

综述

肿瘤细胞外基质在肿瘤中的作用及治疗策略

冯雨萌, 袁诗俊, 张娜*, 刘永军*

(山东大学药学院, 天然产物化学生物学教育部重点实验室, 济南 250012)

摘要: 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)不仅为细胞提供物理支撑, 还能通过适当的信号调节细胞功能, 维持组织的动态平衡与稳定。ECM主要由胶原蛋白、糖蛋白等组成。ECM组成成分的变化影响着肿瘤细胞的生长、转移、免疫逃逸和耐药性的产生。ECM在肿瘤进展中具有双面作用, 一方面ECM作为药物屏障和免疫抑制的摇篮, 促进肿瘤的进展, 另一方面又可通过限制肿瘤的转移与营养来源等方式具有抑制肿瘤效果。本文通过介绍ECM主要成分和与肿瘤的相互作用和影响, 从ECM对肿瘤的促进和抑制两方面作用入手, 针对ECM促瘤方面总结了靶向基质的化学降解法、靶向基质沉淀法、靶向细胞-基质相互作用的策略; 针对ECM抑制肿瘤方面, 总结了利用ECM限制肿瘤转移、限制营养来源、增加药物递送的策略, 为肿瘤的治疗提供了新的思路。

关键词: 细胞外基质; 耐药性; 抗肿瘤治疗; 肿瘤免疫微环境; 药物递送

The role and therapeutic strategies of tumor extracellular matrix in tumors

FENG Yumeng, YUAN Shijun, ZHANG Na*, LIU Yongjun*

(Key Laboratory of Chemical Biology Ministry of Education, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Ji'nan 250012, China)

Abstract: The extracellular matrix (ECM) not only provides physical support for cells, but also regulates cell function through appropriate signals to maintain the dynamic balance and stability of tissues. The ECM is mainly composed of collagen and glycoprotein, and the change of its composition affects the growth, metastasis, immune escape and drug resistance of tumor cells. ECM plays a double-sided role in tumor progression. On the one hand, ECM acts as a drug barrier and cradle of immunosuppression to promote tumor progression; On the other hand, it can inhibit tumor by restricting tumor metastasis and nutrient sources. This paper introduces the main components of ECM and its interaction and influence with tumor, and starts with the promotion and inhibition of ECM on tumor, and summarizes the strategies of targeting matrix chemical degradation, targeting matrix precipitation and targeting cell-matrix interaction for its tumor promotion. In terms of tumor inhibition by ECM, the strategies of restricting tumor metastasis, limiting nutrient sources and increasing drug delivery by ECM were summarized, which provided a new idea for tumor treatment.

Key Words: extracellular matrix; drug resistance; antitumor therapy; tumor immune microenvironment; drug delivery

收稿日期: 2024-02-23

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82373809); 山东省优秀青年基金项目(ZR2022Y076); 国家自然科学基金面上项目(82373805)

第一作者: E-mail: 2544748066@qq.com

*通信作者: 张娜, E-mail: zhangnancy9@sdu.edu.cn; 刘永军, E-mail: liuyongjun@sdu.edu.cn

肿瘤微环境在肿瘤的发生、发展、转移等方面起重要作用, 主要由细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、成纤维细胞和脉管系统构成^[1]。致密的ECM使得肿瘤内血管塌陷、肿瘤间质液压力增加, 阻碍了抗肿瘤药物的渗透^[2]。ECM的存在也影响着肿瘤间质的免疫微环境, ECM作为物理屏障, 阻碍了免疫效应器和肿瘤细胞之间的相互作用^[3]。因此选择合适的方法靶向ECM, 清除ECM带来的不良影响是目前主要的研究方向。本文主要介绍靶向基质沉淀, 限制纤维化的产生; 通过化学方法降解基质; 靶向肿瘤细胞与ECM相互作用的信号转导复合物, 从而影响肿瘤细胞与ECM之间的相互作用。

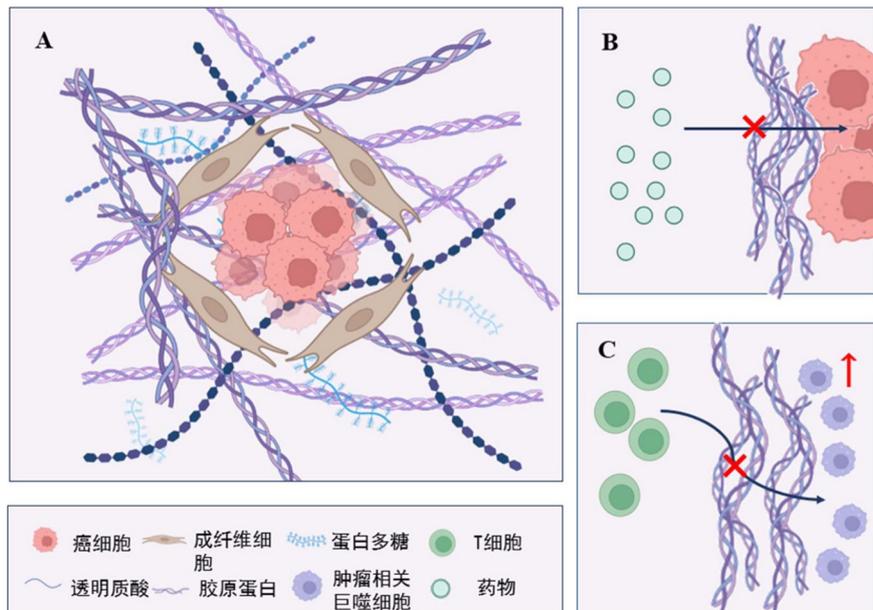
目前有关清除ECM策略的临床治疗效果并不理想, 推测ECM除了有促进肿瘤生长的作用外, 还具有一定的抑制肿瘤作用。致密的ECM可以作为限制肿瘤转移的屏障, 用于限制肿瘤的营养供给以及作为药物递送的“归巢灯塔”等。因此, ECM中的这些抑瘤机制亦可用于限制肿瘤的生长、改善患者的预后和延长生存时间。

1 ECM概述

ECM主要组成为胶原蛋白、蛋白聚糖或糖胺

聚糖、纤连蛋白等构成的非细胞成分, 为组织的稳定提供生理化学和结构的支持作用^[4](图1A)。ECM并不是单纯的细胞填充物, 也具有生理活性, 能够调节多种细胞功能, 如细胞的存活、生长、迁移和分化。ECM的重塑与癌症的发展密切相关, ECM重塑主要表现为胶原降解、沉淀, 交联和硬化。大量ECM蛋白的沉积促进了肿瘤组织中纤维化反应, 与致密的细胞外基质交织在一起, 为肿瘤细胞提供了物理保护屏障。ECM组织成分的变化会影响细胞的增殖和迁移, 导致异常的ECM动力学, 从而促进以侵袭性为特征的癌症肿瘤微环境的形成^[4]。ECM的存在还会产生较高的间质压力, 影响药物的有效递送^[5]。

胶原蛋白是ECM的主要成分之一, 有28种不同的亚型, 每种类型都由左旋螺旋 α 链的同源三聚体或异源三聚体组成。这些三聚体在扭曲成右旋三螺旋结构。胶原蛋白超家族是一类含有Gly-X-Y基序的蛋白质, 其中X和Y通常是指脯氨酸或羟脯氨酸^[6]。I型胶原蛋白是胰腺癌(pancreatic cancer, PDAC)中含量最丰富的一种胶原, 通常被认为大多是促结缔组织增生反应的原因, 并与PDAC患者的生存率有关^[7]。ECM中的胶原蛋白与基底膜蛋白之间的相互作用在肿瘤的恶性转化十分关键。



A: 细胞外基质结构图; B: 细胞外基质充当阻碍药物屏障, 致密的细胞外基质阻碍了药物的浸润; C: 细胞外基质免疫抑制作用, 细胞外基质限制T细胞的浸润, 促进肿瘤相关巨噬细胞的聚集

图1 ECM的结构及其抗肿瘤治疗中的限制作用

蛋白聚糖和糖蛋白也是ECM的成分之一，对肿瘤细胞具有重要作用。在肿瘤中，蛋白聚糖和糖蛋白会发生异常的糖基化，导致结构和数量的变化。

ECM在肿瘤进展的促瘤作用是普遍存在的。在几类肿瘤如乳腺癌、胰腺癌、黑色素瘤等实体肿瘤的研究中都发现了相似的促瘤作用。有研究显示，当黑色素瘤细胞在富含基质的培养时，胶原蛋白与纤连蛋白可保护黑色素瘤细胞，提高耐药性；这种耐药性被证明是盘状结构域受体1(discoidin domain receptor 1, DDR1)和盘状结构域受体2(discoidin domain receptor 2, DDR2)依赖性的^[8]。在胃癌中，ECM的刚度可诱导机械敏感Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)启动子区域低甲基化，并激活YAP的致癌活性^[9]。乳腺癌的靶向治疗也受到ECM的刚度的影响，ECM的刚度增加，促进YAP过表达，进而调节Hippo通路降低靶向药物帕替尼的疗效^[10]。但是，在胰腺导管腺癌中，在原位小鼠模型中，使用赖氨酰氧化酶2(Lysyl oxidase-like 2, LOXL2)抗体降低ECM会加速肿瘤生长，降低总生存期，表明ECM可能具有某些抑制肿瘤的作用^[11]。目前，ECM对肿瘤的抑制作用的研究及临床相关的数据聚焦于胰腺癌，一些针对ECM抑制肿瘤的策略不仅为胰腺癌的治疗提供了新的方法，也为其他富含ECM的实体瘤的治疗提供新的思路。

2 ECM在抗肿瘤治疗的作用

2.1 药物屏障

ECM的存在使得肿瘤的耐药性提高(图1B)。其机制可分为两类，即物理屏障(异常血管和僵化ECM的形成)和细胞黏附相关手段(ECM组织和信号通路等)。正常组织的ECM与肿瘤组织的ECM在组成和结构上有明显的差异。异常的ECM重塑导致基质硬度增加、血管塌陷和血流量减少，降低了细胞毒性化疗药物、分子靶向生物制剂或纳米药物的渗透性和靶向性，从而降低了药物疗效，导致治疗失败。

胰腺癌中的纤维化的ECM和异常血管的形成会导致缺氧和pH异常的肿瘤微环境。依赖氧自由基机制的药物在缺氧条件下的药效降低。缺氧条件还会使pH降低，导致弱碱性药物质子化，降低

其细胞膜穿透能力。ECM中的 β 1-整合素可以增强多发性骨髓瘤和小细胞肺癌细胞对化疗药物阿霉素的耐药性，而通过阻断整合素与ECM的结合，能阻止肿瘤细胞黏附，显著增加多发性骨髓瘤小鼠模型的总生存期^[12]。

2.2 免疫抑制作用

ECM的重塑过程普遍被认为是促进肿瘤生长的过程。ECM通过抑制抗肿瘤免疫反应来影响免疫细胞的行为，从而推动肿瘤进展。

肿瘤中高密度的ECM会限制T细胞的运动(图1C)。同时促进肿瘤相关巨噬细胞的聚集，进而影响T细胞的浸润^[13]。基质刚度增加了CD4/CD8 T细胞的比率，并降低了它们的活性。Jin等^[14]发现，CD4 T细胞可以形成具有坚硬基质表面的机械复合物，这种相互作用调节T细胞的细胞骨架组织，从而抑制T细胞活化。肿瘤ECM还可以通过抑制免疫识别的方式调控肿瘤微环境。肿瘤ECM通过分泌抗炎细胞因子和生长因子(如血管内皮生长因子、白介素10、转化生长因子- β 等)阻止免疫细胞活化并促进成纤维细胞转化为肿瘤相关成纤维细胞。此外，还有研究发现，低相对分子质量的透明质酸能够依赖Toll样受体发出信号，调节促肿瘤形成的纤维化、血管生成与炎症过程^[15]。

3 靶向ECM的治疗策略

针对ECM在肿瘤治疗中的阻碍作用，可以选用靶向ECM的治疗策略，减少基质沉积，或靶向细胞改变肿瘤与基质的相互作用，破坏促瘤性反馈，或通过化学方法促进基质的降解。

3.1 靶向基质的化学降解法

使用蛋白酶降解ECM是一种常用的基质降解策略，但是单纯的给予基质降解酶可能会导致非靶标蛋白水解，增加肿瘤转移的风险。因此选用特定识别ECM的靶标或通过定位治疗的方法可以提高化学降解法的作用(图2A)。一些研究表明，ECM对蛋白酶的蛋白水解非常敏感。Wang等^[16]发现，使用菠萝蛋白酶制备一种新型pH敏感纳米载体，有效降解ECM增加药物渗透。胶原蛋白是肿瘤ECM中最丰富的基质蛋白，是阻碍化疗药物或纳米药物扩散的主要障碍。Yang等^[17]设计了一种胶原酶功能化的仿生载药纳米平台，提取胰腺癌

的肿瘤细胞膜并包被到负载阿霉素的纳米笼上加入胶原酶, 该纳米平台能有效的靶向肿瘤, 促进胶原酶对基质屏障的降解。

3.2 靶向基质沉积

PDAC中含有大量的肿瘤相关成纤维细胞, 它们的存在加重了ECM的纤维化, 抑制成纤维细胞可以有效缓解基质的纤维化(图2B)。

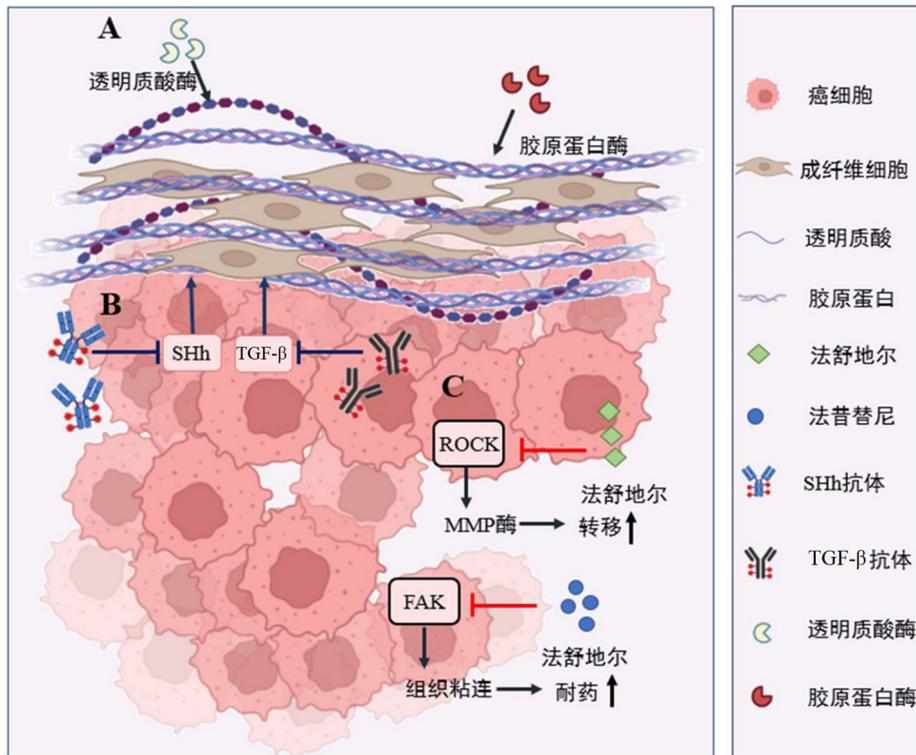
在PDAC肿瘤发生过程中, SHh(Sonic Hedgehog)通路异常激活, SHh驱动PDAC中的促结缔组织增生反应, 加重基质的纤维化。通过抑制Hedgehog信号通路, 抑制ECM的沉积和纤维化。在小鼠模型中, SHh抑制剂治疗可以改善肿瘤微血管密度和提高小鼠存活率。然而在临床实验中, SHh抑制剂联合化疗未能改善总生存期, 甚至导致病情加重^[18]。其原因可能是阻断SHh信号通路可能导致肌成纤维细胞转化为炎症成纤维细胞, 促进了免疫抑制微环境^[19]。同时, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)也是影响胰腺癌组织增生反应的重要信号。胰腺癌细胞外基质中的TGF- β 直接参与癌症的进展和转移, 使用单克隆抗体G28来

中和小鼠TGF- β II的活性, 抑制基质TGF- β 信号传导促进了肿瘤细胞的上皮分化并抑制了转移^[20]。

3.3 靶向细胞-基质相互作用

ECM与肿瘤细胞之间通过各种信号通路进行联系和相互作用, 而整合素作为一种主要的信号传导纽带, 靶向整合素的下游的信号级联显示出破坏肿瘤基质的效果(图2C)。Rho相关蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase, ROCK)通过肌球蛋白调节基因的底物水平磷酸化来控制肌球蛋白收缩。ROCK的表达上升会促进细胞外基质的重塑, 增加肿瘤细胞的侵袭能力。ROCK蛋白抑制剂法舒地尔可以有效抑制胶原蛋白降解和肿瘤的侵袭, 延长了胰腺癌的生存期^[21]。

黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是整合素下游的另一重要信号通路, 已被证明是胰腺癌纤维发育和免疫抑制性TME产生的主要原因。在小鼠模型中, FAK小分子抑制剂能有效减少肿瘤纤维化和免疫抑制细胞数量, 提高了小鼠的生存期^[22]。另一项研究发现了一类FAK信号小分子抑制剂。这类抑制剂不仅通过靶向肿瘤细胞和肿瘤相关



A为靶向基质的化学降解法: 靶向ECM中的透明质酸及胶原蛋白, 促进其降解来消除ECM; B为靶向基质沉积: 采用基质纤维化相关抑制剂, 减弱基质纤维化; C为靶向细胞-基质相互作用: 针对ECM相关的信号通路来抑制ECM对肿瘤的促进作用

图2 靶向细胞外基质的治疗策略

成纤维细胞中的FAK，而且通过靶向内皮细胞中的FAK信号传导来增加肿瘤细胞中DNA损伤疗法的敏感性^[23]。

4 利用ECM的抑癌策略

ECM通常被认为是疾病发展和肿瘤进展的诱因。然而一些临床研究现实，基质耗竭可能会加速肿瘤转移或使病情恶化。

ECM在肿瘤微环境不仅有着促进肿瘤的作用，还具有抑制肿瘤的双重作用。因此选择合适的靶标则可以利用ECM对肿瘤的作用从而抑制肿瘤的生长。

4.1 肿瘤转移的屏障

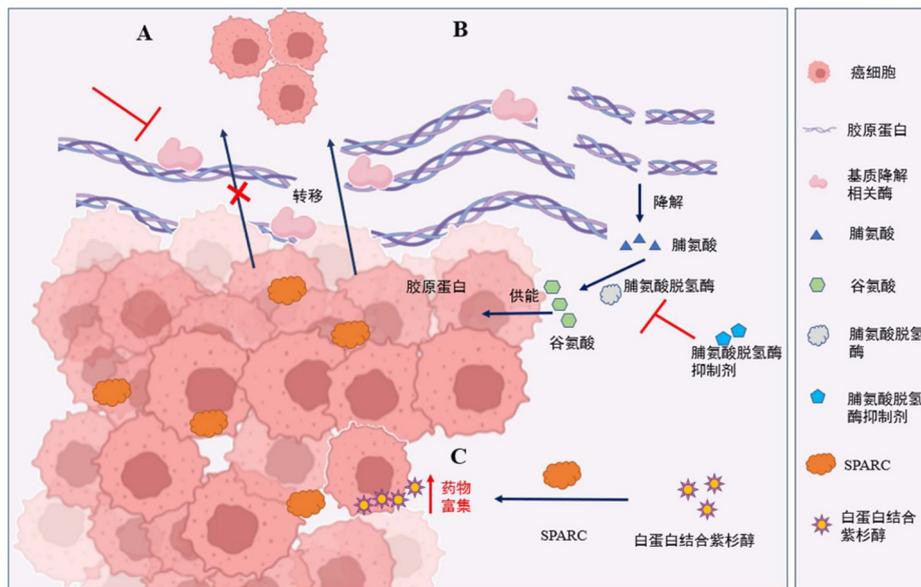
ECM致密的结构同时也是限制肿瘤细胞生长和转移的因素(图3A)。有研究表明。在上皮癌中，细胞必须入侵基底膜才能转移^[24]。基底膜是上皮和内皮组织下的一层细胞外基质，主要由黏连蛋白和胶原蛋白IV组成^[24]。

早期研究发现，癌细胞具有降解胶原蛋白IV的能力，而且降解能力与转移潜力相关，而胶原 XV 介导的DDR1 下调能够抑制PDAC 肿瘤侵袭^[25]。Cox^[23]发现，在光学显微镜下，癌前病变周围的基底膜比健康组织周围的基底膜要更加薄，含有更少的胶原蛋白。肌成纤维细胞(myofibroblast,

myCAF)表达的 I 型胶原蛋白通过机械限制肿瘤扩散来抑制肿瘤的生长，表明 I 型胶原蛋白的机械限制作用覆盖了其硬度介导的肿瘤促进作用。在保留 I 型胶原蛋白的同时靶向肿瘤促进CAF介质的治疗方案，有助于肿瘤的治疗。

基质刚度会影响侵袭进展。研究人员发现，侵袭主要随着刚度的增加而增加，但是在非生理性较高刚度下，侵袭受到抑制^[15]。Betriu等^[26]设计了一种新的3D体外模型来研究基质硬度对胰腺癌的影响，使用合成纳米纤维基质RAD16-I，这种材料与天然来源的基质(如 I 型胶原蛋白)相比在体外不会发生显著降解，研究显示，3D RAD16-I的较高刚度可诱导FAK的下调，说明基质的性质与类型会影响肿瘤细胞对基质刚度的反应。

Su等^[27]的研究发现，基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)高表达与低生存率有关，表明基质金属蛋白酶裂解的 I 型胶原(cracked type I collagen, cCol I)和完整的 I 型胶原(integrated type I collagen, iCol I)对胰腺癌的生物能量学、巨胞饮作用和肿瘤的生长与转移产生相反的作用。cCol I 激活盘状蛋白结构域受体1(DDR1)-NF-κB-p62-NRF2信号传导以促进胰腺癌的生长，而iCol I 触发DDR1的降解并抑制胰腺癌的生长。这些研究为基质状态如何影响胰腺癌的



A为肿瘤转移的屏障：致密的ECM限制中的生长和转移；B为限制肿瘤的营养来源：ECM的存在导致肿瘤内缺乏营养物质；C为药物递送的靶标：ECM中存在的SPARC能够促进药物在中的富集

图3 利用细胞外基质的抑癌策略

进展提供了新的见解, 为开发新的临床治疗策略提供新思路。

4.2 限制肿瘤的营养来源

肿瘤细胞增殖生长需要营养来源, 而在致密的结缔组织中缺乏营养物质, 此外肿瘤微环境中通常因为肿瘤内瘤压增加, 组织灌注减少。针对ECM可以开发限制肿瘤细胞能量获取的新型治疗策略。纤维化的ECM为肿瘤的生长提供丰富的氨基酸。例如胰腺癌细胞具有选择性分解细胞外蛋白来满足氨基酸需求的能力。在胰腺癌中肿瘤细胞介导的I型和IV型胶原蛋白降解为肽段, 脯氨酸可以被脯氨酸脱氢酶转化为谷氨酸, 谷氨酸随后参与柠檬酸循环提供燃料。使用脯氨酸脱氢酶的竞争性抑制剂去氢脯氨酸来阻止脯氨酸的降解(图3B), 在体外观察到胰腺癌细胞增殖和存活率下降^[28]。

大多数胰腺癌细胞具有鼠类肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene, *KRAS*)突变。*KRAS*突变型胰腺癌细胞具有膜褶皱的特征, 可以形成大液泡来非特异性地吸收细胞外分子并将其转移到溶酶体中进行降解。因此抑制巨胞的增加可抑制胰腺癌细胞的增殖^[29], 羟氯喹是溶酶体降解的抑制剂, 在可切除胰腺癌的实验中有良好的效果。

4.3 药物递送的靶标

肿瘤周围的ECM成分与正常组织的ECM成分有显著差异。因此, 可以利用原发性肿瘤或继发性转移部位的基质中的某些成分作为靶标, 促进药物的递送, 增强抗肿瘤的治疗效果。胰腺癌富含半胱氨酸的分泌型酸性蛋白(secreted protein, acidic and rich in cysteine, SPARC)过度表达, 且与患者的生存率降低有关。由于白蛋白的结合特性, 研究发现, SPARC可能允许纳米颗粒白蛋白结合-紫杉醇富集在肿瘤部位, 从而增加肿瘤中药物的递送^[30](图3C)。

ECM中的特定蛋白质成分可以作为肿瘤治疗的靶点。Cheng等^[31]的研究中发现, 一种新的I型胶原同源三聚体的缺失可以提高PD-1免疫治疗的疗效, 增强T细胞的浸润, 表明Col1同源三聚体- $\alpha 3\beta 1$ 整合素信号轴是癌症特异性治疗靶点。

ECM可以分泌抗炎细胞因子和生长因子来介导肿瘤的免疫抑制, 其中一些因子被广泛用于研

究免疫调节的靶标。对于缺乏细胞毒性免疫细胞的肿瘤微环境, 可以将免疫检查点抑制剂与ECM组分结合, 增强药物在ECM中的保留从而改善肿瘤的免疫抑制微环境。Momin等^[32]将抗肿瘤细胞因子融合到胶原蛋白结合蛋白Lumican上, 与局部注射的非锚定相比, 肿瘤内给药的胶原蛋白锚定IL-2和IL-12显示出延长的肿瘤内滞留, 并有效消除了全身暴露毒性。

5 总结

ECM是肿瘤重要的组成部分, 能影响肿瘤的增殖、生长和转移。ECM中的主要成分如胶原蛋白、蛋白聚糖和整合素等, 对ECM的重塑有重要作用, 影响肿瘤的生长、转移和侵袭。在肿瘤的治疗过程中, ECM发挥着不可或缺的作用。在目前的大多数研究中ECM在肿瘤的治疗过程中起到负面作用, 其中最主要的是因其致密性与其特定成分之间的相互联系起到药物屏障和免疫抑制的作用。因此在针对ECM的肿瘤治疗方案中, 大多数采取靶向ECM来清除ECM带来的促瘤影响。主要包含靶向基质的化学降解、靶向基质沉淀、靶向细胞-基质相互作用。然而研究显示, ECM对肿瘤的影响是双面的。目前的一些研究与临床数据显示, 清除ECM或抑制纤维化所带来的研究结果并不理想。因此, ECM的存在对肿瘤的生长也有抑制作用。目前也有研究通过一些策略利用ECM作为肿瘤转移的屏障、针对ECM中的酶限制肿瘤的营养来源、利用ECM作为药物递送的靶点等来抑制肿瘤的生长。针对ECM的抑瘤作用开发新的治疗靶点, 也许将会成为未来该领域的一个重要研究方向。

参考文献

- [1] Perez VM, Kearney JF, Yeh JJ. The PDAC extracellular matrix: a review of the ECM protein composition, tumor cell interaction, and therapeutic strategies. *Front Oncol*, 2021, 11: 751311
- [2] Cheng Y, Zheng X, Zhang L, et al. Enhanced photothermal and chemotherapy of pancreatic tumors by degrading the extracellular matrix. *Colloids Surfs B-Biointerfaces*, 2023, 221: 113010
- [3] Gordon-Weeks A, Yuzhalin A. Cancer extracellular matrix

- proteins regulate tumour immunity. *Cancers*, 2020, 12 (11): 3331
- [4] Chakkerla M, Foote JB, Farran B, et al. Breaking the stromal barrier in pancreatic cancer: advances and challenges. *Biochim Biophys Acta*, 2024, 1879(1): 189065
- [5] Ebeltd ND, Zamloot V, Manuel ER. Targeting desmoplasia in pancreatic cancer as an essential first step to effective therapy. *Oncotarget*, 2020, 11(38): 3486-3488
- [6] Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78(1): 929-958
- [7] Whatcott CJ, Diep CH, Jiang P, et al. Desmoplasia in primary tumors and metastatic lesions of pancreatic cancer. *Clin Canc Res*, 2015, 21(15): 3561-3568
- [8] Popovic A, Tartare-Deckert S. Role of extracellular matrix architecture and signaling in melanoma therapeutic resistance. *Front Oncol*, 2022, 12: 924553
- [9] Jang M, An J, Oh SW, et al. Matrix stiffness epigenetically regulates the oncogenic activation of the Yes-associated protein in gastric cancer. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(1): 114-123
- [10] Xu R, Yin P, Wei J, et al. The role of matrix stiffness in breast cancer progression: a review. *Front Oncol*, 2023, 13: 1284926
- [11] Jiang H, Torphy RJ, Steiger K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma progression is restrained by stromal matrix. *J Clin Invest*, 2020, 130(9): 4704-4709
- [12] Correia AL, Bissell MJ. The tumor microenvironment is a dominant force in multidrug resistance. *Drug Resist Updat*, 2012, 15(1-2): 39-49
- [13] Pires A, Burnell S, Gallimore A. exploiting ECM remodelling to promote immune-mediated tumour destruction. *Curr Opin Immunol*, 2022, 74: 1-7
- [14] Jin W, Tamzalit F, Chaudhuri PK, et al. T cell activation and immune synapse organization respond to the micro-scale mechanics of structured surfaces. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(40): 19835-19840
- [15] Abedsaeidi M, Hojjati F, Tavassoli A, et al. Biology of tenascin C and its role in physiology and pathology. *Curr Med Chem*, 2023, 31(19): 2706-2731
- [16] Wang X, Xu J, Xu X, et al. pH-sensitive bromelain nanoparticles by ortho ester crosslinkage for enhanced doxorubicin penetration in solid tumor. *Mater Sci Eng C*, 2020, 113: 111004
- [17] Yang XY, Zhang JG, Zhou QM, et al. Extracellular matrix modulating enzyme functionalized biomimetic Au nanoparticle-mediated enhanced tumor penetration and synergistic antitumor therapy for pancreatic cancer. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 524
- [18] Kim EJ, Sahai V, Abel EV, et al. Pilot clinical trial of hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 (vismodegib) in combination with gemcitabine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Clin Canc Res*, 2014, 20(23): 5937-5945
- [19] Steele NG, Biffi G, Kemp S, et al. Inhibition of hedgehog signaling alters fibroblast composition in pancreatic cancer. *Cancer Res*, 2021, 27(7): 2023-2037
- [20] Thomas D, Radhakrishnan P. Tumor-stromal crosstalk in pancreatic cancer and tissue fibrosis. *Mol Canc*, 2019, 18 (1): 14
- [21] Rath N, Morton JP, Julian L, et al. ROCK signaling promotes collagen remodeling to facilitate invasive pancreatic ductal adenocarcinoma tumor cell growth. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(2): 198-218
- [22] Jiang H, Hegde S, Knolhoff BL, et al. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy. *Nat Med*, 2016, 22(8): 851-860
- [23] Cox TR. The matrix in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21 (4): 217-238
- [24] Chang J, Chaudhuri O. Beyond proteases: basement membrane mechanics and cancer invasion. *J Cell Biol*, 2019, 218(8): 2456-2469
- [25] Yuan Z, Li Y, Zhang S, et al. Extracellular matrix remodeling in tumor progression and immune escape: from mechanisms to treatments. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 48
- [26] Betriu N, Andreeva A, Alonso A, et al. Increased stiffness downregulates focal adhesion kinase expression in pancreatic cancer cells cultured in 3D self-assembling peptide scaffolds. *Biomedicines*, 2022, 10(8): 1835
- [27] Su H, Yang F, Fu R, et al. Collagenolysis-dependent DDR1 signalling dictates pancreatic cancer outcome. *Nature*, 2022, 610(7931): 366-372
- [28] Olivares O, Mayers JR, Gouirand V, et al. Collagen-derived proline promotes pancreatic ductal adenocarcinoma cell survival under nutrient limited conditions. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 16031
- [29] Commisso C, Davidson SM, Soydaner-Azeloglu RG, et al. Macropinocytosis of protein is an amino acid supply route in Ras-transformed cells. *Nature*, 2013, 497(7451): 633-637
- [30] Sinn M, Sinn BV, Striefler JK, et al. Corrections to "SPARC expression in resected pancreatic cancer patients treated with Gemcitabine: results from the CONKO-001 study". *Ann Oncol*, 2017, 28(11): 2900
- [31] Chen Y, Yang S, Tavormina J, et al. Oncogenic collagen I homotrimers from cancer cells bind to $\alpha 3 \beta 1$ integrin and impact tumor microbiome and immunity to promote pancreatic cancer. *Canc Cell*, 2022, 40(8): 818-834.e9
- [32] Momin N, Mehta NK, Bennett NR, et al. Anchoring of intratumorally administered cytokines to collagen safely potentiates systemic cancer immunotherapy. *Sci Transl Med*, 2019, 11(498): eaaw2614