

# 转移前生态位细胞转变过程与抗转移药物开发

于维虹, 罗晨, 王旻\*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 211198)

**[摘要]** 肿瘤转移是导致癌症患者死亡的主要原因。研究发现肿瘤发生转移前会在靶器官建立转移前生态位, 为转移的肿瘤细胞提供适合和支持其定植的微环境。转移前生态位的建立涉及信号的传递和响应。原发肿瘤释放信号分子, 直接或间接地改变靶器官部位细胞的行为, 进而细胞分泌黏附因子、炎性因子、基质金属蛋白酶等, 最终形成利于转移细胞定植的生态位。从细胞响应信号发生转变的角度, 概述转移前生态位的建立过程, 重点概括髓源性抑制细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、驻留细胞及基质细胞响应信号分子发生转变的过程及相关机制, 并探讨这一细胞转变过程在抗转移药物开发方面的应用价值。

**[关键词]** 转移前生态位; 信号分子; 细胞行为变化; 抗转移药物

**[中图分类号]** R73-37 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2020) 08-0621-08

## Transformation Process of Cells in Pre-metastasis Niche and Development of Anti-metastatic Drugs

YU Weihong, LUO Chen, WANG Min

(School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**[Abstract]** Metastasis is the main reason leading to the death of cancer patients. Previous studies have found that tumors can establish a pre-metastatic niche in the target organ before metastasis, which provides a supportive and suitable microenvironment for metastasizing cells to colonize. The formation of the pre-metastatic niche involves signal transmission and response. The primary tumor releases signal molecules, which directly or indirectly cause changes in biological behavior of cells of the targeted organ, thus leading to cells secretion of adhesion factors, inflammatory factors and matrix metalloproteinases, etc., and finally forming the niche that facilitates colonization of metastatic cells. This review outlines the establishment process of pre-metastatic niche in the view of cellular transformation response to signal molecules, with particular focus on the transformation process and mechanisms of myeloid-derived suppressor cells, neutrophils, macrophages, resident cells and stromal cells, and further exploration of the application value of this cell transformation process in the development of anti-metastatic drugs.

**[Key words]** pre-metastatic niche; signal molecule; cell behavioral change; anti-metastatic drug

据统计, 90% 以上的癌症患者死因是肿瘤转移。肿瘤转移成因复杂、诊断困难、缺乏有效治疗药物, 是现代癌症治疗领域研究的热点<sup>[1-2]</sup>。肿瘤转移需要经历侵袭-转移级联, 发生转移的细胞要离开原发瘤进入最终定植的次级器官<sup>[3]</sup>。然而, 次级器官微环境与肿瘤原发微环境差异显著, 针对转移的癌细胞如何解决与转移部位微环境不相容的问题, 转移前生态位理论给出了一个合理解释。基于对“种子和土壤学说”的深入研究, 研究人员发现原发肿瘤可以分泌一些分子, 改变靶器官位置微环境, 使其适合转移细胞定植<sup>[4-6]</sup>。他们开创性地把这种接受

和支持肿瘤转移细胞定植的微环境定义为转移前生态位。

近年来, 通过对转移前生态位的研究, 人们对其形成过程有了初步认识。转移前生态位的建立过程涉及信号的释放和响应。信号的释放由原发肿瘤控制, 信号的响应则由各种细胞完成, 主要包括次级器官部位的驻留细胞和被招募的外来细胞, 这些细胞响应信号发生转变, 最终将本来健康和抵御状态的次级器官和组织, 转变为接受和支持肿瘤转移细胞定植的“土壤”<sup>[7]</sup>。本文将重点论述髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC)、中性粒细胞、巨噬细胞、驻留细胞及基质细胞响应信号分子发生转变的过程和机制, 并进一步探讨这一细胞转变过程在抗肿瘤转移药物开发方面的应用价值。

接受日期: 2019-12-27

\* 通讯作者: 王旻, 教授;

研究方向: 人源化抗体药物和糖类药物研发;

Tel: 025-83271395; E-mail: minwang@cpu.edu.cn

## 1 传递转变信息的信号分子

转移前生态位的建立过程涉及信号的传递和响应, 信号分子在导致靶器官部位细胞转变, 促进接受和支持肿瘤转移细胞定植的生态位的形成过程中起到重要作用。这些信号分子主要是原发瘤分泌的可溶性分子, 包括肿瘤衍生的分泌因子 (tumor-derived secreted factor, TDSF)、肿瘤源性外泌体和细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 等<sup>[5]</sup>。

### 1.1 肿瘤衍生的分泌因子

TDSF 是由肿瘤细胞分泌的可溶性蛋白, 可以通过不同的方式促进转移前生态位的形成。其中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 最早被发现, 高表达的 VEGF 及 PLGF 能够招募表达血管内皮生长因子受体 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1) 和极迟抗原 4 (very late antigen 4, VLA-4) 的骨髓来源细胞 (bone marrow-derived cell, BMDC) ——VEGFR1<sup>+</sup>VLA-4<sup>+</sup> BMDC, 该细胞进一步上调整合素和基质金属蛋白酶以促进转移前生态位的建立<sup>[4]</sup>。肿瘤细胞分泌的 CD44v6 能够激活间质表皮转化因子 (cellular-mesenchymal to epithelial transition factor, c-MET) 和尿激酶型纤溶酶原激活物受体 (urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR) 增强基质可溶性, 有利于外泌体发挥作用建立转移前生态位<sup>[8]</sup>。CC 类趋化因子配体 2 (CC chemokine ligand 2, CCL2) 可以募集肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg), 进而刺激血管新生和抑制免疫功能, 促进肺中转移前生态位的建立<sup>[9]</sup>。转移性强的乳腺癌细胞释放的高水平的腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 可以激活核苷酸受体 P2Y2R 诱导缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 表达、赖氨酰氧化酶分泌和胶原交联, 促进转移前生态位形成<sup>[10]</sup>。这些肿瘤衍生的分泌因子通过不同的信号传递途径, 诱导转移前生态位中多样的细胞生物学行为变化, 在转移前生态位的信息交流中起到关键作用。

### 1.2 肿瘤源性外泌体和细胞外囊泡

研究表明, 尽管 TDSF 在转移前生态位形成过程中具有重要作用, 但其在肿瘤发生发展过程中表达时相和空间分布特异性并不明显。近年来, 随着人们对转移前生态位的深入研究, 肿瘤来源的特异性的外泌体及 EV 成为肿瘤转移研究的热点。外泌体可以通过表达特异性的整合素与转移部位细胞融合决定转移前生态位建立的方位<sup>[11]</sup>。肿瘤来源的 EV 则可以通过抑制自然杀伤细胞功能、阻止树突状细胞 (dendritic cell, DC) 成熟来建立靶器官部位的免疫抑制性生态位<sup>[12-13]</sup>。此外, 肿瘤来源的外泌体或 EV 还可以通过激活静息的内皮细胞、招募 BMDC、开启基质成纤维细胞重编程等方式创建转移前生态位<sup>[4, 14-15]</sup>。虽然不同的外泌体及 EV 在最终的功能上存在差异, 但都能够通过细胞间的信号传递, 在肿瘤转移前生态位形成过程中发挥重要作用。

## 2 信号分子的响应与转移前生态位中的细胞行为变化

原发肿瘤通过 TDSF、外泌体、EV 等媒介进行信号传递, 当转移前生态位建立的相关信息传递到目的细胞之后, 目的细胞积极作出应答, 产生相应的细胞生物学变化, 随后目的细胞间发生进一步的交互作用, 最终在次级器官部位形成支持和接受转移细胞定植的微环境。

### 2.1 髓源性抑制细胞的激活和募集

MDSC 是骨髓来源的一群异质性细胞, 是 DC、巨噬细胞或粒细胞的前体, 具有显著抑制免疫细胞应答的能力, 其在肿瘤转移前生态位的形成中起着关键作用<sup>[16]</sup>。

Chalmin 等<sup>[17]</sup>通过研究发现, MDSC 上的 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 与肿瘤外泌体表面的热休克蛋白 72 (heat shock protein 72, Hsp72) 结合后, 能够诱导 MDSC 中信号传导和转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 的活化, 从而决定了 MDSC 的免疫抑制特性。具有免疫抑制特性的 MDSC 通过产生活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 和精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg-1) 抑制细胞毒性 CD8<sup>+</sup>

T细胞和自然杀伤细胞功能,摧毁免疫细胞的应答<sup>[18]</sup>。除了免疫抑制之外, Yan等<sup>[19]</sup>通过实验发现,乳腺癌模型小鼠肺中未成熟的骨髓细胞——Gr-1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>细胞的增加,导致 $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )表达下调和促炎细胞因子大量分泌,进而创造了适宜肿瘤生长的炎性微环境。此外, Gr-1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>细胞增加还介导基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)的大量产生以促进血管重塑。上述结果表明 MDSC 被信号分子激活后,产生了免疫抑制的特性,并通过摧毁免疫细胞应答、分泌炎性因子等方式促进转移前生态位形成。

正常生理状态下, MDSC 主要分布于骨髓和脾脏,其要达到促进转移前生态位形成的目的,还需要能够到达靶器官部位,肿瘤分泌的信号分子则介导了将 MDSC 招募至靶器官的过程。Hoshino等<sup>[11]</sup>和 Eisenblaetter等<sup>[20]</sup>的研究发现乳腺癌外泌体表面的整合素能够促进 MDSC 在肺和肝脏部位的聚集,进而增加中枢神经特异性蛋白 S100 的合成并激活酪氨酸专一性蛋白激酶 Src 信号传导途径。S100 钙结合蛋白 A8/A9 (S100 calcium binding protein A8/A9, S100A8/A9) 的靶特异性成像也表明了 MDSC 能够在转移前被招募到靶器官以建立转移前生态位,进一步发挥促进转移的作用。

除了自身作用, MDSC 还可以通过与其他细胞的交互作用塑造转移前生态位整体环境。趋化因子受体 2 阳性 (CCR2<sup>+</sup>) 单核细胞型髓源性抑制细胞 (monocytic myeloid-derived suppressor cell, M-MDSC) 能够产生转化生长因子 $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1, TGF $\beta$ 1) 刺激肺成纤维细胞释放金属蛋白酶组织抑制因子 1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP1) 抑制胶原降解以促进肺纤维化<sup>[21]</sup>。MDSC 可以通过分泌血管生成因子间接调节 Treg 和肿瘤相关的巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM), 促进免疫抑制性微环境的形成<sup>[22]</sup>。MDSC 中的 Gr-1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> 髓样抑制细胞还可以通过血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 改变血管内皮细胞来促进血管生成<sup>[23]</sup>。甚至转移前生态位中的 MDSC 还能通过 ROS/Notch/Nodal 信号增强循环肿瘤细胞 (circulating tumor cell, CTC)

转移潜能,促进转移事件的发生<sup>[24]</sup>。由此可见,信号应答后的 MDSC 发生了性质和位置的变化,其通过多种途径促进转移前生态位的形成,在转移前生态位成功建立中扮演不可或缺的重要角色。

## 2.2 中性粒细胞、巨噬细胞的极化和迁移

中性粒细胞和巨噬细胞在肿瘤发生发展过程中的作用均具有双面性。中性粒细胞分为抗肿瘤 N1 亚型和促肿瘤 N2 亚型<sup>[25]</sup>, 巨噬细胞分为抗肿瘤 M1 亚型和肿瘤相关 M2 亚型<sup>[26]</sup>。中性粒细胞和巨噬细胞的极化及扩增在转移前生态位形成过程中发挥着重要作用。

Casbon等<sup>[27]</sup>的研究表明,骨髓中的造血干细胞在肿瘤分泌的可溶性分子的诱导下能够分化为促肿瘤 N2 亚型 CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup> 中性粒细胞,后者在肿瘤细胞分泌的粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 的刺激下活化,造成 ROS 表达上调和视网膜母细胞瘤基因 1 (retinoblastoma 1, Rb1) 表达缺失,从而产生抑制细胞免疫活性和 T 细胞功能的特性。同时,骨髓中的造血干细胞还能在 G-CSF 或 TGF- $\beta$  作用下更多地分化为 CD11b<sup>+</sup>Ly6G<sup>+</sup> 中性粒细胞,从而使 N2 亚型中性粒细胞的数目在外周组织中迅速增加<sup>[27-28]</sup>。相似地,祖细胞可以在肿瘤细胞或其他细胞分泌的集落刺激因子 1 (colony stimulating factor 1, CSF1)、白细胞介素-13 (interleukin-13, IL-13) 或 CCL2 的作用下向 TAM 表型分化, M2 巨噬细胞能够分泌更多的抗炎细胞因子,如 IL-10、IL-13 和 IL-14,并表达丰富的 Arg-1、甘露糖受体 (mannose receptor, MR/CD206) 等,促进支持转移细胞定植微环境的建立<sup>[26,29]</sup>。

在不同分子调节的情况下,中性粒细胞和巨噬细胞发生了极性的改变,而极性改变的细胞进一步发生分泌物的改变,促进转移前生态位的建立。肿瘤相关的中性粒细胞在肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) 和一氧化氮 (NO) 存在条件下可以诱导未活化的 CD8<sup>+</sup>T 细胞的凋亡,形成免疫抑制性微环境<sup>[30]</sup>。Little等<sup>[31]</sup>的研究表明,极化的 M2 巨噬细胞可以通过 Rho-GTP 酶调节 VEGF/CCL-18 信号传导以增强乳腺癌侵袭潜能。TAM 还

可以通过分泌含有 miR-501-3p 的 EV 改变微环境组成, 促进转移前生态位建立<sup>[32]</sup>。

中性粒细胞和巨噬细胞极化后有利于转移前生态位免疫抑制性环境的建立, 这是细胞性质和功能的转变, 为了能在次级器官发挥作用, 中性粒细胞和巨噬细胞还发生了位置的变化。Liu 等<sup>[33]</sup>的研究发现肿瘤外泌体中的小核 RNA (snRNA) 能够激活肺泡 II 型上皮细胞中的 TLR3, 从而诱导趋化因子分泌并促进肺中的中性粒细胞募集。Seoane 等<sup>[34]</sup>的研究表明, 垂体特异性转录因子 1 (pituitary specific transcription factor 1, Pit1) 通过增加趋化因子 12 (CXC chemokine ligand 12, CXCL12) 表达介导巨噬细胞的募集并促进乳腺癌转移。中性粒细胞和巨噬细胞通过细胞表型的改变、功能特性的变化以及位置的迁移, 在转移前生态位的建立过程中起着重要的作用。

### 2.3 驻留细胞和基质细胞的生物学行为转变

靶器官部位生态位建立过程中, 虽然被招募的外来细胞如 MDSC、肿瘤相关的中性粒细胞和巨噬细胞能够创造一定的免疫抑制性、促血管生成和促癌细胞黏附的微环境, 给肿瘤细胞的入侵创造途径, 但转移细胞能够在靶器官部位定植和形成转移瘤的关键在于驻留细胞和基质细胞的变化。

首先, 驻留细胞是转移具有器官选择性的基础。Hoshino 等<sup>[11]</sup>的研究表明, 不同器官组织中的驻留细胞可以识别并摄取带有不同整合素的外泌体, 如肺中表达 S100A4 的成纤维细胞和表达表面活性物质关联蛋白 C (surfactant associated protein C, SPC) 的上皮细胞能够摄取靶向肺部的外泌体, 肝脏中的库普弗细胞 (Kupffer cell) 摄取靶向肝脏的外泌体, 脑部中表达血小板-内皮细胞黏附分子 1 (platelet endothelial cell adhesion molecule 1, PECAM-1/CD31) 的内皮细胞可以摄取靶向脑部的

外泌体。其次, 靶器官部位的正常细胞也能在肿瘤分泌性分子作用下改变原本性质, 变成肿瘤进展的推手。Costa-Silva 等<sup>[35]</sup>的研究发现, 肝脏中的库普弗细胞可以摄取胰腺导管腺癌外泌体, 使肝星状细胞分泌更多的 TGF- $\beta$  和纤连蛋白, 导致肝脏部位呈

现纤维化特性, 进而促进巨噬细胞的招募, 建立转移前生态位。Vu 等<sup>[36]</sup>的研究证明定植于肺部的基质成纤维细胞可以吸收乳腺癌 EV 中的 miR-125b, 增加癌相关成纤维细胞标志物  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ SMA) 的表达, 分化形成癌相关的成纤维细胞表型, 促进转移前生态位建立。Sharma 等<sup>[37]</sup>还发现肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophage, AM) 通过补体 C5a 受体 (complement component 5a receptor) 接收 C5a 传递的增殖讯号, 抑制肺部的 Th1 免疫反应, 促进转移前生态位形成。Umakoshi 等<sup>[38]</sup>的研究也证明了胃部的基质细胞——腹膜间皮细胞 (peritoneal mesothelial cell, PMC)、成纤维细胞和内皮细胞与巨噬细胞分泌的 EV 接触后, 可以摄取 EV 中的 RNA 和蛋白成分, 上调转移相关蛋白 Src、Wnt3 和低氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor 1, HIF1) 的表达, 使基质成纤维细胞向肿瘤相关的成纤维细胞转变, 诱导 PMC 的上皮-间质转化, 促进转移前生态位的建立。

由此可见, 靶器官部位的驻留细胞和基质细胞接受转移相关信号分子的刺激后, 通过改变自身性质或者与其他细胞的相互作用, 为转移肿瘤细胞的成功定植和后续快速生长创造了有利条件。

## 3 抗肿瘤转移药物的开发策略

具有转移潜能的肿瘤细胞基因的多样突变可能性、靶器官转移前生态位的建立以及肿瘤细胞自身与靶器官微环境相互作用的复杂性, 导致抗肿瘤转移治疗面临巨大的困难和挑战<sup>[2, 39]</sup>。对肿瘤转移前生态位细胞转变过程进行的研究, 可能为抗肿瘤转移药物研发提供理论和实践依据。

### 3.1 基于外泌体、细胞外囊泡信息传递和转移前生态位细胞行为改变开发抗转移药物

外泌体、EV 在自身性质、表达时相及空间分布方面具有特异性, 其通过传递信息促进了肿瘤转移及转移瘤细胞耐药性形成, 是肿瘤转移的新型治疗靶标<sup>[40-41]</sup>。为了切断外泌体、EV 与靶细胞的信息交流, 科学家们开创性地进行了抑制外泌体、EV 的发生分泌, 从血液中去除外泌体、EV 和靶向外泌体、EV 内容物等研究, 取得了一些进展。

Koch 等<sup>[42]</sup>、Khan 等<sup>[43]</sup>和 Kosgodage 等<sup>[44]</sup>分别利用吲哚美辛 (indomethacin) 抑制 ATP 转运蛋白 A3 (ABCA3) 表达、酮替芬 (ketotifen) 减少钙流入和氯胺定 (chloramidine) 阻止肽酰精氨酸脱亚氨酶活化来抑制外泌体、EV 的生物发生或释放, 最终增强了癌细胞对化疗药物的敏感性。除了化学药物, 替扎肝素 (tinzaparin)<sup>[45]</sup>、生物素化肽 (PEG-SMRwt-Clu)<sup>[46]</sup> 也能通过抑制外泌体、EV 的释放减少肿瘤转移的发生。这些研究数据表明抑制外泌体、EV 生物发生及分泌在降低肿瘤耐药性和抗肿瘤转移治疗中可能是有益的。除了抑制外泌体生物发生和分泌, 对于已分泌的外泌体、EV 的抑制方法也取得了一定的研究成果。Aethlon Medical Inc. 开发的 ADAPT™ 设备, 作为亲和血浆置换平台, 能在体外透析期间特异性捕获肿瘤分泌的囊泡, 为消除血液中的外泌体和 EV 提供了可能<sup>[47]</sup>。另外, 通过靶向肿瘤外泌体、EV 中的关键成分, 如 IncARSR<sup>[48]</sup>、miR-365<sup>[49]</sup>, 也能够阻断信号传递。

除了切断信号传递, 对于转移前生态位细胞行为改变的研究也为抗转移药物的开发提供了依据。有研究表明双膦酸盐和抑制 CSF1 及其受体的药物能使巨噬细胞从 M2 至 M1 复极化, 可应用于实体瘤的治疗, 其中 CSF1R 特异性抑制剂 PLX3397 已进入 III 期临床试验<sup>[50]</sup>。除了巨噬细胞, Shinagawa 等<sup>[51]</sup>使用伊马替尼阻滞血小板源性生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 信号传导, 阻止骨髓间充质干细胞迁移及其向癌相关成纤维细胞的转变, 最终抑制了结肠癌的生长及转移。

无论是阻断外泌体、EV 特异性的信息传递, 还是逆转和预防转移前生态位细胞行为的转变, 都在一定程度上为肿瘤转移的治疗带来了希望, 但这些都还停留在理论和实践的初步阶段, 离药物的获批上市还有相当的距离。

### 3.2 基于外泌体及迁移细胞靶向性开发抗转移药物递送系统

在转移前生态位细胞转变过程中, 外泌体、巨噬细胞、骨髓来源的间充质干细胞能够特异性靶向次级器官, 因而在抗转移药物递送系统开发中具有巨大潜力。Kim 等<sup>[52]</sup>研究证明, 与游离药物及合成

纳米载体相比, 载有紫杉醇 (PTX) 的外泌体可以克服肿瘤细胞耐药性, 将药物准确递送到转移部位, 增强药物在肿瘤细胞的有效积累。外泌体还具有穿透血脑屏障递送可溶性药物的优势, Yang 等<sup>[53]</sup>的研究表明, 载有阿霉素的脑内皮细胞源性外泌体能够在斑马鱼胚胎脑室积累并有效缩小转移瘤体积。与之类似, 具有肿瘤归巢特性的巨噬细胞和间充质干细胞也可以用于开发药物递送系统。例如, 研究证明载有阿霉素的巨噬细胞能够有效到达转移部位, 并缓慢释放装载药物, 减少肿瘤转移<sup>[54]</sup>; 基因工程改造后表达可溶性 VEGFR1 的间充质干细胞, 也能有效减少肿瘤转移<sup>[55]</sup>。利用外泌体载体和细胞载体的靶向性, 可实现装载药物向转移部位的有效递送, 为临床上降低化疗药物副作用, 增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感度以及未来的基因治疗药物传送提供了可能。

转移前生态位细胞转变过程虽然给抗肿瘤转移药物开发提供了理论依据, 但开发一款安全有效的抗肿瘤转移的药物, 还需要更多严谨深入的研究。

## 4 结语

当前, 抗肿瘤转移药物的研发主要聚焦于抑制转移瘤生长方面。如前所述, 转移前生态位中的信息分子和细胞转变能够显著促进肿瘤转移, 这为转移性肿瘤治疗及药物开发提供了新思路。针对转移前生态位理论开发药物, 将填补从阻断信息交流、转移前生态位形成方面研发抗肿瘤转移药物的空白, 有望从切断肿瘤转移发生的角度治疗肿瘤转移。相关药物的研究数据也进一步证明了针对转移前生态位理论开发抗转移药物的可行性和巨大前景。

机遇与挑战并存, 针对转移前生态位理论开发抗转移药物虽具有很大优越性, 但仍面临许多问题。其一, 转移前生态位的形成是否存在特定的激发条件? 是否特定部位存在可诱导的生态位环境? 其二, 现有的动物模型中, 检测真正的转移前组织很困难, 如何提高肿瘤细胞检测手段的敏感性和准确性? 其三, 阻断信息交流的设想, 对信息分子的特异性和灵敏度要求极高, 信息分子的筛选及其作用验证需要快捷的手段。其四, 逆转细胞转变的设想, 需要

能够体内监测转移靶器官中的可能细胞改变, 同时还需建立将转移性病变与其他情况区分的方法, 这还需要进一步开发和探索细胞转变的可视化监测手段及指示标志物。

近年来, 生物信息学的发展, 为从肿瘤数据库挖掘可能的高特异性信息分子提供了便捷的手段;

物理学的发展也使单细胞层面的测序及成像得以实现, 为精细研究转移前生态位的细微细胞变化提供了可能。相信随着转移前生态位理论研究的不断补充和科学技术的发展, 这些挑战最终将被克服, 肿瘤治疗也将随之进入阻断转移发生的新时代。

## [ 参考文献 ]

- [1] Miller K D, Nogueira L, Mariotto A B, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5): 363-385.
- [2] Steeg P S. Targeting metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(4): 201-218.
- [3] Valastyan S, Weinberg R A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms[J]. *Cell*, 2011, 147(2): 275-292.
- [4] Kaplan R N, Riba R D, Zacharoulis S, *et al.* VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche[J]. *Nature*, 2005, 438(7069): 820-827.
- [5] Liu Y, Cao X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(5): 668-681.
- [6] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast[J]. *Lancet*, 1889, 133(3421): 571-573.
- [7] Doglioni G, Parik S, Fendt S M. Interactions in the (pre)metastatic niche support metastasis formation[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 219[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6491570>. DOI: 10.3389/fonc.2019.00219.
- [8] Williams K, Motiani K, Giridhar P V, *et al.* CD44 integrates signaling in normal stem cell, cancer stem cell and (pre)metastatic niches[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2013, 238(3): 324-338.
- [9] Lim S Y, Yuzhalin A E, Gordon-Weeks A N, *et al.* Targeting the CCL2-CCR2 signaling axis in cancer metastasis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 28697-28710.
- [10] Eun S Y, Ko Y S, Park S W, *et al.* P2Y2 nucleotide receptor-mediated extracellular signal-regulated kinases and protein kinase C activation induces the invasion of highly metastatic breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(1): 195-202.
- [11] Hoshino A, Costa-Silva B, Shen T L, *et al.* Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis[J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 329-335.
- [12] Zhao J, Schlöber H A, Wang Z, *et al.* Tumor-derived extracellular vesicles inhibit natural killer cell function in pancreatic cancer[J/OL]. *Cancer*, 2019, 11(6)[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628179>. DOI: 10.3390/cancers11060874.
- [13] Maus R L G, Jakub J W, Nevala W K, *et al.* Human melanoma-derived extracellular vesicles regulate dendritic cell maturation[J/OL]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 8: 358[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372822>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00358.
- [14] Che S P Y, Park J Y, Stokol T. Tissue factor-expressing tumor-derived extracellular vesicles activate quiescent endothelial cells via protease-activated receptor-1[J/OL]. *Front Oncol*, 2017, 7: 261[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673848>. DOI: 10.3389/fonc.2017.00261.
- [15] Shu S L, Yang Y, Allen C L, *et al.* Metabolic reprogramming of stromal fibroblasts by melanoma exosome microRNA favours a pre-metastatic microenvironment[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12905[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6110845>. DOI: 10.1038/s41598-018-31323-7.
- [16] Wang Y, Ding Y, Guo N, *et al.* MDSCs: key criminals of tumor pre-metastatic niche formation[J/OL]. *Front Immunol*, 2019, 10: 172[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374299>. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00172.
- [17] Chalmin F, Ladoire S, Mignot G, *et al.* Membrane-associated Hsp72 from tumor-derived exosomes mediates STAT3-dependent immunosuppressive function of mouse and human myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 457-471.
- [18] Sceneay J, Parker B S, Smyth M J, *et al.* Hypoxia-driven immunosuppression contributes to the pre-metastatic niche[J/OL]. *Oncimmunology*, 2013, 2(1): e22355 [2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3583916>. DOI: 10.4161/onci.22355.
- [19] Yan H H, Pickup M, Pang Y, *et al.* Gr-1<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup> myeloid cells tip the

- balance of immune protection to tumor promotion in the premetastatic lung[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(15): 6139-6149.
- [20] Eisenblatter M, Flores-Borja F, Lee J J, *et al.* Visualization of tumor-immune interaction-target-specific imaging of S100A8/A9 reveals pre-metastatic niche establishment[J]. *Theranostics*, 2017, 7(9): 2392-2401.
- [21] Lebrun A, Lo Re S, Chantry M, *et al.* CCR2<sup>+</sup> monocytic myeloid-derived suppressor cells (M-MDSCs) inhibit collagen degradation and promote lung fibrosis by producing transforming growth factor- $\beta$ 1[J]. *J Pathol*, 2017, 243(3): 320-330.
- [22] Rahma O E, Hodi F S. The intersection between tumor angiogenesis and immune suppression[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(18): 5449-5457.
- [23] Hsu Y L, Yen M C, Chang W A, *et al.* CXCL17-derived CD11b<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> myeloid-derived suppressor cells contribute to lung metastasis of breast cancer through platelet-derived growth factor-BB[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 23[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6373011>. DOI: 10.1186/s13058-019-1114-3.
- [24] Sprouse M L, Welte T, Boral D, *et al.* PMN-MDSCs enhance CTC metastatic properties through reciprocal interactions via ROS/Notch/Nodal signaling[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1916[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6514876>. DOI: 10.3390/ijms20081916.
- [25] Sionov R V, Fridlender Z G, Granot Z. The multifaceted roles neutrophils play in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Microenviron*, 2015, 8(3): 125-158.
- [26] Lin Y, Xu J, Lan H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 76[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626377>. DOI: 10.1186/s13045-019-0760-3.
- [27] Casbon A J, Reynaud D, Park C, *et al.* Invasive breast cancer reprograms early myeloid differentiation in the bone marrow to generate immunosuppressive neutrophils[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(6): E566-575[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4330753>. DOI: 10.1073/pnas.1424927112.
- [28] Fridlender Z G, Sun J, Kim S, *et al.* Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 183-194.
- [29] Sierra-Filardi E, Nieto C, Dominguez-Soto A, *et al.* CCL2 shapes macrophage polarization by GM-CSF and M-CSF: identification of CCL2/CCR2-dependent gene expression profile[J]. *J Immunol*, 2014, 192(8): 3858-3867.
- [30] Michaeli J, Shaul M E, Mishalian I, *et al.* Tumor-associated neutrophils induce apoptosis of non-activated CD8 T-cells in a TNF $\alpha$  and NO-dependent mechanism, promoting a tumor-supportive environment[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(11): e1356965[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5674962>. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1356965.
- [31] Little A C, Pathanjeli P, Wu Z, *et al.* IL-4/IL-13 stimulated macrophages enhance breast cancer invasion via Rho-GTPase regulation of synergistic VEGF/CCL-18 signaling[J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 456[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6554436>. DOI: 10.3389/fonc.2019.00456.
- [32] Yin Z, Ma T, Huang B, *et al.* Macrophage-derived exosomal microRNA-501-3p promotes progression of pancreatic ductal adenocarcinoma through the TGFBR3-mediated TGF- $\beta$  signaling pathway[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 310[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6631643>. DOI: 10.1186/s13046-019-1313-x.
- [33] Liu Y, Gu Y, Han Y, *et al.* Tumor exosomal RNAs promote lung pre-metastatic niche formation by activating alveolar epithelial TLR3 to recruit neutrophils[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(2): 243-256.
- [34] Seoane S, Martinez-Ordonez A, Eiro N, *et al.* POU1F1 transcription factor promotes breast cancer metastasis via recruitment and polarization of macrophages[J]. *J Pathol*, 2019, 249(3): 381-394.
- [35] Costa-Silva B, Aiello N M, Ocean A J, *et al.* Pancreatic cancer exosomes initiate pre-metastatic niche formation in the liver[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(6): 816-826.
- [36] Vu L T, Peng B, Zhang D X, *et al.* Tumor-secreted extracellular vesicles promote the activation of cancer-associated fibroblasts via the transfer of microRNA-125b[J/OL]. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8(1): 1599680[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6484490>. DOI: 10.1080/20013078.2019.1599680.
- [37] Sharma S K, Chintala N K, Vadrevu S K, *et al.* Pulmonary alveolar macrophages contribute to the premetastatic niche by suppressing antitumor T cell responses in the lungs[J]. *J Immunol*, 2015, 194(11): 5529-5538.
- [38] Umakoshi M, Takahashi S, Itoh G, *et al.* Macrophage-mediated transfer of cancer-derived components to stromal cells contributes to

- establishment of a pro-tumor microenvironment[J]. *Oncogene*, 2019, 38(12): 2162-2176.
- [39] Fidler I J, Kripke M L. The challenge of targeting metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(4): 635-641.
- [40] Vader P, Breakefield X O, Wood M J. Extracellular vesicles: emerging targets for cancer therapy[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(7): 385-393.
- [41] Milman N, Ginini L, Gil Z. Exosomes and their role in tumorigenesis and anticancer drug resistance[J/OL]. *Drug Resist Updat*, 2019, 45: 1-12[2019-12-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S136876461930024X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.drug.2019.07.003.
- [42] Koch R, Aung T, Vogel D, et al. Nuclear trapping through inhibition of exosomal export by indomethacin increases cytostatic efficacy of doxorubicin and pixantrone[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(2): 395-404.
- [43] Khan F M, Saleh E, Alawadhi H, et al. Inhibition of exosome release by ketotifen enhances sensitivity of cancer cells to doxorubicin[J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(1): 25-33.
- [44] Kosgodage U S, Trindade R P, Thompson P R, et al. Chloramide/bisindolylmaleimide-I-mediated inhibition of exosome and microvesicle release and enhanced efficacy of cancer chemotherapy[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5)[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5454920>. DOI: 10.3390/ijms18051007.
- [45] Gamperl H, Plattfaut C, Freund A, et al. Extracellular vesicles from malignant effusions induce tumor cell migration: inhibitory effect of LMWH tinzaparin[J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(10): 1050-1061.
- [46] Huang M B, Gonzalez R R, Lillard J, et al. Secretion modification region-derived peptide blocks exosome release and mediates cell cycle arrest in breast cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11302-11315.
- [47] Marleau A M, Chen C S, Joyce J A, et al. Exosome removal as a therapeutic adjuvant in cancer[J/OL]. *J Transl Med*, 2012, 10: 134[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3441244>. DOI: 10.1186/1479-5876-10-134.
- [48] Qu L, Ding J, Chen C, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(5): 653-668.
- [49] Binenbaum Y, Fridman E, Yaari Z, et al. Transfer of miRNA in macrophage-derived exosomes induces drug resistance in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(18): 5287-5299.
- [50] Ngambenjawong C, Gustafson H H, Pun S H. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 114: 206-221[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581987>. DOI: 10.1016/j.addr.2017.04.010.
- [51] Shinagawa K, Kitadai Y, Tanaka M, et al. Stroma-directed imatinib therapy impairs the tumor-promoting effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an orthotopic transplantation model of colon cancer[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(4): 813-823.
- [52] Kim M S, Haney M J, Zhao Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(3): 655-664.
- [53] Yang T, Martin P, Fogarty B, et al. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in *Danio rerio*[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(6): 2003-2014.
- [54] Fu J, Wang D, Mei D, et al. Macrophage mediated biomimetic delivery system for the treatment of lung metastasis of breast cancer[J/OL]. *J Control Release*, 2015, 204: 11-19[2019-12-29]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-3659\(15\)00089-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168-3659(15)00089-9). DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.01.039.
- [55] Hu M, Yang J L, Teng H, et al. Anti-angiogenesis therapy based on the bone marrow-derived stromal cells genetically engineered to express sFlt-1 in mouse tumor model[J/OL]. *BMC Cancer*, 2008, 8: 306[2019-12-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2580769>. DOI: 10.1186/1471-2407-8-306.



**[专家介绍]** 王旻: 教授, 博士生导师, 国家有突出贡献的中青年专家。江苏省生物技术协会副理事长, 南京市生物工程学会副理事长, 中国分子生物学与生化学会江苏分会副理事长, 江苏省药学会理事, 江苏省药学会医药生物技术专业委员会主任, 中国药学会生化和生物技术药物专业委员会副主任委员。江苏省 333 工程第二层次培养对象。江苏省高等学校教学名师。

长期从事生物制药方面的研究和开发工作, 特别是在人源化抗体研究和糖类药物研究方面取得了诸多成果。先后主持国家“八五”攻关、“九五”攻关、国家自然科学基金、国家新药创制重大专项等课题 20 多项。近几年来, 共出版、发表著作和科研学术论文 160 余篇, 主编出版译著、专著 4 本。