

·综述·

间充质干细胞影响肿瘤细胞增殖及其分子机理

秦翔, 宋关斌*, 罗庆, 石轶松

(重庆大学 生物工程学院, 中国重庆 400044)

摘要: 间充质干细胞 MSCs(mesenchymal stem cells)与肿瘤细胞间的相互作用是近年来肿瘤领域的研究热点之一. MSCs 是一种多能干细胞, 具有分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、纤维母细胞或肌肉细胞等多种间充质细胞的能力. MSCs 在肿瘤细胞中表现出的归巢和转移能力为其成为潜在的抗肿瘤工具奠定了基础, MSCs 转移到肿瘤细胞后参与重塑肿瘤微环境, 并对其增殖、侵袭和转移等生物学行为产生重要影响. MSCs 重塑肿瘤微环境后对肿瘤细胞的增殖究竟是促进还是抑制, 相关文献报道有很大的争议. 基于相关研究近况, 主要综述骨髓间充质干细胞 BMSCs (bone marrow derived mesenchymal stem cells)参与重塑肿瘤微环境对肿瘤细胞增殖的影响, 并就已知的分子机理做一简要介绍.

关键词: 间充质干细胞; 肿瘤; 微环境; 增殖

中图分类号: R730.1

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2011)05-0460-06

Effects of Mesenchymal Stem Cells on Proliferation of Tumor Cells and its Molecular Mechanism

QIN Xiang, SONG Guan-bin*, LUO Qing, SHI Yi-song

(College of Bioengineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

Abstract: The interaction of mesenchymal stem cells (MSCs) and tumor cells has become a hot point of cancer research. MSCs are multipotent stem cells that can differentiate into several mesenchymal cells, such as osteoblast, chondrocyte, adipocyte, fibroblast and muscle cells. The innate tropism of MSCs to tumors makes MSCs uniquely destined as a potential antitumor weapon. The homing mechanism of MSCs was involved in tumor microenvironment remodeling and regulating proliferation and migration of tumor cells. However, there were still no consistent results reported. Here, the influence of bone marrow derived mesenchymal stem cells (BMSCs) on tumor proliferation and tumor environment remodeling is reviewed, as well as a brief introduction of possible mechanisms towards the discrepancy.

Key words: mesenchymal stem cells; tumor; microenvironment; proliferation

(*Life Science Research*, 2011, 15(5): 460~465)

癌症(cancer)是细胞周期紊乱、细胞失控性生长所致的一类恶性疾病, 严重威胁人类健康, 是目前人类主要致死病因之一. 对癌症发生机理、预防和治疗的研究一直是各国科学家争相探索的热点, 尽管人们对恶性肿瘤发生、发展的机制已进行了多年的研究, 但由于肿瘤病因本身的复

杂性、研究技术和相关知识积累不足等各种原因, 该领域的进展仍然比较缓慢, 恶性肿瘤的预防和治疗目前仍然是临床科学家面临的巨大挑战.

间充质干细胞(MSCs)是来源于中胚层的一类多能干细胞, 主要存在于结缔组织和器官间质中, 如骨髓、肌肉、脂肪、毛囊、牙根、胎盘、脑膜、真皮、

收稿日期: 2011-06-20; 修回日期: 2011-08-02

基金项目: 中央高校基本科研业务费资助项目(CDJZR11230011)

作者简介: 秦翔(1988-), 男, 四川简阳人, 硕士研究生, 主要从事肿瘤细胞与干细胞相互作用及其分子机理研究, E-mail: qinxiang@cqu.edu.cn;

* 通讯作者: 宋关斌 (1968-), 男, 重庆铜梁人, 重庆大学教授, 博士生导师, 主要从事干细胞生物学研究, Tel: 023-65102507, E-mail: song9973@126.com.

软骨膜、脐带、肺、肝和脾^[1]。以骨髓组织中含有最为丰富,因此对 MSCs 的研究多集中于骨髓 MSCs^[2]。尽管 MSCs 在骨髓中相对其他单核细胞极其稀少,约只占有所有单核细胞的 0.01%到 0.001%,但由于其在适宜的体内、外环境下具有分化为包括成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、肌肉细胞、外皮细胞、网状纤维母细胞,甚至神经细胞在内的间充质细胞的能力,以及具有来源广泛、免疫相容性、较强的扩增能力和不涉及伦理问题等突出优点而备受关注^[3]。

随着对恶性肿瘤发生发展机理、预防治疗策略研究的不断深入以及对 MSCs 生物学特性的进一步认识,人们发现 MSCs 与肿瘤细胞之间的关系非常密切。MSCs 被募集到肿瘤组织参与肿瘤微环境的重塑,二者之间的交互对话(crosstalk)对肿瘤细胞生长、增殖、侵袭和转移等生物学行为产生了重要影响^[4]。对肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的研究,也已经从单纯针对肿瘤细胞相关基因或蛋白的研究转向了介导肿瘤细胞对重塑微环境中基质信号响应的基因或蛋白的研究。

1 MSCs 参与肿瘤微环境的重塑

恶性肿瘤的构成除了恶性的上皮细胞本身外,还包括周围其它种类的非癌性细胞、胞外基质和可溶的信号分子^[5],这些元素共同构成了肿瘤细胞的微环境。

肿瘤细胞通过释放生长因子、细胞因子等生物信号募集来自骨髓或其它组织的 MSCs 进入肿瘤间质,进入间质的 MSCs 与肿瘤细胞通过直接对话或旁分泌信号因子相互作用,通过分化形成微环境中各种基质细胞,释放生长因子、细胞因子、基质水解酶和免疫调节因子等方式调节肿瘤细胞的生长、侵袭和转移行为^[6]。

当机体出现炎症、组织损伤或肿瘤等诸多病理学性状时, MSCs 受机体释放的生物信号招募优先集中于损伤组织,并通过分化为不同类型的基质或受损的细胞类型进行修复^[7,8]。肿瘤作为一种特别的损伤模型,其生长过程中伴随着大量细胞因子和趋化因子的分泌,从而诱导 MSCs 的靶向迁移^[9]。多种细胞因子或趋化因子均能促进 MSCs 向肿瘤细胞迁移,如血管内皮生长因子 VEGF (vascular endothelial growth factor)能诱导 MSCs 归巢到胶质瘤模型的肿瘤位点^[9]。有强烈免疫原性的生长因子如表皮生长因子 EGF (epidermal growth

factor)、肝细胞生长因子 HGF (hepatocyte growth factor)、碱性成纤维细胞生长因子 bFGF(basic fibroblast growth factor) 和血小板衍生因子 PDGF (platelet derived growth factor)等也能招募 MSCs 到早期肿瘤中^[10,11]。

2 MSCs 对肿瘤细胞增殖的影响

研究发现, MSCs 对肿瘤细胞的生长、增殖等生物学行为呈现双向影响,有的实验发现 MSCs 促进了多种类型肿瘤细胞的增殖^[12-16],有的实验则发现 MSCs 通过重塑肿瘤微环境改变基质信号抑制了肿瘤细胞的增殖,相关的分子机理也已逐步阐明^[17-22]。

2.1 MSCs 促进肿瘤细胞增殖

有报道以胎源人间充质干细胞 hMSCs(human mesenchymal stem cells) 和成体 hMSCs 与结肠癌细胞系 F6 和 SW480 共同皮下注入 BALB/c 裸鼠体内,发现胎源 hMSCs 和成体 hMSCs 均能促进结肠癌细胞的增殖。病理学检查发现肿瘤组织的血管分布密集,周围正常组织出现大量的凋亡或坏死,提示肿瘤细胞在这种环境下有着强烈的增殖和侵袭能力。皮下移植 hMSCs 后结肠癌细胞展现出强大的增殖、血管生成和高转移能力,成体 hMSCs 相比胎源 hMSCs 有更强大的促进增殖能力^[12]。Shinagawa 等^[13]研究裸鼠移植 hMSCs 和结肠癌细胞 KM12SM 发现 hMSCs 的参与导致肿瘤体积的增大,荷瘤鼠的存活率也由于 hMSC 的注入而大幅降低。

Karnoub 等^[14]通过免疫不全鼠皮下注射 hMSCs 与绿色荧光标记 4 种人乳腺癌细胞(MCF/Ras、MDA-MB-231、MDA-MB-435、HMLER) 证实 hMSCs 加速了乳腺癌细胞(MCF/Ras)的增殖,促进了上述 4 种人乳腺癌细胞的转移。在 3D 情况下,卵巢癌条件培养基促进 hMSCs 分泌血管内皮生长因子 VEGF、转化生长因子 TGF- β (transforming growth factor- β)和白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)促进卵巢癌细胞增殖^[15]。Li 等证实 hMSCs 条件培养基 hMSCs-CM (human mesenchymal stem cells-conditioned medium) 促进高转移肝癌细胞系 MHCC97-H 的增殖,抑制其侵袭转移能力^[16]。

对于不同的肿瘤细胞类型 MSCs 均展现出了促进其增殖的能力,由此可见 MSCs 并非特异促进某种肿瘤细胞增殖,而是能在特定的条件下促进多种类型肿瘤细胞的增殖。

2.2 MSCs 抑制肿瘤细胞增殖

与上述结论背离,也有很多报道指出 MSCs 对肿瘤细胞的增殖起抑制作用. Lu 等^[17]将小鼠骨髓来源 MSCs 与小鼠肝癌细胞系 (H22)、淋巴瘤 (YAC-1 和 EL-4) 及大鼠胰岛瘤 (INS-1) 细胞系共培养发现 MSCs 对鼠瘤的生长起抑制作用, 并且抑制效果与 MSCs 的量成正比. Khakoo 等^[18]也发现 MSCs 对卡波济氏肉瘤的抑制是剂量相关的. MSCs 相对肿瘤细胞的高比例更倾向于抑制肿瘤细胞增殖, 提示 MSCs 对肿瘤细胞的抑制行为可能呈现出剂量依赖关系.

胎源 hMSCs 降低了人肝癌细胞系 (H7402 和 HepG2) 增殖、集落形成的能力和致癌基因 *c-myc* 的表达、下调 Wnt 通路 β -catenin、*Bcl-2*、*C-myc*、*survivin* 等靶基因表达^[19], hMSCs 还能抑制乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖, 研究发现 hMSCs 与人 MCF-7 乳腺癌细胞共培养后 MSCs β -catenin 水平下调, *DKK-1* 表达水平上升. *DKK-1* 是 Wnt 信号通路的强有力抑制剂, 抗体阻断或基因沉默 MSCs 中 *DKK-1* 表达则削弱了 MSCs 对肿瘤细胞的抑制效果^[20]. 由于 β -catenin 是 Wnt 信号通路的重要成员, 提示 Wnt 信号通路在此过程中发挥了重要作用^[23, 24].

Khakoo 等^[18]证实 hMSCs 可通过与卡波济氏肉瘤的直接接触降低 PI3K/Akt 信号通路中 Akt 蛋白激酶活性, 进而抑制肿瘤细胞的增殖. 移植的 hMSCs 能特异地向大鼠胶质瘤细胞迁移, 抑制胶质瘤细胞的增殖, 部分 MSCs 分布于胼胝体间, 阻碍胶质瘤细胞向其它组织转移, 从而延长荷瘤鼠的生存时长; Nakamura 等还将 MSCs 作为细胞载体基因改造为 MSCs-IL2, 携带 IL2 的 MSCs 展现出了更为强大的抑制胶质瘤细胞的能力^[21]. 皮下注射 MSCs 到黑色素瘤鼠内发现肿瘤细胞凋亡明显增加, 其生长也受到明显抑制^[25]. Cousin 等^[22]通过体内实验和体外间接共培养发现 MSCs 均能抑制胰导管腺癌细胞的增殖并诱导其凋亡, 间接共培养模型中基质胶仅允许细胞因子间的接触, 细胞与细胞间存在不直接接触的交互作用 (crosstalk).

3 MSCs 影响肿瘤细胞增殖的相关机理

3.1 MSCs 促进肿瘤细胞增殖的机理

3.1.1 促进血管和脉管组织形成

对于大多数实体肿瘤, 血管生成是肿瘤生长和转移的关键^[13, 26]. MSCs 能通过分化为外膜细胞

或内皮细胞直接促进肿瘤血管和脉管系统的形成. 肿瘤细胞能招募大量的内源或外源 MSCs 以改变其微环境. 被招募到微环境中的 MSCs 通过分泌高浓度的旁分泌生长因子, 如 VEGF-A、IL-8、TGF- β 1、EGF、PDGF 等^[27], 协同中胚层细胞促进血管发生. Karnoub^[14]等报道了低转移性乳腺癌细胞刺激 MSCs 过表达趋化因子 CCL5 并以旁分泌的形式作用于肿瘤细胞, 增强其运动性、促进侵袭和转移. 此外, MSCs 还能诱导连接蛋白的表达, 增加毛细血管系统的完整性^[28].

3.1.2 MSCs 分化为肿瘤相关成纤维母细胞

一些研究者认为 MSCs 主要通过分化为肿瘤相关成纤维母细胞促进肿瘤血管生成, 参与重塑肿瘤微环境^[12, 15, 29, 30]. 原发性或转移性肿瘤吸引 MSCs 进入其微环境, MSCs 整合入肿瘤相连基质且与机体间充质前体细胞竞争增殖, 在肿瘤周围形成纤维胶状结构^[31], 进而分化为一种能促进肿瘤细胞生长和肿瘤血管生成的有免疫调节功能的肿瘤相关成纤维母细胞 TAF (tumor-associated fibroblasts), 影响肿瘤细胞的生物学行为^[4]. TAF 通过分泌生长因子、细胞因子、趋化因子及通过免疫抑制机制等在结构和功能上为肿瘤细胞提供了一个促进其发展的微环境: 刺激毛细血管和基质网络的形成, 释放促进肿瘤生长的旁分泌因子^[5]. TAF 富含肿瘤生长促进因子、前血管原因子, 表达肌纤维母细胞的特性, 这些特性维持了肿瘤细胞的发展^[32]. 因此, MSCs 获得 TAF 表型是在肿瘤基质中促进肿瘤细胞增殖的证据.

3.1.3 免疫机制

MSCs 是具有免疫抑制功能的一种多能干细胞. MSC 介导的免疫反应主要通过抑制 T 细胞增殖^[33]和树突细胞 DC (dendritic cells) 成熟、激活自然杀伤细胞 NK (natural killer cells)^[34]和 B 细胞^[35]发挥作用. 处于肿瘤微环境中的 MSCs 的免疫抑制特性使得肿瘤的增殖处于一个相对安全的环境.

MSCs 的免疫调节功能是影响肿瘤细胞发展的重要因素. MSCs 不仅支持造血作用, 同时也具有主要进攻 T 细胞增殖的免疫抑制机制. MSCs 通过分泌可溶因子诱导同种异体 T 细胞的免疫应答促进肿瘤生长^[36]. 研究发现间充质干细胞在体内外均具有强烈的免疫抑制力, 这种抑制力是由干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 与促炎因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 α 或 IL-1 β 协同引发的^[37]. IFN- γ 是由激活 T 细胞分泌

的促炎因子,它直接作用于 MSCs,通过抑制干细胞表面 T 细胞增殖促进蛋白(B7H1)活性进而引发免疫抑制功能^[38], IFN- γ 还与促炎因子协同作用促进 T 细胞向 MSCs 迁移及 MSCs 一氧化氮合酶 iNOS (inductible nitric oxide synthase) 的高表达, MSCs 进而通过 NO 抑制与其接触紧密 T 细胞的免疫应答^[37].

3.2 MSCs 抑制肿瘤细胞增殖的机理

3.2.1 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路是近来研究较多的一条信号通路,它在干细胞自我更新和分化方面起重要作用. MSCs 表达的 Wnt 信号通路是经典 Wnt/ β -catenin 通路. *DKK-1*(*dickkopf-1*)是 Wnt 信号通路的上游可溶抑制剂,也是 MSCs 介导肿瘤抑制的重要工具. *DKK-1* 在大多数肿瘤中下调或丢失以形成一个促进肿瘤生长的微环境,如 *DKK-1* 在结肠癌细胞中 CpG 岛甲基化而失活^[39]. Wnt 受体通过粘附于卷曲蛋白(Frizzled)受体及其共同受体低密度脂蛋白受体蛋白 5/6(LRP5/6)激活 Wnt/ β -catenin 通路. Wnt 信号的正常激活能促进肝癌细胞和乳腺癌细胞的增殖^[19,20]. *DKK-1* 与 Wnt 受体竞争 LRP5/6 位点以抑制 Wnt 信号通路的激活,进而抑制肿瘤细胞的增殖^[40]. MSCs 是一类高表达 *DKK-1* 的多能干细胞,据此推测 MSCs 能通过分泌 Wnt 抑制剂如 *DKK-1* 抑制肿瘤细胞中的 Wnt 信号进而抑制其增殖.

3.2.2 改变肿瘤细胞周期

Akt 信号通路能调节肿瘤细胞周期影响其增殖,抑制 Akt 磷酸化会直接影响到糖原合成酶激酶 GSK3 β (glycogen synthase kinase 3 β)活性从而阻止细胞周期蛋白 CyclinD1 的行为^[18]. CyclinD1 的水平对细胞周期 G1/S 期转换至关重要,该蛋白的减少或降解使细胞增殖受到抑制. 研究发现, MSCs 能通过与肿瘤细胞间直接接触抑制大部分肿瘤细胞 Akt 蛋白激酶活性. 体内 MSCs 对肿瘤细胞的抑制效果与 Akt 活力呈现剂量依赖型关系,且能通过结合 E 钙粘素抗体而解除^[18]. 鉴于 Akt 信号通路在调节肿瘤细胞增殖、迁移和凋亡上的重要作用, MSCs 导致 Akt 信号通路受阻的精确机制将可能是未来这方面研究的焦点.

MSCs 还能上调细胞周期负调控因子 p21 和凋亡相关蛋白酶 caspase-3 mRNA 表达水平,降低 DNA 合成和细胞活力,诱导肿瘤细胞凋亡或阻滞于 G0/G1 期从而抑制肿瘤细胞的增殖^[17]. MSCs 还

能通过改变肿瘤细胞周期强烈抑制胰导管腺癌的增殖,并对其产生强烈而持久的影响^[22].

3.2.3 MSCs 作为细胞载体

MSCs 能响应肿瘤细胞的生物信号靶向迁移,是研究抗肿瘤因子对肿瘤细胞增殖的影响的良好载体. 经过基因改造的 MSCs 能携带目的基因或抗癌药物归巢或转移到肿瘤部位起到抑制肿瘤细胞增殖或破坏肿瘤细胞的目的. 基因改造后的 MSCs 不仅维持着其干细胞特性,且其存活能力和迁移能力也能获得提升^[41]. 表达重组 TNF 相关凋亡诱导受体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)的 MSCs 具有强大的抑制肿瘤细胞增殖的能力^[41]. Mader^[42]通过 MSCs 携带溶瘤麻疹病毒在乳腺癌中成功逃逸肿瘤对病毒的中和作用, MSCs-IL2 在胶质瘤细胞中^[21], MSCs-IL12 在肾癌细胞中也获得了较强的抑瘤效果^[43].

自杀基因(suicide gene)是一类可用于肿瘤生物治疗的基因,其编码产物可专一性将无毒(或低毒)的前药(prodrug)转变为有毒代谢产物. 导入该基因后给予相应前药,可杀伤分裂期的肿瘤细胞. 将单纯性疱疹病毒-胸苷激酶 HSV-tK(herpes simplex virus-thymidine kinase) 导入 MSCs 后通过与前体药物更昔洛韦 GCV(ganciclovir)共同作用能导致胶质瘤细胞毒性,其生存能力下降,细胞凋亡明显增加, MSCs 与胶质瘤细胞还能形成间隙连接有助于旁观者效应. 这种效应形成后肿瘤细胞的细胞毒性 T 淋巴细胞不仅可以杀伤转导基因阳性肿瘤细胞,还可以杀伤转导基因阴性肿瘤细胞,使肿瘤细胞的增殖受到严重抑制^[44].

4 癌细胞的逆分化

成体细胞逆分化(reverse differentiation)为干细胞样细胞是生物医学领域研究的又一热点和前沿. 非干细胞是否可以逆向分化为干细胞样细胞是尚存争议的问题. 尽管以前人们认为分化成熟的细胞很难逆向分化为干细胞,但现在已有研究结果证实了在特定条件下这种逆分化现象的存在. Takahashi^[45]和 Yu^[46]分别用 4 个外源基因诱导完全分化的人成纤维细胞获得了具有胚胎干细胞特性的诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cells, iPS). 这说明已分化细胞在特定条件下的逆分化行为是可能发生的.

MSCs 参与重塑肿瘤微环境后通过分泌大量细胞因子影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移等生物

学行为,在这种重塑的肿瘤微环境下,肿瘤细胞是否发生逆分化及其规律还有待进一步研究。

5 结语

MSCs 参与重塑肿瘤微环境对于肿瘤细胞的增殖、迁移和分化等行为有着重要的影响,但是深层次的原因仍然需要进一步探讨. MSCs 对肿瘤细胞增殖究竟是促进还是抑制,产生这种现象的原因是多样的. MSCs 与肿瘤细胞及其周围细胞存在相互作用,导致肿瘤微环境的改变是产生差异结果的主要原因之一. 研究中使用的外源 MSCs 大都来源于贴壁培养的 BMSCs,尽管维持着多能性,但对 MSCs 的处理方法不尽相同导致 MSCs 的差异也是产生矛盾结果的原因. MSCs 注入早期肿瘤细胞更趋于促进血管形成和发挥免疫抑制作用以达到促进肿瘤细胞增殖的效果,提示 MSCs 注入体内的时间与肿瘤细胞增殖促进有关^[37,47]. 肿瘤微环境下 MSCs 分泌的可溶因子是促进肿瘤细胞发展的必要条件,通过对可溶因子的调控可能对肿瘤细胞的增殖抑制起到一定的作用.

MSCs 向肿瘤细胞的靶向迁移能力为其成为潜在的抗肿瘤工具奠定了基础,通过其自分泌、旁分泌或基因改造控制肿瘤细胞增殖可能会成为今后 MSCs 抗肿瘤领域研究的方向. 深入研究 MSCs 对肿瘤细胞的作用及其机制,不仅能更好地认识肿瘤细胞在 MSCs 重塑肿瘤微环境后的行为,而且能为 MSCs 发展成为安全有效的抗肿瘤工具奠定重要的理论基础.

参考文献(References):

- [1] BIANCO P, ROBEY P G, SIMMONS P J. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(4): 313-319.
- [2] TZARIBACHEV N, VAEGLER M, SCHAEFER J, *et al.* Mesenchymal stromal cells: a novel treatment option for steroid-induced avascular osteonecrosis[J]. *Israel Medical Association Journal*, 2008, 10(3): 232-234.
- [3] PITTENGER M F, MACKAY A M, BECK S C, *et al.* Multi-lineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143-147.
- [4] BERGFELD S A, DECLERCK Y A. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the tumor microenvironment[J]. *Cancer Metastasis Review*, 2010, 29(2): 249-261.
- [5] ALBINI A, SPORN M B. The tumour microenvironment as a target for chemoprevention[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2007, 7(2): 139-147.
- [6] ZHANG W. Mesenchymal stem cells in cancer: friends or foes[J]. *Cancer Biology and Therapy*, 2008, 7(2): 252-254.
- [7] SHI Y, HU G, SU J, *et al.* Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair[J]. *Cell Research*, 2010, 20(5): 510-518.
- [8] HALL B, ANDREEFF M, MARINI F. *Handbook of Experimental Pharmacology*[M]. New York: Springer, 2007. 263-283.
- [9] SCHICHOR C, BIRNBAUM T, ETMINAN N, *et al.* Vascular endothelial growth factor A contributes to glioma-induced migration of human marrow stromal cells (hMSC)[J]. *Experimental Neurology*, 2006, 199(2): 301-310.
- [10] FENG B, CHEN L. Review of mesenchymal stem cells and tumors: executioner or coconspirator? [J]. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2009, 24(6): 717-721.
- [11] SPAETH E, KLOPP A, DEMBINSKI J, *et al.* Inflammation and tumor microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells[J]. *Gene Therapy*, 2008, 15(10): 730-738.
- [12] ZHU W, XU W, JIANG R, *et al.* Mesenchymal stem cells derived from bone marrow favor tumor cell growth *in vivo*[J]. *Experimental and Molecular Pathology*, 2006, 80(3): 267-274.
- [13] SHINAGAWA K, KITADAI Y, TANAKA M, *et al.* Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer[J]. *International Journal of Cancer*, 2010, 127(10): 2323-2333.
- [14] KARNOUB A E, DASH A B, VO A P, *et al.* Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2007, 449(7162): 557-563.
- [15] SPAETH E L, DEMBINSKI J L, SASSER A K, *et al.* Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e4992.
- [16] LI G C, YE Q H, XUE Y H, *et al.* Human mesenchymal stem cells inhibit metastasis of a hepatocellular carcinoma model using the MHCC97-H cell line[J]. *Cancer Science*, 2010, 101(12): 2546-2553.
- [17] LU Y R, YUAN Y, WANG X J, *et al.* The growth inhibitory effect of mesenchymal stem cells on tumor cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cancer Biology and Therapy*, 2008, 7(2): 245-251.
- [18] KHAKOO A Y, PATI S, ANDERSON S A, *et al.* Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2006, 203(5): 1235-1247.
- [19] QIAO L, XU Z, ZHAO T, *et al.* Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model[J]. *Cell Research*, 2008, 18(4): 500-507.
- [20] QIAO L, XU Z, ZHAO T, *et al.* *Dkk-1* secreted by mesenchymal stem cells inhibits growth of breast cancer cells via depression of Wnt signalling[J]. *Cancer Letters*, 2008, 269(1): 67-77.
- [21] NAKAMURA K, ITO Y, KAWANO Y, *et al.* Antitumor effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in a rat glioma model[J]. *Gene Therapy*, 2004, 11(14): 1155-1164.
- [22] COUSIN B, RAVET E, POGGIO S, *et al.* Adult stromal cells derived from human adipose tissue provoke pancreatic cancer cell death both *in vitro* and *in vivo*[J]. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6278.
- [23] EISENBERG L M, EISENBERG C A. Wnt signal transduction and the formation of the myocardium[J]. *Developmental Biology*, 2006, 293(2): 305-315.
- [24] REYA T, CLEVERS H. Wnt signalling in stem cells and cancer[J]. *Nature*, 2005, 434(7035): 843-850.
- [25] OTSU K, DAS S, HOUSER S D, *et al.* Concentration-depen-

- dent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells[J]. *Blood*, 2009, 113(18): 4197-4205.
- [26] TORSVIK A, ROSLAND G V, SVENDSEN A, *et al.* Spontaneous malignant transformation of human mesenchymal stem cells reflects cross-contamination: putting the research field on track - letter[J]. *Cancer Research*, 2010, 70(15): 6393-6396.
- [27] KINNAIRD T, STABILE E, BURNETT M S, *et al.* Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote *in vitro* and *in vivo* arteriogenesis through paracrine mechanisms[J]. *Circulation Research*, 2004, 94(5): 678-685.
- [28] ZACHAREK A, CHEN J, CUI X, *et al.* Angiotensin II/Tie2 and VEGF/Flk1 induced by MSC treatment amplifies angiogenesis and vascular stabilization after stroke[J]. *Journal of Cerebral Blood and Metabolism*, 2007, 27(10): 1684-1691.
- [29] RAMASAMY R, LAM E W, SOEIRO I, *et al.* Mesenchymal stem cells inhibit proliferation and apoptosis of tumor cells: impact on *in vivo* tumor growth[J]. *Leukemia*, 2007, 21(2): 304-310.
- [30] STUDENY M, MARINI F C, DEMBINSKI J L, *et al.* Mesenchymal stem cells: potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents[J]. *Journal of The National Cancer Institute*, 2004, 96(21): 1593-1603.
- [31] STUDENY M, MARINI F C, CHAMPLIN R E, *et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors[J]. *Cancer Research*, 2002, 62(13): 3603-3608.
- [32] QUANTE M, TU S P, TOMITA H, *et al.* Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(2): 257-272.
- [33] PLUMAS J, CHAPEROT L, RICHARD M J, *et al.* Mesenchymal stem cells induce apoptosis of activated T cells[J]. *Leukemia*, 2005, 19(9): 1597-1604.
- [34] RUTELLA S, DANESE S, LEONE G. Tolerogenic dendritic cells: cytokine modulation comes of age[J]. *Blood*, 2006, 108(5): 1435-1440.
- [35] CORCIONE A, BENVENUTO F, FERRETTI E, *et al.* Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions[J]. *Blood*, 2006, 107(1): 367-372.
- [36] DJOUAD F, PLENCE P, BONY C, *et al.* Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals[J]. *Blood*, 2003, 102(10): 3837-3844.
- [37] REN G, ZHANG L, ZHAO X, *et al.* Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide[J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 2(2): 141-150.
- [38] SHENG H, WANG Y, JIN Y, *et al.* A critical role of IFN γ in priming MSC-mediated suppression of T cell proliferation through up-regulation of B7-H1[J]. *Cell Research*, 2008, 18(8): 846-857.
- [39] ETHERIDGE S L, SPENCER G J, HEATH D J, *et al.* Expression profiling and functional analysis of wnt signaling mechanisms in mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells*, 2004, 22(5): 849-860.
- [40] BROTT B K, SOKOL S Y. Regulation of Wnt/LRP signaling by distinct domains of Dickkopf proteins[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2002, 22(17): 6100-6110.
- [41] SASPORTAS L S, KASMIEH R, WAKIMOTO H, *et al.* Assessment of therapeutic efficacy and fate of engineered human mesenchymal stem cells for cancer therapy[J]. *Proceedings of The National Academy of Sciences USA (PNAS)*, 2009, 106(12): 4822-4827.
- [42] MADER E K, MAEYAMA Y, LIN Y, *et al.* Mesenchymal stem cell carriers protect oncolytic measles viruses from antibody neutralization in an orthotopic ovarian cancer therapy model[J]. *Clinical Cancer Research*, 2009, 15(23): 7246-7255.
- [43] GAO P, DING Q, WU Z, *et al.* Therapeutic potential of human mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse xenograft model of renal cell carcinoma[J]. *Cancer Letter*, 2010, 290(2): 157-166.
- [44] MATUSKOVA M, HLUBINOVA K, PASTORAKOVA A, *et al.* HSV-tk expressing mesenchymal stem cells exert bystander effect on human glioblastoma cells [J]. *Cancer Letter*, 2010, 290(1): 58-67.
- [45] TAKAHASHI K, TANABE K, OHNUKI M, *et al.* Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors[J]. *Cell*, 2007, 131(5): 861-872.
- [46] YU J, VODYANIK M A, SMUGA-OTTO K, *et al.* Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells[J]. *Science*, 2007, 318(5858): 1917-1920.
- [47] SUDRES M, NOROL F, TRENADO A, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* but fail to prevent graft-versus-host disease in mice[J]. *Journal of Immunology*, 2006, 176(12): 7761-7767.