

综述

肿瘤相关成纤维细胞在乳腺癌中的作用研究进展

陈慧竹¹, 朱荔², 韦禹帆³, 李席如^{2*}

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心普通外科医学部, 北京 100853; ³南开大学医学院, 天津 300071

[中图分类号] R655.8 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0532.2022.1114

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 陈慧竹, 朱荔, 韦禹帆, 等. 肿瘤相关成纤维细胞在乳腺癌中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(4): 482-488.

[收稿日期] 2022-03-10 [录用日期] 2022-07-15 [上线日期] 2022-11-14

[摘要] 乳腺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤之一。近年来肿瘤的各类研究均取得了诸多进展。随着对肿瘤认识的不断深入, 肿瘤细胞生长的微环境对癌症发生发展的影响受到越来越多的关注。肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)作为肿瘤微环境的重要成分, 受肿瘤调控的同时还可通过多种途径释放细胞因子、外泌体等参与调节免疫微环境、重塑细胞外基质, 以及促进肿瘤发生、迁移、侵袭和耐药等过程。本文对CAF在乳腺癌中作用的最新研究进展进行综述, 阐述免疫微环境中CAF与乳腺癌细胞的相互作用模式, 以及CAF促进乳腺癌细胞增殖、侵袭、转移、耐药等恶性生物学行为的多种途径, 探讨以CAF为靶点进行乳腺肿瘤早期筛查及治疗的潜在效能。

[关键词] 乳腺癌; 肿瘤微环境; 肿瘤相关成纤维细胞**Research progress of the cancer-associated fibroblasts in breast cancer**Chen Yi-Zhu¹, Zhu Li², Wei Yu-Fan³, Li Xi-Ru^{2*}¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China²Department of General Surgery, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China³School of Medicine of Nankai University, Tianjin 300071, China

*Corresponding author, E-mail: 2468li@sina.com

[Abstract] Breast cancer is one of the most prevalent malignancies in the world, and many advances have been made in various types of tumor research in recent years. With the deepening understanding of tumors, the microenvironment for tumor cell growth has attracted more and more attention for its impact on the development and progression of cancer. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) as the most important components of the tumor microenvironment, can release cytokines, exosomes, and so forth in many ways to regulate immune microenvironment, remodel extracellular matrix and promote formation, migration, invasion, and resistance of tumors, while at the same time CAFs can be regulated by tumor cells. This paper attempts to explain the interaction mode between CAFs and tumors in the immune microenvironment and various ways in which CAFs can promote tumor proliferation, growth, invasion, metastasis, drug resistance and other malignant biological behaviors. Finally, the possibility of using CAFs as an early screening technique and new treatment method for breast tumors is discussed.

[Key words] breast cancer; tumor microenvironment; cancer-associated fibroblasts

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)由细胞外基质、肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、内皮细胞、上皮细胞、免疫细胞等组成^[1], 在乳腺癌的发生、发展、侵袭、转移及治疗中发挥着重要作用。其中CAF来源于正常成纤维细胞、骨髓来源间充质干细胞、上皮间质化的乳

腺上皮细胞等, 都是TME最主要的成分之一。研究显示, CAFs通过与肿瘤细胞、免疫细胞相互作用, 调控肿瘤免疫微环境从而促进乳腺癌进展; 同时通过旁分泌细胞因子、外泌体, 以及介导细胞外基质重构等方式在乳腺癌增殖、侵袭、迁移和耐药中发挥作用, 并与乳腺癌代谢关系密切, 为其提供营养

[作者简介] 陈慧竹, 硕士研究生, 主要从事乳腺疾病的基础与临床研究**[通信作者]** 李席如, E-mail: 2468li@sina.com

支持。本文对 CAFs 在乳腺癌发生发展及治疗耐药中的具体作用机制, 以及作为肿瘤生物学标志物在乳腺癌早期诊断、预后预测和靶向治疗中的潜在价值等进行综述, 以期对乳腺癌的辅助治疗提供新方向。

1 CAFs 与乳腺癌细胞共同形成肿瘤免疫微环境

TME 在肿瘤增殖、侵袭、转移、血管生成、代谢、免疫抑制及药物抵抗等过程中发挥重要作用。研究发现, 肿瘤细胞分泌的一些细胞因子参与了肿瘤炎症微环境的形成, 可促进 CAFs 形成以及调控 CAFs 活性^[2]。

Strell 等^[3]发现, 乳腺癌细胞可旁分泌 JAG1 因子, 该因子通过作用于 Notch2 受体来调节血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), 诱导形成低 PDGFR α /高 PDGFR β 表型的 CAFs, 这类 CAFs 与乳腺癌不良预后相关; 也有研究发现, 乳腺癌细胞可分泌 CXC 趋化因子配体 12 (C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12), 激活 CXCL12/CXCR4 信号通路, 促进 CAFs 的募集和激活, 从而调控肿瘤进展和癌细胞-肿瘤微环境的相互作用^[4]。此外, 乳腺癌细胞可分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和转化生长因子- β (TGF- β), 诱导 CAFs 表达基质金属酶-9 (MMP-9), MMP-9 可降解 IV 型胶原纤维和层黏连蛋白, 从而促进肿瘤增殖及转移^[5]。由此可见, 肿瘤细胞在维持自身微环境的同时, 可促进 CAFs 的产生和激活, 但在肿瘤发生和发展中起先导作用的究竟是 CAFs 还是肿瘤细胞仍未明确。

活化状态的 CAFs 可释放大量生长因子和炎症因子, 这些因子与免疫细胞协同作用呈现免疫抑制微环境, 为肿瘤细胞的生长及免疫逃逸提供了有利条件。调节 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 可参与免疫耐受形成过程, 其中 CD73⁺ $\gamma\delta$ Tregs 在乳腺癌免疫调节中起重要作用, 可损害 CD8⁺ T 细胞的杀瘤功能。CAFs 可分泌白细胞介素-6 (IL-6), 后者可通过 IL-6/STAT3 信号途径诱导正常乳腺组织中 CD73⁺ $\gamma\delta$ Tregs 的分化, 反之 CD73⁺ $\gamma\delta$ Tregs 可通过腺苷/A2BR/p38MAPK 信号途径促进 CAFs 分泌 IL-6, 形成 IL-6-腺苷正反馈环, 持续损害 CD8⁺ T 细胞^[6]。Zheng 等^[7]发现, 三阴性乳腺癌中的 CAFs 分泌的双糖链蛋白聚糖明显上调, 导致 CD8⁺ T 细胞浸润减少, 起免疫抑制作用。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophages, TAMs) 分为 M1 型和 M2 型, 前者发挥抗肿瘤作用, 后者则促进肿瘤进展。研究显示, CAFs 可通过 CXCL12/CXCR4 信号轴募集 Tregs, 并诱导单核细胞向 M2 型 TAMs 分化, 发挥免疫抑制效应^[8]。Costa 等^[9]根据标志物不同将 CAFs 分为 CAF-S1 (CD29^{Med}、FAP^{Hi}、FSP1^{Low-Hi}、aSMA^{Hi}、PDGFRb^{Med-Hi}、

CAV1^{Low})、CAF-S2 (CD29^{Low}、FAP^{Neg}、FSP1^{Neg-Low}、aSMA^{Neg}、PDGFRb^{Neg}、CAV1^{Neg})、CAF-S3 (CD29^{Med}、FAP^{Neg}、FSP1^{Med-Hi}、aSMA^{Neg-Low}、PDGFRb^{Med}、CAV1^{Neg-Low}) 和 CAF-S4 (CD29^{Hi}、FAP^{Neg}、FSP1^{Low-Med}、aSMA^{Hi}、PDGFRb^{Low-Med}、CAV1^{Neg-Low}) 4 类, 其中 CAF-S1 可分泌 CXCL12, 经多步骤机制提高 T 淋巴细胞存活率并促进其分化为 CD25⁺Foxp3⁺ Tregs, 从而对肿瘤发挥免疫抑制作用。

CAFs 与肿瘤细胞相辅相成, 共同形成肿瘤免疫微环境, 促进肿瘤的发生、发展和免疫逃逸。因此, 研究者除关注肿瘤细胞本身外, 还应考虑其“土壤”环境造成的影响, 而 CAFs 是最值得探索的间质细胞, 其在形成免疫抑制环境中起着一定作用, 这为乳腺癌的免疫治疗提供了新方向。

2 CAFs 促进乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和脉管生成

2.1 细胞因子分泌途径

正常乳腺成纤维细胞对乳腺癌的作用尚不确定, 但 CAFs 在体内外均可促进乳腺癌进程。CAFs 促进乳腺癌细胞发生发展的最常见方式为旁分泌信号转导。上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是乳腺癌转移的基础。Ren 等^[10]发现, CAFs 能够以旁分泌方式释放 TGF- β_1 , 激活长链非编码 RNA HOTAIR 转录, 促进乳腺癌细胞发生 EMT。Gui 等^[11]也发现, 转移灶 CAFs 旁分泌的胰岛素样生长因子-2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) 水平明显升高, 可激活 IGF-1R 信号使下游蛋白磷酸化, 增强乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力。此外, 研究发现乳腺 CAFs 可旁分泌成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2), 激活 FGF2-FGFR1 信号通路, 促进乳腺癌细胞增殖; 而采用 FGF2 中和抗体处理后, 乳腺癌细胞的增殖、侵袭和转移能力均减弱^[12-13]。Avalle 等^[14]发现, STAT3 基因可编码丰富的分泌蛋白, 其中血管生成素样 4、MMP-13 和斯钙素等可促进乳腺癌生长。

CAFs 可直接分泌多种细胞因子而促进乳腺癌细胞增殖, 其中多种趋化因子起着重要作用。Tang 等^[15]发现, CAFs 通过 TGF- β_1 /miR-200s/DNA 甲基转移酶 3 β 调控环促进趋化因子 CXCL12 的分泌, 激活乳腺癌 c-Myc/cyclin D1 信号, 从而促进癌细胞生长。Singh 等^[16]采用乳腺癌类器官模型结合成像技术和分子分析, 证实 CXCL12 可增加 RhoA/ROCK/myosin 轻链-2 通路的活性, 快速收缩胶原基质, 促进乳腺癌细胞侵袭。乳腺 CAFs 中黏着斑激酶缺失可促进趋化因子配体 C-C 基序 6 (C-C motif chemokine ligand, CCL6) 和 CCL12 的分泌, 与癌细胞上的趋化因子配体 C-C 基序受体 1 (C-C motif chemokine receptor 1,

CCR1)/CCR2蛋白结合而激活蛋白激酶A,促进肿瘤细胞糖酵解和生长^[17]。

CAFs分泌的白细胞介素家族与癌症发展密切相关。CAFs分泌的IL-6可通过IL-6/pSTAT3/HIC1轴下调乳腺癌中肿瘤高甲基化基因1的表达,改变TME,促进乳腺癌发生^[18];IL-33可通过引发乳腺癌转移灶微环境中的2型炎症,介导嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和炎性单核细胞向肺转移灶积聚,促进乳腺癌肺转移^[19];此外,miRNA let-7b缺陷的乳腺CAFs可以IL-8依赖的方式促进乳腺癌细胞EMT,从而促进乳腺癌的生长^[20]。

2.2 外泌体信号途径 由miRNA组成的外泌体信号途径也是CAFs与肿瘤间信息交流的方式之一。CAFs释放的外泌体可转移到乳腺癌细胞,释放其运载信息并靶向目的基因。CAFs可释放富含miR-21、miR-378e和miR-143的外泌体,增强肿瘤干性和改变EMT表型,从而促进肿瘤的增殖和转移^[21]。CAFs还可分泌含有miR-181d-5p的外泌体,通过靶向尾侧型同源框2和下调同源框A5来促进乳腺癌细胞的EMT、增殖、迁移和侵袭^[22]。

2.2.1 促进血管和淋巴管生成 肿瘤细胞的增殖、转移依赖充足的氧气和营养供给以及废物清除,乳腺CAFs可促进血管和淋巴管生成,为肿瘤生长和侵袭提供营养支持。研究发现,CAFs除分泌血管内皮生长因子外^[23-24],还可分泌多种信号分子激活内皮细胞,从而诱导血管生成^[25]。Al-Kharashi等^[26]发现,高表达DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase 1, DNMT1)的乳腺CAFs可上调IL-8/血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)的表达而促进血管生成,这与乳腺癌患者的不良生存率密切相关。Wan等^[27]发现,高表达FOS样抗原(FOS like antigen 2, FOSL2)的乳腺CAFs可以不依赖VEGF的方式促进人脐静脉内皮细胞发芽,并在体内介导血管生成和肿瘤生长。与血管相比,淋巴管具有不连续的基底膜、松散的细胞间连接、较低的流速,以及高浓度的透明质酸,利于癌细胞的侵袭和运输。研究发现,CAFs能够产生过量的透明质酸,促进淋巴管生成及乳腺肿瘤生长,从而促进淋巴转移、降低生存率^[28]。

2.2.2 细胞外基质重构 细胞外基质重构是癌症进展的重要特征,由CAFs介导的基质环境改变可促进癌细胞的迁移和侵袭。Bayer等^[29]发现,CAFs可通过GTP酶激活蛋白1(GTPase-activating protein 1, Rap1)介导募集踝蛋白-1和丝裂原诱导蛋白2抗体蛋白,重组肿瘤间质边界处的胶原纤维,控制肿瘤硬度,促进乳腺癌肺转移过程。YAP/TAZ转录程序是公认的癌症进展和转移驱动程序,也是刺激组织再生的重

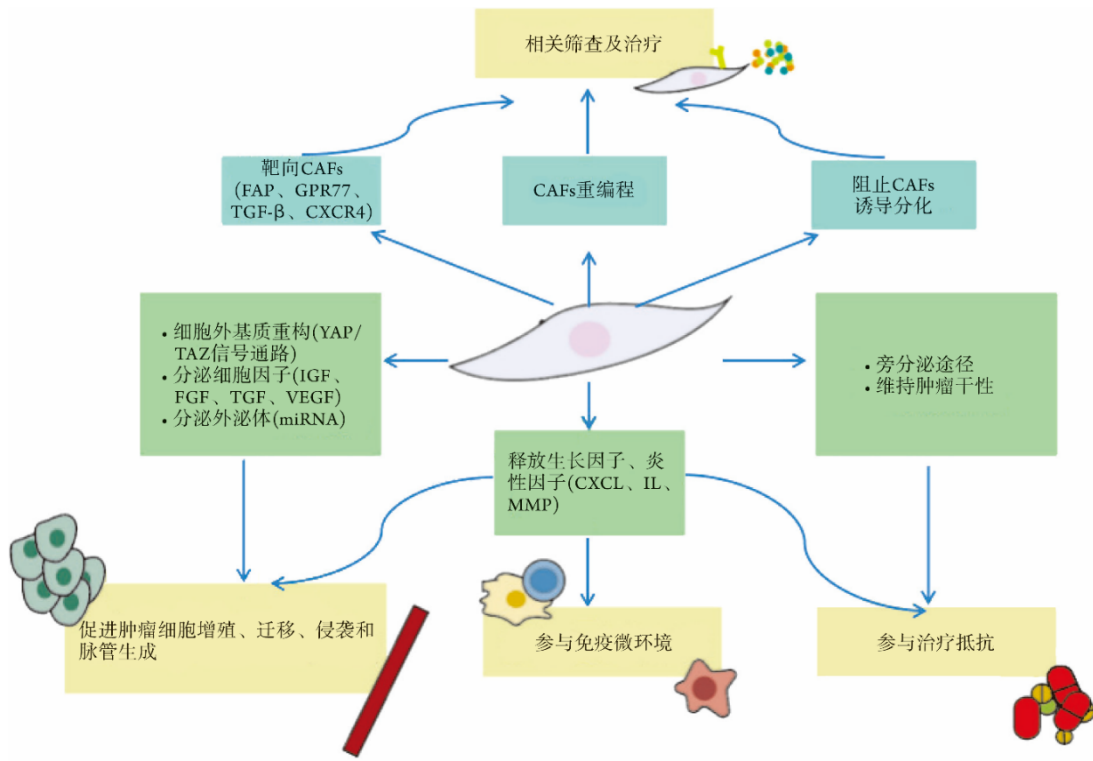
要因素。Wang等^[30]发现,定位于乳腺CAFs黏附灶的大脑海绵状畸形3蛋白(cerebral cavernous malformations 3, CCM3),可作为YAP/TAZ信号的调节因子,控制肿瘤进展和干细胞分化。该研究进一步分析乳腺癌小鼠模型发现,CAFs中CCM3特异性缺失可加剧组织重塑,同时作用于基质,激活肿瘤细胞中YAP/TAZ信号通路,促使肿瘤远处转移。

乳腺CAFs通过直接或间接分泌各种因子、外泌体以及改变免疫微环境来支持乳腺癌细胞的增殖、侵袭和转移(图1),然而这些信号间的串联途径和下游途径,以及肿瘤细胞与CAFs在癌症转化作用中的关系尚不明确。因此,仍需深入研究以加深人们对CAFs的认识,探讨CAFs与肿瘤细胞间的通信机制,为癌症治疗提供新方向。

3 CAFs相关乳腺癌治疗抵抗

乳腺癌常见的治疗方式包括手术治疗、放射治疗、内分泌治疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗等。综合治疗可显著改善乳腺癌的预后,但耐药问题仍是复发和转移性乳腺癌的治疗难点。研究发现,TME的CAFs与肿瘤细胞之间存在大量动态信息交互,并可通过分泌细胞因子、信号通路转导等影响肿瘤耐药^[2]。

3.1 通过旁分泌信号途径 Broad等^[31]发现,CAFs可诱导干扰素(interferon, IFN)激活而使三阴性乳腺癌化疗耐药,并与化疗后患者的低生存率相关。有研究证实,CAFs分泌的CXCL12可通过CXCL12/CXCR4信号通路激活MAPK和PI3K途径,明显降低三阴性乳腺癌的化疗敏感性^[32]。CAFs分泌的FGFs在HER2⁺乳腺癌的靶向治疗中发挥重要作用。CAFs可诱导乳腺癌细胞中FGFR2激活,介导c-Src重新激活HER2下游信号通路,导致HER2靶向治疗效果不佳。使用FGFR2抑制剂可使癌细胞恢复对抗HER2治疗的敏感性,并诱导耐药细胞凋亡^[33]。三苯氧胺(tamoxifen, TAM)耐药是雌激素受体(ER)⁺乳腺癌内分泌治疗的巨大挑战。有研究发现,在TAM耐药的乳腺癌中,CAFs的G蛋白偶联雌激素受体(G-protein-coupled estrogen receptor, GPER)表达增加,TAM通过GPER/PI3K/Akt信号通路促进CAFs中高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的表达和分泌, HMGB1可诱导MCF-7细胞自噬,最终增强TAM治疗的抵抗性^[34]。Gao等^[35]发现,CD63⁺ CAFs可分泌富含miR-22的外泌体,通过结合乳腺癌细胞的ER1和同源性磷酸酶-张力蛋白,使乳腺癌细胞发生TAM耐药。Sansone等^[36]发现,CAFs分泌的外泌体可将miR-221转移至TME中,结合非癌症干细胞,抑制雌激素受体信号,并将非癌症干细胞转化为耐药肿瘤干细胞



CAFs. 肿瘤相关成纤维细胞; CXCL. 趋化因子; IL. 白细胞介素; MMP. 基质金属酶; IGF. 胰岛素样生长因子; FGF. 纤维细胞生长因子; TGF. 转化生长因子; VEGF. 血管内皮生长因子; FAP. 成纤维细胞活化蛋白; GPR. G 蛋白偶联受体; CXCR. 趋化因子受体

图1 CAFs的致病机制

Fig.1 The pathogenesis of cancer-associated fibroblasts (CAFs)

(cancer stem cell, CSCs), 从而出现激素治疗抵抗。

3.2 维持CSCs干性 CSCs又称为干细胞样癌细胞, 是癌症中一个容易发生肿瘤耐药的群体, CAFs可通过维持CSCs干性引起乳腺癌耐药^[37]。Su等^[38]在乳腺癌细胞中定义了一个与化疗耐药和低生存率相关的CAFs亚群(CD10⁺GPR77⁺ CAFs), 该CAFs亚群可激活核因子-κB(NF-κB)信号, 促进IL-6、IL-8分泌, 为CSCs提供干细胞巢, 从而促进肿瘤形成和化疗耐药^[38]; 他们还用抗GPR77的中和抗体靶向这类CAFs亚群, 通过破坏CSCs生态位, 延缓肿瘤形成并逆转化疗耐药。Yu等^[39]通过靶向CD10抑制成骨生长肽水解及CSCs所需的脂质去饱和, 显著提高了化疗疗效。

除引起常规治疗耐药外, CAFs还能引起免疫治疗抵抗。乳腺癌的免疫治疗是指通过改变TME, 使机体原有免疫活动重新发挥作用, 以实现杀灭乳腺癌细胞的目的。研究人员利用6种成纤维细胞标志蛋白[成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、CD29、α平滑肌肌动蛋白(α smooth muscle actin, α-SMA)、人成纤维细胞表面抗原1(human fibroblast surface protein, FSP1)、PDGFRb和小窝蛋白-1(caveolin-1, Cav-1)]定义乳腺癌中4个具有不同特性和激活水平的CAFs亚群: CAF-S1、CAF-

S2、CAF-S3、CAF-S4, 其中CAF-S2(CD29^{Low}、FAP^{Neg}、FSP1^{Neg-Low}、αSMA^{Neg}、PDGFRb^{Neg}、CAV1^{Neg})和CAF-S3(CD29^{Med}、FAP^{Neg}、FSP1^{Med-Hi}、αSMA^{Neg-Low}、PDGFRb^{Med}、CAV1^{Neg-Low})与正常成纤维细胞相似, 在正常组织中可被检测到; CAF-S1(CD29^{Med}、FAP^{Hi}、FSP1^{Low-Hi}、αSMA^{Hi}、PDGFRb^{Med-Hi}、CAV1^{Low})和CAF-S4(CD29^{Hi}、FAP^{Neg}、FSP1^{Low-Med}、αSMA^{Hi}、PDGFRb^{Low-Med}、CAV1^{Neg-Low})仅存在于癌症和转移淋巴结中。CAF-S1通过多种分子吸引T淋巴细胞, 使CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞的存活率增高并延长其存活时间, 促进其分化, 同时增强Tregs抑制效应T细胞的增殖能力, 而CAF-S4无类似能力。因此, CAF-S1亚群可促进免疫抑制, 参与免疫治疗抵抗, 而其余CAFs亚群是否参与治疗抵抗尚未明确, 有待进一步探究^[9,40]。CAFs在不同亚型乳腺癌中的耐药机制各不相同, 精准化治疗应对不同亚型乳腺癌患者的CAFs进行大样本量分析, 以全面了解不同亚型CAF的耐药谱特征。

4 CAFs作为乳腺癌生物学标志物的潜在效能

4.1 CAFs与乳腺癌早期诊断和预后预测 目前, CAFs作为肿瘤检测标志物的潜能已成为研究热点。CAF通常高表达α-SMA、MMPs和PDGFRα/β, 同时伴有Cav-1低表达。一项荟萃分析发现, CAFs中

α -SMA 阳性率与乳腺癌患者总生存率和无复发生存时间呈负相关^[41]。CAFs 中 PDGFR β 与乳腺癌患者的临床特征及预后均相关, 且 PDGFR β 高表达与乳腺癌患者的总生存期和无病生存期缩短明显相关; PDGFR β 低表达患者可从他莫昔芬治疗中明显受益^[42]。MMPs 也与乳腺癌预后相关, Cox 回归分析显示, CAFs 中 MMP-11 表达增高与无复发生存时间缩短明显相关^[43]。CAFs 中 Cav-1 表达与乳腺癌患者生存率的关系仍存在争议。Li 等^[44]采用荟萃分析发现, 乳腺癌细胞基质中 Cav-1 表达缺失与预后不良明显相关。虽然 CAFs 中表达的标志物多具有优异的检测可行性, 但均缺乏特异性。随着基因检测手段的发展, 已有研究分析乳腺 CAFs 的基因表达谱。Huang 等^[45]对比原发乳腺恶性肿瘤的 CAFs 与正常乳腺基质细胞的基因表达谱, 筛选出 8 个差异表达关键基因, 有望从众多乳腺癌患者中筛选识别出预后较差的个体。近年来研究者试图描述 CAFs 的特异性标志物, 绘制其遗传图谱, 但仍缺乏针对 CAFs 的结论性和独特性定义, 全面了解 CAFs 的亚型和基因特征对 CAFs 早期筛查和预后预测具有重要临床意义。

4.2 CAFs 相关治疗策略

4.2.1 靶向治疗 与基因不稳定且突变频繁的肿瘤细胞相比, 肿瘤基质中基因更稳定的 CAFs 成为免疫治疗的最佳目标, 靶向 CAF 成为抗癌治疗的新思路。靶向 CAFs 的实现依赖于其表面蛋白的特异性表达, 其中 FAP 是 CAFs 最常见的标志物之一。Fang 等^[46]研究了一种靶向 FAP 的免疫毒素 α FAP-PE38, 其可通过消耗 FAP⁺ CAFs, 降低血管内皮生长因子、MMP-9、趋化因子的表达, 抑制 TME 中 TAMs 的募集; α FAP-PE38 与紫杉醇联合治疗能有效抑制体内肿瘤的生长。Su 等^[38]发现, 在乳腺癌患者来源肿瘤异种移植模型中, 使用单克隆抗体阻断 GPR77 可明显降低 CD10⁺GPR77⁺ CAFs 的浸润和 CSCs 的比例, 减少肿瘤发生, 增加化疗敏感性。虽然越来越多的研究证实, 靶向 CAFs 有较好的肿瘤免疫效果, 但缺乏特异性标志物是 CAFs 疫苗应用于临床的限制因素, 因此有研究尝试靶向 CAFs 分泌的效应分子。CXCR4/CXCL12 轴在乳腺癌发展中起关键作用, 研究发现 CXCR4 拮抗剂普乐沙福可减轻癌症纤维化, 抑制血管生成, 并明显降低细胞毒性 T 淋巴细胞浸润^[8]。Jiang 等^[47]将血管阻断剂 Combretastin A4 与普乐沙福联用, 明显提高了抗肿瘤效果, 抑瘤率达 91.3%; 同时明显抑制了肿瘤的肺转移。乳腺 CAFs 分泌的肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 能通过多种途径促进乳腺癌转移。Singh 等^[48]通过靶向 HGF-MET 信号通路, 阻止了肿瘤发生和肺转移。CAFs 分泌的 TGF- β 与乳腺癌的多种恶性生物

学过程有关, TGF- β_1 及其受体阻断剂可通过抑制乳腺癌内的 TGF- β 信号, 有效抑制乳腺癌侵袭。研究发现, TGF- β R1 的小分子抑制剂 YR-290 几乎完全阻断了乳腺癌转移, 明显减少了肺结节数量^[49]。Xing 等^[50]构建了一种双功能抗 CD73-TGF- β 结构, 该结构可逆转 EMT 和间质纤维化, 并诱导肿瘤细胞死亡。TGF- β 抑制剂可抑制 CAFs 产生 TGF- β , 有效抑制了乳腺癌的侵袭、转移, 为乳腺癌治疗提供了新策略。阻断 TGF- β 的单克隆抗体已进入临床试验^[51]。一项前瞻性随机对照试验表明, 与接受低剂量 Fresolimumab 联合放疗的患者相比, 接受高剂量 Fresolimumab 联合放疗的患者具有更好的全身免疫应答反应, 中位总生存期明显延长^[52]。

4.2.2 其他治疗策略 CAFs 的表型具有很大的可塑性, 可自发地由活动状态恢复到静止状态, 研究人员根据这一现象, 提出了新的治疗策略: 将 CAFs 从促进肿瘤表型转变为抑制肿瘤表型。Sherman 等^[53]采用钙泊三醇治疗胰腺癌, 可明显降低肿瘤基质中 α -SMA 的表达, 使 CAFs 由活动状态恢复为静止状态。钙泊三醇联合吉西他滨化疗后患者瘤内吉西他滨浓度明显增高, 肿瘤体积缩小, 存活率较单纯化疗患者增高 57%。另有研究报道了一种合成的非天然类维生素 Am80, 其可有效地将促癌 CAFs 转化为抑癌 CAFs, 提高了肿瘤化疗敏感性, 增加了肿瘤血管面积, 促进了肿瘤内药物释放。目前针对 Am80 与吉西他滨和白蛋白紫杉醇联合治疗晚期胰腺癌患者的 II 期临床试验正在进行^[54-55], 但该治疗策略在乳腺癌中的应用仍有待进一步探究, 深入了解 CAFs 的可逆途径和异质性亚型, 有助于实现 CAFs 的重新编程。

此外, 研究人员还制定了阻止 CAFs 产生这一治疗策略。Miao 等^[56]采用负载肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的纳米颗粒修饰 CAFs, 阻止了 TGF- β 介导的 CAFs 分化过程。此外, Mpekris 等^[57]发现, 使用维莫德吉等 Sonic hedgehog 通路抑制剂可减少 CAFs 的产生, 某些情况下还可降低胶原蛋白和透明质酸水平, 从而使 TME 正常化。

5 总结与展望

CAFs 是乳腺 TME 中最重要的细胞之一, 在乳腺癌的发生发展中作用广泛, 如促进乳腺癌的发生、增殖、侵袭和脉管生成等。目前乳腺 CAFs 相关研究取得了一定进展, 但距离临床应用尚有差距。现阶段, 针对乳腺 CAFs 的治疗手段主要有: (1) 针对 CAFs 的来源, 包括阻断 CAFs 的来源, 抑制 CAFs 的形成, 促进 CAFs 的逆分化等, 但 CAFs 起源尚不明确是该治疗手段的最大障碍。(2) 靶向 CAFs 及其分

泌的因子。目前该治疗手段已应用于临床,但存在缺乏特异性标志物及靶向效率不高等问题,仍有待完善。(3)促使 CAFs 转化为抗肿瘤分子。CAFs 具有多向分化潜能,将促进肿瘤的 CAFs 转化为抗肿瘤成分或抑制肿瘤的 CAFs 亚型而发挥治疗肿瘤的作用,是未来研究的重点。目前,乳腺 CAFs 的起源、定义、生物学异质性等关键特征仍有待阐明,而对其进行深入研究将进一步阐明癌细胞与乳腺癌微环境组分之间的复杂联系,为乳腺癌的治疗提供新方向。

【参考文献】

- [1] Chen Y, McAndrews KM, Kalluri R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 792-804.
- [2] Piersma B, Hayward MK, Weaver VM. Fibrosis and cancer: A strained relationship[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2): 188356.
- [3] Strell C, Paulsson J, Jin SB, et al. Impact of epithelial-stromal interactions on peritumoral fibroblasts in ductal carcinoma *in situ* [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(9): 983-995.
- [4] Zielinska KA, Katanaev VL. The signaling duo CXCL12 and CXCR4: Chemokine fuel for breast cancer tumorigenesis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 3071.
- [5] Shiga K, Hara M, Nagasaki T, et al. Cancer-associated fibroblasts: Their characteristics and their roles in tumor growth[J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(4): 2443-2458.
- [6] Hu G, Cheng P, Pan J, et al. An IL6-adenosine positive feedback loop between CD73⁺ $\gamma\delta$ Tregs and CAFs promotes tumor progression in human breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10): 1273-1286.
- [7] Zheng S, Zou Y, Tang Y, et al. Landscape of cancer-associated fibroblasts identifies the secreted biglycan as a protumor and immunosuppressive factor in triple-negative breast cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2020984.
- [8] Chen IX, Chauhan VP, Posada J, et al. Blocking CXCR4 alleviates desmoplasia, increases T-lymphocyte infiltration, and improves immunotherapy in metastatic breast cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(10): 4558-4566.
- [9] Costa A, Kieffer Y, Scholer-Dahirel A, et al. Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 463-479.e10.
- [10] Ren Y, Jia HH, Xu YQ, et al. Paracrine and epigenetic control of CAF-induced metastasis: The role of HOTAIR stimulated by TGF- β_1 secretion[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 5.
- [11] Gui Y, Aguilar-Mahecha A, Krzemien U, et al. Metastatic breast carcinoma-associated fibroblasts have enhanced protumorigenic properties related to increased IGF2 expression[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 7229-7242.
- [12] Suh J, Kim DH, Lee YH, et al. Fibroblast growth factor-2, derived from cancer-associated fibroblasts, stimulates growth and progression of human breast cancer cells *via* FGFR1 signaling[J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(9): 1028-1040.
- [13] Santolla MF, Vivacqua A, Lappano R, et al. GPER mediates a feedforward FGF2/FGFR1 paracrine activation coupling CAFs to cancer cells toward breast tumor progression[J]. *Cells*, 2019, 8(3): 223.
- [14] Avalle L, Raggi L, Monteleone E, et al. STAT3 induces breast cancer growth *via* ANGPTL4, MMP-13 and STC1 secretion by cancer associated fibroblasts[J]. *Oncogene*, 2022, 41(10): 1456-1467.
- [15] Tang X, Tu G, Yang G, et al. Autocrine TGF- β_1 /miR-200s/miR-221/DNMT3B regulatory loop maintains CAF status to fuel breast cancer cell proliferation[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452: 79-89.
- [16] Singh S, Ray LA, Shahi Thakuri P, et al. Organotypic breast tumor model elucidates dynamic remodeling of tumor microenvironment [J]. *Biomaterials*, 2020, 238: 119853.
- [17] Demircioglu F, Wang J, Candido J, et al. Cancer associated fibroblast FAK regulates malignant cell metabolism[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1290.
- [18] Sun X, Qu Q, Lao Y, et al. Tumor suppressor HIC1 is synergistically compromised by cancer-associated fibroblasts and tumor cells through the IL-6/pSTAT3 axis in breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1180.
- [19] Shani O, Vorobyov T, Monteran L, et al. Fibroblast-derived IL33 facilitates breast cancer metastasis by modifying the immune microenvironment and driving type 2 immunity[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(23): 5317-5329.
- [20] Al-Harbi B, Hendrayani SF, Silva G, et al. Let-7b inhibits cancer-promoting effects of breast cancer-associated fibroblasts through IL-8 repression [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(25): 17825-17838.
- [21] Donnarumma E, Fiore D, Nappa M, et al. Cancer-associated fibroblasts release exosomal microRNAs that dictate an aggressive phenotype in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19592-19608.
- [22] Wang H, Wei H, Wang J, et al. MicroRNA-181d-5p-containing exosomes derived from CAFs promote EMT by regulating CDX2/HOXAS in breast cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 654-667.
- [23] de Francesco EM, Sims AH, Maggolini M, et al. GPER mediates the angiocrine actions induced by IGF1 through the HIF-1 α /VEGF pathway in the breast tumor microenvironment[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 129.
- [24] Cadamuro M, Brivio S, Mertens J, et al. Platelet-derived growth factor-D enables liver myofibroblasts to promote tumor lymphangiogenesis in cholangiocarcinoma[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(4): 700-709.
- [25] de Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8): 457-474.
- [26] Al-Kharashi LA, Tulbah A, Arafah M, et al. High DNMT1 expression in stromal fibroblasts promotes angiogenesis and unfavorable outcome in locally advanced breast cancer patients[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 877219.
- [27] Wan X, Guan S, Hou Y, et al. FOSL2 promotes VEGF-independent angiogenesis by transcriptionally activating Wnt5a in breast cancer-associated fibroblasts[J]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 4975-4991.
- [28] Chen JM, Luo B, Ma R, et al. Lymphatic endothelial markers and tumor lymphangiogenesis assessment in human breast cancer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 12(1): 4.
- [29] Bayer SV, Grither WR, Brenot A, et al. DDR2 controls breast tumor stiffness and metastasis by regulating integrin mediated mechanotransduction in CAFs[J]. *Elife*, 2019, 8: e45508.
- [30] Wang S, Englund E, Kjellman P, et al. CCM3 is a gatekeeper in focal

- adhesions regulating mechanotransduction and YAP/TAZ signalling[J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(7): 758-770.
- [31] Broad RV, Jones SJ, Teske MC, *et al.* Inhibition of interferon-signalling halts cancer-associated fibroblast-dependent protection of breast cancer cells from chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(6): 1110-1120.
- [32] Ham SL, Thakuri PS, Plaster M, *et al.* Three-dimensional tumor model mimics stromal - breast cancer cells signaling[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(1): 249-267.
- [33] Fernández-Nogueira P, Mancino M, Fuster G, *et al.* Tumor-associated fibroblasts promote HER2-targeted therapy resistance through FGFR2 activation[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6): 1432-1448.
- [34] Liu L, Liu S, Luo H, *et al.* GPR30-mediated HMGB1 upregulation in CAFs induces autophagy and tamoxifen resistance in ER α -positive breast cancer cells[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(12): 16178-16197.
- [35] Gao Y, Li X, Zeng C, *et al.* CD63⁺ cancer-associated fibroblasts confer tamoxifen resistance to breast cancer cells through exosomal miR-22[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(21): 2002518.
- [36] Sansone P, Berishaj M, Rajasekhar VK, *et al.* Evolution of cancer stem-like cells in endocrine-resistant metastatic breast cancers is mediated by stromal microvesicles[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 1927-1941.
- [37] Plava J, Cihova M, Burikova M, *et al.* Recent advances in understanding tumor stroma-mediated chemoresistance in breast cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 67.
- [38] Su S, Chen J, Yao H, *et al.* CD10⁺GPR77⁺ cancer-associated fibroblasts promote cancer formation and chemoresistance by sustaining cancer stemness[J]. *Cell*, 2018, 172(4): 841-856.e16.
- [39] Yu S, Lu Y, Su A, *et al.* A CD10-OGP membrane peptolytic signaling axis in fibroblasts regulates lipid metabolism of cancer stem cells *via* SCD1[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(19): e2101848.
- [40] Kieffer Y, Hocine HR, Gentric G, *et al.* Single-cell analysis reveals fibroblast clusters linked to immunotherapy resistance in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(9): 1330-1351.
- [41] Hu G, Xu F, Zhong K, *et al.* Activated tumor-infiltrating fibroblasts predict worse prognosis in breast cancer patients[J]. *J Cancer*, 2018, 9(20): 3736-3742.
- [42] Hu G, Huang L, Zhong K, *et al.* PDGFR- β ⁺ fibroblasts deteriorate survival in human solid tumors: a meta-analysis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(10): 13693-13707.
- [43] Eiro N, Cid S, Fernández B, *et al.* MMP-11 expression in intratumoral inflammatory cells in breast cancer[J]. *Histopathology*, 2019, 75(6): 916-930.
- [44] Li X, Sun J, Hu S. Expression of caveolin-1 in breast cancer stroma as a potential prognostic biomarker of survival and progression: a meta-analysis[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2017, 129(15-16): 558-563.
- [45] Huang Y, Chen L, Tang Z, *et al.* A novel immune and stroma related prognostic marker for invasive breast cancer in tumor microenvironment: a TCGA based study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 774244.
- [46] Fang J, Xiao L, Joo KI, *et al.* A potent immunotoxin targeting fibroblast activation protein for treatment of breast cancer in mice [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(4): 1013-1023.
- [47] Jiang J, Shen N, Song W, *et al.* Combretastatin A4 nanodrug combined plerixafor for inhibiting tumor growth and metastasis simultaneously[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(12): 5283-5291.
- [48] Singh S, Lamichhane A, Rafsanjani Nejad P, *et al.* Therapeutic targeting of stromal-tumor HGF-MET signaling in an organotypic triple-negative breast tumor model[J]. *Mol Cancer Res*, 2022, 20(7): 1166-1177.
- [49] Fang Y, Chen Y, Yu L, *et al.* Inhibition of breast cancer metastases by a novel inhibitor of TGF β receptor 1[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(1): 47-58.
- [50] Xing Y, Ren ZQ, Jin R, *et al.* Therapeutic efficacy and mechanism of CD73-TGF β dual-blockade in a mouse model of triple-negative breast cancer[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(9): 2410-2418.
- [51] Derynck R, Turley SJ, Akhurst RJ. TGF β biology in cancer progression and immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(1): 9-34.
- [52] Formenti SC, Lee P, Adams S, *et al.* Focal irradiation and systemic TGF β blockade in metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(11): 2493-2504.
- [53] Sherman MH, Yu RT, Engle DD, *et al.* Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 80-93.
- [54] Iida T, Mizutani Y, Esaki N, *et al.* Pharmacologic conversion of cancer-associated fibroblasts from a protumor phenotype to an antitumor phenotype improves the sensitivity of pancreatic cancer to chemotherapeutics[J]. *Oncogene*, 2022, 41(19): 2764-2777.
- [55] Mizutani Y, Iida T, Ohno E, *et al.* Safety and efficacy of MIKE-1 in patients with advanced pancreatic cancer: a study protocol for an open-label phase I / II investigator-initiated clinical trial based on a drug repositioning approach that reprograms the tumour stroma [J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 205.
- [56] Miao L, Liu Q, Lin CM, *et al.* Targeting tumor-associated fibroblasts for therapeutic delivery in desmoplastic tumors[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(3): 719-731.
- [57] Mpekris F, Papageorgis P, Polydorou C, *et al.* Sonic-hedgehog pathway inhibition normalizes desmoplastic tumor microenvironment to improve chemo- and nanotherapy[J]. *J Control Release*, 2017, 261: 105-112.

(责任编辑: 纪方方)