

细胞外基质在肿瘤发展及治疗中的作用

陈洁¹, 陈众博², 张筠², 李莎², 虞亦鸣^{2*}

(¹宁波大学医学院, 宁波 315211; ²宁波大学医学院附属医院, 宁波 315211)

摘要: 肿瘤细胞外基质作为肿瘤组织重要的组成部分, 具有独特的物理、化学、生物特性。这些特性影响肿瘤的生物行为。本文主要介绍了肿瘤细胞外基质的结构特点、肿瘤细胞外基质在肿瘤生长侵袭过程中的作用、针对肿瘤细胞外基质抗肿瘤治疗及肿瘤细胞外基质耐药的机制。了解肿瘤细胞外基质的这些特性, 有利于临床上针对恶性肿瘤在物理学、生物化学、免疫学上的诊断方法的开发, 同时为抗肿瘤治疗和提高抗肿瘤药物疗效提供了新思路。

关键词: 细胞外基质; 肿瘤; 耐药性; 抗肿瘤治疗

Role of extracellular matrix in tumor development and therapy

CHEN Jie¹, CHEN Zhongbo², ZHANG Yun², LI Sha², YU Yiming^{2*}

(¹Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China; ²Affiliated Hospital of School of Medical of Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract: As an important part of tumor tissue, tumor extracellular matrix has unique physical, chemical and biological characteristics. These characteristics influence the biological behavior of tumors. This work mainly introduces the structural characteristics of tumor extracellular matrix, the role of tumor extracellular matrix in tumor growth and invasion process, anti-tumor therapy and the mechanisms of drug resistance. Understanding these characteristics of tumor extracellular matrix is beneficial to the development of physical, biochemical and immunological, diagnosis methods for malignant tumors in clinical, and provides new ideas for anti-tumor therapy and improving the efficacy of anti-tumor drugs.

Key Words: extracellular matrix; tumor; drug resistance; anti-tumor therapy

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是一种具有高度特异性的三维高分子网络^[1], 为细胞嵌入提供了支架, 使其成为一个复杂的实体。ECM不仅为细胞提供物理支撑, 而且调节细胞的功能。ECM为细胞提供适当的化学和机械信号, 调节细胞的增殖、存活、迁移和分化, 维持组织的动态

平衡和功能^[2]。肿瘤的生长和转移是由肿瘤细胞基因组变化以及肿瘤生长环境共同驱动的, 与其微环境的变化有密不可分的关系。肿瘤细胞和肿瘤ECM之间相互作用构成了一种的动态互惠关系。本文将对肿瘤ECM的组成、对肿瘤生长的影响、抗肿瘤治疗过程中ECM的作用进行综述。

收稿日期: 2021-12-08

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2016KYB268, 2022RC247); 宁波市自然科学基金项目(2018A610271, 2017A60250); 宁波市社会发展基金项目(2015C50012); 宁波市青年骨干人才项目(2020SWSQNGG-05); 宁波大学医学院附属医院青苗人才培养基金项目(FYQM-LC-202003)

第一作者: E-mail: 386505035@qq.com

*通信作者: E-mail: 7451604@qq.com

1 肿瘤细胞外基质的组成及其功能

和大多数的ECM一样,肿瘤ECM的核心成分是胶原、弹性蛋白、纤维连接蛋白、层黏连蛋白、蛋白聚糖和糖蛋白。这些成分共同维持ECM的稳定,若其中一个或者多个成分出现了过度表达或行为异常,破坏了ECM的平衡,可能导致肿瘤侵袭力的改变。

胶原蛋白是ECM结构的基础,为ECM提供高强度的拉伸力。每一种胶原纤维都由不同类型的胶原蛋白组成,以适应不同组织的生理活动^[3]。赖氨酸氧化酶(lysine oxidase, LOX)进一步提高了胶原的超分子结构稳定性,提高了组织整体的力学性能。单个胶原分子的N端和C端通过LOX在微纤维内部之间共价交联,使胶原具有较大的拉伸强度。胶原蛋白和LOX这种特殊的交联方式,是促进肿瘤转移、侵袭的重要分子基础^[4]。

ECM中的蛋白多糖与其他基质成分、细胞表面受体相互作用,协同调节基质组装、血管生成、信号传递等过程。蛋白多糖通过硫酸肝素/硫酸软骨素链结合生长因子和细胞因子形成主动信号复合物并将其呈现给受体,引发一系列细胞信号,增强ECM促血管生成特性,促进细胞增殖和迁移^[5,6]。肿瘤细胞表面蛋白多糖,如胰腺癌组织中的硫酸软骨素、 β -聚糖和磷酸多糖,在肿瘤细胞中上调,参与细胞黏附和信号传递,促进肿瘤生长和转移^[7,8]。

弹性蛋白是ECM的另一个主要成分,存在于需经历持续拉伸的特定组织中,如肺、弹性血管、皮肤、弹性软骨和韧带。弹性蛋白单体的赖氨酸残基被LOX或赖氨酸蛋白修饰后相互交联、自行组装,形成成熟的弹性纤维^[2]。弹性蛋白寿命非常长,它的半衰期可达70年。在其老化过程中释放的弹性蛋白衍生肽已经被证明是调节许多生物过程的生物活性化合物^[9]。同时,相关研究发现,弹性蛋白衍生肽可以促进恶性黑色素瘤^[10]、肺癌^[11]、成纤维细胞瘤的侵袭^[12]。

纤维连接蛋白是ECM中一种形成纤维的糖蛋白,纤维间接蛋白之间通过C端二硫键共价连接在一起,自行组装成相互连接的超分子纤维,能够与黏多糖、整合素、胶原蛋白、纤维蛋白等结构

相互作用,在基质组织和细胞-基质相互作用中充当桥接分子的角色^[13]。纤维连接蛋白在肿瘤间质中高表达,其剪接变体含有多种整合素结合位点,通过与整合素的连接,增强纤维连接蛋白接触细胞的能力^[14]。此外,纤维连接蛋白网还可以连接生长因子,并将其传递给增殖的肿瘤细胞^[15]。

层黏连蛋白可以在基底膜上形成一个大的层黏连蛋白网络,通过桥接分子与IV型胶原网络相互作用。层黏连蛋白还通过整合素和细胞表面蛋白聚糖等多种细胞表面受体与上皮细胞相互作用,调节上皮细胞的分化、黏附和迁移^[16]。层黏连蛋白的-332在部分肿瘤的间质中有特异性表达,特别是层黏连蛋白的 $\gamma 2$ 和 $\beta 3$ 链,分别在结肠癌、胰腺癌中高表达,提示癌症预后不良^[17,18]。

2 肿瘤细胞外基质对肿瘤发展的影响

2.1 细胞外基质重塑调控肿瘤细胞行为

2.1.1 细胞外基质调控肿瘤增殖和存活

在癌症的发展过程中,基质中各成分通过重排、交联、特定蛋白的降解等过程导致基质成分和密度的改变。在肿瘤早期,ECM的中心主要为透明质酸的积累,起到抵抗压力的作用,周围则是胶原纤维蛋白和纤维蛋白,起到抵抗拉伸力的作用^[19]。随着肿瘤发展,胶原端肽赖氨酸残基的高羟基化促进羟吡啶啉和赖氨酸吡啶啉的形成,并逐渐与ECM交联,增加ECM硬度^[20]。肿瘤通过硬化的ECM向宿主组织施加物理力量,并取代正常的ECM,增强细胞与ECM的黏连,破坏细胞与细胞的连接,加快了肿瘤生长^[20,21]。同样,肿瘤细胞存活还受外基质硬度的影响,坚硬的ECM参与细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路的激活,促使肿瘤细胞的增殖。肿瘤细胞的存活也受肿瘤细胞释放基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的影响,MMP-2与整合素相互作用,促进细胞中生存通路——转录激活因子-3通路的激活^[22]。

2.1.2 细胞外基质调控肿瘤侵袭和转移

坚硬的ECM可以通过增加细胞骨架张力来促进局部ECM成分间的组装、黏附,使细胞更容易

与基底膜接触,促进肿瘤细胞的迁移^[23,24]。在肿瘤转移过程中,胶原交联方式的改变起到了重要作用。有研究发现,LOX在癌症中的表达是升高的^[25,26]。LOX可以促进胶原束交联,加快肿瘤细胞沿着胶原束浸润。除了类似于LOX的ECM酶促交联外,也有证据表明,ECM通过糖基化和谷氨酰胺转胺的机制发挥促交联作用^[27]。在ECM变僵硬的过程中,可以观察到ECM中蛋白多糖的过度沉积,逐渐导致纤维化^[28],也可以观察到纤维连接蛋白动态调节其与胶原蛋白的相互作用^[27]。这些事件最终导致更坚硬的基质形成,并促进转移环境的生成。坚硬的基质在激活生长因子依赖的ERK途径时,同时促进整合素聚集,导致黏着斑激酶1(focal adhesion kinase 1, FAK1)的激活,从而激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)信号通路中的MAPK/ERK途径,促进肿瘤细胞的迁移、入侵^[29]。

ECM重塑是一个动态过程,当ECM中蛋白质间的交联被破坏,基质出现一定程度的降解,也会影响肿瘤的侵袭力。肿瘤细胞和CAFs协同作用并分泌多种ECM降解酶,包括MMPs、尿激酶纤溶酶原激活物、去整合素-金属蛋白酶、具有血小板反应蛋白基序的去整合素-金属蛋白酶和组织蛋白酶。这些酶被激活以降解除基底膜,破坏肿瘤间质,使肿瘤细胞更加容易向周围扩散和侵袭。同时,还有研究者发现,肿瘤细胞有被称为侵袭性足的细胞骨架突出物,在这些结构的顶部可以向肿瘤细胞周围释放出MMPs^[30],MMPs可以分解ECM,为肿瘤细胞创造一条“通道”,加快肿瘤细胞向周围侵袭、转移。另一方面,这些ECM降解酶可以释放活性片段至ECM中^[31],激活储存在ECM中的生长因子,如重组人肝素结合性表皮生长因子、胰岛素样生长因子受体、表皮细胞生长因子、血管内皮生长因子和重组人碱性成纤维细胞生长因子,以进一步促进肿瘤细胞的生长、侵袭和新生血管^[32]。

2.1.3 肿瘤细胞外基质影响肿瘤细胞休眠

癌症休眠是一个相对较新的领域,目前对肿瘤细胞休眠的研究较少。但是已有研究发现,肿瘤细胞的休眠状态使肿瘤细胞能够逃脱化疗,并

在远离原发肿瘤的地方存活数十年^[33,34]。一项关于头颈部鳞状细胞癌休眠模型的研究发现,休眠细胞不能被整合素激活,也不能在体内组装纤维连接蛋白原^[35]。整合素受体和丝氨酸蛋白酶受体集中在ERK/p38通路上,通过与调控低或无进展生存相关的转录,驱动休眠表型^[36]。此外,整合素信号还可以通过与表皮生长因子受体和氨酸蛋白酶受体信号通路之间的交叉作用,与整合素受体的下游效应因子相互作用,通过依赖于p38和p27的信号通路以及蛋白激酶B信号细胞周期蛋白D1的激活来调节休眠^[37]。

2.2 肿瘤细胞外基质调控肿瘤微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)由肿瘤细胞及其周围的免疫细胞、炎症细胞、肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)、附近的间质组织、微血管以及各种细胞因子和趋化因子构成,是一个复杂的综合系统,共同影响肿瘤增殖、生存、转移等过程。

2.2.1 细胞外基质调控肿瘤微环境血管新生

随着肿瘤的生长,CAFs和ECM细胞分泌各种细胞因子如血管内皮生长因子和缺氧诱导因子,这些细胞因子促进血管的生成和生长。血管形成是肿瘤生成、存活和转移的条件之一,血管形成之前的内皮细胞迁移受化学趋化、机械趋化以及ECM降解产物的调节^[38]。血管内皮细胞趋化主要由血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和血管生成素驱动,这些细胞因子被ECM重塑酶如MMPs释放至ECM中^[39]。在支持力较强的ECM中,新生毛细血管内皮细胞纵向排列形成腔内管,腔内管吻合并形成闭路血流^[40-42]。当血管逐渐向肿瘤组织生长,出芽的内皮细胞直接与肿瘤和ECM接触,肿瘤细胞逐渐整合到血管内皮单层中,甚至可以逐渐取代血管内皮的内层形成镶嵌血管^[43-45]。在血管生成过程中,内皮细胞的生长也被证实受免疫细胞的支持。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)分泌的白介素-10和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)在其中发挥作用,可能与肿瘤微环境使免疫细胞处于免疫抑制状态相关^[46]。延伸至肿瘤中的新血管为其提供营养和氧气,并从肿瘤细胞中清除废物,从而支持肿瘤的生长。

2.2.2 肿瘤细胞外基质调控肿瘤相关成纤维细胞

肿瘤诱导的CAF分化是肿瘤进展的一个标志。肿瘤细胞和募集的炎症细胞分泌生长因子,激活ECM中的成纤维细胞分化为CAFs,通过合成、修饰和交联ECM成分进行重塑^[47]。

CAFs作为TME中重要的组成部分之一,可以以一种不依赖MMPs的机制重塑基底膜,促进肿瘤细胞的扩散。肿瘤ECM中的CAFs牵拉、拉伸和软化基底膜,扩大基底膜的间隙,进而允许肿瘤细胞挤进和逃脱至周围间质^[48]。CAFs还能分泌TGF- β 、肝细胞生长因子、成纤维细胞生长因子和趋化因子等细胞因子,刺激肿瘤细胞的生长和存活,还能募集内皮细胞和免疫细胞至肿瘤组织中,并协调这些细胞在TME中的功能^[49]。TGF- β 还可以促进肿瘤细胞发生上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT),促使肿瘤细胞去分化并增强其迁移和侵袭的特性^[50,51]。如在膀胱癌中,TGF- β 1通过激活Smad2信号途径,诱导膀胱癌细胞发生EMT,增强了膀胱癌细胞的侵袭力。同时有研究发现,TGF- β 诱导膀胱癌相关基因的过度表达,包括波形蛋白、纤维连接蛋白、*SNAIL*、*ZEB1*和*ZEB2*等基因的表达^[52]。同样,在乳腺癌中,CAFs显著分泌TGF- β 1,其通过直接激活乳腺癌细胞EMT促进肿瘤细胞的侵袭性^[53]。在预后较差的结直肠癌CAFs中,同样研究也发现,TGF- β 1表达信号增强。TGF- β 1激活的成纤维细胞促进肿瘤的启动,在结直肠癌转移小鼠模型中发现,TGF- β 1特异性抑制剂会削弱肿瘤细胞在肝脏定植、生长的能力^[54],进一步证明了TGF- β 可以促进肿瘤的侵袭和转移。

2.2.3 肿瘤细胞外基质调控肿瘤免疫

ECM中的免疫细胞包括T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)和TAMs。有证据表明,ECM通过影响免疫细胞行为,抑制抗肿瘤免疫反应,潜在地推动肿瘤发展,这是TME在不同类型的癌症中的表现具有多样性的重要原因之一^[55]。

研究者观察到,许多肿瘤中的免疫细胞存在空间分布异质性,免疫细胞主要分布在肿瘤间质中,而不是癌巢附近或癌巢之间^[56]。这一点通过癌症空间分析被证实,该研究显示:松散的ECM

结构或特异性ECM蛋白的存在与免疫细胞丰度之间存在相关性,证实了肿瘤细胞周围增厚的外基质限制了免疫细胞的运动,从而抑制了细胞毒性^[56,57]。同时,已经有研究发现,在高密度环境中生长的T细胞出现增殖失败和细胞毒性基因表达失败,使T细胞对肿瘤细胞杀伤作用受损^[57,58]。中性粒细胞的运动也依赖于ECM的结构和物理性质。中性粒细胞在添加纤维连接蛋白的聚丙烯酰胺凝胶上表现出双相迁移模式^[59]。在软凝胶中培养会导致中性粒细胞运动性降低,这是由于黏结力降低而无法产生牵引力的结果,而在硬凝胶中培养则是由于黏结力增加而运动性降低^[59]。骨髓和脾脏来源的单核细胞进入TME后主要转换为M1型TAMs和M2型TAMs,在富含胶原ECM的肿瘤中,TAMs则更偏向于M2表型,M2型TAMs直接和间接地参与了胶原基质的重塑^[60]。M2型TAMs同时通过向TME分泌白介素-6、白介素-18、肿瘤坏死因子- α 、肿瘤坏死因子- β 、干扰素- γ 等细胞因子,精氨酸酶1和ECM修饰酶等酶,促进肿瘤细胞生长、血管生成、侵袭和转移^[61-63]。

ECM中的非结构成分同样也可以影响免疫细胞的活动。ECM中各种糖蛋白的表达也与癌症进展有关。比如沉积在ECM中的腱糖蛋白(Tenascin C, TNC)在小鼠前列腺癌模型中可以抑制浸润性T细胞的激活、增殖和细胞因子的产生^[64]。TNC作为T细胞上 α 5 β 1整合素的配体,可以通过抑制肌动蛋白细胞骨架抑制T细胞的激活^[65]。Versican蛋白是一种介导组织炎症反应的ECM糖蛋白,可以通过直接激活巨噬细胞上Toll样受体-2及受体Toll样受体-6来增强肺肿瘤细胞的转移潜能^[66]。

3 肿瘤细胞外基质与肿瘤耐药

ECM存在三个主要特征,成为药物转运进入肿瘤组织的屏障。首先,丰富致密的纤维网络将药物阻挡在肿瘤血管周围,显著降低了药物扩散效率^[19]。此外,异常增加的ECM进一步压迫血管和淋巴管,导致肿瘤中心间质流体压力增高,阻碍了药物在间隙输运中的输送。最后,密集的ECM和TGF- β 可以激活成纤维细胞向CAFs的转化,CAFs一方面会加重基质硬化^[67],另一方面CAFs分泌的细胞因子可以介导耐药基因的表达。

有相关报道, 由CAFs分泌的白介素-6驱动食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)的化疗耐药^[68]。通过肿瘤细胞释放CAFs衍生的旁分泌信号在传递对表皮生长因子受体靶向治疗的研究中, 研究人员筛选出几种基质细胞类型分泌的信号对癌基因靶向治疗药物具有抗药性, 比如*BRAF*基因突变的肝细胞生长因子是黑色素瘤、结直肠癌和胶质母细胞瘤对*BRAF*抑制剂耐药的主要介质, 它通过MET受体激活肿瘤细胞中的MAPK和PI3K/Akt信号通路产生耐药性^[69,70]。

免疫治疗是抗肿瘤治疗领域的重大进展, 尽管免疫治疗在一些抗肿瘤治疗中效果明显, 但仍有部分肿瘤表现出对免疫治疗不敏感。ECM重构可以通过重构酶调控免疫细胞的行为^[71]。高分子量透明质酸片段已被证明可以通过交联调节性T细胞上的CD44, 上调叉状头转录因子3表达来促进免疫抑制^[71]。基质重塑酶也可能促进免疫逃逸, 如MMPs驱动的黏附分子、细胞间黏附分子-1和共刺激蛋白B7-H6的脱落, 削弱了NK细胞和CD8⁺ T细胞对肿瘤细胞的杀伤力^[72]。NK细胞介导的细胞毒性也可以通过胶原蛋白与胶原受体、白细胞相关免疫球蛋白样受体1的结合而受损, 胶原蛋白X、Ⅶ的过表达通过白细胞相关免疫球蛋白样受体-1驱动抑制信号, 降低NK细胞杀死肿瘤细胞的能力^[73]。

近年来, 过继性T细胞疗法和免疫检查点抑制剂治疗的出现, 使T细胞免疫疗法取得重大进展, 但是对这些治疗无效的实体瘤患者的比例也在上升^[74]。肿瘤中T细胞的功能和分布受多种免疫抑制机制的影响^[75]。在很大一部分肿瘤中, T淋巴细胞被所谓的“免疫排斥模式”阻挡在肿瘤细胞区域之外, 无效的T细胞迁移和穿透肿瘤可能是T细胞免疫治疗的重要阻碍^[76]。最近出现了对T细胞浸润和迁移的物理抗性假说, 认为致密的纤维化基质会增加免疫细胞浸润的物理障碍, 僵硬、致密的基质限制了CD8⁺ T细胞的进入^[77]。肿瘤细胞中程序性死亡受体-配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)的表达在免疫逃逸中起重要作用^[78], 僵硬的基质通过肌动蛋白依赖的机制增强肺癌细胞中PD-L1的表达, 表明肿瘤环境的僵硬可以上调PD-L1的表达, 并导致免疫系统逃逸和肿瘤

生长^[79]。

4 肿瘤细胞外基质与抗肿瘤治疗

肿瘤ECM可以通过多种方式进行靶向治疗, 包括针对ECM中细胞活动、ECM重塑酶、基质的结构或物理性质等。

坚硬、致密的肿瘤ECM压迫肿瘤内的血管和淋巴管, 增加间质组织压力, 阻碍抗癌药物的输送^[80], 这成为一个有吸引力的抗肿瘤靶点。如LOX抑制剂3-氨基丙腈(β -aminopropionitrile, BAPN)和LOX特异性功能阻断抗体在HER2阳性乳腺癌转基因小鼠模型中既能防止依赖LOX的胶原交联, 又能减少组织纤维化, 达到延缓了乳腺癌进展并减少向恶性转化的目的^[26]。在针对胰腺导管癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)利用透明质酸降解酶联合化疗的临床试验中, 结果发现, 透明质酸降解酶不同的效果: 临床前期PDAC转基因模型显示, 透明质酸酶非常有效地减弱了间质压力, 促进了吉西他滨的渗透, 延缓肿瘤转移, 并提高了小鼠的存活率^[81]。但是一项评估聚乙二醇化重组人透明质酸酶(PEGylated recombinant human hyaluronidase, PEGPH20)联合吉西他滨的1b期试验显示, 在透明质酸含量较高的患者中, 总体存活率和无进展存活率却略有上升^[82]。尽管如此, PEGPH20蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨联合治疗改善了未经治疗的转移性PDAC患者的无进展生存期^[83]。相反, 一项关于PEGPH20联合蛋白结合型紫杉醇/吉西他滨的大型多中心Ⅲ期研究却未能改善其中位生存率^[84]。通过改变ECM的硬度, 同样提高了纳米颗粒——一种新型药物输送平台的有效率^[85]。同时, 有研究发现, 胶原纤维酶可以在纳米颗粒上功能化, 以避免其过早失活, 并提高酶活性, 经过纳米颗粒预处理的胶原纤维酶降低了胰腺癌基质纤维网密度, 增加了注射紫杉醇胶束的穿透率^[86]。

肿瘤ECM的组成成分、基质间存在的细胞因子可以激活靶细胞内的信号通路, 促进肿瘤转移。ECM中这些成分、细胞因子成为抗肿瘤治疗的靶点。有研究发现, 肿瘤细胞中层黏连蛋白亚

基 $\alpha 5$ 链的表达可以上调Notch信号,通过增加Notch信号通路,促进分支血管生成和肝转移瘤的生长^[87]。同样,FAK是一个很有潜力的抗癌靶点。作为FAK抑制剂的双氨基嘧啶衍生物,PF-562271联合靶向治疗可以延缓前列腺肿瘤生长,降低肿瘤复发率^[88]。利用酪氨酸酶抑制剂伊马替尼可以与TGF- $\beta 1$ 重要的下游信号分子c-ABL结合,使ECM中依赖TGF- β 的蛋白质产生减少,达到抑制肿瘤生长的目的^[89]。

如果消除ECM在免疫治疗中的负面作用,将会显著提高机体的抗肿瘤免疫能力,达到良好的免疫治疗效果,提高总体生存率。ECM重塑酶也可以作为靶点。有研究者在五种不同的小鼠模型中,利用LOX抑制剂成功地缓解了ECM硬化,提高了T细胞的迁移和PD-1抑制剂的效率^[90]。嵌合抗原受体T细胞免疫疗法细胞同样也会被坚硬的基质阻碍,因此,一种表达乙酰肝素酶的嵌合抗原受体T细胞免疫疗法被设计出来,大大地增强了抗肿瘤活性^[91]。使用Versikine(Versican蛋白的水解产物)可以促进骨髓瘤的免疫感知,并增强T细胞激活免疫疗法的治疗效果^[92]。

5 总结

ECM在肿瘤的发生发展过程中起到如同“土壤”一般的作用,ECM对肿瘤的细胞学和生物学行为的影响是复杂且多变的,ECM在血管生成、机制重塑、免疫调节等方面都可以影响肿瘤的发生发展,为针对肿瘤ECM的抗肿瘤治疗提供了新的方向。基质的重塑和降解在不同程度上都可以促进肿瘤的侵袭,如何找到一个平衡点做到抑制肿瘤的侵袭值得探索。同时,利用肿瘤ECM坚硬的特点,及其在影像学上区别于良性细胞的表现,为临床对病灶性质的判断提供了新的诊断思路。

参考文献

- [1] Ozbek S, Balasubramanian PG, Chiquet-Ehrismann R, et al. The evolution of extracellular matrix. *Mol Biol Cell*, 2010, 21(24): 4300-4305
- [2] Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, et al. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 97: 4-27
- [3] Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet*, 2004, 20(1): 33-43
- [4] Molnar J, Fong KSK, He QP, et al. Structural and functional diversity of lysyl oxidase and the LOX-like proteins. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1647(1-2): 220-224
- [5] Pozzi A, Yurchenco PD, Iozzo RV. The nature and biology of basement membranes. *Matrix Biol*, 2017, 57-58: 1-11
- [6] Filmus J, Capurro M. Glypican-3: a marker and a therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *FEBS J*, 2013, 280(10): 2471-2476
- [7] Theocharis AD, Karamanos NK. Proteoglycans remodeling in cancer: underlying molecular mechanisms. *Matrix Biol*, 2019, 75-76: 220-259
- [8] Korpetinou A, Skandalis SS, Labropoulou VT, et al. Serglycin: at the crossroad of inflammation and malignancy. *Front Oncol*, 2014, 3: 327
- [9] Scandolera A, Odoul L, Salesse S, et al. The elastin receptor complex: a unique matricellular receptor with high anti-tumoral potential. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 32
- [10] Devy J, Duca L, Cantarelli B, et al. Elastin-derived peptides enhance melanoma growth in vivo by upregulating the activation of Mcol-A (MMP-1) collagenase. *Br J Cancer*, 2010, 103(10): 1562-1570
- [11] Toupance S, Brassart B, Rabenoelina F, et al. Elastin-derived peptides increase invasive capacities of lung cancer cells by post-transcriptional regulation of MMP-2 and uPA. *Clin Exp Metastasis*, 2012, 29(5): 511-522
- [12] Donet M, Brassart-Pasco S, Salesse S, et al. Elastin peptides regulate HT-1080 fibrosarcoma cell migration and invasion through an Hsp90-dependent mechanism. *Br J Cancer*, 2014, 111(1): 139-148
- [13] Kadler KE, Hill A, Canty-Laird EG. Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20(5): 495-501
- [14] Wang K, Seo BR, Fischbach C, et al. Fibronectin mechanobiology regulates tumorigenesis. *Cel Mol Bioeng*, 2016, 9(1): 1-11
- [15] Prasad A, Clark RA. Fibronectin interaction with growth factors in the context of general ways extracellular matrix molecules regulate growth factor signaling. *Ital J Dermatol Venereol*, 2018, 153(3): 361
- [16] Di Russo J, Hannocks MJ, Luik AL, et al. Vascular laminins in physiology and pathology. *Matrix Biol*, 2017, 57-58: 140-148
- [17] Guess CM, Lafleur BJ, Weidow BL, et al. A decreased ratio of laminin-332 $\beta 3$ to $\gamma 2$ subunit mRNA is associated

- with poor prognosis in colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(5): 1584-1590
- [18] Chen J, Wang W, Wei J, et al. Overexpression of $\beta 3$ chains of laminin-332 is associated with clinicopathologic features and decreased survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23(7): 516-521
- [19] Gkretsi V, Stylianopoulos T. Cell adhesion and matrix stiffness: coordinating cancer cell invasion and metastasis. *Front Oncol*, 2018, 8: 145
- [20] Grossman M, Ben-Chetrit N, Zhuravlev A, et al. Tumor cell invasion can be blocked by modulators of collagen fibril alignment that control assembly of the extracellular matrix. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 4249-4258
- [21] Alonso-Nocelo M, Raimondo TM, Vining KH, et al. Matrix stiffness and tumor-associated macrophages modulate epithelial to mesenchymal transition of human adenocarcinoma cells. *Biofabrication*, 2018, 10(3): 035004
- [22] Kesanakurti D, Chetty C, Dinh DH, et al. Role of MMP-2 in the regulation of IL-6/Stat3 survival signaling via interaction with $\alpha 5 \beta 1$ integrin in glioma. *Oncogene*, 2013, 32(3): 327-340
- [23] Gilkes DM, Semenza GL, Wirtz D. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(6): 430-439
- [24] Foster DS, Jones RE, Ransom RC, et al. The evolving relationship of wound healing and tumor stroma. *JCI Insight*, 2018, 3(18): e99911
- [25] Pankova D, Chen Y, Terajima M, et al. Cancer-associated fibroblasts induce a collagen cross-link switch in tumor stroma. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(3): 287-295
- [26] Levental KR, Yu H, Kass L, et al. Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling. *Cell*, 2009, 139(5): 891-906
- [27] Fang M, Yuan J, Peng C, et al. Collagen as a double-edged sword in tumor progression. *Tumor Biol*, 2014, 35(4): 2871-2882
- [28] Cox TR, Erler JT. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. *Dis Model Mech*, 2011, 4(2): 165-178
- [29] Mondal B, Patil V, Shwetha SD, et al. Integrative functional genomic analysis identifies epigenetically regulated fibromodulin as an essential gene for glioma cell migration. *Oncogene*, 2017, 36(1): 71-83
- [30] Cao H, Eppinga RD, Razidlo GL, et al. Stromal fibroblasts facilitate cancer cell invasion by a novel invadopodia-independent matrix degradation process. *Oncogene*, 2016, 35(9): 1099-1110
- [31] Ricard-Blum S, Vallet SD. Fragments generated upon extracellular matrix remodeling: Biological regulators and potential drugs. *Matrix Biol*, 2019, 75-76: 170-189
- [32] Yuzhalin AE, Lim SY, Kutikhin AG, et al. Dynamic matrisome: ECM remodeling factors licensing cancer progression and metastasis. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1870(2): 207-228
- [33] Price TT, Burness ML, Sivan A, et al. Dormant breast cancer micrometastases reside in specific bone marrow niches that regulate their transit to and from bone. *Sci Transl Med*, 2016, 8(340): 340ra373
- [34] Barkan D, El Touny LH, Michalowski AM, et al. Metastatic growth from dormant cells induced by a col-I-enriched fibrotic environment. *Cancer Res*, 2010, 70(14): 5706-5716
- [35] Aguirre-Ghiso JA, Estrada Y, Liu D, et al. ERK(MAPK) activity as a determinant of tumor growth and dormancy; regulation by p38(SAPK). *Urol Oncol-Semin Ori*, 2004, 22(1): 82
- [36] Goddard ET, Bozic I, Riddell SR, et al. Dormant tumour cells, their niches and the influence of immunity. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(11): 1240-1249
- [37] Barkan D, Chambers AF. $\beta 1$ -integrin: a potential therapeutic target in the battle against cancer recurrence: Figure 1. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(23): 7219-7223
- [38] Lamalice L, Le Boeuf F, Huot J. Endothelial cell migration during angiogenesis. *Circ Res*, 2007, 100(6): 782-794
- [39] Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, et al. Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 868
- [40] Bordeleau F, Califano JP, Negrón Abril YL, et al. Tissue stiffness regulates serine/arginine-rich protein-mediated splicing of the extra domain B-fibronectin isoform in tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(27): 8314-8319
- [41] Zanotelli MR, Reinhart-King CA. Mechanical forces in tumor angiogenesis. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1092: 91-112
- [42] Edgar LT, Maas SA, Guilkey JE, et al. A coupled model of neovessel growth and matrix mechanics describes and predicts angiogenesis *in vitro*. *Biomech Model Mechanobiol*, 2015, 14(4): 767-782
- [43] Cavaco A, Rezaei M, Niland S, et al. Collateral damage intended—cancer-associated fibroblasts and vasculature are potential targets in cancer therapy. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2355
- [44] Knopik-Skrocka A, Krplewska P, Jarmoowska-Jurczyszyn D. Tumor blood vessels and vasculogenic mimicry – current knowledge and searching for new cellular/ molecular targets of anti-angiogenic therapy. *Adv Cell*

- Biol*, 2017, 5(1): 50-71
- [45] Angara K, Borin TF, Arbab AS. Vascular mimicry: a novel neovascularization mechanism driving anti-angiogenic therapy (AAT) resistance in glioblastoma. *Transl Oncol*, 2017, 10(4): 650-660
- [46] Varol C, Sagi I. Phagocyte-extracellular matrix crosstalk empowers tumor development and dissemination. *FEBS J*, 2018, 285(4): 734-751
- [47] Chen X, Song E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(2): 99-115
- [48] Torok NJ. P300, a New player in mechanosensitivity and activation of cancer-associated fibroblasts. *Gastroenterology*, 2018, 154(8): 2025-2026
- [49] Wang M, Zhao J, Zhang L, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer*, 2017, 8(5): 761-773
- [50] Bourboulia D, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol*, 2010, 20(3): 161-168
- [51] Itoh G, Chida S, Yanagihara K, et al. Cancer-associated fibroblasts induce cancer cell apoptosis that regulates invasion mode of tumours. *Oncogene*, 2017, 36(31): 4434-4444
- [52] Zhuang J, Lu Q, Shen B, et al. TGF β 1 secreted by cancer-associated fibroblasts induces epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells through lncRNA-ZEB2NAT. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 11924
- [53] Yu Y, Xiao CH, Tan LD, et al. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF- β signalling. *Br J Cancer*, 2014, 110(3): 724-732
- [54] Calon A, Lonardo E, Berenguer-Llgero A, et al. Stromal gene expression defines poor-prognosis subtypes in colorectal cancer. *Nat Genet*, 2015, 47(4): 320-329
- [55] Chen F, Zhuang X, Lin L, et al. New horizons in tumor microenvironment biology: challenges and opportunities. *BMC Med*, 2015, 13(1): 45
- [56] Henke E, Nandigama R, Ergün S. Extracellular matrix in the tumor microenvironment and its impact on cancer therapy. *Front Mol Biosci*, 2019, 6: 160
- [57] Kuczek DE, Larsen AMH, Thorseth ML, et al. Collagen density regulates the activity of tumor-infiltrating T cells. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 68
- [58] Chetoui N, El Azreq MA, Boisvert M, et al. Discoidin domain receptor 1 expression in activated T cells is regulated by the ERK MAP kinase signaling pathway. *J Cell Biochem*, 2011, 112(12): 3666-3674
- [59] Stroka KM, Aranda-Espinoza H. Neutrophils display biphasic relationship between migration and substrate stiffness. *Cell Motil Cytoskeleton*, 2009, 66(6): 328-341
- [60] Wyckoff JB, Wang Y, Lin EY, et al. Direct visualization of macrophage-assisted tumor cell intravasation in mammary tumors. *Cancer Res*, 2007, 67(6): 2649-2656
- [61] Deligne C, Midwood KS. Macrophages and extracellular matrix in breast cancer: partners in crime or protective allies? *Front Oncol*, 2021, 11: 620773
- [62] Shi X, Shiao SL. The role of macrophage phenotype in regulating the response to radiation therapy. *Transl Res*, 2018, 191: 64-80
- [63] Seton-Rogers S. dendritic cell switch. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 231
- [64] Jachetti E, Caputo S, Mazzoleni S, et al. Tenascin-C protects cancer stem-like cells from immune surveillance by arresting T-cell activation. *Cancer Res*, 2015, 75(10): 2095-2108
- [65] Mirzaei R, Sarkar S, Dzikowski L, et al. Brain tumor-initiating cells export tenascin-C associated with exosomes to suppress T cell activity. *Oncol Immunol*, 2018, 7(10): e1478647
- [66] Kim S, Takahashi H, Lin WW, et al. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature*, 2009, 457(7225): 102-106
- [67] Uchihara T, Miyake K, Yonemura A, et al. Extracellular vesicles from cancer-associated fibroblasts containing annexin A6 induces FAK-YAP activation by stabilizing β 1 integrin, enhancing drug resistance. *Cancer Res*, 2020, 80(16): 3222-3235
- [68] Qiao Y, Zhang C, Li A, et al. IL6 derived from cancer-associated fibroblasts promotes chemoresistance via CXCR7 in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene*, 2018, 37(7): 873-883
- [69] Lau EYT, Lo J, Cheng BYL, et al. Cancer-associated fibroblasts regulate tumor-initiating cell plasticity in hepatocellular carcinoma through c-Met/FRA1/HEY1 signaling. *Cell Rep*, 2016, 15(6): 1175-1189
- [70] Thomasset N, Lochter A, Simpson CJ, et al. Expression of autoactivated stromelysin-1 in mammary glands of transgenic mice leads to a reactive stroma during early development. *Am J Pathol*, 1998, 153(2): 457-467
- [71] Firan M, Dhillon S, Estess P, et al. Suppressor activity and potency among regulatory T cells is discriminated by functionally active CD44. *Blood*, 2006, 107(2): 619-627
- [72] Rossi GR, Trindade ES, Souza-Fonseca-Guimaraes F. Tumor microenvironment-associated extracellular matrix components regulate NK cell function. *Front Immunol*, 2020, 11: 73
- [73] Rygiel TP, Stolte EH, de Ruiter T, et al. Tumor-expressed collagens can modulate immune cell function through the

- inhibitory collagen receptor LAIR-1. *Mol Immunol*, 2011, 49(1-2): 402-406
- [74] Nicolas-Boluda A, Vaquero J, Vimeux L, et al. Tumor stiffening reversion through collagen crosslinking inhibition improves T cell migration and anti-PD-1 treatment. *eLife*, 2021, 10: e58688
- [75] Anderson KG, Stromnes IM, Greenberg PD. Obstacles posed by the tumor microenvironment to T cell activity: a case for synergistic therapies. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 311-325
- [76] Hegde PS, Karanikas V, Evers S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8): 1865-1874
- [77] Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(11): 669-682
- [78] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and function of the PD-L1 checkpoint. *Immunity*, 2018, 48(3): 434-452
- [79] Miyazawa A, Ito S, Asano S, et al. Regulation of PD-L1 expression by matrix stiffness in lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(3): 2344-2349
- [80] Schiller HB, Fässler R. Mechanosensitivity and compositional dynamics of cell-matrix adhesions. *EMBO Rep*, 2013, 14(6): 509-519
- [81] Maloney E, DuFort CC, Provenzano PP, et al. Non-invasive monitoring of stromal biophysics with targeted depletion of hyaluronan in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancers*, 2019, 11(6): 772
- [82] Hingorani SR, Harris WP, Beck JT, et al. Phase Ib study of PEGylated recombinant human hyaluronidase and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(12): 2848-2854
- [83] Hingorani SR, Zheng L, Bullock AJ, et al. HALO 202: randomized phase II study of PEGPH20 plus nab-paclitaxel/gemcitabine versus nab-paclitaxel/gemcitabine in patients with untreated, metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4): 359-366
- [84] Doherty GJ, Tempero M, Corrie PG. HALO-109-301: a Phase III trial of PEGPH20 (with gemcitabine and nab-paclitaxel) in hyaluronic acid-high stage IV pancreatic cancer. *Future Oncol*, 2018, 14(1): 13-22
- [85] Nabil G, Bhise K, Sau S, et al. Nano-engineered delivery systems for cancer imaging and therapy: recent advances, future direction and patent evaluation. *Drug Discov Today*, 2019, 24(2): 462-491
- [86] Xu F, Huang X, Wang Y, et al. A size-changeable collagenase-modified nanoscavenger for increasing penetration and retention of nanomedicine in deep tumor tissue. *Adv Mater*, 2020, 32(16): 1906745
- [87] Gordon-Weeks A, Lim SY, Yuzhalin A, et al. Tumour-derived laminin $\alpha 5$ (LAMA5) promotes colorectal liver metastasis growth, branching angiogenesis and Notch pathway inhibition. *Cancers*, 2019, 11(5): 630
- [88] Lee YC, Lin SC, Yu G, et al. Identification of bone-derived factors conferring *de novo* therapeutic resistance in metastatic prostate cancer. *Cancer Res*, 2015, 75(22): 4949-4959
- [89] Sumida T, Kitadai Y, Shinagawa K, et al. Anti-stromal therapy with imatinib inhibits growth and metastasis of gastric carcinoma in an orthotopic nude mouse model. *Int J Cancer*, 2011, 128(9): 2050-2062
- [90] Song M, Chen X, Wang L, et al. Future of anti-PD-1/PD-L1 applications: combinations with other therapeutic regimens. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(2): 157-172
- [91] Caruana I, Savoldo B, Hoyos V, et al. Heparanase promotes tumor infiltration and antitumor activity of CAR-redirectioned T lymphocytes. *Nat Med*, 2015, 21(5): 524-529
- [92] Hope C, Foulcer S, Jagodinsky J, et al. Immunoregulatory roles of versican proteolysis in the myeloma microenvironment. *Blood*, 2016, 128(5): 680-685