细胞外基质中侵袭的能力. 为了完成迁移这个过程, 肿瘤细胞会改变自己的形状来适应周围的组织. 这个起始的步骤需要一个表型的转换, 也被称为上皮间质转换(EMT). 这个过程在发育中很重要, 在转移中也频繁出现. 向间质类型转化是 EMT 的特征, 包括细胞-细胞接触、细胞骨架重组、间质标记和迁移能力的获得^[49]. 这也不难理解, EMT、多能性和抗药性的机制部分是重叠的^[50], 而且很有可能的是, 整合素在肿瘤细胞变得更加有攻击性和抗药性的获得中, 发挥着重要作用.

3.2 血液中的锚定非依赖式存活

没有发生 EMT 的细胞依赖于整合素来发挥作用, 维持器官的完整性并阻止细胞逃逸到其他组织. 当肿瘤细胞显示出某些程度上的锚定非依赖性时, 它们从 ECM 上分离开来, 能促进细胞死亡. 一旦肿瘤细胞从原位逃逸, 进入血管或者淋巴道, 它们必须适应在没有 ECM 的存在下生存. 越来越多的证据提示整合素在控制锚定非依赖性的生长和存活中起着核心作用, 在血行转移中也起着关键作用. 例如, 整合素 $\beta 1$ 促进前列腺的锚定非依赖性生长^[51], 在乳腺癌细胞中激活 FAK/PAK/MAPK 信号通路的级联反应^[52]. 而整合素 $\beta 3$ 和不依赖于 c-Src 的 FAK 信号通路相互作用, 来推进胰腺癌和乳腺癌模型中的锚定非依赖性生长和淋巴结转移^[53]. 这个整合素介导的锚定非依赖性生长能够部分解释特定的整合素能形成细胞表面簇, 对生长因子或癌基因有所反应, 来驱动下游信号通路^[54-55].

3.3 在转移微环境中定植

在远端器官转移定植需要肿瘤细胞存活下来并扩增. 少数的肿瘤细胞到达远端器官, 特异性地识别肿瘤细胞与它们周围的 ECM, 播种下一个“肿瘤转移微环境”. 肿瘤细胞表达的整合素能决定细胞对于特定微环境的反应并且起始转移定植, 整合素对于肿瘤细胞的“归巢”很重要, 并且能促进转移.

转移的倾向性与特定的肿瘤转移微环境中特定的 ECM 蛋白的累积有关. Tenascin C 是整合素 $\beta 1$ 和 $\beta 3$ 的配体, 是肺癌转移微环境产生的, 与乳腺癌的不良预后有关^[56]. Periostin 是 $\alpha v \beta 3$ 和 $\alpha v \beta 5$ 的配体, 在乳腺癌的淋巴结转移中含量高^[57]. L1-CAM 是乳腺癌细胞中表达的 $\alpha v \beta 3$ 的配体, 它对于乳腺癌的肺部转移是必需的, L1-CAM 允许肿瘤细胞通过肺的内皮结合并渗出^[58]. VCAM-1 引起

肿瘤细胞转移到具有表达 $\alpha 4\beta 1$ 的内皮细胞的淋巴结对。VEGF-C/PI3K α 引起的淋巴结对重塑能激活在淋巴结对淋巴管内皮的 $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$ 反过来作为 VCAM- 肿瘤细胞的黏附配体^[59]。 $\alpha 4\beta 1$ 和 VCAM-1 结合也能引起黑色素瘤细胞或淋巴瘤细胞渗出到肺和脾, 这种整合素介导的行为可以作为肿瘤治疗的潜在靶点^[60]。相似的, 由于 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 1$ 的配体主要在骨相关细胞中表达, 这些整合素也在骨转移中发挥重要作用: $\alpha v\beta 3$ 与骨调素 (osteopontin) 结合, $\alpha 2\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 1$ 与骨基质的 I 型胶原结合, 及与骨内皮细胞的 VCAM-1 结合^[61]。

这些例子说明整合素 - 配体的结合能控制循环中的肿瘤细胞去哪里定植。一旦确定了一个合适的转移微环境, 肿瘤细胞必须再次适应周围环境, 生存下来并增殖。需要注意的是, 单个整合素能调控肿瘤发生发展的不同方面。

4 展 望

目前, 肿瘤的治疗策略包括手术治疗、放射治疗、化学干预和生长抑素类似物来控制临床症状。然而, 肿瘤细胞能够迅速地适应治疗和环境改变, 一旦被抑制, 就会调动其他的机制来应对。肿瘤细胞的这种特性是导致不良预后的主要因素之一。另外, 肿瘤的侵袭和转移也是导致肿瘤患者治疗失败和死亡的重要原因。改变肿瘤细胞的高度适应性, 阻断其侵袭和转移为治疗肿瘤患者和改善预后提供了新途径。肿瘤转移是一个复杂的多环节过程, 包括肿瘤细胞增生、微环境改变、肿瘤侵袭转移等步骤。肿瘤微环境是影响肿瘤发生和转移的重要因素, 其中, 整合素通过调节细胞与细胞间黏附、细胞与细胞外基质黏附、肿瘤细胞的非依赖性生长和存活等影响肿瘤的发生、发展、侵袭和转移。

由于整合素和肿瘤的各阶段具有高度相关性, 通过对整合素的研究有助于我们了解肿瘤的特性和判断肿瘤病人预后, 某些整合素还可作为特异性肿瘤标志物辅助检测。另外, 整合素在促进肿瘤侵袭转移方面有重要作用, 提示我们通过调控相应整合素来控制肿瘤转移, 以降低肿瘤转移引起的高死亡率。

参 考 文 献

- [1] Xiong W, Zeng Z Y, Xia J H, *et al.* A susceptibility locus at chromosome 3p21 linked to familial nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res*, 2004, **64**(6): 1972-1974
- [2] Zeng Z, Zhou Y, Zhang W, *et al.* Family-based association analysis validates chromosome 3p21 as a putative nasopharyngeal carcinoma susceptibility locus. *Genet Med*, 2006, **8**(3): 156-160
- [3] Zeng Z, Huang H, Zhang W, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma: advances in genomics and molecular genetics. *Sci China Life Sci*, 2011, **54**(10): 966-975
- [4] Gong Z, Zhang S, Zhang W, *et al.* Long non-coding RNAs in cancer. *Sci China Life Sci*, 2012, **55**(12): 1120-1124
- [5] Yang L, Tang Y, He Y, *et al.* High Expression of LINC01420 indicates an unfavorable prognosis and modulates cell migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer*, 2017, **8**(1): 97-103
- [6] Wang Y, Mo Y, Gong Z, *et al.* Circular RNAs in human cancer. *molecular cancer*. *Mol Cancer*, 2017, **16**: 25
- [7] Pienta KJ, McGregor N, Axelrod R, *et al.* Ecological therapy for cancer: defining tumors using an ecosystem paradigm suggests new opportunities for novel cancer treatments. *Transl Oncol*, 2008, **1**(4): 158-164
- [8] Chen F, Zhuang X, Lin L, *et al.* New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC Med*, 2015, **13**: 45
- [9] Mroue R, Bissell M J. Three-dimensional cultures of mouse mammary epithelial cells. *Methods Mol Biol*, 2013, **945**: 221-250
- [10] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, **144**(5): 646-674
- [11] Grotendorst G R, Rahmanie H, Duncan M R. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation. *FASEB J*, 2004, **18**(3): 469-79
- [12] Olumi A F, Grossfeld G D, Hayward S W, *et al.* Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res*, 1999, **59**(19): 5002-5011
- [13] Busch S, Acar A, Magnusson Y, *et al.* TGF-beta receptor type-2 expression in cancer-associated fibroblasts regulates breast cancer cell growth and survival and is a prognostic marker in pre-menopausal breast cancer. *Oncogene*, 2015, **34**(1): 27-38
- [14] Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**(5): 392-401
- [15] Wiseman B S, Werb Z. Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science*, 2002, **296**(5570): 1046-1049
- [16] Davis C D, Milner J A. Molecular targets for nutritional preemption of cancer. *Curr Cancer Drug Targets*, 2007, **7**(5): 410-415
- [17] Grivennikov S I, Greten F R, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 2010, **140**(6): 883-899
- [18] Duan Z, Zheng H, Xu S, *et al.* Activation of the Ig Ialpha1 promoter by the transcription factor Ets-1 triggers Ig Ialpha1-Calpha1 germline transcription in epithelial cancer cells. *Cell Mol Immunol*, 2014, **11**(2): 197-205
- [19] Hu D, Duan Z, Li M, *et al.* Heterogeneity of aberrant immunoglobulin expression in cancer cells. *Cell Mol Immunol*, 2011, **8**(6): 479-485
- [20] Li M, Zheng H, Duan Z, *et al.* Promotion of cell proliferation and inhibition of ADCC by cancerous immunoglobulin expressed in

- cancer cell lines. *Cell Mol Immunol*, 2012, **9**(1): 54–61
- [21] Zhao R, Liu Y, Wang H, *et al.* BRD7 plays an anti-inflammatory role during early acute inflammation by inhibiting activation of the NF- κ B signaling pathway. *Cell Mol Immunol*, 2016, **13**: 1–12
- [22] Birbrair A, Zhang T, Wang Z M, *et al.* Type-2 pericytes participate in normal and tumoral angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, **307**(1): C25–38
- [23] Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell*, 2014, **54**(2): 281–288
- [24] Farnsworth R H, Karnezis T, Shayan R, *et al.* A role for bone morphogenetic protein-4 in lymph node vascular remodeling and primary tumor growth. *Cancer Res*, 2011, **71**(20): 6547–6557
- [25] Gilbert C A, Slingerland J M. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med*, 2013, **64**: 45–57
- [26] Naugler W E, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med*, 2008, **14**(3): 109–119
- [27] Donohoe C L, O'Farrell N J, Doyle S L, *et al.* The role of obesity in gastrointestinal cancer: evidence and opinion. *Therap Adv Gastroenterol*, 2014, **7**(1): 38–50
- [28] Key T J, Appleby P N, Reeves G K, *et al.* Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 2003, **95**(16): 1218–1226
- [29] Divella R, De Luca R, Abbate I, *et al.* Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer*, 2016, **7**(15): 2346–2359
- [30] Joshi R K, Lee S A. Obesity related adipokines and colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, **15**(1): 397–405
- [31] Parekh N, Chandran U, Bandera E V. Obesity in cancer survival. *Annu Rev Nutr*, 2012, **32**: 311–342
- [32] Ayala G E, Dai H, Powell M, *et al.* Cancer-related axonogenesis and neurogenesis in prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2008, **14**(23): 7593–7603
- [33] Epstein J I, Amin M B, Beltran H, *et al.* Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol*, 2014, **38**(6): 756–767
- [34] Yu J, Liu Y, Guo C, *et al.* Upregulated long non-coding RNA LINC00152 expression is associated with progression and poor prognosis of tongue squamous cell carcinoma. *J Cancer*, 2017, **8**(4): 523–530
- [35] Zeng Z, Bo H, Gong Z, *et al.* AFAP1-AS1, a long noncoding RNA upregulated in lung cancer and promotes invasion and metastasis. *Tumour Biol*, 2016, **37**(1): 729–737
- [36] Song Y, Li X, Zeng Z, *et al.* Epstein-Barr virus encoded miR-BART11 promotes inflammation-induced carcinogenesis by targeting FOXP1. *Oncotarget*, 2016, **7**(24): 36783–36799
- [37] Gong Z, Yang Q, Zeng Z, *et al.* An integrative transcriptomic analysis reveals p53 regulated miRNA, mRNA, and lncRNA networks in nasopharyngeal carcinoma. *Tumour Biol*, 2016, **37**(3): 3683–3695
- [38] Desgrosellier J S, Cheresh D A. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2010, **10**(1): 9–22
- [39] Caswell P T, Vadrevu S, Norman J C. Integrins: Masters and slaves of endocytic transport. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, **10** (12): 843–853
- [40] De Franceschi N, Hamidi H, Alanko J, *et al.* Integrin traffic-The update. *J Cell Sci*, 2015, **128**(5): 839–852
- [41] Campbell I D, Humphries M J. Integrin structure, activation, and interactions. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, **3**(3): a004994
- [42] Partridge A W, Liu S, Kim S, *et al.* Transmembrane domain helix packing stabilizes integrin α IIb β 3 in the low affinity state. *J Biol Chem*, 2005, **280**(8): 7294–7300
- [43] Hynes R O. Integrins bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*, 2002, **110**(6): 673–687
- [44] Huttenlocher A, Horwitz A R. Integrins in cell migration. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, **3**(9): a005074
- [45] Desgrosellier J S, Cheresh D A. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2010, **10**(1): 9–22
- [46] Medema J P. Cancer stem cells: the challenges ahead. *Nat Cell Biol*, 2013, **15**(4): 338–344
- [47] Ziaee S, Chung L W. Induction of integrin α 2 in a highly bone metastatic human prostate cancer cell line: roles of RANKL and AR under three-dimensional suspension culture. *Mol Cancer*, 2014, **13**: 208
- [48] Weis S M, Cheresh D A. A wake-up call for hibernating tumour cells. *Nat Cell Biol*, 2013, **15**(7): 721–723
- [49] Yao D, Dai C, Peng S. Mechanism of the mesenchymal-epithelial transition and its relationship with metastatic tumor formation. *Mol Cancer Res*, 2011, **9**(12): 1608–1620
- [50] Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*, 2010, **29**(34): 4741–4751
- [51] Schooley A M, Andrews N M, Zhao H. β 1 integrin is required for anchorage-independent growth and invasion of tumor cells in a context dependent manner. *Cancer Lett*, 2012, **316**(2): 157–167
- [52] Cagnet S, Faraldo M M, Kreft M. Signaling events mediated by α 3 β 1 integrin are essential for mammary tumorigenesis. *Oncogene*, 2014, **33**(34): 4286–4295
- [53] Desgrosellier J S, Lesperance J, Seguin L, *et al.* Integrin α v β 3 drives slug activation and stemness in the pregnant and neoplastic mammary gland. *Dev Cell*, 2014, **30**(3): 295–308
- [54] Shin D H, Lee H J, Min H Y, *et al.* Combating resistance to anti-IGFR antibody by targeting the integrin β 3-Src pathway. *J Natl Cancer Inst*, 2013, **105**(20): 1558–1570
- [55] Seguin L, Kato S, Franovic A, *et al.* An integrin β -KRAS-RalB complex drives tumour stemness and resistance to EGFR inhibition. *Nat Cell Biol*, 2014, **16**(5): 457–468
- [56] Oskarsson T, Acharyya S, Zhang X H, *et al.* Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the

- lungs. *Nat Med*, 2011, **17**(7): 867–874
- [57] Malanchi I, Santamaria-Martínez A, Susanto E, *et al.* Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature*, 2011, **481**(7379): 85–89
- [58] Zhang H, Wong C C, Wei H, *et al.* HIF-1-dependent expression of angiopoietin-like 4 and L1CAM mediates vascular metastasis of hypoxic breast cancer cells to the lungs. *Oncogene*, 2012, **31**(14): 1757–1770
- [59] Garay-Susini B, Avraamides C J, Desgrosellier J S, *et al.* PI3Kalpha activates integrin alpha4beta1 to establish a metastatic niche in lymph nodes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(22): 9042–9047
- [60] Schlesinger M, Bendas G. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)-An increasing insight into its role in tumorigenicity and metastasis. *Int J Cancer*, 2015, **136**(11): 2504–2514
- [61] Esposito M, Kang Y. Targeting tumor-stromal interactions in bone metastasis. *Pharmacol Ther*, 2014, **141**(2): 222–233

Integrin-related Tumor Microenvironment Regulates Tumor Metastasis*

LI Xue-Ying**, SUN Xiao-Ran**, ZHANG Hong-Quan***

(Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

Abstract Integrins are important components of tumor microenvironment, which act as adhesion molecules located on cell surface. Integrins can recognize and interact with different ligands in order to participate in many important physiological processes, including tumor cell invasion and metastasis. Integrin activation mediates tumor cell metastasis, and reversely tumor microenvironment can influence the expression and activation of integrin, and thus promotes tumor progression.

Key words integrin, tumor microenvironment, tumor metastasis

DOI: 10.16476/j.pibb.2017.0270

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China(81230051).

**These authors contributed equally to this work.

***Corresponding author.

Tel: 86-10-82802424, E-mail: Hongquan.Zhang@bjmu.edu.cn

Received: July 10, 2017 Accepted: July 14, 2017