



肿瘤干细胞与肿瘤相关巨噬细胞的相互作用*

师玉露 杨胜富 唐磊 张继虹**

(昆明理工大学医学院, 昆明 650500)

摘要 肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 不仅促进了肿瘤的早期形成和远处转移, 而且随着肿瘤的进展, 其自身也不断地发生变化。作为 TME 的重要组成部分, 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAMs) 可通过分泌多种细胞因子激活 IL-6/STAT3、TGF- β 、Wnt/ β -catenin 等信号通路促进肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 的存活、自我更新和化疗耐药等。同时, CSCs 也可通过分泌多种细胞因子和趋化因子等募集巨噬细胞, 并将其诱导为 TAMs 重塑 CSCs 特定的生态位, 维持 CSCs 表型并促进肿瘤进展。TAMs 与 CSCs 的相互作用在促进肿瘤生长、转移及化疗耐药等方面发挥了重要作用。本文对 TME 中 CSCs 与 TAMs 相互作用的研究进行综述, 并总结了以 CSCs 与 TAMs 相互作用为靶点在新型癌症治疗以及增强化疗效果等方面的重要潜力。

关键词 肿瘤微环境, 肿瘤干细胞, 肿瘤相关巨噬细胞, 相互作用

中图分类号 R73, R392

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0200

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 由干细胞和分化的癌细胞、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)、间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)、癌相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs)、内皮细胞 (endothelial cells, ECs)、免疫细胞以及细胞因子和生长因子等构成^[1], 与肿瘤的生长、侵袭、转移、新血管生成、免疫逃逸、肿瘤耐药等密切相关。肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs) 虽然仅占肿瘤的一小部分, 但是由于其具有较强的自我更新、多能性和致瘤性等特点, 在肿瘤维持、耐药性、复发、转移和扩散等方面发挥了重要作用。除了对肿瘤的发展提供结构支持外, TME 也可作为 CSCs 生态位 (niche) 的形成及维持创造有利条件, 调控 CSCs 的自我更新和转移以及对常规化疗药物的耐药性。如在乳腺癌和结肠癌中, MSCs 通过分泌前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、IL-6、IL-8 和 CXCL1 来促进 CSCs 生态位的形成^[2]。成纤维细胞可以通过分泌骨膜蛋白 (periostin, POSTN) 为乳腺癌 CSCs 创造了转移性生态位^[3]。同样, 肝癌中肝星状细胞通过分泌肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 而

导致 CSCs 化疗耐药^[4]。这些研究进一步证明 TME 对 CSCs 的功能至关重要。此外一个非常值得关注的领域是炎症细胞在 CSCs 生态位中的重要作用。TME 的特征是慢性炎症, 通过刺激细胞增殖、激活 CSCs 并促进转移来促进肿瘤形成^[5]。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAMs) 作为 TME 中数量最多的免疫细胞, 可促进肿瘤炎症反应的发生。在 TME 中, TAMs 通常表现为 M2 表型, 通过分泌一系列细胞因子、趋化因子和蛋白酶等, 激活各种信号通路如 IL-6/STAT3、TGF- β 、Wnt/ β -catenin 等, 促进 CSCs 的形成及其干性维持, 加剧肿瘤的进展、转移, 以及化疗耐药性。

TAMs 为促进 CSCs 存活、自我更新、维持和迁移提供关键信号, 反之, CSCs 也可通过招募和激活 TAMs 来塑造其特定的生态位, 进一步促进肿瘤的发生。如 CSCs 产生 CCL2^[6]、IL-6、IL-4、VEGF 和 CSF-1^[7-8] 等促炎细胞因子和趋化因子将巨噬细胞募集到 TME, 通过分泌如 IL-4、TGF- β 1

* 国家自然科学基金(81960670)和云南省重点项目(202001AS070012)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 15331717268, E-mail: zhjihong2000@kust.edu.cn

收稿日期: 2021-07-13, 接受日期: 2021-09-13

和MIC-1等因子促进巨噬细胞极化为TAMs^[9-10],进一步增强肿瘤的发生。因此,TAMs和CSCs是TME中促进肿瘤生长的关键细胞,二者之间相互作用是肿瘤发生发展的重要因素,可增加肿瘤的耐药性,促进肿瘤的复发。本文旨在阐明CSCs和TAMs在TME中的相互作用机制及相关信号通路的研究进展,并总结了靶向这些相互作用的临床意义。

1 CSCs对TAMs的调控

TME中的各类细胞因子,如VEGF、CCL2和CSF-1等将巨噬细胞募集至TME^[11],巨噬细胞在各种巨噬细胞极化相关因子的作用下,通过mTOR、NF- κ B、Notch、Stat6、PPAR γ 和c-Myc等信号通路极化为经典激活(M1)或交替激活(M2)表型^[12]。在TME中TAMs约占肿瘤的50%,主要表现为M2表型,通过产生大量生长因子、细胞因子和ECM重塑分子(如CCL2、CXCL12、CXCR4、TGF- β 、VEGF、PDGF、COX-2和金属蛋白酶)等来调节肿瘤生长、迁移和血管生成,促进几乎所有肿瘤的进展^[13]。因此,CSCs促进巨噬细胞募集并诱导其向M2型TAMs转化也是不可忽略的重要促肿瘤机制。

1.1 CSCs调控巨噬细胞的募集

在各种癌症类型中,CSCs可通过不同的分子机制促进巨噬细胞的募集(图1a①)。Otvos等^[14]研究发现,胶质母细胞瘤中的CSCs分泌大量的巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migratory inhibitory factor, MIF),以CXC受体2(CXC receptor 2, CXCR2)依赖的方式促进巨噬细胞向肿瘤部位的募集。同样,胶质母细胞瘤和胆管癌中,CSCs也可特异性分泌POSTN与巨噬细胞表面受体整合素 α v β 3结合来招募巨噬细胞^[15-16]。

此外,CSCs的基因和表观遗传学改变也可通过调节趋化因子的产生来促进巨噬细胞的募集。如在肝癌中EGFR/AKT的激活提高了CSCs中Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)/TEAD家族转录因子复合物的转录活性,进而促进了巨噬细胞趋化因子CCL2和巨噬细胞集落刺激因子M-CSF的表达^[17]。在非小细胞肺癌中泛素特异性蛋白酶17(ubiquitin specific protease 17, USP17)的增加促进了癌细胞的干细胞性,并通过增加细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的产生来促进巨噬细胞的浸润^[18-19]。在膀胱癌中,组蛋白修饰基因赖氨酸

(K)-特异性去甲基化酶6A(histone modifier gene lysine (K)-specific demethylase 6A, KDM6A)突变引起的功能缺失增强了CSCs的干细胞性和IL-6和CCL2的分泌,从而增加了巨噬细胞的募集^[20]。

1.2 CSCs调控巨噬细胞的极化

CSCs不仅促进巨噬细胞的募集,还可以影响巨噬细胞的极化状态。研究表明,CSCs能够通过分泌多种细胞因子和生长因子促进巨噬细胞向M2表型极化(图1a②)。如在胶质瘤干细胞(glioblastoma stem cells, GSCs)中,砷酸盐耐药蛋白2(arsenite-resistance protein 2, ARS2)通过激活新的靶基因MGLL的转录编码单酰基甘油酯酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)的产生,促进PGE2的分泌诱导巨噬细胞向M2表型极化^[21]。另外,GSCs可优先表达和分泌Wnt诱导分泌蛋白1(Wnt-induced signaling protein 1, WISP1),并通过旁分泌途径激活巨噬细胞上的整合素 α 6 β 1/AKT通路来维持M2巨噬细胞的存活^[22]。同样地,Liao等^[23]进一步证实了WISP1在各种类型的肿瘤中均与M2型TAMs的极化和维持相关,揭示了在不同肿瘤中WISP1对M2型TAMs的调控可能是一种普遍现象。类似地,在卵巢癌^[24]、膀胱癌^[20]、胶质母细胞瘤^[9, 25]与乳腺癌^[26]中,CSCs分泌的IL-6和IL-10使TAMs向M2表型转化。另外在卵巢癌中,研究人员发现,卵巢癌干细胞(ovarian cancer stem-like cells, OCSCs)可以通过激活环氧合酶2(COX-2)/PGE2/JAK信号通路,将巨噬细胞极化为抗炎的M2表型。这些发现为卵巢癌的有效预防和治疗提供了新的研究方向和潜在的治疗靶点^[27]。在胶质瘤中,CSCs通过产生巨噬细胞抑制因子-1(macrophage inhibitory cytokine-1, MIC-1)和粒细胞巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)等来驱动巨噬细胞极化^[9, 28]。另外,CSCs也可产生促炎因子和可溶性因子(如CCL2和CSF-1)招募并极化巨噬细胞^[29]。

除分泌因子外,CSCs还通过外泌体的释放来调控巨噬细胞的极化。如GSCs释放外泌体中富含的多种因子(尤其是介导免疫抑制的关键中枢分子STAT3)促进单核细胞向免疫抑制的M2型巨噬细胞分化^[30]。总之,以上研究表明,CSCs介导的M2巨噬细胞积累有助于塑造免疫抑制、促肿瘤的TME。

2 TAMs对CSCs的调控

与正常干细胞一样, CSCs存在于由多种细胞类型组成的细胞生态位中, 如免疫细胞、MSCs、内皮细胞和CAFs等, 通过分泌各种细胞因子, 共

同提供了保护和促进CSCs功能的独特微环境, 以促进肿瘤的发生、血管生成、侵袭、转移和耐药性等^[5, 31]。TAMs作为CSCs生态位中的重要免疫细胞, 可以通过以下信号通路和细胞因子对CSCs及其生态位的维持进行调控(图1b)。

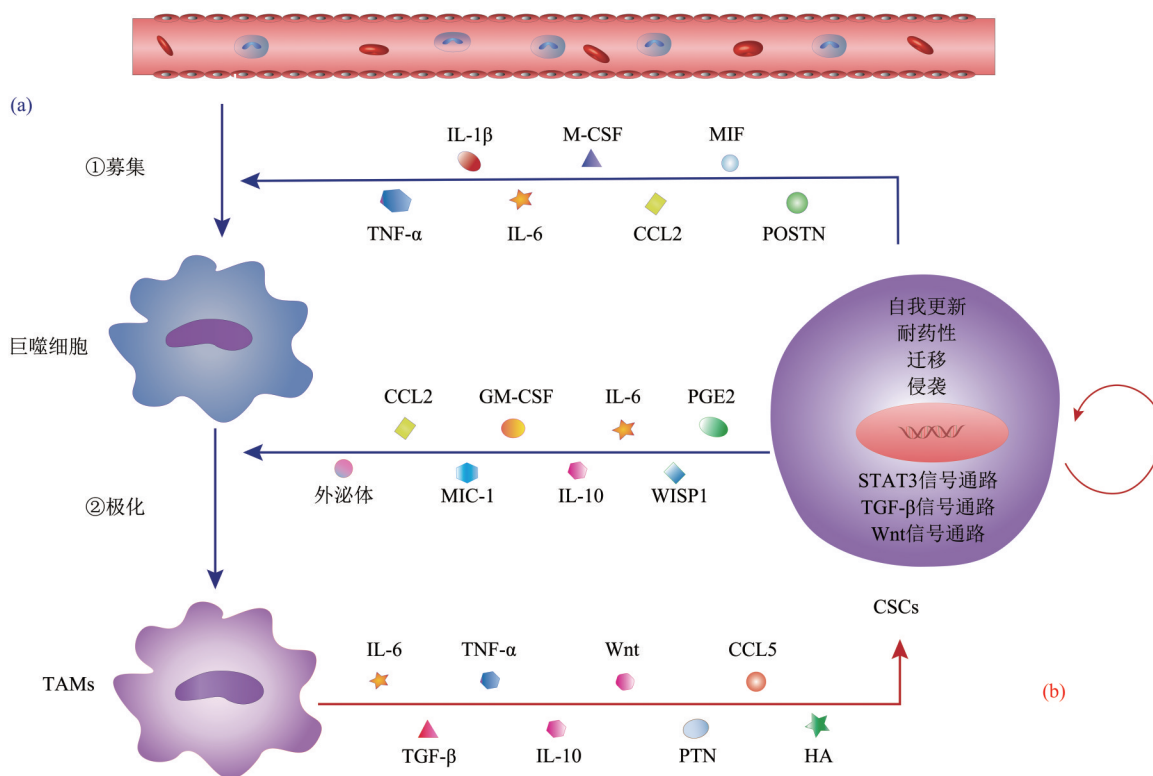


Fig.1 Regulatory mechanism of TAMs and CSCs

图1 TAMs与CSCs的调控机制

(a) CSCs通过分泌POSTN、MIF、CCL2、M-CSF、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 以及PGE2、WISP、IL-10、GM-CSF、MIC-1等多种趋化因子和细胞因子促进巨噬细胞细胞的募集①和极化②; (b) TAMs通过分泌IL-6、TGF- β 、TNF- α 、IL-10、Wnt、PTN、CCL5、HA等细胞因子激活STAT3、TGF- β 、Wnt/ β -catenin和其他相关信号通路, 促进CSCs自我更新、耐药性、迁移和侵袭等。

2.1 IL-6/STAT3信号通路

作为一种多效细胞因子, IL-6不仅调节细胞免疫反应, 还可通过激活多种致癌途径促进肿瘤发展。研究发现, IL-6是维持CSCs特性的重要因子, 且与CSCs数量呈一定的剂量关系^[32]。IL-6主要通过介导IL-6/STAT3信号转导通路来调节肿瘤的增殖与分化。TAMs分泌的IL-6可通过激活STAT3来促进非CSCs向CSCs的转化及CSCs的自我更新。如在乳腺癌的裸鼠成瘤实验中发现, 巨噬细胞分泌IL-6诱导STAT3的磷酸化来促进乳腺癌中非CSCs向CSCs的转化^[33]。在乳腺癌异种移植模型中, IL-6通过与其受体gp130结合而激活STAT3, 促进

乳腺CSCs的自我更新^[34]。另有研究发现, TAMs衍生的IL-6通过激活STAT3诱导CD44⁺干细胞样细胞扩增^[35]。Yao等^[25]在人胶质母细胞瘤中的研究发现, 巨噬细胞通过分泌IL-6激活STAT3和B7-H4的启动子结合从而增强B7-H4的表达, 通过B7-H4介导胶质瘤CSCs的转化并导致肿瘤的不良预后。由此可见, TAMs旁分泌的IL-6激活STAT3通路是诱导CSCs转化的重要机制之一。

2.2 TGF- β 信号通路 (TGF- β signaling)

TGF- β 具有调控发育、稳态、组织再生和免疫耐受等多种生理功能。然而, TGF- β 在肿瘤异常扩增、侵袭和转移等多种恶性生物学行为中也发挥着

重要作用。研究发现, TGF- β 是CSCs转化和存活的重要调节因子, 可在肿瘤的不同时期和不同部位激活并募集CSCs, 参与组织重塑^[36]。TAMs可通过旁分泌TGF- β 的方式促进肿瘤的迁移、侵袭及恶性进展。Ye等^[37]发现, 巨噬细胞通过TGF- β 1信号通路增强胶质瘤干细胞样细胞的侵袭。此外, 上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是使癌细胞获得CSCs样特性并维持CSCs干性的重要过程, M2型TAMs通过分泌TGF- β 1诱导肝癌细胞发生EMT, 获得较高的侵袭能力并增强CSCs特征^[38], 通过耗竭TGF- β 1可逆转EMT从而阻断肿瘤干细胞样特性的获得^[39]。以上说明TAMs旁分泌的TGF- β 在CSCs转化和维持中发挥重要作用, 然而TGF- β 调节CSCs的下游信号通路仍需进一步研究。

2.3 Wnt/ β -catenin信号通路

已知Wnt/ β -catenin信号通路与CSCs及其干性维持相关, TAMs可以分泌Wnt配体来调节Wnt通路。当Wnt家族蛋白如Wnt1a、Wnt3a与Fzd受体和LRP5/6共受体结合时, 可激活Wnt信号通路。Wnt-Fzd-LRP复合物的形成进一步诱导GSK-3 β 从调节复合物中移位, 随后导致 β -catenin入核, 调节一系列Wnt靶基因的表达。最近Chen等^[40]研究发现, 来源于M2样TAMs的TNF- α 通过Wnt/ β -catenin途径促进肝癌细胞的EMT和干细胞样特性。此外, M2样TAMs可以激活甲状腺癌细胞中的Wnt/ β -catenin信号通路, 唑来膦酸(zoledronic acid, ZA)通过抑制M2样TAMs极化和Wnt/ β -catenin通路抑制M2样TAMs诱导的肿瘤细胞增殖、干性维持和转移^[41]。Raghavan等^[24]采用异种球体模型, 在体外3D微环境中将CSCs与巨噬细胞紧密结合, 发现CSCs和巨噬细胞通过Wnt信号相互作用, 促进早期肿瘤微环境的形成。在该球体模型中, CSCs通过分泌IL-10和Wnt配体激活M2巨噬细胞, 同时巨噬细胞来源的Wnt配体(特别是Wnt5b)以及IL-6促进CSCs的富集, 抑制巨噬细胞中Wnt5b的表达, 或使用Ruxolitinib、sc144抑制IL-6的下游激活, 会导致球体中ALDH⁺细胞显著减少。重要的是, 该研究发现, Wnt信号通路双向参与了CSCs与巨噬细胞的相互作用, 表明其可作为潜在靶点以降低卵巢癌的干细胞特性、化疗抗性、侵袭性和免疫抑制等^[24]。

2.4 其他细胞因子及信号通路

TAMs促进CSCs的特性是通过多种细胞因子、

信号通路共同作用的。除以上细胞因子及相关信号通路的作用外, TAMs分泌的多效生长因子(pleiotrophin, PTN)与CSCs膜上PTPRZ1受体结合后激活下游信号通路Fyn-AKT, 从而维持CSCs的特征, 促进肿瘤生长及对化疗药物抗性的产生^[42]。Gomez等^[43]在头颈部鳞状细胞癌的研究中发现, TAMs增加了透明质酸(hyaluronic acid, HA)的产生, HA与CSCs表面特异性标志物CD44结合, 通过激活PI3K-4EBP1信号上调干细胞标记物SOX2和乙醛脱氢酶1A1(aldehyde dehydrogenase 1A1, ALDH1A1), 强调了TME中TAMs与CSCs相互协作对维持CSCs特性的重要作用。另外, Yang等^[44]研究发现, 非小细胞肺癌中TAMs分泌的IL-10会激活JAK1/STAT1/NF- κ B/Notch1信号通路, 从而增强和促进非小细胞肺癌的CSCs样特性和肿瘤生长。最近研究人员揭示了TAMs促进前列腺癌干细胞(prostate cancer stem cells, PCSCs)的潜在机制, 发现来自TAMs的CCL5与PCSCs表面的受体CCR5结合, 从而促进 β -catenin的表达及其与PCSCs中STAT3启动子的结合, 促进PCSCs的自我更新和前列腺癌细胞转移^[45]。这与先前研究结果一致, 即TAMs可以通过激活STAT3通路显著促进前列腺癌的进展和ADT(雄激素剥夺治疗)抵抗^[46]。另外, TAMs也可通过调节JAK2/STAT3/miR-506-3p/FoxQ1通路诱导EMT来增强结直肠癌的迁移、侵袭和循环肿瘤干细胞(circulating tumor cell, CTC)介导的转移^[47]。

此外, 研究发现了细胞间接触依赖信号在CSCs生态位中也具重要作用, 如TAMs上的跨膜蛋白LSECtin和乳腺癌细胞表面受体BTN3A3结合促进乳腺癌干细胞的分化和肿瘤的生长^[48]。由此可见, 巨噬细胞可通过多种机制对CSCs进行调控。

3 TAMs与CSCs的靶向治疗

基于TAMs和CSCs在肿瘤进展中的重要作用, 研究人员正在努力寻找靶向CSCs和TAMs的方法^[49-51]。靶向CSCs的临床试验包括SHH、Notch、Wnt、HIPPO、STAT3和NANOG通路^[49, 51-52]及抗CD44抗体抑制剂^[53]等(图2a)。目前, SHH抑制剂vismodegib已被批准用于转移性或局部晚期基底细胞癌^[54]。尽管靶向CSCs具有很大前景, 但尚未发现显著效果, 可能是缺乏真正精准的CSCs靶点^[49, 55]。同样, 靶向TAMs的治疗包括: a. 靶向

TAMs的募集; b. 靶向TAMs的极化; c. 靶向巨噬细胞的存活等。靶向巨噬细胞募集药物如CCR2、CXCR4、整合素亚单位 $\alpha 4$ (integrin subunit alpha 4, ITGA4) 和ITGA5抑制剂, 靶向巨噬细胞极化的药物如Toll样受体4 (Toll-like receptor4, TLR4)、TLR7、TLR9和CD40激活剂和PI3K γ 抑制剂, 以及靶向巨噬细胞存活的药物如CSF1R抑制剂正在进行临床试验^[50, 56] (图2b)。与靶向CSCs相似, 靶向TAMs的治疗也具有一定的局限性, 如CSF1R抑制在胶质母细胞瘤中抗肿瘤效果

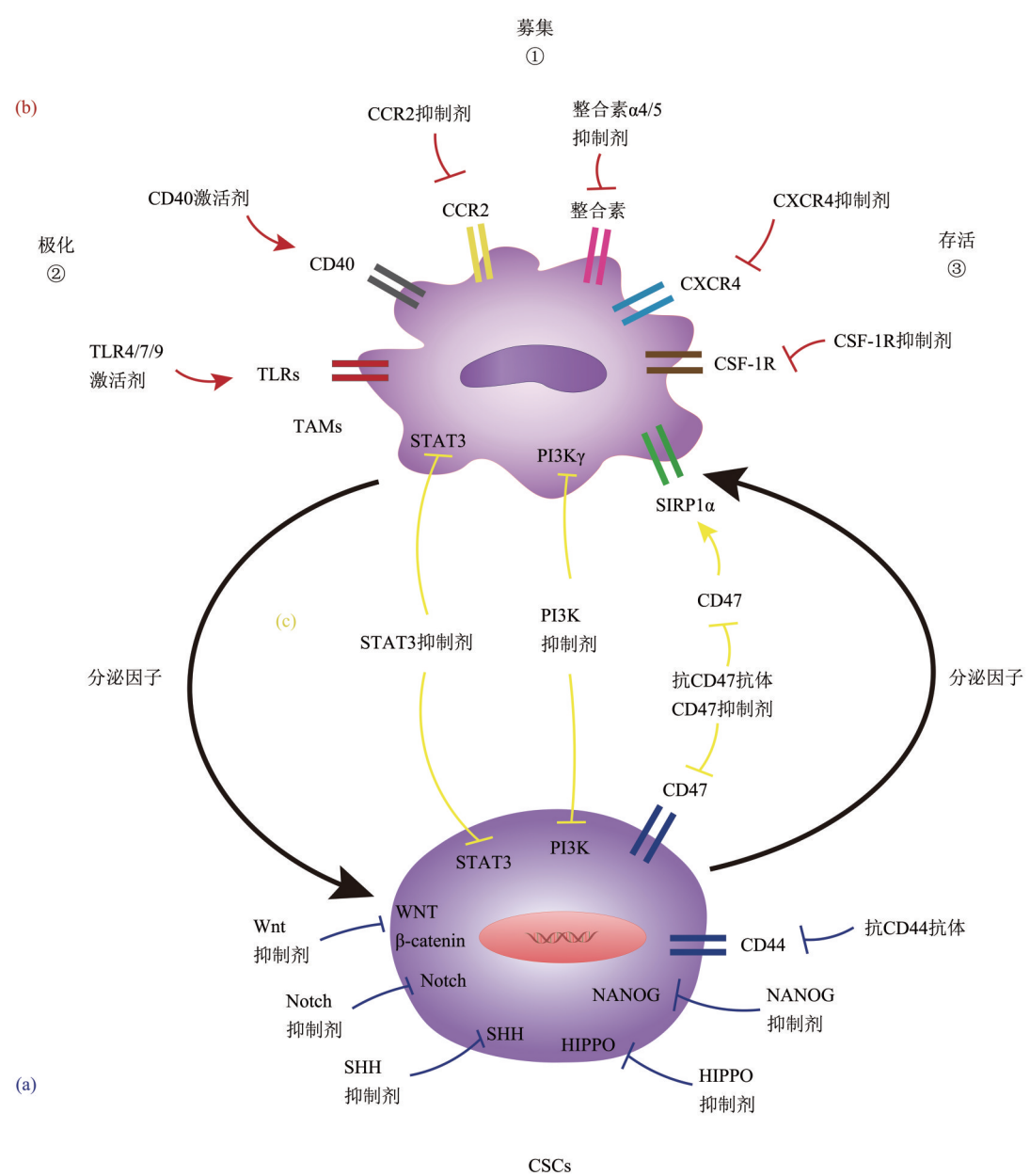


Fig. 2 TAMs and CSCs targeting strategies in cancer therapy
图2 TAMs与CSCs在癌症治疗中的靶向策略

(a) 靶向CSCs。靶向CSCs中影响和控制细胞更新、分化的重要信号通路如SHH、Notch、Wnt、HIPPO和NANOG等, 以及靶向CSCs表面标志物CD44可达肿瘤治疗目的; (b) 靶向TAMs。①靶向TAMs的募集: 巨噬细胞募集相关因子通过与TAMs表面受体如CCR2、CXCR4、ITGA4、ITGA5等将巨噬细胞募集至TME中, 靶向巨噬细胞表面相关受体可抑制肿瘤中单核细胞的募集, 从而抑制TAMs的积聚; ②靶向TAMs的极化: CD40和TLR4、TLR7、TLR9等可促进巨噬细胞向促炎表型极化, CD40或TLR4、TLR7、TLR9的激活剂可使TAMs复极化为肿瘤抑制的促炎表型; ③靶向TAMs的存活: CSF1受体CSF1R, 在循环的单核细胞和组织巨噬细胞上表达, 阻断CSFR信号传导可抑制TAMs的存活, 从而减少肿瘤免疫抑制和肿瘤生长。(c) 共同靶向CSCs与TAMs。IL-6/STAT3和PI3K对于调节CSCs和TAMs功能必不可少, 靶向这些途径可同时靶向TAMs与CSCs, 另外在CSCs和癌细胞上表达的跨膜蛋白CD47与TAMs表面的SIRP α 相互作用抑制TAMs吞噬作用, 因此CD44和SIRP α 阻断抗体可促进巨噬细胞对CSCs的识别和吞噬功能以增强治疗效果。

并不明显, 部分原因是胶质瘤细胞中PI3K信号所导致的耐药性^[57]。因此, 更有目的地靶向CSCs和TAMs的相互作用及它们在特定环境中的可塑性, 可能会产生更强的效果。例如, 在许多肿瘤类型中, IL-6/STAT3和PI3K对于调节CSCs和巨噬细胞向促肿瘤表型极化都是至关重要的, 抑制这些通路取得了显著的抗肿瘤活性^[20, 26, 49-50] (图2c)。此外, 选择具有高CSCs和TAMs特征的患者可以增强靶向这些途径药物的反应^[49-50]。

阻断TAMs与CSCs相互作用, 或使用联合策略靶向TAMs和CSCs是治疗肿瘤非常有前景的疗法。阻断CD47-信号调节蛋白 α (signal regulatory protein- α , SIRP α) 通路可能是阻断CSCs与TAMs相互作用的有效策略。CD47是一种在CSCs和瘤细胞上表达的跨膜蛋白, 是一种“不要吃我”信号^[58]。CD47与巨噬细胞上SIRP α 的相互作用抑制TAMs吞噬作用^[59]。抗CD47疗法在体外增加了巨噬细胞对CSCs的吞噬能力, 在体内减少肿瘤负担^[58, 60-61] (图2c), 当与化疗药物联合作用时, 效果进一步增强^[58]。CD47单抗 (Hu5F9-G4、SFR231、CC-90002和IBI188) 和小分子抑制剂 (TTI-621和ALX148) 正在进行临床试验^[50, 56]。另一个破坏CSCs与TAMs相互作用的策略是靶向CSCs与TAMs分泌因子。例如, 在GBM和前列腺癌的小鼠模型中, 抑制CSCs特异性POSTN及其相关途径^[15]或抑制TAMs分泌的CCL5^[45]可阻断CSCs与TAMs的相互作用, 抑制肿瘤生长, 并延长生存期。

由于严重毒性和耐药性的快速进展, 标准的化疗对晚期转移性疾病治疗的前景有限。因为CSCs和TAMs在耐药性的发展中起着关键作用^[49, 62], 因此阻断CSCs与TAMs相互作用可以改善对化疗的耐药反应。化疗耐药肿瘤的CSCs可分泌细胞因子, 促进巨噬细胞向促肿瘤表型极化, 从而塑造促进肿瘤进展的TME形成^[29], 减少TAMs可降低CSCs的干性和转移, 并提高了胰腺癌的化疗反应性^[63]。从机制上讲, TAMs通过释放MFG-E8促进了CSCs的干性和化疗抗性, 故使得CSCs中STAT3和SHH通路激活^[64]。因此, 靶向CSCs与TAMs相互作用应用于新型癌症治疗以及增强化疗效果等方面具有很大潜力。

4 总结与展望

肿瘤细胞可以改变TME, TME又反过来作用

于肿瘤细胞, 促进肿瘤的恶性行为。因此, 靶向TME为癌症治疗提供了新的希望, 是当前癌症研究的热点。本综述对TME中CSCs与TAMs相互作用的调控机制进行了阐述, 主要包括CSCs对TAMs的募集和极化, 以及TAMs在促进CSCs的形成及维持其生态位等方面的重要作用。因此, CSCs与TAMs的相互作用机制为肿瘤治疗提供了潜在的治疗策略。如共同靶向CSCs和TAMs中 (如STAT3和PI3K) 激活的重要通路, 抑制负责CSCs和TAMs相互作用的分子 (如CD47-SIRP α), 以及抑制共同支持CSCs和TAMs的可溶性因子 (如IL-6) 等。对CSCs与TAMs相互作用的研究揭示了其相互作用的分子机制在驱动肿瘤发生、转移和化疗耐药性中的关键作用。因此, 靶向CSCs与TAMs的相互作用可破坏CSC与TAMs的相互依赖性, 达到更好的肿瘤治疗的效果。

虽然对CSCs与TAMs相互作用的机制研究日渐成熟, 但是为了寻找更有效和系统的肿瘤治疗策略, 还需要更多的深入研究。充分了解TAMs与CSCs相互作用的分子机制和信号通路, 探寻潜在的抗肿瘤治疗靶点将是研究的主要方向之一。

参 考 文 献

- [1] Hanahan D, Coussens L M. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 2012, **21**(3): 309-322
- [2] Li H J, Reinhardt F, Herschman H R, *et al.* Cancer-stimulated mesenchymal stem cells create a carcinoma stem cell niche via prostaglandin E2 signaling. *Cancer Discov*, 2012, **2**(9): 840-855
- [3] Malanchi I, Santamaria-Martínez A, Susanto E, *et al.* Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature*, 2012, **481**(7379): 85-89
- [4] Yu G, Jing Y, Kou X, *et al.* Hepatic stellate cells secreted hepatocyte growth factor contributes to the chemoresistance of hepatocellular carcinoma. *PLoS One*, 2013, **8**(9): e73312
- [5] Plaks V, Kong N, Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells?. *Cell Stem Cell*, 2015, **16**(3): 225-238
- [6] Qian B Z, Li J, Zhang H, *et al.* CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature*, 2011, **475**(7355): 222-225
- [7] Vahidian F, Duijff P H G, Safarzadeh E, *et al.* Interactions between cancer stem cells, immune system and some environmental components: friends or foes?. *Immunol Lett*, 2019, **208**: 19-29
- [8] 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
- [9] Wu A, Wei J, Kong L Y, *et al.* Glioma cancer stem cells induce

- immunosuppressive macrophages/microglia. *Neuro Oncol*, 2010, **12**(11): 1113-1125
- [10] Todaro M, Alea M P, Di Stefano A B, *et al.* Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4. *Cell Stem Cell*, 2007, **1**(4): 389-402
- [11] Beltraminelli T, De Palma M. Biology and therapeutic targeting of tumour-associated macrophages. *J Pathol*, 2020, **250**(5): 573-592
- [12] Chen P, Bonaldo P. Role of macrophage polarization in tumor angiogenesis and vessel normalization: implications for new anticancer therapies. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013, **301**: 1-35
- [13] Zheng X, Turkowski K, Mora J, *et al.* Redirecting tumor-associated macrophages to become tumoricidal effectors as a novel strategy for cancer therapy. *Oncotarget*, 2017, **8**(29): 48436-48452
- [14] Otvos B, Silver D J, Mulkearns-Hubert E E, *et al.* Cancer stem cell-secreted macrophage migration inhibitory factor stimulates myeloid derived suppressor cell function and facilitates glioblastoma immune evasion. *Stem Cells*, 2016, **34**(8): 2026-2039
- [15] Zhou W, Ke S Q, Huang Z, *et al.* Periostin secreted by glioblastoma stem cells recruits M2 tumour-associated macrophages and promotes malignant growth. *Nat Cell Biol*, 2015, **17**(2): 170-182
- [16] Zeng J, Liu Z, Sun S, *et al.* Tumor-associated macrophages recruited by periostin in intrahepatic cholangiocarcinoma stem cells. *Oncol Lett*, 2018, **15**(6): 8681-8686
- [17] Guo X, Zhao Y, Yan H, *et al.* Single tumor-initiating cells evade immune clearance by recruiting type II macrophages. *Genes Dev*, 2017, **31**(3): 247-259
- [18] McCann A P, Smyth P, Cogo F, *et al.* USP17 is required for trafficking and oncogenic signaling of mutant EGFR in NSCLC cells. *Cell Commun Signal*, 2018, **16**(1): 77
- [19] Lu C H, Yeh D W, Lai C Y, *et al.* USP17 mediates macrophage-promoted inflammation and stemness in lung cancer cells by regulating TRAF2/TRAF3 complex formation. *Oncogene*, 2018, **37**(49): 6327-6340
- [20] Kobatake K, Ikeda K, Nakata Y, *et al.* Kdm6a deficiency activates inflammatory pathways, promotes M2 macrophage polarization, and causes bladder cancer in cooperation with p53 dysfunction. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(8): 2065-2079
- [21] Yin J, Kim S S, Choi E, *et al.* ARS2/MAGL signaling in glioblastoma stem cells promotes self-renewal and M2-like polarization of tumor-associated macrophages. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 2978
- [22] Tao W, Chu C, Zhou W, *et al.* Dual role of WISP1 in maintaining glioma stem cells and tumor-supportive macrophages in glioblastoma. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 3015
- [23] Liao X, Bu Y, Xu Z, *et al.* WISP1 predicts clinical prognosis and is associated with tumor purity, immunocyte infiltration, and macrophage M2 polarization in pan-cancer. *Front Genet*, 2020, **11**: 502
- [24] Raghavan S, Mehta P, Xie Y, *et al.* Ovarian cancer stem cells and macrophages reciprocally interact through the WNT pathway to promote pro-tumoral and malignant phenotypes in 3D engineered microenvironments. *J Immunother Cancer*, 2019, **7**(1): 190
- [25] Yao Y, Ye H, Qi Z, *et al.* B7-H4(B7x)-mediated cross-talk between glioma-initiating cells and macrophages *via* the IL6/JAK/STAT3 pathway lead to poor prognosis in glioma patients. *Clin Cancer Res*, 2016, **22**(11): 2778-2790
- [26] Weng Y S, Tseng H Y, Chen Y A, *et al.* MCT-1/miR-34a/IL-6/IL-6R signaling axis promotes EMT progression, cancer stemness and M2 macrophage polarization in triple-negative breast cancer. *Mol Cancer*, 2019, **18**(1): 42
- [27] Zhang Q, Cai D J, Li B. Ovarian cancer stem-like cells elicit the polarization of M2 macrophages. *Mol Med Rep*, 2015, **11**(6): 4685-4693
- [28] Kokubu Y, Tabu K, Muramatsu N, *et al.* Induction of protumoral CD11c high macrophages by glioma cancer stem cells through GM-CSF. *Genes Cells*, 2016, **21**(3): 241-251
- [29] Yamashina T, Baghdadi M, Yoneda A, *et al.* Cancer stem-like cells derived from chemoresistant tumors have a unique capacity to prime tumorigenic myeloid cells. *Cancer Res*, 2014, **74**(10): 2698-2709
- [30] Gabrusiewicz K, Li X, Wei J, *et al.* Glioblastoma stem cell-derived exosomes induce M2 macrophages and PD-L1 expression on human monocytes. *Oncoimmunology*, 2018, **7**(4): e1412909
- [31] Barbato L, Bocchetti M, Di Biase A, *et al.* Cancer stem cells and targeting strategies. *Cells*, 2019, **8**(8): 926
- [32] Nazari F, Pearson A T, Nör J E, *et al.* A mathematical model for IL-6-mediated, stem cell driven tumor growth and targeted treatment. *PLoS Comput Biol*, 2018, **14**(1): e1005920
- [33] Zhou N, Zhang Y, Zhang X, *et al.* Exposure of tumor-associated macrophages to apoptotic MCF-7 cells promotes breast cancer growth and metastasis. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**(6): 11966-11982
- [34] Iliopoulos D, Hirsch H A, Struhl K. An epigenetic switch involving NF- κ B, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell*, 2009, **139**(4): 693-706
- [35] Wan S, Zhao E, Kryczek I, *et al.* Tumor-associated macrophages produce interleukin 6 and signal *via* STAT3 to promote expansion of human hepatocellular carcinoma stem cells. *Gastroenterology*, 2014, **147**(6): 1393-1404
- [36] Xu X, Zheng L, Yuan Q, *et al.* Transforming growth factor- β in stem cells and tissue homeostasis. *Bone Res*, 2018, **6**(1): 2
- [37] Ye X, Xu S, Xin Y, *et al.* Tumor-associated microglia/macrophages enhance the invasion of glioma stem-like cells *via* TGF- β 1 signaling pathway. *J Immunol*, 2012, **189**(1): 444-453
- [38] Fan Q M, Jing Y Y, Yu G F, *et al.* Tumor-associated macrophages promote cancer stem cell-like properties via transforming growth factor-beta1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 2014, **352**(2): 160-168
- [39] Soeda S, Nakamura N, Ozeki T, *et al.* Tumor-associated macrophages correlate with vascular space invasion and myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2008, **109**(1): 122-128
- [40] Chen Y, Wen H, Zhou C, *et al.* TNF- α derived from M2 tumor-

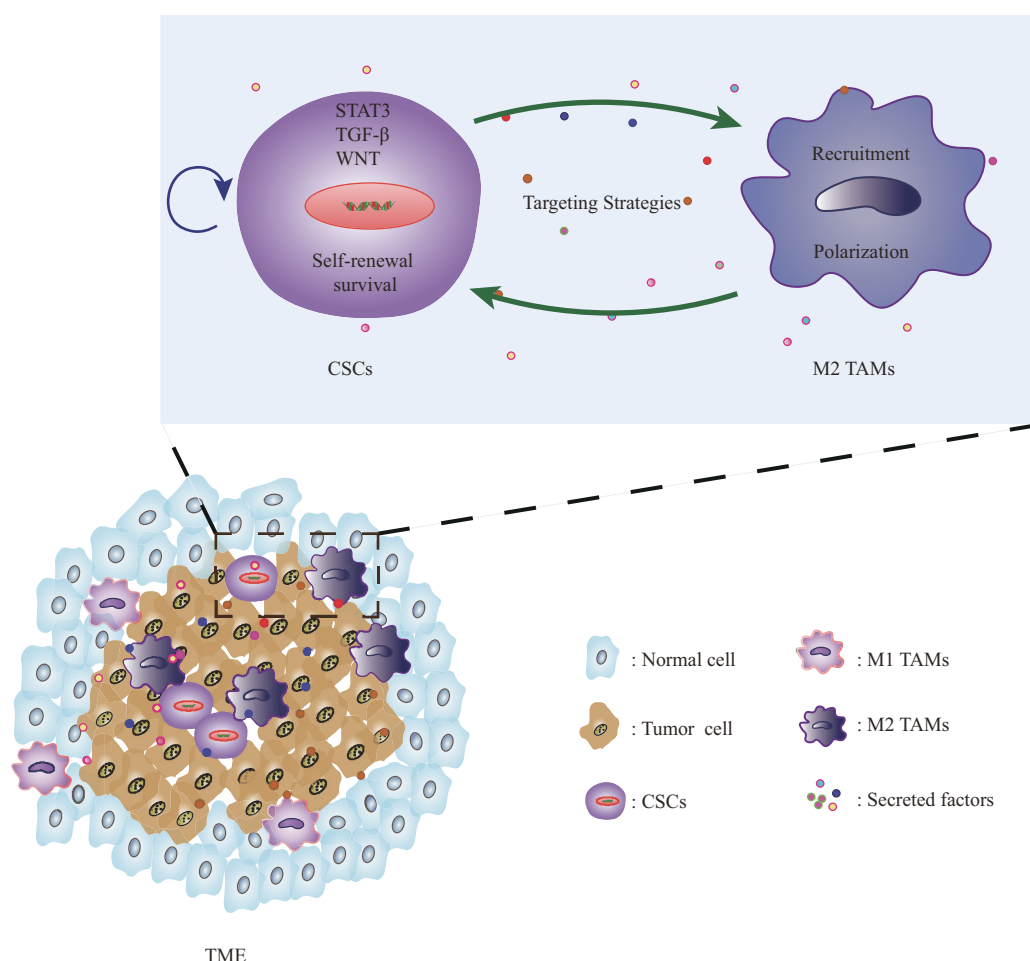
- associated macrophages promotes epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness through the Wnt/ β -catenin pathway in SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cells. *Exp Cell Res*, 2019, **378**(1): 41-50
- [41] Lv J, Chen F K, Liu C, *et al.* Zoledronic acid inhibits thyroid cancer stemness and metastasis by repressing M2-like tumor-associated macrophages induced Wnt/ β -catenin pathway. *Life Sci*, 2020, **256**: 117925
- [42] Shi Y, Ping Y F, Zhou W, *et al.* Tumour-associated macrophages secrete pleiotrophin to promote PTPRZ1 signalling in glioblastoma stem cells for tumour growth. *Nat Commun*, 2017, **8**: 15080
- [43] Gomez K E, Wu F, Keysar S B, *et al.* Cancer cell CD44 mediates macrophage/monocyte-driven regulation of head and neck cancer stem cells. *Cancer Res*, 2020, **80**(19): 4185-4198
- [44] Yang L, Dong Y, Li Y, *et al.* IL-10 derived from M2 macrophage promotes cancer stemness via JAK1/STAT1/NF- κ B/Notch1 pathway in non-small cell lung cancer. *Int J Cancer*, 2019, **145**(4): 1099-1110
- [45] Huang R, Wang S, Wang N, *et al.* CCL5 derived from tumor-associated macrophages promotes prostate cancer stem cells and metastasis via activating β -catenin/STAT3 signaling. *Cell Death Dis*, 2020, **11**(4): 234
- [46] Huang H, Wang C, Liu F, *et al.* Reciprocal network between cancer stem-like cells and macrophages facilitates the progression and androgen deprivation therapy resistance of prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2018, **24**(18): 4612-4626
- [47] Wei C, Yang C, Wang S, *et al.* Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis. *Mol Cancer*, 2019, **18**(1): 64
- [48] Liu D, Lu Q, Wang X, *et al.* LSECtin on tumor-associated macrophages enhances breast cancer stemness via interaction with its receptor BTN3A3. *Cell Res*, 2019, **29**(5): 365-378
- [49] Agliano A, Calvo A, Box C. The challenge of targeting cancer stem cells to halt metastasis. *Semin Cancer Biol*, 2017, **44**: 25-42
- [50] Pathria P, Louis T L, Varner J A. Targeting tumor-associated macrophages in cancer. *Trends Immunol*, 2019, **40**(4): 310-327
- [51] Zhao Y, Dong Q, Li J, *et al.* Targeting cancer stem cells and their niche: perspectives for future therapeutic targets and strategies. *Semin Cancer Biol*, 2018, **53**: 139-155
- [52] Clara J A, Monge C, Yang Y, *et al.* Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells — a clinical update. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, **17**(4): 204-232
- [53] Menke-van der Houven van Oordt C W, Gomez-Roca C, van Herpen C, *et al.* First-in-human phase I clinical trial of RG7356, an anti-CD44 humanized antibody, in patients with advanced, CD44-expressing solid tumors. *Oncotarget*, 2016, **7**(48): 80046-80058
- [54] Sekulic A, Migden M R, Oro A E, *et al.* Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2012, **366**(23): 2171-2179
- [55] Turdo A, Veschi V, Gaggianesi M, *et al.* Meeting the challenge of targeting cancer stem cells. *Front Cell Dev Biol*, 2019, **7**: 16
- [56] Grégoire H, Roncali L, Rousseau A, *et al.* Targeting tumor associated macrophages to overcome conventional treatment resistance in glioblastoma. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 368
- [57] Quail D F, Bowman R L, Akkari L, *et al.* The tumor microenvironment underlies acquired resistance to CSF-1R inhibition in gliomas. *Science*, 2016, **352**(6288): aad3018
- [58] Cioffi M, Trabulo S, Hidalgo M, *et al.* Inhibition of CD47 effectively targets pancreatic cancer stem cells via dual mechanisms. *Clin Cancer Res*, 2015, **21**(10): 2325-2337
- [59] Matozaki T, Murata Y, Okazawa H, *et al.* Functions and molecular mechanisms of the CD47-SIRP α signalling pathway. *Trends Cell Biol*, 2009, **19**(2): 72-80
- [60] Chan K S, Espinosa I, Chao M, *et al.* Identification, molecular characterization, clinical prognosis, and therapeutic targeting of human bladder tumor-initiating cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(33): 14016-14021
- [61] Majeti R, Chao M P, Alizadeh A A, *et al.* CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells. *Cell*, 2009, **138**(2): 286-299
- [62] De Palma M, Lewis C E. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies. *Cancer Cell*, 2013, **23**(3): 277-286
- [63] Mitchem J B, Brennan D J, Knolhoff B L, *et al.* Targeting tumor-infiltrating macrophages decreases tumor-initiating cells, relieves immunosuppression, and improves chemotherapeutic responses. *Cancer Res*, 2013, **73**(3): 1128-1141
- [64] 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*, 2011, **108**(30): 12425-12430

Crosstalk Between Cancer Stem Cells and Tumor Associated Macrophages*

SHI Yu-Lu, YANG Sheng-Fu, TANG Lei, ZHANG Ji-Hong**

(Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Graphical abstract



Abstract Tumor microenvironment (TME) not only promotes the early formation and distant metastasis of tumors but also changes constantly with the progress of tumors. Cancer stem cells (CSCs) are self-renewing cells that facilitate tumor initiation, promote metastasis, and enhance cancer therapy resistance. The crosstalk between CSCs with cancer cells and other non-CSCs occurs in cancers, which is possible under the control of signals from CSCs and TME, including CSCs niche. As an important immune cell in CSCs niche, tumor-associated

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81960670) and Key Project of Yunnan Province (202001AS070012).

** Corresponding author.

Tel: 86-15331717268, E-mail: zhjihong2000@kust.edu.cn

Received: July 13, 2021 Accepted: September 13, 2021

macrophages (TAMs) are among the most influential cells for promoting CSCs survival, and self-renewal. TAMs can activate IL-6 /STAT3, TGF- β , Wnt/ β -catenin, and other signaling pathways by secreting a series of cytokines to promote survival, self-renewal, and resistance to chemotherapy of CSCs. At the same time, CSCs also play an important role in promoting the recruitment of macrophages and inducing their transformation into M2 TAMs to promote tumor progression. CSCs recruit macrophages into TME through various secretory factors such as POSTN, MIF, CCL2, M-CSF, IL-6, IL-1 β , TNF- α , *etc*, and then polarize to the M2 phenotype under the action of PGE2, WISP, IL-10, GM-CSF, MIC-1, and other chemokines and cytokines, shaping immunosuppressive and tumor-promoting TME. Therefore, the interaction between TAMs and CSCs plays an important role in promoting tumor growth, metastasis, and chemoresistance. This paper reviews the research progress on the interaction between CSCs and TAMs in TME and the potential target in the interaction of CSCs and TAMs for novel cancer therapy. These emerging insights provide a roadmap for the development of novel anti-cancer therapeutic strategies that disrupt this dynamic circuit in specific tumor types.

Key words tumor microenvironment, cancer stem cells, tumor associated macrophages, interaction

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0200