

肿瘤干细胞及其微生景

姜波健, 王嘉, 俞继卫

姜波健, 王嘉, 俞继卫, 上海交通大学医学院附属第三人民医院普外一科 上海市 201900
姜波健, 教授, 主任医师, 主要从事胃癌外科临床和基础、胃癌干细胞、肝再生以及肝干细胞的研究。
上海市教委科研基金资助项目, No. 12YZ047
上海市卫生局重点科研基金资助项目, No. 2010018
国家自然科学基金资助项目, No. 81101850
作者贡献分布: 王嘉负责文献收集与初稿撰写; 俞继卫负责初稿修改; 姜波健进行文章构思、文稿终审及修改。
通讯作者: 姜波健, 教授, 主任医师, 201900, 上海市宝山区漠河路280号, 上海交通大学医学院附属第三人民医院普外一科。
jiang_md@hotmail.com
电话: 56691101-6132
收稿日期: 2012-06-26 修回日期: 2013-02-01
接受日期: 2013-02-21 在线出版日期: 2013-03-08

Microenvironment for cancer stem cells

Bo-Jian Jiang, Jia Wang, Ji-Wei Yu

Bo-Jian Jiang, Jia Wang, Ji-Wei Yu, Department of General Surgery (Division I), Shanghai Third People's Hospital, Shanghai Jiao-Tong University School of Medicine, Shanghai 201900, China
Supported by: the Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission, No. 12YZ047; the Key Innovation Program of Shanghai Health Bureau, No. 2010018; and the National Natural Science Foundation of China, No. 81101850
Correspondence to: Bo-Jian Jiang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery (Division I), Shanghai Third People's Hospital, Shanghai Jiao-tong University School of Medicine, 280 Mohe Road, Shanghai 201900, China. jiang_md@hotmail.com
Received: 2012-06-26 Revised: 2013-02-01
Accepted: 2013-02-21 Published online: 2013-03-08

Abstract

Cancer stem cells and their metastatic niche are one of hot topics for tumor study. This review introduces the definition of microenvironment (niche) for cancer stem cells, related cells and factors, characteristics and regulation of niche, premetastatic niche and tissue components. The research progress in this field can provide some clues to the metastatic mechanism of tumors and the development and improvement of chemotherapeutic drugs.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Neoplasm/cancer; Cancer stem cells;

Microenvironment

Jiang BJ, Wang J, Yu JW. Microenvironment for cancer stem cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(7): 553-558 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/553.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i7.553>

摘要

肿瘤干细胞及其微生景是目前肿瘤研究的热点之一。本文介绍肿瘤干细胞的微生景及其主要内容: 包括肿瘤微生景的定义, 相关细胞和因子, 微生景特性和调控, 转移前微生景, 微生景的组织成分等。这些领域的研究进展可为以后抗癌治疗和肿瘤转移机理的研究开辟新的思路。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 新生物/癌; 肿瘤干细胞; 微环境/巢

姜波健, 王嘉, 俞继卫. 肿瘤干细胞及其微生景. 世界华人消化杂志 2013; 21(7): 553-558 <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/553.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i7.553>

0 引言

在肿瘤的生长及转移过程中, 肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)进入循环系统或/和淋巴系统并植入远处器官。为存活, 并增殖形成转移灶需耐受极为不利的生存环境。这类事件可在早期肿瘤获得确诊前就已发生^[1]。肿瘤起源的细胞, 即CSCs, 为维持其生命及活性, 并不单依靠其自身的能力, 而是像正常的干细胞一样, 很大程度上依赖其生长发育的环境-微生景(niche, microenvironment)^[2]。在人类几百万年的进化过程中形成的机制, 能让正常干细胞拥有充足的时间来与其生长环境达到良好适应。但是CSCs与微生景间的适应期相对来说非常短暂。因此, 两者间产生了许多不融洽的作用。

1 肿瘤干细胞微生景的定义

肿瘤微生景是指由间充质干细胞、脂肪细胞、

■背景资料

肿瘤干细胞是近年来的研究热点, 越来越多的证据表明, 肿瘤干细胞与其所处微环境密切相关, 直接影响着肿瘤干细胞的浸润、迁移、转移、复发、产生抗药性等多种恶性行为。多种复杂因素共同构成了肿瘤干细胞微环境。

■同行评议者

石毓君, 副研究员, 四川大学华西医院移植工程与移植免疫实验室

■ 研发前沿
肿瘤干细胞及其
微生景是目前肿
瘤研究热点之一。

炎症细胞、血管内皮细胞、免疫细胞及肿瘤相关成纤维细胞等构成,并增殖形成极其复杂的微生景。通过其中存在的多种生长因子、趋化因子、激素、酶及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等组织成分,形成一个复杂网络,并通过各因子间的相互作用,募集相关CSCs入微生景,进而调控微生景中CSCs的生长^[3-5]。

随疾病的发展,微生景的具体位置有所变化,如缺氧组织、肿瘤浸润部位、血管壁周围、甚至正常SCs生长的微生景都可成为肿瘤微生景的形成部位。影响造血干细胞生存的微生景中包含各类细胞和细胞外基质成分。同时,微生景成分对造血干细胞的调控有多重影响作用。多种表型细胞和其微生景中细胞外基质分子具有相互调控作用,并与远处SCs微生景具有重叠交织的相互调控潜能^[6]。

2 与微生景相关的各类细胞和因子

与肿瘤微生景相关的因子有生长因子、趋化因子、激素、酶及细胞外基质,并形成复杂网络,进而调控肿瘤干细胞的募集和生长^[3]。骨髓中的肿瘤微生景含有这些物质,并可能为肿瘤干细胞的定植、生长及增殖,为最终形成转移灶提供足够的支持。

例如胰腺导管腺癌中星形细胞,可分泌Nodal因子作为胰腺CSCs微生景的重要基质成分,Nodal/Activin因子通过Alk4依赖方式促进体内胰腺CSCs的形成和侵袭性的增强^[7];活化的血液凝固因子VII(factor VII, FVIIa)和组织因子(tissue factor, TF)复合物(FVIIa/TF)作为外源性凝血途径始动因子,其活性受CSCs微生景的调控,通过改变止血功能而改变肿瘤细胞表型和活性,使肿瘤在局部增殖、浸润及转移^[8]。对于骨髓中的肿瘤组织,含有上述各种物质构成的微生景可能为CSCs的定植,并进而生长和增殖形成转移灶提供了足够的支持。骨髓中的破骨细胞系受破骨细胞髓样祖细胞的集落刺激因子1(colony stimulating factor 1, CSF1)的调控,在核转录因子(nuclear factor kappa B, NF- κ B)配体的受体激动剂(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)的刺激,分化为成熟的破骨细胞。成骨细胞能产生CSF1并且其产生的可溶性RANKL受体保护蛋白会抑制RANKL的活性,以确保对破骨细胞的严格调控^[9]。乳腺癌骨转移中由于破骨细胞不断生成,活性不断增强而产生溶骨性损伤。除CSF1外,破骨细胞还可分泌甲状

旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHRP)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)增强RANKL的活性,抑制骨保护蛋白的作用。骨基质中富含游离的各种生长因子,降解后能释放胰岛素相关生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF 1)^[10]、转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)及骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等成分^[11,12]作用于肿瘤细胞,有助于其存活生长。这些成分之间的相互作用形成一个正反馈循环,促使骨质不断丢失,而肿瘤细胞不断生长^[13]。乳腺癌骨转移肿瘤细胞部分基因的表达,可调节其上游的CXC趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、基质金属蛋白酶1(matrix metalloproteinase-1, MMP1)以及白介素11(interleukin-11, IL-11)的转录。Raf激酶抑制蛋白(Raf kinase inhibitor protein, RKIP)可通过抑制microRNA: let-7作用靶点来调控CXCR4、OPN、MMP1基因的表达^[14]。在肿瘤细胞归巢时,骨髓基质中有富含的基质细胞衍生因子1(stromal cell derived factor-1, SDF1, 即CXCL12)也可调节CXCR4,进而影响此循环^[15]。

3 肿瘤细胞微生景的特性和调控

因为肿瘤细胞中共有的标志特性比较稀少,另外,肿瘤干细胞的体内表型会受宿主微环境、性别、肿瘤分期的影响而改变,所以肿瘤细胞微生景的识别仍极具挑战性。一般而言,肿瘤微生景应有以下基本特点:维持肿瘤干细胞的活性,并能被识别。因此,成功的识别策略是应能识别出维持肿瘤干细胞自我更新、分化,并且能抵抗细胞毒药物的活性^[16]。

肿瘤微生景的结构特点和正常的干细胞微生景之间有某些共通之处。构成实体瘤微生景的造血干细胞微生景和普通干细胞微生景具有同样的结构和功能要素。对于调控细胞归巢、迁移、生长、生存和休眠等细胞进程具有重要的促进作用的成骨细胞对这两种微生景来说都是必不可少的成分^[17]。

造血干细胞微生景和肿瘤微生景中共有的分子多成为Wnt、Notch、Hedgehog、phosphoinositide 3-kinase(PI3K)和JAK-STAT等诱导调控的初始传导通路的调控因子^[18]。实验证明以上通路主要作用于肿瘤发展阶段的临床前期,CSCs十分依赖自身的更新,因此,初始信

号通路对CSCs的存活意义重大. 与正常细胞相比, CSCs中的信号通路更易受到小分子物质的影响, 故这些通路与肿瘤微生景间的联系使其对肿瘤治疗具有重要意义^[19,20]. 另外, 随着肿瘤发育过程中有关干细胞特性研究结果的不断累积, 有理由相信这些特性部分揭示癌症治疗难以获得满意疗效的原因^[18]. 这些物质除了维持微生景, 并进而决定干细胞特性, 还对干细胞表型分化具有主动诱导作用, 并能够通过增强上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)作用促进肿瘤细胞的侵袭转移^[21]. 在结肠癌患者中, 肌成纤维细胞表达的肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF), 即c-蛋氨酸受体酪氨酸激酶配体, 依靠转录激活淋巴增强因子1(lymphoid-enhancing factor 1, LEF-1)而刺激增强已分化肿瘤细胞中的WNT信号通路, 促进其干细胞特性表达, 从而增强肿瘤侵袭性^[22], 另外也有证据显示: 肿瘤细胞产生的BMP4可诱导CSCs进行不可逆转的分化, 从而丢失自我复制的干细胞特性^[23], 肿瘤组织增长速度随CSCs对称分裂可能性增高而加快; 肿瘤干细胞微生景的数目越多, 肿瘤生长的速度越慢, 但最终体积越大^[24]. 这些证据更强调了微生景的重要性. 由于CSCs的表型特点可能不太稳定, 并易受到调控影响发生转化, 因此, 其诱导作用还可能成为微生景的一个关键特性^[25-27].

4 转移前微生景

肿瘤细胞转移到远处器官前所发生的事件是极为重要的. 大部分细胞或在逸出原发肿瘤组织后迅速死亡或无限期的休眠. 原发肿瘤释放的一些信号因子可导致远处靶器官发生改变, 从而使肿瘤的远处转移更为便利. MMPs能增强肿瘤侵袭性和促进肿瘤细胞生长发育, 原发肿瘤细胞分泌的MMPs还有助于在远处转移部位形成微生景并吸引肿瘤细胞的归巢^[28]. 另外, 乳腺癌患者体内所固有的性激素、TGF- β 、二磷酸盐(bisphosphonate)等物质也可促进癌细胞骨转移微生景的形成^[29]. 由此形成的转移部位微环境称之为转移前微生景.

一般认为肿瘤细胞对于肿瘤转移具有驱动作用, 但新的研究表明转移前微生景中的宿主细胞也在肿瘤转移中扮演重要角色. 骨髓中提取的许多细胞, 尤其是骨髓祖细胞形成了肿瘤细胞骨转移的转移前微生景. 对转移前微生景的形成机制分析表明可溶性分泌因子能促

进肿瘤骨转移的骨髓细胞动员. 另外, CSCs通过诱导内皮细胞的分化促进肿瘤组织血管的形成, 由肿瘤和宿主细胞共同分泌的囊泡也有助于形成肿瘤转移前微生景^[30,31]. 肿瘤肺转移的微生景机制研究显示, 其中分泌的血管内皮生长因子A(vascularendothelial growth factor-A; VEGF-A)、胎盘生长因子(placenta growth factor, PLGF)及炎症因子能动员VEGF-A受体促进生成骨髓源性细胞(bone marrow derived cells, BMDCs), 然后促进BMDCs在肺部的募集, 并进而在肺部形成微生景, 从而利于肿瘤的转移. 已有研究表明转移前微生景富含粘连蛋白、MMP1/2, S100A8/9及赖氨酰氧化酶(LOX)等各种因子, 以补充所需的支持基质细胞及帮助细胞外基质的重构, 这些作用都有利于进入微生景的肿瘤细胞生长^[32]. 这些因子可充分利用微生景中分子间相互作用及传导信号, 从而抵御阻碍肿瘤细胞进入远处器官的负面因素的影响. 此外, 一些肿瘤细胞甚至可搜寻并占据正常细胞的微生景. 前列腺恶性肿瘤细胞占据了骨髓中造血干细胞的微生景, 并和造血干细胞竞争与微生景的相互作用^[33].

CXCL12-CXCR4轴除了是造血干细胞与其骨髓微生景相互作用的关键要素, 同样也可作用于前列腺癌骨转移的肿瘤细胞. 另外, 乳腺癌中, 活化的酪氨酸蛋白激酶激活CXCL12-CXCR4轴, 随之增强PI3K信号通路的表达, 从而有利于侵入骨髓的肿瘤细胞的存活^[34]. CSCs在其他微环境中与正常干细胞发生的竞争是否和在骨髓微环境中的竞争类似还有待观察. CXCL12-CXCR4轴除对乳腺癌、前列腺癌、小细胞肺癌等易发生骨转移的肿瘤而言是一个关键性的介导因素外, 同样, CXCL12-CXCR4轴还能介导肿瘤细胞转移到肝脏、脑、肺等部位^[35].

事实上, 无论是微生景或是将产生微生景的潜在部位, 都能发现低氧环境和成纤维细胞这两个表达CXCL12所需的重要因素. 另外还需要指出的是, 细胞对氧含量的应答主要受低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)转录活性的调控. CSCs依靠HIF的表达而存活、自我更新及生长. 低氧环境还能促进CSCs的发育及细胞归巢^[36]. 原发肿瘤细胞通过调控定植于肺之中的BMDCs, 为自身转移提供便利. HIF-1不但可通过PI3K/Akt信号通路, 调节EMT作用, 进而影响肝细胞癌的侵袭转移^[37], 还可通过调节LOX家族成员, 包括LOX、LOX-2、LOX-4蛋白酶类的

■应用要点

本文针对肿瘤干细胞及其微生态环境的最新进展进行了系统阐述, 为肿瘤的干细胞起源理论及肿瘤的持久缓解和靶向治疗提供理论依据和研究方向.

■同行评价

本文较详细全面地阐述了肿瘤干细胞微环境的主要研究进展,对于关注本领域的研究人员具有一定的指导意义。

表达,在BMDCs被募集于肺之前,催化肺部的胶原蛋白发生交叉反应,以促进乳腺癌肺转移部位微生景的形成。HIF-1高表达的程度与肿瘤发生转移的风险成正相关^[38]。LOX家族成员中只有一小部分可在任何乳腺癌个体中表达,但HIF-1在任何病例中都参与调控。HIF-1或者低氧诱导LOX家族成员的低表达将减少胶原蛋白的交叉反应,从而降低CD11b(+)BMDCs的重募集及接受人体乳腺癌细胞移植的小鼠发生肿瘤肺转移的比例。在乳腺癌的发展进程中,转移微生景的形成是一典型的HIF-1相关事件^[39]。

5 肿瘤细胞微生景的组织成分

肿瘤细胞微生景的组织成分可由肿瘤细胞自身表达产生,就这一点来说,如果肿瘤细胞能将来自自身的微生景带入转移部位,他实际上可摆脱外界条件的干扰。肿瘤细胞可产生维持微生景所需要素,这使得肿瘤细胞一旦到达并不利于生长的环境之后,能拥有一种存活下来的特征和优势。这些要素包括各种生长因子、趋化因子及分泌酶^[4]。

EMC在微生景的形成中也扮演极为重要的角色。有证据表明EMC不但为肿瘤细胞提供了一个结构性的框架环境,还能积极释放调节细胞相关信号^[5]。正常干细胞微生景内EMC中的肌糖蛋白C(tenascin C, TNC),与乳腺癌发生肺转移的侵袭性有关。TNC的高表达多见于慢性炎症和肿瘤患者,尤其是分子量较大的亚型TNC-14/-16^[40]。转移入肺的乳腺癌细胞通过表达TNC来维持其自身的转移启动能力,肿瘤细胞相关TNC通过依赖/非依赖基质MMP两种机制促进转移后微小转移灶的生存及生长,但两种机制都还需要受到MMP分子一定程度的调控^[41]。TNC能促进干细胞信号通路成分的表达,如musashi同源物1(MSI-1)、富亮氨酸重复序列G蛋白偶联受体5(leucine repeat-rich G-protein coupled receptor, LGR5)等。MSI-1对Notch通路具有正调控作用,而LGR5是Wnt通路的靶向蛋白。干细胞调节信号TNC的调控并不影响干细胞表型和多能性的转录序列的表达。TNC通过信号传导转录激活子5(signal transducer and activator of transcription, STAT5)可保护MSI-1依赖的Notch通路免受抑制,并可选择性的促进作为Wnt靶向蛋白的LGR5的表达。肿瘤相关TNC的含量可在肿瘤细胞转移生长中保持稳定,直到肿瘤基质能产生充足的TNC。初始信号通路的调节是肿

瘤细胞相关TNC的一项表达功能,此功能对于乳腺癌启动肺部转移必不可少^[42]。从乳腺癌全身转移患者的胸腔积液分离出的癌细胞中,可观察到TNC的表达,这表明肿瘤细胞相关TNC的自主性表达对肿瘤发生广泛而又高效的转移有重要影响。

随着微生景的激活,肌成纤维细胞产生的TNC能通过SRC激活和黏着斑激酶磷酸化诱导EMT过程,从而有效促进肿瘤细胞的转移^[43,44]。除TNC外,肌成纤维细胞还能产生另外一种细胞外基质蛋白-骨膜蛋白(peripostin, POSTN),同样也是形成微生景的重要成分^[45]。POSTN也可通过EMT促进非小细胞肺癌的侵袭转移^[46]。可以看出,POSTN在肿瘤肺转移过程中扮演的角色与TNC十分相似,因此,这两种分子可能是同一支持环境中两个互相有联系或是能发挥协同作用的要素^[47]。证据显示TNC和POSTN能调节关键信号通路,如CSCs特性的维持及Wnt和Notch通路的活性^[42,45]。发生转移后的CSCs可通过调节这些通路以抵御转移部位不适宜生存微环境的影响。

6 结论

肿瘤转移过程的研究亟待加强。肿瘤干细胞和微生景间的相互调控对转移癌(实际上仍是一种不治之症)的形成和发展意义重大。另一方面,肿瘤微生景既能为肿瘤抵御化疗药物和放射线的杀伤提供保护作用,又能促进CSCs的发育,从而有利于肿瘤细胞免受外来的干扰^[48]。深入研究微生景对CSCs的调控机制,能为阻止肿瘤转移提供新的手段,甚至最终治愈转移性癌。

7 参考文献

- 1 Pantel K, Alix-Panabières C, Riethdorf S. Cancer micrometastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 339-351 [PMID: 19399023 DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.44]
- 2 Cabarcas SM, Mathews LA, Farrar WL. The cancer stem cell niche--there goes the neighborhood? *Int J Cancer* 2011; 129: 2315-2327 [PMID: 21792897 DOI: 10.1002/ijc.26312]
- 3 Korkaya H, Liu S, Wicha MS. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment. *J Clin Invest* 2011; 121: 3804-3809 [PMID: 21965337 DOI: 10.1172/JCI57099]
- 4 Takakura N. Formation and regulation of the cancer stem cell niche. *Cancer Sci* 2012; 103: 1177-1181 [PMID: 22416970]
- 5 Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science* 2009; 326: 1216-1219 [PMID: 19965464 DOI: 10.1126/science.1176009]
- 6 Ellis SL, Nilsson SK. The location and cellular

- composition of the hemopoietic stem cell niche. *Cytotherapy* 2012; 14: 135-143 [PMID: 22107161 DOI: 10.3109/14653249.2011.630729]
- 7 Lonardo E, Frias-Aldeguez J, Hermann PC, Heeschen C. Pancreatic stellate cells form a niche for cancer stem cells and promote their self-renewal and invasiveness. *Cell Cycle* 2012; 11: 1282-1290 [PMID: 22421149 DOI: 10.4161/cc.19679]
 - 8 Rak J, Milsom C, Magnus N, Yu J. Tissue factor in tumour progression. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22: 71-83 [PMID: 19285274 DOI: 10.1016/j.beha.2008.12.008]
 - 9 Wittrant Y, Gorin Y, Mohan S, Wagner B, Abboud-Werner SL. Colony-stimulating factor-1 (CSF-1) directly inhibits receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) expression by osteoblasts. *Endocrinology* 2009; 150: 4977-4988 [PMID: 19819976 DOI: 10.1210/en.2009-0248]
 - 10 Hart LS, Dolloff NG, Dicker DT, Koumenis C, Christensen JG, Grimmer A, El-Deiry WS. Human colon cancer stem cells are enriched by insulin-like growth factor-1 and are sensitive to figitumumab. *Cell Cycle* 2011; 10: 2331-2338 [PMID: 21720213 DOI: 10.4161/cc.10.14.16418]
 - 11 Krocze A, Park J, Birkholz T, Neukam FW, Wiltfang J, Kessler P. Effects of osteoinduction on bone regeneration in distraction: results of a pilot study. *J Craniomaxillofac Surg* 2010; 38: 334-344 [PMID: 19910206 DOI: 10.1016/j.jcms.2009.10.010]
 - 12 Kobayashi A, Okuda H, Xing F, Pandey PR, Watabe M, Hirota S, Pai SK, Liu W, Fukuda K, Chambers C, Wilber A, Watabe K. Bone morphogenetic protein 7 in dormancy and metastasis of prostate cancer stem-like cells in bone. *J Exp Med* 2011; 208: 2641-2655 [PMID: 22124112 DOI: 10.1084/jem.20110840]
 - 13 Caja L, Kahata K, Moustakas A. Context-dependent action of transforming growth factor β family members on normal and cancer stem cells. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 4072-4086 [PMID: 22630079 DOI: 10.2174/138161212802430459]
 - 14 Yun J, Frankenberger CA, Kuo WL, Boelens MC, Eves EM, Cheng N, Liang H, Li WH, Ishwaran H, Minn AJ, Rosner MR. Signalling pathway for RKIP and Let-7 regulates and predicts metastatic breast cancer. *EMBO J* 2011; 30: 4500-4514 [PMID: 21873975 DOI: 10.1038/emboj.2011.312]
 - 15 Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 239-252 [PMID: 19279573 DOI: 10.1038/nrc2618]
 - 16 LaBarge MA. The difficulty of targeting cancer stem cell niches. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3121-3129 [PMID: 20530700 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2933]
 - 17 Pedersen EA, Shiozawa Y, Mishra A, Taichman RS. Structure and function of the solid tumor niche. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 1-15 [PMID: 22202039]
 - 18 Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, Ivy SP. Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways. *Nat Rev Clin Oncol* 2011; 8: 97-106 [PMID: 21151206 DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.196]
 - 19 Takebe N, Ivy SP. Controversies in cancer stem cells: targeting embryonic signaling pathways. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3106-3112 [PMID: 20530695 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2934]
 - 20 Martelli AM, Evangelisti C, Follo MY, Ramazzotti G, Fini M, Giardino R, Manzoli L, McCubrey JA, Cocco L. Targeting the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling network in cancer stem cells. *Curr Med Chem* 2011; 18: 2715-2726 [PMID: 21649579 DOI: 10.2174/092986711796011201]
 - 21 Borovski T, De Sousa E Melo F, Vermeulen L, Medema JP. Cancer stem cell niche: the place to be. *Cancer Res* 2011; 71: 634-639 [PMID: 21266356 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3220]
 - 22 Huang FI, Chen YL, Chang CN, Yuan RH, Jeng YM. Hepatocyte growth factor activates Wnt pathway by transcriptional activation of LEF1 to facilitate tumor invasion. *Carcinogenesis* 2012; 33: 1142-1148 [PMID: 22436613 DOI: 10.1093/carcin/bgs131]
 - 23 Farrall AL, Riemer P, Leushacke M, Sreekumar A, Grimm C, Herrmann BG, Morkel M. Wnt and BMP signals control intestinal adenoma cell fates. *Int J Cancer* 2012; 131: 2242-2252 [PMID: 22344573 DOI: 10.1002/ijc.27500]
 - 24 Zhu X, Zhou X, Lewis MT, Xia L, Wong S. Cancer stem cell, niche and EGFR decide tumor development and treatment response: A bio-computational simulation study. *J Theor Biol* 2011; 269: 138-149 [PMID: 20969880 DOI: 10.1016/j.jtbi.2010.10.016]
 - 25 Scheel C, Eaton EN, Li SH, Chaffer CL, Reinhardt F, Kah KJ, Bell G, Guo W, Rubin J, Richardson AL, Weinberg RA. Paracrine and autocrine signals induce and maintain mesenchymal and stem cell states in the breast. *Cell* 2011; 145: 926-940 [PMID: 21663795 DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.029]
 - 26 Chaffer CL, Brueckmann I, Scheel C, Kaestli AJ, Wiggins PA, Rodrigues LO, Brooks M, Reinhardt F, Su Y, Polyak K, Arendt LM, Kuperwasser C, Biebert B, Weinberg RA. Normal and neoplastic nonstem cells can spontaneously convert to a stem-like state. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 7950-7955 [PMID: 21498687 DOI: 10.1073/pnas.1102454108]
 - 27 Iliopoulos D, Hirsch HA, Wang G, Struhl K. Inducible formation of breast cancer stem cells and their dynamic equilibrium with non-stem cancer cells via IL6 secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 1397-1402 [PMID: 21220315 DOI: 10.1073/pnas.1018898108]
 - 28 Rucci N, Sanità P, Angelucci A. Roles of metalloproteases in metastatic niche. *Curr Mol Med* 2011; 11: 609-622 [PMID: 21707518 DOI: 10.2174/156652411797536705]
 - 29 Wilson C, Holen I, Coleman RE. Seed, soil and secreted hormones: potential interactions of breast cancer cells with their endocrine/paracrine microenvironment and implications for treatment with bisphosphonates. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 877-889 [PMID: 22398187 DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.02.007]
 - 30 Bussolati B, Dekel B, Azzarone B, Camussi G. Human renal cancer stem cells. *Cancer Lett* 2012 May 12. [Epub ahead of print] [PMID: 22587951 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.05.007]
 - 31 Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 139-146 [PMID: 21251983 DOI: 10.1016/j.semcancer.2011.01.002]
 - 32 Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 285-293 [PMID: 19308068 DOI: 10.1038/nrc2621]
 - 33 Shiozawa Y, Pedersen EA, Havens AM, Jung Y, Mishra A, Joseph J, Kim JK, Patel LR, Ying C, Ziegler AM, Pienta MJ, Song J, Wang J, Loberg RD,

- Krebsbach PH, Pienta KJ, Taichman RS. Human prostate cancer metastases target the hematopoietic stem cell niche to establish footholds in mouse bone marrow. *J Clin Invest* 2011; 121: 1298-1312 [PMID: 21436587 DOI: 10.1172/JCI43414]
- 34 Zhang XH, Wang Q, Gerald W, Hudis CA, Norton L, Smid M, Foekens JA, Massagué J. Latent bone metastasis in breast cancer tied to Src-dependent survival signals. *Cancer Cell* 2009; 16: 67-78 [PMID: 19573813 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.05.017]
 - 35 Zlotnik A, Burkhardt AM, Homey B. Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 597-606 [PMID: 21866172 DOI: 10.1038/nri3049]
 - 36 Heddleston JM, Li Z, Lathia JD, Bao S, Hjelmeland AB, Rich JN. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells. *Br J Cancer* 2010; 102: 789-795 [PMID: 20104230 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605551]
 - 37 Yan W, Fu Y, Tian D, Liao J, Liu M, Wang B, Xia L, Zhu Q, Luo M. PI3 kinase/Akt signaling mediates epithelial-mesenchymal transition in hypoxic hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 382: 631-636 [PMID: 19303863 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.03.088]
 - 38 Wong CC, Zhang H, Gilkes DM, Chen J, Wei H, Chaturvedi P, Hubbi ME, Semenza GL. Inhibitors of hypoxia-inducible factor 1 block breast cancer metastatic niche formation and lung metastasis. *J Mol Med (Berl)* 2012; 90: 803-815 [PMID: 22231744]
 - 39 Wong CC, Gilkes DM, Zhang H, Chen J, Wei H, Chaturvedi P, Fraley SI, Wong CM, Khoo US, Ng IO, Wirtz D, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16369-16374 [PMID: 21911388 DOI: 10.1073/pnas.1113483108]
 - 40 Guttery DS, Shaw JA, Lloyd K, Pringle JH, Walker RA. Expression of tenascin-C and its isoforms in the breast. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 595-606 [PMID: 20814719 DOI: 10.1007/s10555-010-9249-9]
 - 41 Hancox RA, Allen MD, Holliday DL, Edwards DR, Pennington CJ, Guttery DS, Shaw JA, Walker RA, Pringle JH, Jones JL. Tumour-associated tenascin-C isoforms promote breast cancer cell invasion and growth by matrix metalloproteinase-dependent and independent mechanisms. *Breast Cancer Res* 2009; 11: R24 [PMID: 19405959 DOI: 10.1186/bcr2251]
 - 42 Oskarsson T, Acharyya S, Zhang XH, Vanharanta S, Tavazoie SF, Morris PG, Downey RJ, Manova-Todorova K, Brogi E, Massagué J. Breast cancer cells produce tenascin C as a metastatic niche component to colonize the lungs. *Nat Med* 2011; 17: 867-874 [PMID: 21706029 DOI: 10.1038/nm.2379]
 - 43 O'Connell JT, Sugimoto H, Cooke VG, MacDonald BA, Mehta AI, LeBleu VS, Dewar R, Rocha RM, Brentani RR, Resnick MB, Neilson EG, Zeisberg M, Kalluri R. VEGF-A and Tenascin-C produced by S100A4+ stromal cells are important for metastatic colonization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16002-16007 [PMID: 21911392 DOI: 10.1073/pnas.1109493108]
 - 44 Nagaharu K, Zhang X, Yoshida T, Katoh D, Hanamura N, Kozuka Y, Ogawa T, Shiraishi T, Imanaka-Yoshida K. Tenascin C induces epithelial-mesenchymal transition-like change accompanied by SRC activation and focal adhesion kinase phosphorylation in human breast cancer cells. *Am J Pathol* 2011; 178: 754-763 [PMID: 21281808 DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.10.015]
 - 45 Malanchi I, Santamaria-Martínez A, Susanto E, Peng H, Lehr HA, Delaloye JF, Huelken J. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature* 2012; 481: 85-89 [PMID: 22158103 DOI: 10.1038/nature10694]
 - 46 Morra L, Rechsteiner M, Casagrande S, von Teichman A, Schraml P, Moch H, Soltermann A. Characterization of periostin isoform pattern in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012; 76: 183-190 [PMID: 22079858 DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.10.013]
 - 47 Oskarsson T, Massagué J. Extracellular matrix players in metastatic niches. *EMBO J* 2012; 31: 254-256 [PMID: 22179697 DOI: 10.1038/emboj.2011.469]
 - 48 Cukierman E, Bassi DE. The mesenchymal tumor microenvironment: a drug-resistant niche. *Cell Adh Migr* 2012; 6: 285-296 [PMID: 22568991 DOI: 10.4161/cam.20210]

编辑 李军亮 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza, 315-321 Lockhart Road, Wan Chai,
Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

