

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.10.038

· 专论与综述 ·

间充质干细胞与肿瘤形成的研究进展*

李华杰¹ 施明^{1,2Δ} 王福生^{1,2}

(1 北京大学三〇二临床医学院 北京 100039; 2 解放军总医院第五医学中心感染性疾病诊疗与研究中心 北京 100039)

摘要: 间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)具有独特的免疫调节作用、自我更新和跨胚层多向分化的潜能,存在于许多组织中并活跃地向组织损伤部位迁移,参与伤口修复。在对肿瘤的信号发生反应后, MSCs 不断被招募并成为肿瘤微环境的成分。肿瘤相关 MSCs(Tumor-associated MSCs, TA-MSCs)在肿瘤发生、促进、进展和转移中有重要作用。本文对 MSCs 在调节肿瘤细胞的存活、增殖、迁移、药物抵抗中如何发挥作用,以及 MSCs 对肿瘤微环境免疫状态的影响作一综述。我们强调了 MSCs 和其他肿瘤基质细胞之间的复杂关系,特别是炎症细胞可以改变肿瘤微环境的免疫状态,以期通过对 TA-MSCs 进一步的研究来取得对不同肿瘤类型和肿瘤进展不同阶段中肿瘤相关 MSCs 功能的更好的理解,并优化 MSCs 来得到更有效和安全的 MSCs 为基础的肿瘤治疗。MSCs 已被有效用于治疗慢性炎症性疾病和慢性损伤,因此,其机制方面的研究还有利于在其他疾病中合理利用 MSCs 从而达到疾病治疗的目的。

关键词: 间充质干细胞; 肿瘤; 微环境

中图分类号: R331.2; R730.231; R392 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)10-1978-05

Research Advance in Relationship between Mesenchymal Stem Cells and Tumor Formation*

LI Hua-jie¹, SHI Ming^{1,2Δ}, WANG Fu-sheng^{1,2}

(1 Peking University 302 Clinical Medical School, Beijing, 100039, China; 2 Treatment and Research Center for Infectious Diseases the Fifth Medical Centre of Chinese PLA (People's Liberation Army) General Hospital, Beijing, 100039, China)

ABSTRACT: Mesenchymal stem cells (MSCs) have unique immunomodulatory effects, self-renewal and multi-differentiation potential, exist in many tissues and actively migrate to the site of tissue injury and participate in wound repair. After responding to tumor signals, MSCs are constantly recruited and become components of the tumor's microenvironment. Tumor-associated MSCs (TA-MSCs) play an important role in tumorigenesis, promotion, progression and metastasis. This article reviews the role of MSCs in the regulation of tumor cell survival, proliferation, migration, and drug resistance, and the effect of MSCs on the immune status of tumor microenvironment. We emphasize the complex relationship between MSCs and other tumor stromal cells, especially inflammatory cells can change the immune status of the tumor microenvironment, in order to obtain a better understanding of the function of TA-MSCs in different tumor types and stages of tumor progression, and optimizing MSCs to get more effective and safe MSCs-based tumor therapy. MSCs have been effectively used for the treatment of chronic inflammatory and chronic injuries. Therefore, its mechanism research is also conducive to the use of MSCs in other diseases to achieve disease treatment.

Key words: Mesenchymal stem cells; Tumor; Microenvironment

Chinese Library Classification(CLC): R331.2; R730.231; R392 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)10-1978-05

前言

间充质干细胞(Mesenchymal stem cells, MSCs)是属于中胚层的一类多能干细胞,主要存在于结缔组织和器官间质中,以骨髓组织含量最为丰富,是在组织再生中发挥重要作用的一群异质祖细胞。它们可以被一组表面标志识别并且易于从骨髓、脂肪和脐带等组织中分离出来^[1]。MSCs 能自我更新并分化

为不同细胞类型(如脂肪细胞、成骨细胞和成软骨细胞等),继而可以通过多种机制替代受损细胞,因此在各种组织损伤的治疗中有着巨大的潜力。

在 MSCs 在伤口愈合中发挥的组织再生和细胞自主调节作用这个复杂的进程中,炎症介质表现出促进 MSCs 的募集、增殖与分化的作用^[1,2]。MSCs 可特异地迁移到伤口上,活跃地与受损组织整合并参与组织修复。因此 MSCs 可以通过产生免

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81571567);国家重点研发计划项目(2017YFA0105703)

作者简介:李华杰(1992-),硕士研究生,电话:18811191352, E-mail: lihuajiepkmu@sina.com

Δ 通讯作者:施明,硕士生导师,电话:13810175702, E-mail: shiming302@sina.com

(收稿日期:2018-07-20 接受日期:2018-08-13)

疫调节因子、生长因子和趋化因子来改善局部炎症微环境^[1,2],促进固有组织干细胞的伤口修复。然而一旦与肿瘤结合, MSCs 可能与其他细胞如成纤维细胞、内皮细胞、外膜细胞和炎细胞形成一个类似于慢性伤口的微环境^[3],如同一个“永不愈合的伤口”。肿瘤不仅由不同遗传突变的肿瘤细胞组成,而且其微环境中细胞的组成和性质方面显示出异质性,包括 TA-MSCs。TA-MSCs 和免疫细胞之间的双向作用会诱导各种生长因子、趋化因子和细胞因子,可以共同地促进细胞迁移、生存、增殖和肿瘤细胞的组建。另外,对肿瘤和微环境的信号反应后, TA-MSCs 不断地“重塑”肿瘤环境并因此进一步促进肿瘤生长和转移,并改变肿瘤对各种治疗的反应。免疫治疗方法在研究实验室和临床都取得优势,通过趋化因子直接激活或者细胞毒药物间接调节,免疫系统各种组分的调节可使肿瘤退化甚至减轻。由于易于获得、扩增及储存 MSCs,以及它们归巢至肿瘤微环境的倾向性,它们理想地适用为抗肿瘤药物的直接运输者。本文就肿瘤相关 MSCs (tumor-associated MSCs, TA-MSCs) 在肿瘤形成、转移和抑制抗肿瘤治疗方面所起到重要作用的最新进展进行综述。

1 TA-MSCs 在肿瘤形成中的作用

1.1 MSCs 向肿瘤迁移

MSCs 有免疫抑制和抗炎的功能以及组织修复和再生的功能。骨髓 MSCs 归巢至肿瘤组织的能力强于来自其他组织 MSCs^[4]。在胰腺癌病人的外周血中检测出来的循环 MSCs 被认为是其归巢到肿瘤组织的重要证据^[5]。现认为由肿瘤细胞、免疫细胞和肿瘤基质细胞产生的 CCL2、CCL5、CXCL12 (亦称 Stromal cell-derived factor 1, SDF1) 和 CXCL16 都参与该过程^[6]。其中, CXCL12 因其招募 MSCs 的能力被广泛研究,并发现肿瘤条件培养基可以促进骨髓源间充质干细胞 (Bone marrow-derived MSCs, BM-MSCs) 以 CXCL12 依赖的方式迁移^[7]。另外,生长因子如胰岛素样生长因子 1 (Insulin like growth factor 1, IGF1)、碱性成纤维细胞生长因子 (Basic fibroblast growth factor, bFGF)、血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子 (Platelet derived growth factor, PDGF) 和转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF β) 都在招募 MSCs 中发挥作用^[8]。因此, MSCs 的肿瘤趋向性包含不同的机制,而对应的因子可能关联于肿瘤的类型和肿瘤微环境的成分,包括其免疫状态,这表明肿瘤微环境可以影响 MSCs 的性质。

1.2 肿瘤微环境对 MSCs 的影响

组织原位 MSCs 的性质由他们所处的组织和在这些组织内的部位决定^[9]。迁移到肿瘤部位的 MSCs 会被肿瘤微环境影响而改变,因此, TA-MSCs 与 BM-MSCs 有所不同^[10,11]。例如,人类卵巢肿瘤 TA-MSCs 比来自健康捐献者的脂肪源 MSCs 和 BM-MSCs 分泌更多的成骨蛋白 (Bone morphogenic protein, BMPs), BMPs 在控制干细胞分化和恶性肿瘤细胞增殖中起关键作用^[12]。更重要的是, TA-MSCs 表现出持久的趋化因子分泌模式,即使在体外几次传代后这些细胞仍能继续产生这些趋化因子^[10],这表明肿瘤微环境可以引导 BM-MSCs 转变为 TA-MSCs 的持久改变^[10,13]。与 TA-MSCs 共培养的 BM-MSCs

可以获得类似于 TA-MSCs 的促肿瘤能力。一些体外研究发现肿瘤条件培养基可以赋予 BM-MSCs 以促进肿瘤生长的能力,意味着一些旁分泌因子^[14]以及外泌体^[13]可以促进 BM-MSCs 转变成 TA-MSCs。

1.3 TA-MSCs 对肿瘤的影响

MSCs 分泌多种活性分子,包括趋化因子、细胞因子和生长因子,调节着局部骨髓微环境和炎症中的免疫反应。有研究描述了 MSCs 可以通过上皮间充质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT) 来增强转移潜力并促进肿瘤进展^[15]。MSCs 可以通过免疫调节促进肿瘤进展,但 MSCs 亦有一些肿瘤抑制效应。有文献称 MSCs 经由 Akt 信号修饰发挥肿瘤抑制效应,通过共注射 MSCs 和胶质瘤细胞,表现为肿瘤体积和血管密度显著减小^[16]。这种结果之间的偏差可能与 MSCs 不同组织来源、捐献者个体差异以及 MSCs 注射时间相关。体内 MSCs 的含量非常低且随年龄而降低^[17],因此,大量实验性应用的 MSCs 行为和少量体内的 MSCs 行为是不同的。但 MSCs 实际在肿瘤中主要是促进作用,抑制作用主要在实验条件下发生。MSCs 可以向肿瘤迁移并演变为 TA-MSCs 和癌相关成纤维细胞 (Cancer associated fibroblasts, CAFs), 随之作为抗肿瘤途径的目标或工具而出现^[3]。另外,在微环境的肿瘤生长和演变状态信号的作用下, TA-MSCs 不断地“重塑”肿瘤环境并进一步促进肿瘤生长和转移,并改变肿瘤对各种治疗的反应^[18]。

1.3.1 TA-MSCs 和 CAFs 之间的关系 肿瘤基质中的 CAFs 可以促进肿瘤生长及肿瘤微环境的形成。研究 CAFs 得到的结论是:成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞和上皮细胞都是潜在 CAFs 祖细胞^[19]。然而,有指征表明大部分的 CAFs 可能来自于 MSCs^[12]。例如,在有胃肿瘤或直肠腺瘤的女性病人接受来自男性捐献者的骨髓移植后,会由 Y 染色体阳性标志 Y-CISH 的 CAFs,强烈提示了骨髓源性细胞可以产生 CAFs^[20]。

1.3.2 TA-MSCs 和肿瘤免疫 分析肿瘤细胞的组成发现 TA-MSCs 和 CAFs 在肿瘤边缘被最高程度活化,同时它们可以影响免疫细胞和肿瘤细胞^[21]。MSCs 通过影响固有免疫和适应性免疫细胞来改变微环境并因此促进肿瘤生长和进展^[10,22]。A: 炎性细胞因子。MSCs 被一定组合的炎性细胞因子 (尤其是干扰素 (Interferon γ , IFN γ) 和肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 或 IFN γ 和白介素-1 (Interleukin-1, IL-1)) 激活后,可以通过几种因子和有关免疫功能的代谢来调节免疫反应,并且肿瘤的免疫反应是因其类型和肿瘤微环境中炎性介质的浓度而变化的^[23]。B: 适应性免疫反应。有研究表明, MSCs 可抑制适应性免疫系统细胞并由此促进了肿瘤 (B16 黑素瘤细胞、CaSki 细胞) 的生长^[24]。BM-MSCs 在活体内有诱导抑制性 Tr1 细胞 (Type 1 regulatory T cell, Tr1) 和调节性 T 细胞 (Regulatory T cells, Treg) 细胞的发展的能力,可以抑制效应性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的功能^[25]。MSCs 也可以在炎症条件不理想的情况下增强免疫反应^[26]。C: 固有免疫反应。TA-MSCs 也可以招募固有免疫细胞并与其相互作用,特别是巨噬细胞和中性粒细胞以及髓系衍生抑制细胞 (Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs), 促进抗炎状态并增强肿瘤生长和转移^[27]。BM-MSCs 和脂肪源 MSCs 可诱导巨噬细胞分泌高水平 TFG- β , 可促进 Treg 细胞和 CD8⁺ T 细胞抑制表型的出现^[28]。

1.3.3 TA-MSCs 和肿瘤生长 TA-MSCs 与其他基质细胞产生的生长因子、趋化因子、细胞因子可能在肿瘤的起始与进展中直接赋予肿瘤细胞以生长和生存优势。许多生长因子由 MSCs 产生,如 VEGF 和神经调节蛋白 1,都在异种移植肿瘤模型中表现出肿瘤促进效应^[29]。与 BM-MSCs 或来自健康捐献者的脂肪源 MSCs 相比,分离自卵巢癌或多发性骨髓瘤病人的 TA-MSCs 有一个可变(altered)的能特异地促进肿瘤生长的生长因子分泌组^[11,12]。同时,源于多发性骨髓瘤病人的 BM-MSCs 可以通过外泌体传递细胞因子 IL-6 到肿瘤细胞来促进肿瘤形成^[11]。因此,尽管有很多未知仍需研究,已有的数据都表明 TA-MSCs 在促进肿瘤生长中的重要作用。

1.3.4 TA-MSCs 和肿瘤血管生成 尽管接受维持增殖和生存的信号,肿瘤仍需达到一定要求的新生血管来满足它们继续生长。MSCs 在血管生成进程中表现出重要的参与度^[30]。在肿瘤中,TA-MSCs 通过分泌血管生成因子如 VEGF^[31]、通过转分化为内皮细胞、以及通过招募内皮细胞祖细胞来促进血管生成^[32]。然而,在人乳腺癌异种移植模型中,共注射 CAFs 可以产生趋化因子 CXCL12 并由此诱导内皮祖细胞进入肿瘤^[32]。体外研究发现,炎症和低氧环境会增加 BM-MSCs 产生的 CXCL12^[33]。有研究称 BM-MSCs 可以通过分化为内皮细胞并整合进入毛细血管和血管来直接促进血管生成^[34]。

2 TA-MSCs 在肿瘤转移中的作用

肿瘤转移是一个复杂的过程,包含局部侵入、血管内渗、再循环中存活、外渗和定殖等。除特异肿瘤类型的内在性质外,累积的证据表明基质细胞信号尤其是 TA-MSCs 提供的外源信号在肿瘤细胞转移的每一步中创造一个良好的微环境是不可避免的^[23]。肿瘤细胞迁移和转移被趋化因子及其受体所调节^[35]。

有研究表明 EMT 促进肿瘤获得干细胞样性质,提示了 EMT 程序承担了产生癌症干细胞的主要机制^[36]。EMT 的标志是 E 钙黏蛋白被 N 钙黏蛋白所取代,这形成非常弱的细胞间连接,并提供了高活性和侵袭性。恶性特征的获得可以被肿瘤发展过程中先前潜伏的 EMT 过程在肿瘤细胞内的激活来解释^[37]。

MSCs 源的 CXCL12 和 IGF1 可以促进高度活跃的原癌基因 SRC 的癌细胞群的形成^[38]。TGF- β 是一种恶性肿瘤的关键因子^[39]。TGF- β -CXCL12-CXCR7 轴的调节可以在人类中观察到, MSCs 产生的 CXCL12 显著地被 TGF- β 抑制,并且 CXCL12 和 CXCR7 的表达与临床样本中乳腺癌的预后相关。这表明在肿瘤转移中 MSCs 的 TGF- β 调节控制有着中枢作用^[40]。

肿瘤微环境一般是低氧含量的,因此可以维持肿瘤细胞增殖和持续基质细胞招募。低氧被认为可以通过缺氧诱导因子(Hypoxia inducible factors, HIFs)的激活来促进转移, HIFs 会增强糖酵解、毛细血管形成以及几乎肿瘤转移的每个步骤(从 EMT 到最终的器官定殖)^[41]。

TA-MSCs 也可以通过旁分泌机制促进肿瘤的转移。例如局部 CAFs 分泌 CXCL12,可以诱导肿瘤细胞中的 EMT 使肿瘤细胞获得侵入上皮层和基底膜的能力,并到达输出血管和淋巴管^[42]。由 TA-MSCs 产生的外泌体可以增强 miR-199a 的表达^[43]或激活乳腺癌细胞内的 Wnt/PCP 信号通路,促进这些细胞的侵入行为^[44]。

细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)提供对细胞结构的支持,并且有证据指出 ECM 组分的改变在转移中有重要影响^[45]。如 TA-MSCs 可以通过分泌基质金属蛋白酶(Matrix metalloprotease, MMPs)来降解 ECM,可以促进转移性 ECM 结构^[45]。在释放入循环的基础上,在存在 MSCs 的骨髓或血管周围微环境中常常可以找到转移肿瘤细胞。MSCs 牵涉到“预转移位点准备”,来促进循环肿瘤细胞定殖良好微环境的形成^[22]。

3 TA-MSCs 在抵抗抗肿瘤治疗中的作用

3.1 MSCs 在抵抗抗肿瘤治疗中的作用

各种抗癌策略都可以导致肿瘤萎缩而甚至治愈。然而, MSCs 可以促进癌细胞抵抗这些治疗,如抗性细胞的生长。肿瘤干细胞(Cancer stem cells, CSCs)是肿瘤内天然抗放化疗的稀有细胞亚群,表现出对于各种已有治疗的高度抗性^[46],可能是由于他们的静态性质^[47]。这种抵抗造成在初始治疗后更多间充质干细胞样癌细胞的富集,常常导致临床复发。另外,肿瘤基质的细胞多样性以及基质细胞的基因突变,例如 TA-MSCs,可以促进放化疗病人的潜在周期性肿瘤生长。

MSCs 在对化疗的抵抗中,促进肿瘤微环境形成物理屏障限制药物渗入^[48],提供肿瘤生长信号并抑制治疗。CXCL12 被认为是这些作用的关键调节物。一些研究表明 TA-MSCs 和 CAFs 不只抵抗化疗,还为肿瘤细胞提供对化疗的抵抗力^[48]。MSCs 在对放疗的抵抗中,可以增加 CAFs 的促肿瘤生成活动^[49]。并且术前放化疗使肿瘤源 CAFs 产生更多成纤维细胞激活蛋白 α (Fibroblast-activation protein, FAP α) 和 CXCL12,促进肿瘤在再生和复发^[50]。MSCs 在对靶向治疗抵抗中,体内外实验发现肝细胞生长因子(Hepatocyte growth factor, HGF)在抵抗肿瘤靶向药物和促进 CAFs 存活有关键作用^[51]。而 EL-4 淋巴瘤细胞对抗 VEGF 治疗的机制研究中发现, CAFs 产生的 PDGF-C 是抵抗的主要调节者^[52]。MSCs 在对免疫治疗抗癌途径的抵抗中,胰腺导管癌小鼠模型^[53]促炎症微环境的情况下,给予 FA-P α +CAFs 对免疫治疗药物如 CTLA4 和 PDL1 的抑制剂的抵抗性。MSCs 在对外泌体介导的抵抗中,在小鼠模型上发现, BM-MSC-源外泌体包含的 miT-23b^[54],抑制 MARCKS(一种主要的蛋白激酶 C 作用底物)导致乳腺 CSCs 在转移微环境的休眠,可以抵抗化疗^[54]。

3.2 治疗前景

尽管直接消除 TA-MSCs 十分困难,但显然肿瘤进展中 TA-MSCs 的上下游调节器已经成为新抗肿瘤策略中的药物靶点。这些策略包括:招募 MSCs 到肿瘤所需的趋化因子的抑制;促进肿瘤血管生成、以及恶性细胞生存和增殖的 TA-MSCs 产生的生长因子的抑制;TA-MSCs 分泌的协助肿瘤细胞转移的趋化因子的抑制;对促进肿瘤细胞抵抗放化疗的分子或因子的抑制;在某种程度上促进抗肿瘤免疫治疗;由 TA-MSCs 产生的趋化因子和免疫抑制因子的调节。MSCs 可能应用在抗肿瘤治疗的另一重要方面是,他们归巢到肿瘤或其他受伤位点的特性趋向,借此他们可以用作为细胞治疗运送治疗到肿瘤^[55]。尽管这些方法大多仍处于临床前阶段,但它们中的一部分已经在临床环境中进行测试。

4 结语与展望

MSCs 在病理生理条件下的作用是多方面且复杂的,对其作用机制的研究使得在疾病和肿瘤治疗中利用它们成为可能。MSCs 对肿瘤的促进和生长的修复作用增加了利用其进行肿瘤治疗的难度,但亦提供了机会,由于 MSCs 易于获得、扩增及储存,以及它们归巢至肿瘤微环境的倾向性,使他们成为理想的抗肿瘤有效负载的直接运输者。它们的内在可塑性必须通过适当地定位来实现所需的效果,通过基因操作或通过体外 IF- $\text{N}\alpha$ 或化学试剂处理来调整它们的免疫调节活动。这样, MSCs 可能用于增强抗肿瘤免疫反应或特异运输抗肿瘤信号,并可作为载体用于运送细胞毒药物直接到肿瘤位点。基于 MSCs 的治疗应依据肿瘤的类型、定位和阶段以及肿瘤微环境中的免疫状态来选择。在这个领域的进一步研究我们期待可以得到对不同肿瘤类型和肿瘤进展不同阶段中肿瘤相关 MSCs 功能的更好的理解,来得到更有效和安全的 MSCs 为基础的肿瘤治疗。

参考文献(References)

- [1] Shi Y, Su J, Roberts A I, et al. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses[J]. Trends Immunol, 2012, 33(3): 136-143
- [2] Caplan A I, Correa D. The MSC: an injury drugstore [J]. Cell Stem Cell, 2011, 9(1): 11-15
- [3] Bergfeld S A, DeClerck Y A. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the tumor microenvironment [J]. Cancer Metastasis Rev, 2010, 29(2): 249-261
- [4] Brandau S, Jakob M, Hemeda H, et al. Tissue-resident mesenchymal stem cells attract peripheral blood neutrophils and enhance their inflammatory activity in response to microbial challenge[J]. J Leukoc Biol, 2010, 88(5): 1005-1015
- [5] Starzynska T, Dabkowski K, Blogowski W, et al. An intensified systemic trafficking of bone marrow-derived stem/progenitor cells in patients with pancreatic cancer[J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(6): 792-799
- [6] Jung Y, Kim J K, Shiozawa Y, et al. Recruitment of mesenchymal stem cells into prostate tumours promotes metastasis [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1795
- [7] Gao H, Priebe W, Glod J, et al. Activation of signal transducers and activators of transcription 3 and focal adhesion kinase by stromal cell-derived factor 1 is required for migration of human mesenchymal stem cells in response to tumor cell-conditioned medium [J]. Stem Cells, 2009, 27(4): 857-865
- [8] Spaeth E, Klopp A, Dembinski J, et al. Inflammation and tumor microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells[J]. Gene Ther, 2008, 15(10): 730-738
- [9] Wagner W, Wein F, Seckinger A, et al. Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood[J]. Exp Hematol, 2005, 33(11): 1402-1416
- [10] Ren G, Zhao X, Wang Y, et al. CCR2-dependent recruitment of macrophages by tumor-educated mesenchymal stromal cells promotes tumor development and is mimicked by TNF α [J]. Cell Stem Cell, 2012, 11(6): 812-824
- [11] Roccaro A M, Sacco A, Maiso P, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression [J]. J Clin Invest, 2013, 123(4): 1542-1555
- [12] McLean K, Gong Y, Choi Y, et al. Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production[J]. J Clin Invest, 2011, 121(8): 3206-3219
- [13] Lin L Y, Du LM, Cao K, et al. Tumour cell-derived exosomes endow mesenchymal stromal cells with tumour-promotion capabilities [J]. Oncogene, 2016, 35(46): 6038-6042
- [14] Mishra P J, Mishra P J, Humeniuk R, et al. Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. Cancer Res, 2008, 68(11): 4331-4339
- [15] Pastushenko I, Brisebarre A, Sifrim A, et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT [J]. Nature, 2018, 556(7702): 463-468
- [16] Ho I A, Toh H C, Ng W H, et al. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells suppress human glioma growth through inhibition of angiogenesis[J]. Stem Cells, 2013, 31(1): 146-155
- [17] Caplan A I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine[J]. J Cell Physiol, 2007, 213(2): 341-347
- [18] Roodhart J M, Daenen L G, Stigter E C, et al. Mesenchymal stem cells induce resistance to chemotherapy through the release of platinum-induced fatty acids[J]. Cancer Cell, 2011, 20(3): 370-383
- [19] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer [J]. Nat. Rev. Cancer, 2016, 16(9): 582-598
- [20] Worthley D L, Ruzkiewicz A, Davies R, et al. Human gastrointestinal neoplasia-associated myofibroblasts can develop from bone marrow-derived cells following allogeneic stem cell transplantation[J]. Stem Cells, 2009, 27(6): 1463-1468
- [21] Klemm F, Joyce J A. Microenvironmental regulation of therapeutic response in cancer[J]. Trends Cell Biol., 2015, 25(4): 198-213
- [22] Koh B I, Kang Y. The pro-metastatic role of bone marrow-derived cells: a focus on MSCs and regulatory T cells [J]. EMBO Rep, 2012, 13(5): 412-422
- [23] David C J, Huang Y H, Chen M, et al. TGF- β Tumor Suppression through a Lethal EMT[J]. Cell, 2016, 164(5): 1015-1030
- [24] Montesinos J J, Mora-Garcia M L, Mayani H, et al. In vitro evidence of the presence of mesenchymal stromal cells in cervical cancer and their role in protecting cancer cells from cytotoxic T cell activity[J]. Stem Cells Dev, 2013, 22(18): 2508-2519
- [25] Vignali D A, Collison L W, Workman C J. How regulatory T cells work[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(7): 523-532
- [26] Li W, Ren G, Huang Y, et al. Mesenchymal stem cells: a double-edged sword in regulating immune responses [J]. Cell Death Differ, 2012, 19(9): 1505-1513
- [27] Wculek S K, Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells [J]. Nature, 2015, 528(7582): 413-417
- [28] Akiyama K, Chen C, Wang D, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand/FAS-mediated T cell apoptosis[J]. Cell Stem Cell, 2012, 10(5): 544-555
- [29] De Boeck A, Pauwels P, Hensen K, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression

- through paracrine neuregulin 1/HER3 signalling[J]. *Gut*, 2013, 62(4): 550-560
- [30] Wei L, Fraser J L, Lu Z Y, et al. Transplantation of hypoxia preconditioned bone marrow mesenchymal stem cells enhances angiogenesis and neurogenesis after cerebral ischemia in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(3): 635-645
- [31] Huang W H, Chang M C, Tsai K S, et al. Mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of tumors in mice [J]. *Oncogene*, 2013, 32(37): 4343-4354
- [32] 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 [J]. *Cell*, 2005, 121(3): 335-348
- [33] Petit I, Jin D, Rafii S. The SDF-1-CXCR4 signaling pathway: a molecular hub modulating neo-angiogenesis [J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(7): 299-307
- [34] Sun B, Zhang S, Ni C, et al. Correlation between melanoma angiogenesis and the mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells derived from bone marrow[J]. *Stem Cells Dev*, 2005, 14(3): 292-298
- [35] Zlotnik A, Burkhardt A M, Homey B. Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(9): 597-606
- [36] Ye X, Weinberg R A. Epithelial-Mesenchymal Plasticity: A Central Regulator of Cancer Progression [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25(11): 675-686
- [37] Rhim A D, Mirek E T, Aiello N M, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation [J]. *Cell*, 2012, 148 (1-2): 349-361
- [38] Zhang X H, Jin X, Malladi S, et al. Selection of bone metastasis seeds by mesenchymal signals in the primary tumor stroma [J]. *Cell*, 2013, 154(5): 1060-1073
- [39] Ren G, Zhao X, Wang Y, et al. CCR2-dependent recruitment of macrophages by tumor-educated mesenchymal stromal cells promotes tumor development and is mimicked by TNFalpha[J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(6): 812-824
- [40] Yu P F, Huang Y, Xu C L, et al. Downregulation of CXCL12 in mesenchymal stromal cells by TGFbeta promotes breast cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(6): 840-849
- [41] Rankin E B, Giaccia A J. Hypoxic control of metastasis [J]. *Science*, 2016, 352(6282): 175-180
- [42] Kalluri R. EMT: when epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1417-1419
- [43] Cuiffo B G, Campagne A, Bell G W, et al. MSC-regulated microRNAs converge on the transcription factor FOXP2 and promote breast cancer metastasis[J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(6): 762-774
- [44] Luga V, Zhang L, Vitoria-Petit A M, et al. Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration[J]. *Cell*, 2012, 151(7): 1542-1556
- [45] Gilkes D M, Semenza G L, Wirtz D. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(6): 430-439
- [46] Singh A, Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer [J]. *Oncogene*, 2010, 29 (34): 4741-4751
- [47] Visvader J E. Cells of origin in cancer [J]. *Nature*, 2011, 469(7330): 314-322
- [48] McMillin D W, Negri J M, Mitsiades C S. The role of tumour-stromal interactions in modifying drug response: challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(3): 217-228
- [49] Hellevik T, Pettersen I, Berg V, et al. Changes in the Secretory Profile of NSCLC-Associated Fibroblasts after Ablative Radiotherapy: Potential Impact on Angiogenesis and Tumor Growth [J]. *Transl Oncol*, 2013, 6(1): 66-74
- [50] Saigusa S, Toiyama Y, Tanaka K, et al. Cancer-associated fibroblasts correlate with poor prognosis in rectal cancer after chemoradiotherapy [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(3): 655-663
- [51] Wilson T R, Fridlyand J, Yan Y, et al. Widespread potential for growth-factor-driven resistance to anticancer kinase inhibitors [J]. *Nature*, 2012, 487(7408): 505-509
- [52] Crawford Y, Kasman I, Yu L, et al. PDGF-C mediates the angiogenic and tumorigenic properties of fibroblasts associated with tumors refractory to anti-VEGF treatment[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(1): 21-34
- [53] Feig C, Jones J O, Kraman M, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(50): 20212-20217
- [54] Ono M, Kosaka N, Tominaga N, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells [J]. *Sci Signal*, 2014, 7 (332): a63
- [55] Shi Y, Du L, Lin L, et al. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(1): 35-52