

肿瘤转移研究的现状与趋势*

齐菲菲 贺福初 姜颖**

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京蛋白质组研究中心, 蛋白质组学国家重点实验室, 北京 102206)

摘要 肿瘤转移是恶性肿瘤的主要特征, 是引起癌症患者死亡的首要因素。肿瘤转移的发生涉及到肿瘤细胞及其所处的微环境中复杂的信号通路, 这些信号通路的激活及相互作用介导了肿瘤的转移、侵袭和在血液/淋巴循环系统中存活, 以及在转移靶部位的生长过程。肿瘤转移是一个复杂的、多因素调控的动态过程, 对于肿瘤转移机制的研究将有助于深入了解转移过程, 并可以鉴定到有意义的治疗靶标, 为临床诊断和治疗奠定基础。

关键词 肿瘤转移, 肿瘤干细胞, 上皮间质转化, microRNA

学科分类号 Q5, Q7, R73

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00157

原发位的肿瘤包括不同类型的细胞, 遗传上的改变促使它们可以超越自身的限制, 扩散并聚集在其他部位。原发灶肿瘤中只有很少一部分细胞具有转移能力。在动物模型中, 只有 0.01% 甚至更少的细胞可以进入循环系统进行转移^[1,2]。肿瘤细胞内源性的基因组不稳定性增加了其获得转移能力的可能性。基因组不稳定及异质性的肿瘤细胞具有染色体缺失、易位、重排等与癌症相关的特征。每个组织/器官都有自身的结构, 肿瘤细胞侵入这种器官就必须应对环境的压力, 包括: 氧气和营养的缺乏, 低 pH, 活性氧自由基和炎症反应调节因子。经过环境的选择后, 肿瘤细胞获得恶性的表型。

肿瘤转移是恶性肿瘤的重要生物学特征。大多数癌症患者并非死于原发性癌而是死于转移性癌^[3]。恶性肿瘤的发生是多基因参与并相互作用的多阶段过程。肿瘤的转移同样是多因素、多基因相互协调作用的多阶段过程。

侵袭性与转移能力是癌细胞区别于正常细胞的最基本的特征, 也是导致患者肿瘤复发、病情恶化而最终死亡的病理基础。肿瘤侵袭转移是一个连续、渐进的多因素、多步骤动态的过程。其基本过程为: a. 原发灶肿瘤细胞大量增殖, 新生血管生长; b. 肿瘤细胞从原发灶脱落, 侵袭基底膜, 进而侵入血管、淋巴管或体腔; c. 极少数肿瘤细胞在循环系统中存活, 形成癌栓, 随血流、淋巴流迁移到另一远隔部位或器官; d. 肿瘤细胞与靶器官

的毛细血管壁发生黏附, 穿出血管形成微小转移灶, 细胞增殖并产生新的血管, 形成与原发瘤同样类型的继发性瘤, 肿瘤细胞可以再侵袭和转移^[4]。

近年来, 针对肿瘤转移的研究, 在基础和临床的各个领域均有不同程度的进展和突破。现仅从以下几个方面介绍主要进展。

1 肿瘤干细胞与侵袭转移

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)是肿瘤群体中具有自我更新(self-renewal)、分化(differentiation)和稳态控制(homeostatic control)能力的细胞亚群。只有这部分细胞在移植到免疫缺陷动物体内后才具有成瘤的能力。除了白血病以外, 目前已从乳腺癌、脑肿瘤、肝癌、大肠癌、前列腺癌、胃癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌等^[5]实体瘤中根据各自不同的表面标记分离出具有干细胞特征的细胞亚群。

恶性肿瘤细胞一个最主要的特征就是转移, 即从原发灶迁移到其他部位形成转移灶, 并维持复发性瘤的生长。由于肿瘤群体中只有干细胞具有很强的迁徙运动能力, 很强的自我更新/增殖能力, 以及在陌生环境中生存的能力, 所以只有肿瘤干细胞才

* 国家高技术研究发展计划(863)资助项目(2006AA02A308)。

** 通讯联系人。

Tel: 010-80705299, E-mail: jiangying304@hotmail.com

收稿日期: 2009-03-18, 接受日期: 2009-05-22

有能力长期维持肿瘤的生长. 因此, 人们推断至少在部分肿瘤中转移瘤的形成应当由肿瘤干细胞来完成^[6]. 然而这个推论目前尚未得到实验证据, 而且肿瘤干细胞与癌症转移的关系也并不清楚.

关于肿瘤干细胞是否存在, 以及其是否参与了肿瘤的形成和转移目前尚无定论. “肿瘤干细胞假说”认为, 癌症起源于一些具有同正常组织干细胞类似性质的细胞, 称为“肿瘤干细胞或肿瘤起始细胞”. 然而这个假说却引起很大的争论, 这个争论不仅仅限于乳腺癌, 在其他器官的癌症中也存在^[7-13]. 近期研究表明, 并不是只有移植肿瘤干细胞才能在小鼠体内形成肿瘤, 所有来源于肿瘤的单细胞克隆移植均具有再形成肿瘤的能力, 并且这种能力取决于移植的肿瘤细胞的数量^[14, 15]. Polyak 等研究表明, “肿瘤干细胞假说”仅仅关注于研究特定类型细胞形成新的肿瘤的能力, 忽视了肿瘤细胞及其微环境之间相互作用的复杂性. 在研究肿瘤干细胞的过程中, 通过细胞表面标志物鉴定细胞亚群的方法是无可否否认的. 研究人员观察到小鼠体内具有特定表面标志物的细胞更易起始新的肿瘤, 但是他们并不能断定这种表面标志物是形成肿瘤细胞所特有的^[16]. 最近研究发现黑色素瘤中的肿瘤干细胞是很普通的, 并没有特殊的功能^[17]. 因此, 不同的癌症中, 肿瘤的形成有着不同的模式, 并不遵循单一的模式或者规律.

最近, Hermann 等^[18]利用人胰腺癌作为模型, 证实了肿瘤干细胞与转移的关系. 利用原代人类肿瘤和永生化细胞系识别出了一小群类似于干细胞的肿瘤细胞, 这些细胞不同于其他细胞, 它们可以自我更新. 将 CD133 做上标记, 发现这些细胞也会对常规的化疗产生抗性, 这为此种疾病导致生存希望渺茫的原因提出了一种可能的解释. 还发现了 CD133⁺ 细胞的一个亚组, 这些细胞在肿瘤与健康组织分界处也会表达趋化因子受体 4 (chemokine receptor 4, CXCR4), 当研究人员将这些细胞注射入小鼠中时, 小鼠会形成原代肿瘤, 发生肿瘤转移, 但是当利用 CXCR4 抗体进行预培养或者消耗完 CXCR4⁺ 细胞的时候, 小鼠会保持致瘤性, 却丧失了肿瘤转移的能力. 这说明这组 CD133⁺ CXCR4⁺ 的癌症干细胞是肿瘤转移所必需的. 由于干细胞对常规治疗不敏感, 可以产生抗性, 因此也是肿瘤复发转移的主要原因. 认识肿瘤干细胞在侵袭转移中的作用, 可提供新的抗转移思路, 为临床上治疗肿瘤提供依据^[19].

另外, 特异的 microRNAs 参与维持肿瘤干细胞表型以及肿瘤细胞的侵袭和转移. miRNA 介导的通路是细胞干细胞化(stemness)的基础^[20]. 胚胎干细胞含有大量特异的 miRNAs, 其一方面参与基因调节, 另一方面受到自我更新和多潜能性转录因子的控制^[21]. 胚胎干细胞中大多数重要的 miRNAs 也参与了细胞周期调控以及肿瘤发生. Yu 等^[22]提出 let-7 在肿瘤干细胞扩增及运动方面的作用. 在乳腺癌肿瘤干细胞中, let-7 表达量显著下降, 把细胞移植入裸鼠体内时, 将促进体内肿瘤的形成和转移能力. 另外一个参与干细胞化的 miRNA 是 miR-206, 研究表明其与乳腺癌的转移复发呈负相关^[23]. miR-101 具有双重的作用: 促进细胞干细胞化和转移. 通过抑制 EZH2 的表达, miR-101 不仅可以控制肿瘤细胞的增殖, 还可控制其转移和侵袭能力. miR-101 在胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌和结肠癌中是显著低表达的, 在胰腺癌的转移灶中是不表达的. 因此, miR-101 表达量的下降是与肿瘤生长和转移相关的分子标志^[24].

2 上皮间质转化在肿瘤侵袭转移中的作用

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transitions, EMT)是一种基本的生理病理现象, 是胚胎发育中形态发生过程的重要部分. 20 世纪 80 年代最早认为 EMT 是胚胎发育的重要特征. 在 EMT 过程中, 上皮细胞获得成纤维样细胞的特征: 细胞间黏附减弱、运动性增强, 且细胞间紧密连接及细胞极性均被破坏. 胚胎发育过程中参与 EMT 过程的基因被证实参与控制转移过程. 越来越多的证据表明, EMT 是许多肿瘤侵袭和转移早期的一个重要的过程^[25, 26]. EMT 概念的提出使人们对肿瘤侵袭转移机制有了更深刻的理解.

EMT 的一个重要标志是 E- 钙黏素(E-cadherin)表达的下调. 在发育和癌症发生过程中, EMT 部位 E- 钙黏素持续性表达下调. E- 钙黏素的表达水平与肿瘤发生的阶段相关^[27, 28]. 许多转录因子抑制 E- 钙黏素的表达, 如: Snail/Slug 家族蛋白、Twist、 δ EF1/ZEB1、SIP1 和 E12/E47. 其中 Snail 通过抑制 E- 钙黏素的表达在 EMT 和乳腺癌的转移中发挥了重要的作用^[29, 30]. 另外, Snail 在起始原发瘤转移表型过程中发挥着重要的作用, 因此 Snail 可作为 EMT 发生早期的标志物.

EMT 是一个动态的过程, 来自微环境的刺激可以引发 EMT, 这些刺激包括: 胞外基质, 如胶

原和透明质酸, 和许多分泌的可溶性因子, 如Wnt、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、Hedgehog、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 和细胞因子^[31]. 这些微环境的刺激通过调节信号通路来起始和控制 EMT 以及癌症转移. 其中 Wnt、TGF- β 、Hedgehog、Notch 和 nuclear factor- κ B (NF- κ B) 通路在 EMT 过程中发挥了重要的作用. 在 Wnt 信号通路中, Wnt 通过抑制糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3, GSK-3 β) 的活性, 稳定 Snail 的蛋白质水平来诱导 EMT 和癌症转移^[32]. Hedgehog 信号通路中, 抑制剂环杷明 (cyclopamine) 可以阻断信号通路并抑制前列腺癌的侵袭和迁移, 这是通过抑制前列腺癌细胞的 EMT 过程实现的^[33]. Slug 通过抑制 E-钙黏素的表达来介导 Notch 引起的 EMT, 最终导致 β -连环蛋白的激活以及抵抗凋亡. 在 Slug⁺/E-cadherin⁻ 乳腺癌细胞中, 抑制 Notch 信号通路可以促进肿瘤细胞凋亡, 并抑制肿瘤的生长和转移^[34]. 在乳腺癌模型中, NF- κ B 被认为是 EMT 过程的重要调节因子. 在这个模型中, NF- κ B 信号通路关系到 EMT 过程的各个方面, 同样在肿瘤转移中也有重要作用^[35].

目前, 已报道许多 miRNAs 影响了 EMT 过程. 癌细胞中 miR-200 家族成员 (miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141 和 miR-429) 及 miR-205 在 EMT 过程中均表达下调^[36]. 肿瘤中 miR-200 家族及 miR-205 的丢失是由于 ZEB 转录因子家族的抑制活性^[37, 38], 它们可以调节 EMT 相关基因 (如: E-钙黏素、黏蛋白、紧密连接蛋白 ZO3、间隙连接蛋白和斑菲素蛋白) 的表达^[39]. 与此同时, 这些 miRNAs 可以在不同水平上抑制 EMT 过程. 例如: miR-141 可以直接抑制 TGF- β 的表达, 而 miR-200 家族及 miR-205 通过抑制 ZEB 转录因子活性来维持上皮性质^[40~42]. 因此, 肿瘤中 (如: 在具有间质表型的侵袭性乳腺癌细胞系和已发生转移的乳腺癌标本中) 这些 miRNAs 的丢失激活了 EMT 过程. 而在正常组织中它们可以开启 EMT 和间质上皮转化的转换, 从而维持平衡稳态. miR-155 促进 TGF- β 诱导的上皮细胞可塑性以及细胞的转移和侵袭. miR-155 是 TGF- β 和 SMAD4 的下游效应分子, 其参与了 TGF- β 介导的 RHOA 抑制过程, 即降解细胞间的紧密连接^[43]. 另外, 在具有侵袭能力的乳腺癌中, miR-155 是上调表达的, 也说明其

参与了乳腺癌的转移^[44~46].

Ma 等^[47]的研究发现, 上调 miR-10b 的表达水平, 可以在体内外促进乳腺癌肿瘤细胞的侵袭和转移. 相对于正常组织 miR-10b 在未转移的乳腺癌中水平下调, 但是, 随后研究发现 miR-10b 在 50% 已转移的乳腺癌中高表达. miR-10b 被促转移转录因子 Twist1 激活, miR-10b 是 Twist1 诱导的 EMT 所必需的^[48, 49]. miR-10b 的促转移效应是通过翻译抑制因子 HOXD10 来发挥作用的^[50].

在 EMT 过程中, 上皮细胞脱离细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 起始了细胞凋亡过程. 细胞经过 EMT 后可以在没有胞外基质的环境中存活. 许多凋亡与抗凋亡蛋白参与了 EMT, 过表达 Bcl-2 和 Bcl-XL 增强了细胞的迁移能力, 却不影响原发瘤的形成^[51, 52]. Snail 和 Slug 通过不同的基质抑制细胞凋亡. 上调 EMT 过程中这些转录因子的表达, 可以增强细胞抵抗促凋亡信号引起的死亡的能力. 这种抗凋亡作用在恶性肿瘤细胞分散和转移过程中发挥了重要的功能. 通过 EMT 孕育了一组不依赖癌基因存活的肿瘤细胞, 最终由其促进肿瘤的生长.

3 细胞凋亡与肿瘤转移

肿瘤细胞的转移过程是低效的, 因为只有极少数的肿瘤细胞能够转移到靶器官. 近期在体内外的实验表明, 细胞凋亡是调节肿瘤细胞转移的重要机制. 细胞凋亡对肿瘤转移的过程有多个调控环节, 通过调节肿瘤转移过程中的三个步骤来影响转移效率^[53]: 细胞凋亡发生在原发灶肿瘤细胞脱离 ECM 和邻近细胞的过程中; 单个细胞的凋亡发生在循环系统中, 主要是由于免疫监控系统和机械应激引起的; 细胞外渗出循环系统后, 凋亡发生在靶器官微转移过程中.

a. 细胞凋亡调控转移的起始过程. 上皮细胞分离于 ECM 和肌动蛋白骨架的降解, 最终导致细胞形状变圆, 利于其迁移. 不过在上皮细胞分离 ECM 时会诱发失巢凋亡 (anoikis), 而肌动蛋白的降解会诱发无定形凋亡 (amorphosis).

b. 在循环系统过程中的凋亡过程. ① 免疫监控. 主要是自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK cells) 诱导的细胞凋亡, 机制是 NK 细胞表面的 NKG2D 受体与肿瘤细胞表面的 NKG2D 配体结合, 激活 NK 细胞的穿孔素系统, 导致肿瘤细胞凋亡. 如果肿瘤细胞缺少 NKG2D 机制时, NK 细胞会表

达肿瘤坏死因子相关的诱导凋亡配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)或者 CD95 配体, 随后与肿瘤细胞表面的受体结合, 通过死亡受体途径诱发肿瘤细胞凋亡. ②机械应激. 肿瘤细胞通过一些机制来避免由于机械应激所导致的凋亡过程, 如 HSP70 的表达, 它是抗凋亡的, 是肿瘤转移的标志物. p53 的激活, 抗凋亡, 加速转移.

c. 存活于靶器官. 肿瘤细胞在转移灶存活下来并生长, 也是由于其抑制凋亡的作用. 肿瘤微环境中 CD44 与 ECM 相互作用的发生, 会抑制凋亡的发生. 肿瘤细胞通过诱导血管的发生来抑制凋亡.

细胞凋亡是调节肿瘤转移的核心机制, 一些肿瘤转移过程所涉及到的蛋白质对细胞凋亡也起到了调节作用. 如: 金属基质蛋白酶(metalloproteinases, MMPs), MMP15、MMP2、MMP3 参与肿瘤细胞转移过程中的侵袭和血管发生^[54]. 最近研究表明^[55], MMP 参与了细胞凋亡的调节. MMP7 干扰死亡受体途径诱发的凋亡过程, 是通过降解细胞表面受体, 从而调节免疫监控过程^[56]. 另外, MMPs 在肿瘤的侵袭过程中也起到了一定的作用. miR-21 引起的骨架蛋白表达水平的变化会影响细胞的形态和运动性^[57]. miR-21 除了在实体瘤中过度表达外, 它还参与了肿瘤转移的各个方面. 在乳腺癌模型中, miR-21 被证明下调肿瘤抑制剂原肌球蛋白 1 (tropomyosin1, TPM1)的水平^[58]. 另外, miR-21 在不同的肿瘤模型中都能促进细胞的侵袭和转移^[59]. miR-21 通过抑制 RECK、TIMP3(MMP 抑制剂)和 PTEN, 提高 MMP 的活性来增强肿瘤细胞的转移能力^[60]. miR-21 诱导的 PTEN 降低增强了黏着斑激酶 1 的磷酸化, 从而提高了 MMP2 和 MMP9 的表达水平^[61].

近期研究发现^[62], caspase-8 的缺失并不是抵抗失巢凋亡的先决条件, 而是在侵袭过程中促进肿瘤细胞的存活, 这说明在肿瘤细胞侵袭过程中存在另外的细胞死亡途径. NF- κ B 的活性是 EMT 必需的, NF- κ B 的缺失将抑制细胞转移, 同时促进细胞凋亡^[63]. 同样, Twist-1 通过 EMT 调节乳腺癌的转移过程^[63]. 近期发现, Twist-1 在许多人类癌症中的作用相当于癌基因, 包括: 癌、神经母细胞瘤、黑色素瘤和肉瘤^[64, 65]. 体内外实验证明在胚胎形成和肿瘤生长过程中, Twist-1 是细胞凋亡的负性调控因子^[66].

4 肿瘤器官特异性转移的新理论

肿瘤器官转移是有器官特异性的, 不同肿瘤的转移对不同靶器官的亲和力不同. 目前认为, 靶器官的微环境对转移瘤的形成至关重要. 1889 年, Paget 提出关于肿瘤转移的“种子”和“土壤”假说, 认为肿瘤的微环境(土壤)影响恶性肿瘤(种子)的分布和移动, 正是由于扩散的肿瘤细胞与特定部位微环境之间的相互作用, 使得恶性肿瘤在第二器官发展为转移癌, 这种“土壤”能进一步调节“种子”细胞的生长和分化.

目前, 一种新的假说“转移前环境学说(pre-metastatic niche)”认为, 在肿瘤细胞到达靶器官之前, 会释放出若干因子, 激活骨髓来源的造血干细胞(hematopoietic progenitor cells, HPCs), 这些细胞会先于肿瘤细胞到达靶器官, 在那里营造一个适宜于转移瘤细胞生存及增殖的微环境迎接肿瘤细胞的到来. Kaplan 等^[67]的研究指出这可能和器官本身的特性或者一些与细胞移动及黏附相关的蛋白质有关. 研究人员分别利用不同颜色的荧光标识肿瘤细胞及骨髓来源的细胞, 证实非肿瘤细胞会比肿瘤细胞更早到达转移部位, 形成适合肿瘤细胞生长的微环境. 而这一群骨髓来源的细胞是一群血管内皮生长因子受体 1(vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1)的造血干细胞. 癌细胞会释放出血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)等指挥 HPCs 先到达癌细胞要转移的器官部位, 形成一个适合癌细胞生长的环境^[68]. 随后, Kaplan 等^[69, 70]又详细地阐述了骨髓造血干细胞“环境”的特点, 以及其在肿瘤转移和新生血管生成中的生理和病理机制, 进一步阐明了“转移前环境”在肿瘤转移过程中的作用机制.

与肿瘤相关的成纤维细胞和巨噬细胞可以通过创造一个适合肿瘤生长的微环境, 从而促进肿瘤的生长, VEGFR1⁺骨髓来源的细胞与它们相似, 也可以促进炎症反应, 在靶器官部位维持肿瘤细胞的生长^[71~73]. 在移植瘤和自发的转基因肿瘤模型中, 也可以检测到骨髓来源的 HPCs 形成转移前微环境. VEGFR1 的激活增强了 EMT 相关转录因子 Snail、Twist 和 Slug 的活性, 同样其可以调节转移前微环境中的 VEGFR1⁺ HPCs^[74]. 癌症微环境是由肿瘤细胞和间质细胞及血管细胞网络组成的, 它们参与了侵袭和转移过程中的细胞和分子事件, 在肿

瘤转移前微环境的形成过程中发挥了重要的作用^[75].

miRNAs 可以通过调节肿瘤微环境的结构来参与转移过程, 肿瘤微环境在很大程度上影响了肿瘤细胞的移动和存活. miR-29c 在高转移的鼻肿瘤中表达量很低, 它降低了编码 ECM 蛋白的一组基因的 mRNA 和蛋白质水平, 例如: 胶原和层粘连蛋白 G1^[76]. miR-29c 的靶基因都可以预测肿瘤转移的可能性^[77]. Tavazoie 等^[23]发现 miR-335、miR-126 和 miR-206 在转移灶中持续性下调. 在人类原发性瘤中 miR-335 和 miR-126 的低水平与其低转移能力相关. miR-335 抑制乳腺癌细胞转移的能力一定程度上是由于其直接抑制了 SOX4 和腱糖蛋白 C (glycoprotein tenascin C, TNC) 的表达, TNC 可以降低细胞与胞外基质间的相互作用^[78]. 因此, miR-335 表达水平的降低将使肿瘤细胞获得转移活性, 通过上调促进转移基因表达的转录因子和 ECM(起始肿瘤细胞运动)组成成分的水平.

目前, 对于肿瘤“转移前环境”的深入研究和了解, 有助于发现新的肿瘤治疗靶标, 也对深入地了解癌症转移的机制产生重大的影响^[79]. 该假说为肿瘤转移的临床治疗提供了新的思路.

5 肿瘤细胞与骨髓来源细胞的融合——揭示肿瘤转移的新机制

尽管对癌症细胞已经开展了大量的研究, 但是关于癌症转移的原因仍不甚清楚. 研究推断, 癌症细胞与巨噬细胞或者其他有移动能力的骨髓来源的细胞(bone-marrow derived cells, BMDCs)的融合可以在一定程度上解释肿瘤的转移. 在肿瘤移植模型中, BMDCs 与肿瘤细胞融合参与了肿瘤的转移.

融合理论最早是在 20 世纪早期提出的, Aichel 首先提出融合和杂交是人类癌症中染色质不平衡的机制. 随后, Mekler 和 Goldenberg 分别提出转移是由于肿瘤细胞 - 白细胞融合引起的. 许多实验室已报道体内外由于融合产生的非整倍体, 且具有高的转移潜能.

在骨髓瘤病人中, 有转录活性的骨髓瘤细胞核通过融合掺入到破骨细胞中^[80]. 在肾细胞癌患者中, 供体基因通过融合整合到受体癌症细胞核中, 呈现出癌症干细胞的分布特征^[81]. 黑色素瘤 - 巨噬细胞体外杂交后, 杂交细胞含有母体双方的染色体, 表现出多倍体性, 并且可以转录、翻译母体细胞的基因^[82]. 在体外通过纤连蛋白诱导, 它们表现出趋化性移动, 当移植到小鼠体内时, 会表现出高

的转移频率.

研究显示至少在一些癌症中, EMT 是由于癌症细胞 - BMDCs 融合引起的. 上皮的基因表达谱向中胚层的基因表达谱转化是侵袭和转移的一个重要特征, 这些基因同移动的 BMDCs 相似, 如巨噬细胞和其他骨髓来源的细胞. 癌症细胞 - BMDCs 的融合可以给出一个可能的解释^[83]. 融合理论可以更加准确地解释肿瘤的生长过程. 融合是一种非突变的机制, 可以解释恶性细胞相关的异常基因表达模式. 对于巨噬细胞 - 肿瘤细胞融合的研究证实, 来自两个供体的基因在杂交细胞中均可表达^[84].

实际上, 许多与肿瘤生长相关的分子和特征在健康的髓系细胞中是表达的, 如: 血管发生、运动性、趋化性、免疫信号、基质降解和重塑、低氧反应和对化学疗法的多药抗性^[85]. 肿瘤细胞融合同样可以解释转移细胞中的非整倍性和基因重排^[86]. 深入研究发现, 肿瘤细胞 - BMDCs 融合可能是癌症干细胞的来源^[87]. BMDCs- 肿瘤细胞杂交后表达许多同侵袭和转移癌症相关的基因, 如: c-Met, 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC)(即骨结合素(osteonectin, BM40)), 黑皮质素 1 受体(melanocortin-1 receptor, MCR1), 乙酰葡萄糖氨基转移酶 V (N-acetylglucosaminyltransferase V, GnT-V), 整联蛋白亚基 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 、 αV 、 $\beta 1$ 和 $\beta 3$, 溶酶体相关膜蛋白 1(lysosome-associated membrane protein-1, LAMP-1)和自噬/粗黑色素(autophagy 和 coarse melanin), 这些基因在巨噬细胞和其他转移 BMDCs 中也是表达的. 它们还可以合成高水平的有 β -1, 6 分支寡糖(β -1,6-branched oligosaccharides), β -1, 6 分支寡糖是黑色素瘤以乳腺癌、肺癌、结肠癌患者生命垂危的指示分子^[88].

因此, 癌症细胞的这种基因表达方式是通过融合产生的. 肿瘤杂交细胞表现出高的自噬活力、转移的癌症细胞和巨噬细胞的共同特征. 骨髓来源的细胞与肿瘤细胞融合理论可以解释癌症中的 EMT, 因为 BMDCs 可以表达中胚层的特征和 EMT 的调节因子. 如果 BMDCs- 肿瘤细胞融合理论是人类癌症侵袭和转移的基础, 就会出现新的方法去干预治疗癌症.

参 考 文 献

- 1 Chambers A F, Groom A C, MacDonald I C. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2 (8): 563~572

- 2 Luzzi K J, MacDonald I C, Schmidt E E, *et al.* Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol*, 1998, **153**(3): 865~873
- 3 Ruiz P, Günthert U. The cellular basis of metastasis. *World J Urol*, 1996, **14**(3): 141~150
- 4 Steeg P S. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med*, 2006, **12**(8): 895~904
- 5 Cho R W, Clarke M F. Recent advances in cancer stem cells. *Curr Opin Genet Dev*, 2008, **18**(1): 48~53
- 6 Dalerba P, Cho R W, Clarke M F. Cancer stem cells: models and concepts. *Annu Rev Med*, 2007, **58**: 267~284
- 7 Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, **51**(1): 1~28
- 8 Wicha M S. Breast cancer stem cells: the other side of the story. *Stem Cell Rev*, 2007, **3**(2): 110~112
- 9 Polyak K. Breast cancer stem cells: a case of mistaken identity?. *Stem Cell Rev*, 2007, **3**(2): 107~109
- 10 Shipitsin M, Polyak K. The cancer stem cell hypothesis: in search of definitions, markers, and relevance. *Lab Invest*, 2008, **88**(5): 459~463
- 11 Hill R P. Identifying cancer stem cells in solid tumors: case not proven. *Cancer Res*, 2006, **66**(4): 1891~1895
- 12 McBride S M. Natural selection's challenge to the cancer stem cell hypothesis. *Med Hypotheses*, 2008, **71**(3): 471~472
- 13 Kelly P N, Dakic A, Adams J M, *et al.* Tumor growth need not be driven by rare cancer stem cells. *Science*, 2007, **317**(5836): 337
- 14 Yoo M H, Hatfield D L. The cancer stem cell theory: Is it correct?. *Mol and Cells*, 2008, **26**(5): 514~516
- 15 Li F. Every single cell clones from cancer cell lines growing tumors *in vivo* may not invalidate the cancer stem cell concept. *Mol and Cells*, 2009, **27**(4): 491~492
- 16 Rowan K. Are cancer stem cells real? After four decades, debate still simmers. *J Natl Cancer Inst*, 2009, **101**(8): 546~547
- 17 Quintana E M, Shackleton M, Sabel D Fullen, *et al.* Efficient tumor formation by single human melanoma cells. *Nature*, 2008, **456** (7222): 593~598
- 18 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
- 19 Dalerba P, Clarke M F. Cancer stem cells and tumor metastasis: first steps into uncharted territory. *Cell Stem Cell*, 2007, **1**(3): 241~242
- 20 Hatfield S, Ruohola-Baker H. MicroRNA and stem cell function. *Cell Tissue Res*, 2008, **331**(1): 57~66
- 21 Calabrese J M, Seila A C, Yeo G W, *et al.* RNA sequence analysis defines Dicer's role in mouse embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(46): 18097~18102
- 22 Yu F, Yao H, Zhu P, *et al.* let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell*, 2007, **131**(6): 1109~1123
- 23 Tavazoie S F, Alarcón C, Oskarsson T, *et al.* Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature*, 2008, **451**(7175): 147~152
- 24 Varambally S, Cao Q, Mani R S, *et al.* Genomic loss of microRNA-101 leads to overexpression of histone methyltransferase EZH2 in cancer. *Science*, 2008, **322**(5908): 1695~1699
- 25 Cardiff R D. Epithelial to mesenchymal transition tumors: fallacious or snail's pace? *Clin Cancer Res*, 2005, **11**(24 Pt 1): 8534~8553
- 26 Thompson E W, Newgreen D F, Tarin D. Carcinoma invasion and metastasis: a role for epithelial- mesenchymal transition?. *Cancer Res*, 2005, **65**(14): 5991~5995
- 27 Cowin P, Rowlands T M, Hatsell S J. Cadherins and catenins in breast cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, **17**(5): 499~508
- 28 Junghans D, Haas I G, Kemler R. Mammalian cadherins and protocadherins: about cell death, synapses and processing. *Curr Opin Cell Biol*, 2005, **17**(5): 446~452
- 29 Moody S E, Perez D, Pan T C, *et al.* The transcriptional repressor Snail promotes mammary tumor recurrence. *Cancer Cell*, 2005, **8** (3): 197~209
- 30 Martin T A, Goyal A, Watkins G, *et al.* Expression of the transcription factors snail, slug, and twist and their clinical significance in human breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2005, **12**(6): 488~496
- 31 Gavert N, Ben-Ze'ev A. Epithelial-mesenchymal transition and the invasive potential of tumors. *Trends Mol Med*, 2008, **14**(5): 199~209
- 32 Yook J I, Li X Y, Ota I, *et al.* A Wnt-Axin2-GSK3beta cascade regulates Snail1 activity in breast cancer cells. *Nat Cell Biol*, 2006, **8** (12): 1398~1406
- 33 Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, *et al.* Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases: a new paradigm for combination therapy in solid cancers. *Cancer Res*, 2007, **67**(5): 2187~2196
- 34 Leong K G, Niessen K, Kulic I, *et al.* Jagged1-mediated Notch activation induces epithelial-to-mesenchymal transition through Slug-induced repression of E-cadherin. *J Exp Med*, 2007, **204**(12): 2935~2948
- 35 Huber M A, Azoitei N, Baumann B, *et al.* NF-kappaB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest*, 2004, **114**(4): 569~581
- 36 Gregory P A, Bracken C P, Bert A G, *et al.* MicroRNAs as regulators of epithelial-mesenchymal transition. *Cell Cycle*, **7**(20): 3112~3118
- 37 Burk U, Schubert J, Wellner U, *et al.* A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells. *EMBO Rep*, 2008, **9**(6): 582~589
- 38 Bracken C P, Gregory P A, Kolesnikoff N, *et al.* A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial - mesenchymal transition. *Cancer Res*, 2008, **68** (19): 7846~7854
- 39 Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype?. *Nature Rev Cancer*, 2007, **7**(6): 415~428
- 40 Gregory P A, Bert A G, Paterson E L, *et al.* The miR-200 family and

- miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nature Cell Biol*, 2008, **10**(5): 593~601
- 41 Park S M, Gaur A B, Lengyel E, *et al.* The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev*, 2008, **22**(7): 894~907
 - 42 Korpál M, Lee E S, Hu G, *et al.* The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2. *J Biol Chem*, 2008, **283**(22): 14910~14914
 - 43 Kong W, Yang H, He L, *et al.* MicroRNA-155 is regulated by the transforming growth factor beta/Smad pathway and contributes to epithelial cell plasticity by targeting RhoA. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(22): 6773~6784
 - 44 Iorio M V, Ferracin M, Liu C G, *et al.* MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res*, 2005, **65**(16): 7065~7070
 - 45 Volinia S, Calin G A, Liu C G, *et al.* A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(7): 2257~2261
 - 46 Yan L X, Huang X F, Shao Q, *et al.* MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *RNA*, 2008, **14**(11): 2348~2360
 - 47 Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg R A. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*, 2007, **449**(7163): 682~688
 - 48 Yang J, Mani S A, Weinberg R A. Exploring a new twist on tumor metastasis. *Cancer Res*, 2006, **66**(9): 4549~4552
 - 49 Gee H E, Camps C, Buffa F M, *et al.* MicroRNA-10b and breast cancer metastasis. *Nature*, 2008, **455**(7216): E8~E9; author reply E9
 - 50 Myers C, Charboneau A, Cheung I, *et al.* Sustained expression of homeobox D10 inhibits angiogenesis. *Am J Pathol*, 2002, **161**(6): 2099~2109
 - 51 Martin S S, Ridgeway A G, Pinkas J, *et al.* A cytoskeleton-based functional genetic screen identifies Bcl-xL as an enhancer of metastasis, but not primary tumor growth. *Oncogene*, 2004, **23**(26): 4641~4645
 - 52 Wang X, Belguise K, Kersual N, *et al.* Oestrogen signalling inhibits invasive phenotype by repressing RelB and its target BCL2. *Nat Cell Biol*, 2007, **9**(4): 470~478
 - 53 Mehlen P, Puisieux A. Metastasis a question of life or death. *Nat Rev Cancer*, 2006, **6**(6): 449~458
 - 54 Hofmann U B, Houben R, Brocker E B, *et al.* Role of matrix metalloproteinases in melanoma cell invasion. *Biochimie*, 2005, **87**(3~4): 307~314
 - 55 Abraham R, Schäfer J, Rothe M, *et al.* Identification of MMP-15 as an anti-apoptotic factor in cancer cells. *J Biol Chem*, 2005, **280**(40): 34123~34132
 - 56 Strand S, Vollmer P, van den Abeelen L, *et al.* Cleavage of CD95 by matrix metalloproteinase-7 induces apoptosis resistance in tumor cells. *Oncogene*, 2004, **23**(20): 3732~3736
 - 57 Zhu S, Wu H, Wu F, *et al.* MicroRNA-21 target tumor suppressor genes in invasion and metastasis. *Cell Res*, 2008, **18**(3): 350~359
 - 58 Zhu S, Si M L, Wu H, *et al.* MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1). *J Biol Chem*, 2007, **282**(19): 14328~14336
 - 59 Asangani I A, Rasheed S A, Nikolova D A, *et al.* MicroRNA-21 (miR-21) posttranscriptionally downregulates tumor suppressor Pdc4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. *Oncogene*, 2008, **27**(15): 2128~2136
 - 60 Gabriely G, Wurdinger T, Kesari S, *et al.* MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators. *Mol Cell Biol*, 2008, **28**(17): 5369~5380
 - 61 Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, *et al.* MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology*, 2007, **133**(2): 647~658
 - 62 Stupack D G, Teitz T, Potter M D, *et al.* Potentiation of neuroblastoma metastasis by loss of caspase 8. *Nature*, 2006, **439**(7072): 95~99
 - 63 Yang J, Mani S A, Donaher J L, *et al.* Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. *Cell*, 2004, **117**(7): 927~939
 - 64 Maestro R, Dei Tos A P, Hamamori Y, *et al.* Twist is a potential oncogene that inhibits apoptosis. *Genes Dev*, 1999, **13**(17): 2207~2217
 - 65 Valsesia-Wittmann S, Magdeleine M, Dupasquier S, *et al.* Oncogenic cooperation between H-Twist and N-Myc overrides failsafe programs in cancer cells. *Cancer Cell*, 2004, **6**(6): 625~630
 - 66 Puisieux A, Valsesia-Wittmann S, Ansieau S. A twist for survival and cancer progression. *Br J Cancer*, 2006, **94**(1): 13~17
 - 67 Kaplan R N, Riba R D, Zacharoulis S, *et al.* VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*, 2005, **438**(7069): 820~827
 - 68 Kaplan R N, Rafii S, Lyden D. Preparing the "soil": the premetastatic niche. *Cancer Res*, 2006, **66**(23): 11089~11093
 - 69 Kaplan R N, Psaila B, Lyden D. Niche-to-niche migration of bone-marrow-derived cells. *Trends Mol Med*, 2007, **13**(2): 72~81
 - 70 Kaplan R N, Psaila B, Lyden D. Bone marrow cells in the 'pre-metastatic niche': within bone and beyond. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, **25**(4): 521~529
 - 71 Lin E Y, Nguyen A V, Russell R G, *et al.* Colonystimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy. *J Exp Med*, 2001, **193**(6): 727~740
 - 72 Orimo A, Gupta P B, Sgroi D C, *et al.* Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell*, 2005, **121**(3): 335~348
 - 73 Pollard J W. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2004, **4**(1): 71~78
 - 74 Yang A D, Camp E R, Fan F, *et al.* Vascular endothelial growth factor receptor-1 activation mediates epithelial to mesenchymal transition in human pancreatic carcinoma cells. *Cancer Res*, 2006,

- 66(1): 46~51
- 75 Wels J, Kaplan R N, Rafii S, *et al.* Migratory neighbors and distant invaders: tumor-associated niche cells. *Genes Dev*, 2008, **22** (5): 559~574
 - 76 Sengupta S, den Boon J A, Chen I H, *et al.* MicroRNA 29c is down-regulated in nasopharyngeal carcinomas, up-regulating mRNAs encoding extracellular matrix proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(15): 5874~5878
 - 77 Ramaswamy S, Ross K N, Lander E S, *et al.* A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nature Genet*, 2003, **33** (1): 49~54
 - 78 Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C induced signaling in cancer. *Cancer Lett*, 2006, **244**(2): 143~163
 - 79 Psaila B, Kaplan R N, Port E R, *et al.* Priming the 'soil' for breast cancer metastasis: the pre-metastatic niche. *Breast Dis*, 2006~2007, **26**: 65~74
 - 80 Andersen T L, Boissy P, Sondergaard T E, *et al.* Osteoclast nuclei of myeloma patients show chromosome translocations specific for the myeloma cell clone: A new type of cancerhost partnership?. *J Pathol*, 2007, **211**(1): 10~17
 - 81 Chakraborty A, Lazova R, Davies S, *et al.* Donor DNA in a renal cell carcinoma metastasis from a bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant*, 2004, **34**(2): 183~186
 - 82 Chakraborty A K, Pawelek J M. Beta1, 6-branched oligosaccharides regulate melanin content and motility in macrophage-melanoma fusion hybrids. *Melanoma Res*, 2007, **17**(1): 9~16
 - 83 Munzarova M, Lauerova L, Capkova J. Are advanced malignant melanoma cells hybrids between melanocytes and macrophages?. *Melanoma Res*, 1992, **2**(2): 127~129
 - 84 Chakraborty A K, de Freitas Sousa J, Espreafico E M, *et al.* Human monocyte x mouse melanoma fusion hybrids express human gene. *Gene*, 2001, **275**(1): 103~106
 - 85 Pawelek J M. Tumour-cell fusion as a source of myeloid traits in cancer. *Lancet Oncol*, 2005, **6**: 988~993
 - 86 Pawelek J M, Chakraborty A K. Fusion of tumour cells with bone marrowderived cells: A unifying explanation for metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2008, **8**(5): 377~386
 - 87 Bjerkvig R, Tysnes B B, Aboody K S, *et al.* Opinion: The origin of the cancer stem cell: Current controversies and new insights. *Nat Rev Cancer*, 2005, **5**(11): 899~904
 - 88 Pawelek J M, Chakraborty A K. The cancer cell-leukocyte fusion theory of metastasis. *Adv Cancer Res*, 2008, **101**: 397~444

Status and Development Trend on Tumor Metastasis*

QI Fei-Fei, HE Fu-Chu, JIANG Ying**

(Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing Proteome Research Center, State Key Laboratory of Proteomics, Beijing 102206, China)

Abstract Tumor metastasis, the main characteristic of malignance tumor, is the primary cause of death for most cancer patients. The initiation of tumor metastasis involves complex signaling pathway within tumor cell and microenvironment, mediating primary tumor metastasis, invasion, survival and arrest in the blood circulation, and progressive growth at the distant site. The most research on the mechanism of tumor metastasis will help understand the metastasis process, and identify promising molecular targets for cancer clinical diagnosis and treatment.

Key words tumor metastasis, cancer stem cell, epithelial-mesenchymal transitions, microRNA

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2009.00157

*This work was supported by a grant from The National High Technology Research and Development Program ("863" Program) of China (2006AA02A308).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-80705299, E-mail: jiangying304@hotmail.com

Received: March 18, 2009 Accepted: May 22, 2009