

综述

胶原蛋白在肿瘤发生和发展中的作用综述

唐 雷¹, 徐迎春^{2#}, 张凤春^{1,3#}

1. 上海交通大学医学院苏州九龙医院肿瘤科, 苏州 215021; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科, 上海 200126;
3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科, 上海 200025

[摘要] 胶原蛋白是人体含量最丰富的蛋白质之一, 是细胞外基质的主要成分。胶原蛋白可以调节细胞行为, 胶原蛋白表达失调可导致多种疾病, 包括肿瘤。肿瘤中胶原蛋白主要由成纤维细胞产生, 在肿瘤进展和转移中发挥重要作用。胶原蛋白作为肿瘤患者预后的预测因子, 可能是有效治疗及预防肿瘤进展及转移的靶点, 将来可能会研发出针对胶原蛋白及其受体的抗肿瘤药物。该文综述近年来新发现的胶原蛋白在肿瘤发生和发展中的作用, 特别是胶原蛋白在维持肿瘤细胞休眠状态和免疫逃逸中的作用, 以及胶原蛋白如何参与肿瘤细胞代谢。

[关键词] 胶原蛋白; 细胞外基质; 癌症进展; 肿瘤转移; 免疫逃逸

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.12.014 **[中图分类号]** R730.2 **[文献标志码]** A

Review of the role of collagen in tumorigenesis and development

TANG Lei¹, XU Yingchun^{2#}, ZHANG Fengchun^{1,3#}

1. Department of Oncology, Suzhou Kowloon Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Suzhou 215021, China;
2. Department of Oncology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200126, China; 3. Department of Oncology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

[Abstract] Collagen is one of the most abundant proteins in the body and is the main component of the extracellular matrix. Collagen regulates cellular behavior, and its dysregulation can cause a variety of diseases, including cancer. Collagen in tumors is mainly produced by fibroblasts and plays an important role in cancer progression and metastasis. Collagen can act as a prognostic predictor for cancer patients and may be an effective target for the treatment and prevention of tumor progression and metastasis. Anti-tumor drugs targeting collagen and its receptors may be developed in the future. This review focuses on the newly discovered role of collagen in cancer in recent years, specifically the role of collagen in tumor cell dormancy and immune evasion, and the participation of collagen in tumor cell metabolism.

[Key words] collagen; extracellular matrix; cancer progression; tumor metastasis; immune escape

人体组织由细胞与非细胞成分构成, 非细胞成分即为细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)。ECM 中的蛋白质, 包括胶原蛋白、糖蛋白和蛋白聚糖, 构成了三维网络结构, 为细胞提供物理空间, 并对细胞行为发挥关键调节作用。ECM 失调可导致多种疾病, 如癌症^[1]。胶原蛋白是哺乳类动物体内和 ECM 中含量最丰富的蛋白质, 占总蛋白质的 25%~35%^[2-3]。胶

原蛋白在肿瘤发生、发展过程中发挥重要作用。ECM 是肿瘤微环境中主要成分之一, 胶原蛋白作为形成 ECM 结构的主要成分, 其合成与代谢可调节 ECM 特征, 进而影响肿瘤浸润、侵袭和转移能力。本文综述胶原蛋白功能及其在肿瘤进展中的作用, 以及胶原蛋白对免疫调节、代谢和肿瘤背景下的表观遗传重编程的影响。

[基金项目] 2023 年苏州市姑苏卫生人才计划; 2023 年度苏州市基础研究计划 (医学应用基础研究, SKY2023110); 2022 年度苏州市科技计划项目 (医疗卫生科技创新, SKYD2022083); 2020 年度苏州市科技发展计划项目 (SYSD2020079, SYSD2020075)。

[作者简介] 唐 雷 (1982—), 男, 主治医师, 博士; 电子信箱: bobbytang_1982@126.com。

[通信作者] 张凤春, 电子信箱: fc Zhang2004@163.com。徐迎春, 电子信箱: xiaoxu2384@163.com。[#]为共同通信作者。

[Funding Information] 2023 Gusu Talent Program; 2023 Suzhou Basic Research Plan (Medical Application Basic Research, SKY2023110); 2022 Suzhou Science and Technology Plan Project (Medical and Health Technology Innovation, SKYD2022083); 2020 Suzhou Science and Technology Development Plan Project (SYSD2020079, SYSD2020075)。

[Corresponding Author] ZHANG Fengchun, E-mail: fc Zhang2004@163.com. XU Yingchun, E-mail: xiaoxu2384@163.com.[#]Co-corresponding authors.



1 胶原蛋白分型及其作用机制

胶原蛋白有28种亚型,可分为不同类别,如纤维状胶原蛋白、具有间断三螺旋的纤维相关胶原蛋白、基底膜胶原蛋白、丝状胶原蛋白、短链胶原蛋白、长链胶原蛋白、多螺旋域胶原蛋白和具有间断三螺旋的膜相关胶原蛋白^[4-7]。胶原蛋白形成具有重复共识氨基酸序列 Gly-X-Y 的三螺旋结构,其中X和Y可以是任何氨基酸。在内质网中,前胶原分子经翻译后修饰(脯氨酸及赖氨酸羟基化和糖基化),形成具有三螺旋结构的前胶原三聚体,由囊泡分泌至细胞外。前胶原分子N端和C端被蛋白酶剪切;前胶原分子交联部分被赖氨酰氧化酶切割,形成原纤维。细胞表面可与细胞外多种胶原蛋白相互作用的受体包括^[8]: ①整合素:整合素 $\alpha 1\beta 1$,由多种间充质细胞表达,与炎症细胞(包括T淋巴细胞)的作用相关;整合素 $\alpha 2\beta 1$,与细胞迁移、增殖和存活有关;整合素 $\alpha 10\beta 1$,在软骨组织中表达,与骨骼发育相关;整合素 $\alpha 11\beta 1$,发育过程中大量存在于多种间充质组织中,是维持骨量所必需的^[9]。②盘状蛋白结构域受体(discoidin domain receptor, DDR):受体酪氨酸激酶的一个亚家族,在组织广泛表达,下游信号可调节细胞增殖、分化和对

ECM的应答^[10]。③糖蛋白VI(glycoprotein VI, GPIIb/IIIa, p62):存在于血小板细胞膜表面,可在血栓形成过程中调节血小板功能^[11]。④白细胞相关免疫球蛋白样受体-1(leukocyte-associated immunoglobulin-like receptor 1, LAIR-1):免疫球蛋白超家族成员,是存在于外周单核细胞膜上的抑制性受体,参与先天免疫^[12]。⑤破骨细胞相关受体(osteoclast-associated receptor, OSCAR):是一种白细胞受体复合物的免疫球蛋白样活化受体,由破骨细胞前体细胞表达。在破骨细胞中,OSCAR由免疫受体酪氨酸基序衔接蛋白FcR γ 介导,共同刺激ECM或胶原中的破骨细胞;OSCAR还参与其他多种细胞过程,如黏附、激活并增强促炎症级联、细胞招募和防止细胞凋亡^[13]。⑥G蛋白偶联受体56(G protein-coupled receptor 56, GPR56):可促进血小板形状变化和整合素激活,有利于止血和血栓形成^[14]。胶原蛋白相关受体名称、表达受体的细胞及与之结合的胶原蛋白亚型,见表1。胶原蛋白还可通过内吞胶原蛋白受体Endo180被细胞内吞,降解后释放多种氨基酸^[15]。胶原蛋白基因突变可导致多种疾病,如胶原病(成骨不全症和Ehlers-Danlos综合征)和阿尔波特(Alport)综合征。ECM中胶原蛋白异常沉积,可促进肿瘤形成。

表1 胶原蛋白相关受体名称、表达受体的细胞及与之结合的胶原蛋白亚型

Tab 1 Receptors of collagen, receptor-expressing cells, and types of collagens

Receptor	Cell type	Collagen type
Integrin $\alpha 1\beta 1$	Mesenchymal cells, inflammatory cells (T lymphocytes), epithelial cells, platelets	Collagen IV and VI, fibril-forming collagens
Integrin $\alpha 2\beta 1$	Mesenchymal cells, epithelial cells, platelets	Fibril-forming collagens
Integrin $\alpha 10\beta 1$	Chondrocytes	Collagen IV and VI
Integrin $\alpha 11\beta 1$	Mesenchymal cells	Fibril-forming collagens and collagen X
DDR1	Epithelial cells	Fibril-forming collagens (Collagen I, II, III), Collagen IV and VIII
DDR2	Mesenchymal cells	Fibril-forming collagens and collagen X
GPIIb/IIIa	Platelets	Fibril-forming collagens
LAIR-1, LAIR-2	Leukocytes	Collagen I, transmembrane collagens XIII, XVII, XXIII
OSCAR	Vascular endothelial cells, osteoclast, macrophages	Fibril-forming collagens (Collagen I, II, III)
GPR56	Platelets	Fibril-forming collagens (i.e., Collagen III)
Mannose receptor family (MR, PLA2R, DEC-205, Endo180)	Fibroblasts	Fibril-forming collagens and collagen IV

2 胶原蛋白在肿瘤转移中的作用

基质体(matrisome)是指人体ECM及其相关蛋白,包括核心基质体蛋白(胶原蛋白、蛋白聚糖和糖蛋白)和基质体相关蛋白(包括分泌的因子、ECM

调节子和ECM附属分子)^[16]。基质体相关基因可以作为多种癌症的预后预测标志物。研究发现,有9个ECM基因过表达与卵巢癌、肺癌、胃癌和结肠癌患者预后不良相关^[17]。

ECM成分可由于肿瘤进展和治疗应答发生动态

变化,如高级别浆液性卵巢癌 Collagen IV (COL VI) 水平随着疾病进展而进行性升高^[18]。另一项针对 30 000 例癌症患者样本的研究表明,基质体成分变化可预测免疫治疗反应^[19]。

肿瘤中存在胶原蛋白基因突变。一项针对 TCGA 数据的分析发现,胃癌胶原蛋白基因的体细胞突变率高于背景突变率,且 COL7A1 基因体细胞突变可预测生存获益^[20]。一项泛癌分析研究了基质体基因突变情况,发现核心基质体基因的突变负荷与癌症患者总生存期相关,基质体基因拷贝数变异和突变频率高于基因组中非基质体基因^[21]。

ECM 分子在肿瘤转移过程中发挥关键作用。乳腺肿瘤活体成像显示,在迁移过程中,肿瘤细胞利用胶原纤维作为“逃离”原发肿瘤的“轨道”。Oudin 实验室发现,在肥胖模型中, COL VI 可调节乳腺癌细胞的运动能力^[22],化学治疗诱导产生的 COL VI 可驱动乳腺癌细胞运动^[23]。在胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal carcinoma, PDAC) 中,肿瘤 ECM 是肿瘤发生和转移的驱动因子,与患者生存期短相关^[24-25]。肿瘤转移灶的基质体成分与原发灶不同,且不同转移灶之间也存在差异^[26]。转移潜力不同的乳腺肿瘤具有不同的 ECM 成分^[27]。以上结果提示,肿瘤细胞对转移目标器官的适应,可能是由肿瘤细胞调节的 ECM 成分变化介导的。

1993 年 COPPOCK 等^[28]发现肺成纤维细胞进入静止期 (即 G0 期) 后表达一系列静止期诱导型基因 (quiescins)。8 个上调的 quiescins 包括 decorin、Clr、Q6、Q10,以及胶原蛋白链基因 COL6A1、COL3A1、COL1A1 和 COL1A2,其中 COL3A1 基因表达水平在细胞进入静止期后升高了 10 倍。上述研究结果引申出一个假设,即胶原蛋白是否有助于维持细胞 (包括肿瘤细胞) 的静止状态,以及转移的肿瘤细胞中某些胶原蛋白基因转录调节是否能在转移级联过程中发挥平衡增殖与静止信号的作用。转移的肿瘤细胞在恢复增殖能力前,处于非增殖性静止状态,称之为肿瘤休眠,可持续多年^[29]。胶原蛋白在休眠期肿瘤细胞外基质体中高度富集^[30],且成分不同于增殖期细胞外基质体。休眠期肿瘤细胞外基质体中肿瘤衍生的 COL III 上调,是维持休眠状态所必需的。当休眠细胞中 COL III 消失,肿瘤细胞恢复增殖。此外,胶原蛋白还参与维持其他细胞 (如干细胞) 的静止状态。例如,肌肉卫星干细胞产生的 COL V,可通过降钙

素受体 (calcitonin receptor, CALCR) 介导维持其静止状态, COL VI 可调节卫星细胞的自我更新能力^[31]。目前尚不清楚其他类型胶原蛋白在肿瘤细胞静止状态中的作用,需要进一步研究揭示。

3 胶原蛋白受体 DDR1 和基质体调控

1993 年 JOHNSON 等^[32]在乳腺癌细胞中发现了盘状结构域受体 I (discoidin domain receptor I, DDR1); 该受体是一种酪氨酸激酶,含有一个具有独特盘状几何结构的细胞外脯氨酸/甘氨酸富集结构域,可与包括细胞表面分子在内的配体和底物相互作用。同年,DI MARCO 等^[33]从正常角质细胞和多个人类细胞系中,分离并克隆了 Trk 家族新成员 TrkE。1997 年 VOGEL 等^[34]发现胶原蛋白为 DDR1 的激活因子,是 ECM 应答的潜在调节子。随后,DDR1 被广泛研究,并发现了其在癌症中的多种作用。

DDR1 在人体组织中广泛表达,参与细胞增殖与分化过程。作为一种胶原蛋白感应器,DDR1 活性对包括肿瘤细胞在内的多种细胞迁移、黏附和浸润能力至关重要。TAKAI 等^[35]发现,敲除 MMTV-PyMT 小鼠的 DDR1 基因可提高上皮张力,促进基质细胞纤维化和自发性乳腺肿瘤形成,且具有显著的基底表型和肺转移倾向。DDR1 mRNA 水平上调与乳腺癌患者不良预后相关,特别是三阴性乳腺癌^[36]。在肺癌等其他肿瘤中,敲除 DDR1 基因会阻止肿瘤发生^[37]。DDR1 通过 COL III 和 STAT1 维持头颈部癌和乳腺癌肿瘤细胞的休眠状态^[30]。肿瘤细胞从休眠状态中被激活,也需要 DDR1 通过 COL I、TM4SF1、JAK2 和 STAT3 介导乳腺肿瘤细胞恢复增殖能力^[38]。总之,根据肿瘤分期和肿瘤类型,DDR1 的功能是促肿瘤还是抗肿瘤,取决于所调节的下游信号和与之结合的胶原蛋白类型。

DDR1 对 ECM 发挥关键调控作用。研究^[30]发现,敲除 DDR1 可激活处于休眠状态的肿瘤细胞,基质体成分也发生改变。在头颈部肿瘤中,与休眠状态肿瘤细胞相比,增殖期肿瘤细胞基质体组成成分发生了显著改变并重新排列,二者差异显著。增殖期肿瘤细胞多个胶原蛋白基因 (COL6A1、COL22A1、COL4A1) 表达上调,而 COL III 表达下调。DDR1 下游 STAT1 激活,可调控休眠细胞 COL3A1 转录。此外,CHIUSA 等^[39]发现,肾细胞中,即使核转位信

号缺失, DDR1与胶原蛋白结合后仍会转位至细胞核, 与SEC61B (构成Sec61易位子的3种膜蛋白之一)、非肌肉肌球蛋白 II A (non-muscle myosin II A) 和 β -肌动蛋白 (β -actin) 相互作用, 调节转录。在细胞核中, DDR1与染色质中COL IV启动子结合, 上调COL IV转录水平。但DDR1转位至细胞核后, 对休眠细胞表达胶原蛋白的调节作用尚不清楚, 相关研究将有助于明晰DDR1与胶原蛋白复合体在肿瘤进展中的作用。

4 胶原蛋白与DDR1受体在肿瘤免疫调节中的作用

近年来, 学术界聚焦于研究肿瘤免疫, 并开发出抗肿瘤治疗新策略。ECM的三维结构是影响免疫细胞迁移的物理屏障。为进入组织内部, 免疫细胞必须在ECM中主动迁移。健康组织基质中的胶原蛋白孔隙度高, 有利于T淋巴细胞和自然杀伤细胞迁移至组织内, 发挥生理性免疫监视作用。胶原蛋白纤维的大小和密度决定了免疫细胞迁移的外部阻力, 影响进入组织的免疫细胞数量和速度。FRIEDL等^[40]发现, 免疫细胞的细胞核可发生变形, 以典型的阿米巴运动方式, 沿着松散且排列整齐的胶原基质移动。此外, 已证实ECM对调节原发性肿瘤内免疫反应, 以及激活或抑制远处转移组织先天免疫发挥重要作用。超交联胶原蛋白和癌细胞周围糖蛋白过表达, 会增加ECM硬度, 限制免疫细胞浸润和运动, 阻止免疫细胞与癌细胞相互作用, 抑制被称为“免疫排斥 (immune exclusion)”的细胞毒作用。HARTMANN等^[41]发现, 虽然胰腺癌中T细胞趋化因子CXCL10或CXCL4表达上调, 但由于同时存在高密度胶原蛋白, 肿瘤中T淋巴细胞浸润仍受抑制。SALMON等^[42]发现, 血管和肿瘤上皮细胞附近的高密度胶原蛋白可以引导T淋巴细胞迁移轨迹, 限制其进入肿瘤。LARUE等^[43]发现在胰腺癌中, 胶原蛋白合成与降解对产生高度促纤维增生和免疫抑制状态的微环境有直接影响。肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 由甘露糖受体介导, 使细胞内精氨酸水平升高, 上调诱导性一氧化氮合成酶, 合成活性氮 (reactive nitrogen species, RNS)。RNS通过一种旁机制, 刺激胰腺星状细胞合成大量胶原蛋白并在细胞外沉积, 重塑ECM, 使得胰腺肿瘤纤维化。

如前所述, DDR1在免疫系统中的作用根据肿瘤分期和环境而变化。例如, 表达DDR1的免疫细胞对ECM内胶原蛋白敏感度高, 且运动性强。CHETOUJ等^[44]发现, DDR1可促进T淋巴细胞与胶原纤维结合, 增强迁移表型。体外三维COL I迁移试验结果显示, 使用可溶性重组蛋白 (DDR1: Fc) 阻断DDR1, 可干扰T淋巴细胞与生物素化COL I结合。在PDAC模型中, 胶原蛋白组织和分布状态可调节肿瘤活化的T淋巴细胞在转移灶内迁移, DDR1表达水平与胰腺癌细胞转移潜力直接相关。此外, PDAC细胞上DDR1高表达有利于ECM中DDR1与胶原蛋白相互作用, 诱导CXCL5合成。因此, CXCL5可诱导肿瘤相关中性粒细胞募集, 形成胞外诱捕网, 从而促进肿瘤细胞侵袭和转移^[45]。

多项研究揭示了DDR1是如何通过调节免疫微环境发挥促肿瘤作用的。在三阴性乳腺癌中, DDR1通过调节CD4⁺T淋巴细胞和CD8⁺T淋巴细胞浸润, 影响肿瘤生长^[46]。SUN等^[36]发现, 乳腺癌中DDR1 mRNA和蛋白水平与抗肿瘤免疫基因表达水平呈负相关。乳腺肿瘤细胞中DDR1下调有利于免疫细胞进入肿瘤组织。DDR1胞外结构域将ECM中胶原蛋白重塑为可阻止免疫细胞浸润的线性结构。抗DDR1抗体可阻止胶原蛋白线性排列, 有利于免疫细胞浸润至肿瘤组织内。

5 胶原蛋白、伤口愈合与肿瘤微环境

胶原蛋白对ECM的机械强度和弹性至关重要, 与细胞附着、增殖和分化有关。伤口愈合过程需要在一定时间内依次完成4个高度程序化的生物学步骤: 止血、炎症、增殖和成熟/重塑。胶原蛋白参与了这4个步骤, 发挥关键作用^[47]。

FLIER等^[48]描述了肿瘤微环境和伤口愈合之间的关系, 伤口愈合信号通路异常激活可形成肿瘤基质。无法愈合的伤口可能是肿瘤的症状之一。GANESH等^[49]研究发现, 转移的肿瘤细胞通过激活伤口愈合信号通路实现转移后增殖, 且参与肠道伤口愈合的L1细胞黏附分子 (L1 cell adhesion molecule, L1CAM), 也是肿瘤细胞肝转移定植和发生化学治疗耐药所必需的。

肿瘤微环境是一个动态变化的空间结构, 癌症相关成纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs)

对ECM重塑是肿瘤进展过程中至关重要的步骤,其作用类似于伤口愈合过程中成纤维细胞通过重塑ECM中的胶原蛋白促进瘢痕形成。CAFs可以通过改变胶原蛋白交联调节胶原基质硬度,影响肿瘤细胞迁移^[50]。CAFs还可以降解基底膜上COL IV,促进肿瘤细胞浸润^[51]。

FISCHER等^[52]揭示了伤口愈合过程、ECM和免疫细胞之间的联系,发现受伤后ECM中的COL I可由中性粒细胞介导,从器官外的脏层间皮层和壁层间皮层迁移至组织损伤处。来自远处储存库的ECM为组织修复提供了所需的物质,该生物学过程与肿瘤的关系尚有待进一步研究。

6 胶原蛋白在肿瘤代谢和表观遗传重塑中的作用

ECM在组织稳态过程中发挥重要作用。ECM可在细胞外被金属蛋白酶降解,也可由整合素 $\alpha 2\beta 1$ 内化转运至溶酶体降解,为细胞提供能量。完整和裂解的胶原蛋白可分别被整合素和Endo180内化,裂解的胶原蛋白依赖Endo180在细胞内转运的效率更高^[53-55]。

有研究者^[56]认为ECM是维持肿瘤生长和侵袭能力所需营养物质的来源。在胶原蛋白中,脯氨酸占氨基酸残基总量的25%。胶原蛋白中含有大量脯氨酸,可被肿瘤细胞利用,以维持脯氨酸代谢。此外,胶原蛋白形成的组织刚性在肿瘤代谢中也发挥重要作用。ECM的刚性可以调节乳腺癌代谢,影响疾病进展。高密度胶原蛋白诱导三羧酸循环基因表达,提高乳腺肿瘤细胞谷氨酸代谢水平。ATP:ADP比值高有助于乳腺癌细胞穿过ECM中高密度胶原蛋白区域^[57]。肿瘤微环境中金属蛋白酶和胶原蛋白酶可降解胶原蛋白,形成细胞外游离脯氨酸,用于合成蛋白质和新的胶原蛋白,为胶原蛋白的“生物合成-成熟-降解循环”提供能量,促进肿瘤细胞表观遗传改变^[58]。ECM代谢为肿瘤细胞侵袭过程中穿越ECM提供所需能量。

胶原蛋白成熟的最重要步骤之一是由内质网中脯氨酸-4-羟化酶(prolyl-4-hydroxylase, P4H)完成的。脯氨酸羟化作为关键的蛋白质翻译后修饰,是确保胶原蛋白三螺旋结构稳定的必要步骤^[59],需要2个辅助因子:维生素C(vitamin C, VitC)和 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate)。P4H高表达与肿瘤细胞代谢发生

变化有关,并与多种肿瘤不良预后直接相关,如胶质瘤、乳腺癌和宫颈癌等^[58,60-62]。低氧状态可诱导脯氨酸-4-羟化酶亚基 $\alpha 2$ (prolyl 4-hydroxylase subunit $\alpha 2$, P4HA2)表达,说明胶原蛋白羟化和低氧状态可促进肿瘤转移。D'ANIELLO等^[59]研究了乳腺癌P4HA2活性,以及缺乏VitC条件下如何降低含有Jumonj C结构域的组蛋白去甲基化酶和10-11易位DNA去甲基化酶活性。以上2种酶的功能依赖于VitC。抑制含有JmJc结构域的去甲基化酶和TET DNA去甲基化酶活性,可上调全基因组组蛋白甲基化水平,改变肿瘤细胞表观遗传结构。因此,肿瘤细胞中P4H过表达可能是用于诊断的肿瘤标志物和潜在治疗靶点。研究发现,自噬作用有助于肿瘤进展过程中CAFs活化。CAFs自噬作用缺乏时,脯氨酸和胶原蛋白合成被抑制,阻碍CAFs活化。BAI等^[63]发现靶向阻断ECM中parkin RBR E3泛素蛋白连接酶(parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, PRKN),可抑制PDAC原位小鼠模型的自噬作用,导致肿瘤重量减小。因此,抑制CAFs自噬作用可能是靶向于基质治疗肿瘤的有效方法。

COL IV $\alpha 5$ 链可通过调节微环境改变管腔型(luminal)乳腺癌代谢。肿瘤细胞代谢重编程是癌症的标志之一。肿瘤细胞优先通过有氧糖酵解获得能量,并受活化癌基因和肿瘤微环境调节。包括基底膜在内的ECM始终处于动态重塑状态。COL IV是维持基底膜完整性和发挥正常功能所必需的,在不同亚型的乳腺癌中差异表达。其中,COL IV $\alpha 5$ 链受到雌激素受体- α 调节,在luminal型乳腺癌中高表达,与luminal型乳腺癌进展相关。下调COL IV $\alpha 5$ 链表达可降低葡萄糖转运和糖酵解酶表达水平,阻断糖酵解,进而抑制luminal型乳腺癌细胞生长和侵袭。同时,DDR-1表达水平降低和p38丝裂原活化蛋白激酶活化水平下调,导致癌基因*c-Myc*表达水平及其磷酸化水平降低。异位活化的DDR-1或*c-Myc*也可上调luminal型乳腺癌细胞葡萄糖转运和糖酵解酶水平,促进有氧糖酵解、细胞增殖和肿瘤生长^[64]。

7 ECM——潜在的预后因子和治疗靶点

目前已发现ECM中胶原蛋白的三维结构是多种肿瘤的预后因子。CONKLIN等^[65]发现ECM中胶原

蛋白的排列是乳腺癌的预后因子。ECM成像可作为诊断头颈部肿瘤^[30]和前列腺癌^[66]的一种检测方法。JONES等^[67]描述了一种可用于评估并量化乳腺肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中胶原蛋白空间结构的成像方法, 即使用偏光显微镜观察ECM结构特征, 区分未染色的人类乳腺癌标本中黏液性和硬化性ECM。

ECM中胶原蛋白可能是抗肿瘤治疗的有效靶点。BRISSON等^[68]发现COL III前肽可以抑制成纤维细胞活化和乳腺肿瘤生长。DI MARTINO等^[30]发现将聚合COL III海绵应用于肿瘤切除区域, 可预防原位复发。胶原蛋白的特性还可改善其他抗肿瘤治疗的效果。MOMIN等^[69]将细胞因子锚定于胶原蛋白上, 为免疫疗法增效。抗肿瘤细胞因子白介素-2 (IL-2) 和IL-12与胶原结合蛋白lumican (一种控制细胞增殖的富含亮氨酸的小蛋白多糖家族的成员) 融合后, 可延长细胞因子在肿瘤内滞留时间, 为免疫疗法增效。干扰胶原蛋白重塑可影响肿瘤生长, 如抑制DDR1和DDR2可延缓黑色素瘤复发^[70]。但目前正在进行的关于胶原蛋白治疗肿瘤的临床试验较少^[71]。一项关于子宫肌瘤的临床试验结果证实, 瘤内注射胶原蛋白酶可降低基质硬度, 抑制肿瘤细胞增殖^[72]。

8 结语和展望

综上所述, 改变ECM中胶原蛋白可影响肿瘤进

展, 胶原蛋白很可能成为癌症的有效治疗靶点, 有较好的研究价值和应用前景。但目前关于胶原蛋白在肿瘤中的作用, 还有很多未知领域需要探索, 如胶原蛋白与肿瘤相互作用, 胶原蛋白对TME和ECM的调节作用, 胶原蛋白的成分结构与排列对“冷”肿瘤和“热”肿瘤的影响, 如何通过改变ECM中胶原蛋白为免疫疗法等其他治疗增效。随着以上问题的深入研究, 未来胶原蛋白有望成为解决肿瘤耐药、抑制肿瘤浸润和转移、预防肿瘤复发等难题的有效靶点。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

唐雷、徐迎春、张凤春参与了论文选题; 唐雷、徐迎春负责文献检索; 唐雷、张凤春参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The review was designed by TANG Lei, XU Yingchun and ZHANG Fengchun. TANG Lei and XU Yingchun were responsible for the literature search. The manuscript was drafted and revised by TANG Lei and ZHANG Fengchun. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-06-01
- Accepted: 2023-10-27
- Published online: 2023-12-28

参·考·文·献

- [1] SU H, KARIN M. Collagen architecture and signaling orchestrate cancer development[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(9): 764-773.
- [2] SLATTER D A, BIHAN D G, FARNDAL R W. The effect of purity upon the triple-helical stability of collagenous peptides[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(27): 6621-6632.
- [3] MILAZZO M, JUNG G S, DANTI S, et al. Wave propagation and energy dissipation in collagen molecules[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(3): 1367-1374.
- [4] SAKOWICZ-BURKIEWICZ M, KUCZKOWSKI J, PRZYBYŁA T, et al. Gene expression profile of collagen types, osteopontin in the tympanic membrane of patients with tympanosclerosis[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(6): 961-966.
- [5] RICARD-BLUM S. The collagen family[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(1): a004978.
- [6] ZACHARIADOU C, HART T, HOOPER D, et al. Molecular characteristics of periodontal health: collagens: defining the healthy human gingival collagen transcriptome: defining the healthy human gingival collagen transcriptome[J]. *J Periodontol*, 2023, 94(5): 606-615.
- [7] MOUW J K, OU G, WEAVER V M. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12): 771-785.
- [8] LEITINGER B. Transmembrane collagen receptors[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2011, 27: 265-290.
- [9] SHEN B, VARDY K, HUGHES P, et al. Integrin alpha11 is an osteoclast receptor and is required for the maintenance of adult skeletal bone mass[J]. *Elife*, 2019, 8: e42274.
- [10] LEITINGER B. Discoidin domain receptor functions in physiological and pathological conditions[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2014, 310: 39-87.
- [11] FUENTES E. Modulation of glycoprotein VI and its downstream signaling pathways as an antiplatelet target[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 9882.
- [12] MEYAARD L. LAIR and collagens in immune regulation[J]. *Immunol Lett*, 2010, 128(1): 26-28.
- [13] NEDEVA I R, VITALE M, ELSON A, et al. Role of OSCAR signaling in osteoclastogenesis and bone disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 641162.

- [14] YEUNG J, ADILI R, STRINGHAM E N, et al. GPR56/ADGRG1 is a platelet collagen-responsive GPCR and hemostatic sensor of shear force[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(45): 28275-28286.
- [15] OLIVARES O, MAYERS J R, GOUIRAND V, et al. Collagen-derived proline promotes pancreatic ductal adenocarcinoma cell survival under nutrient limited conditions[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 16031.
- [16] SOCOVICH A M, NABA A. The cancer matrisome: from comprehensive characterization to biomarker discovery[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 89: 157-166.
- [17] YUZHANIN A E, URBONAS T, SILVA M A, et al. A core matrisome gene signature predicts cancer outcome[J]. *Br J Cancer*, 2018, 118(3): 435-440.
- [18] PIETILÄ E A, GONZALEZ-MOLINA J, MOYANO-GALCERAN L, et al. Co-evolution of matrisome and adaptive adhesion dynamics drives ovarian cancer chemoresistance[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3904.
- [19] BIN LIM S, CHUA M L K, YEONG J P S, et al. Pan-cancer analysis connects tumor matrisome to immune response[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2019, 3: 15.
- [20] BRODSKY A S, KHURANA J, GUO K S, et al. Somatic mutations in collagens are associated with a distinct tumor environment and overall survival in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 139.
- [21] IZZI V, DAVIS M N, NABA A. Pan-cancer analysis of the genomic alterations and mutations of the matrisome[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): E2046.
- [22] WISHART A L, CONNER S J, GUARIN J R, et al. Decellularized extracellular matrix scaffolds identify full-length collagen VI as a driver of breast cancer cell invasion in obesity and metastasis[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(43): eabc3175.
- [23] FATHERREE J P, GUARIN J R, MCGINN R A, et al. Chemotherapy-induced collagen IV drives cancer cell motility through activation of src and focal adhesion kinase[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(10): 2031-2044.
- [24] TIAN C, CLAUSER K R, ÖHLUND D, et al. Proteomic analyses of ECM during pancreatic ductal adenocarcinoma progression reveal different contributions by tumor and stromal cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(39): 19609-19618.
- [25] TIAN C, ÖHLUND D, RICKELT S, et al. Cancer cell-derived matrisome proteins promote metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(7): 1461-1474.
- [26] HEBERT J D, MYERS S A, NABA A, et al. Proteomic profiling of the ECM of xenograft breast cancer metastases in different organs reveals distinct metastatic niches[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(7): 1475-1485.
- [27] NABA A, CLAUSER K R, LAMAR J M, et al. Extracellular matrix signatures of human mammary carcinoma identify novel metastasis promoters[J]. *Elife*, 2014, 3: e01308.
- [28] COPPOCK D L, KOPMAN C, SCANDALIS S, et al. Preferential gene expression in quiescent human lung fibroblasts[J]. *Cell Growth Differ*, 1993, 4(6): 483-493.
- [29] RISSON E, NOBRE A R, MAGUER-SATTA V, et al. The Current paradigm and challenges ahead for the dormancy of disseminated tumor cells[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(7): 672-680.
- [30] DI MARTINO J S, NOBRE A R, MONDAL C, et al. A tumor-derived type III collagen-rich ECM niche regulates tumor cell dormancy[J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(1): 90-107.
- [31] BAGHDADI M B, CASTEL D, MACHADO L, et al. Reciprocal signalling by Notch-Collagen V-CALCR retains muscle stem cells in their niche[J]. *Nature*, 2018, 557(7707): 714-718.
- [32] JOHNSON J D, EDMAN J C, RUTTER W J. A receptor tyrosine kinase found in breast carcinoma cells has an extracellular discoidin I-like domain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(22): 10891.
- [33] DI MARCO E, CUTULI N, GUERRA L, et al. Molecular cloning of trkE, a novel trk-related putative tyrosine kinase receptor isolated from normal human keratinocytes and widely expressed by normal human tissues[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(32): 24290-24295.
- [34] VOGEL W, GISH G D, ALVES F, et al. The discoidin domain receptor tyrosine kinases are activated by collagen[J]. *Mol Cell*, 1997, 1(1): 13-23.
- [35] TAKAI K, DRAIN A P, LAWSON D A, et al. Discoidin domain receptor 1 (DDR1) ablation promotes tissue fibrosis and hypoxia to induce aggressive basal-like breast cancers[J]. *Genes Dev*, 2018, 32(3/4): 244-257.
- [36] SUN X, WU B, CHIANG H C, et al. Tumour DDR1 promotes collagen fibre alignment to instigate immune exclusion[J]. *Nature*, 2021, 599(7886): 673-678.
- [37] AMBROGIO C, GÓMEZ-LÓPEZ G, FALCONE M, et al. Combined inhibition of DDR1 and Notch signaling is a therapeutic strategy for KRAS-driven lung adenocarcinoma[J]. *Nat Med*, 2016, 22(3): 270-277.
- [38] GAO H, CHAKRABORTY G, ZHANG Z, et al. Multi-organ site metastatic reactivation mediated by non-canonical discoidin domain receptor 1 signaling[J]. *Cell*, 2016, 166(1): 47-62.
- [39] CHIUSA M, HU W, LIAO H J, et al. The extracellular matrix receptor discoidin domain receptor 1 regulates collagen transcription by translocating to the nucleus[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(9): 1605-1624.
- [40] FRIEDL P, ENTSCHLADEN F, CONRAD C, et al. CD4⁺ T lymphocytes migrating in three-dimensional collagen lattices lack focal adhesions and utilize beta1 integrin-independent strategies for polarization, interaction with collagen fibers and locomotion[J]. *Eur J Immunol*, 1998, 28(8): 2331-2343.
- [41] HARTMANN N, GIESE N A, GIESE T, et al. Prevailing role of contact guidance in intrastromal T-cell trapping in human pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(13): 3422-3433.
- [42] SALMON H, FRANCISZKIEWICZ K, DAMOTTE D, et al. Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 899-910.
- [43] LARUE M M, PARKER S, PUCCINI J, et al. Metabolic reprogramming of tumor-associated macrophages by collagen turnover promotes fibrosis in pancreatic cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(16): e2119168119.
- [44] CHETOUI N, EL AZREQ M A, BOISVERT M, et al. Discoidin domain receptor 1 expression in activated T cells is regulated by the ERK MAP kinase signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(12): 3666-3674.
- [45] DENG J, KANG Y, CHENG C C, et al. DDR1-induced neutrophil extracellular traps drive pancreatic cancer metastasis[J]. *JCI Insight*, 2021, 6(17): 146133.
- [46] ZHONG X, ZHANG W, SUN T. DDR1 promotes breast tumor growth by suppressing antitumor immunity[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2844-2854.
- [47] BERTONE A L. Principles of wound healing[J]. *Vet Clin N Am Equine Pract*, 1989, 5(3): 449-463.
- [48] FLIER J S, UNDERHILL L H, DVORAK H F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing[J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(26): 1650-1659.
- [49] GANESH K, BASNET H, KAYGUSUZ Y, et al. L1CAM defines the regenerative origin of metastasis-initiating cells in colorectal cancer[J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(1): 28-45.
- [50] PANKOVA D, CHEN Y, TERAJIMA M, et al. Cancer-associated fibroblasts induce a collagen cross-link switch in tumor stroma[J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(3): 287-295.
- [51] MANEVA-RADICHEVA L, EBERT U, DIMOUDIS N, et al. Fibroblast remodeling of adsorbed collagen type IV is altered in contact with cancer cells[J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23(7): 833-842.
- [52] FISCHER A, WANNEMACHER J, CHRIST S, et al. Neutrophils direct preexisting matrix to initiate repair in damaged tissues[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(4): 518-531.
- [53] ALBRENGUES J, SHIELDS M A, NG D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant

- cancer cells in mice[J]. *Science*, 2018, 361(6409): eaa04227.
- [54] ARORA P D, WANG Y, BRESNICK A, et al. Collagen remodeling by phagocytosis is determined by collagen substrate topology and calcium-dependent interactions of gelsolin with nonmuscle myosin II A in cell adhesions[J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(6): 734-747.
- [55] RAINERO E. Extracellular matrix endocytosis in controlling matrix turnover and beyond: emerging roles in cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2016, 44(5): 1347-1354.
- [56] MELANDER M C, JÜRGENSEN H J, MADSEN D H, et al. The collagen receptor uPARAP/Endo180 in tissue degradation and cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4): 1177-1188.
- [57] MORRIS B A, BURKEL B, PONIK S M, et al. Collagen matrix density drives the metabolic shift in breast cancer cells[J]. *EBioMedicine*, 2016, 13: 146-156.
- [58] WU Y, ZANOTELLI M R, ZHANG J, et al. Matrix-driven changes in metabolism support cytoskeletal activity to promote cell migration[J]. *Biophys J*, 2021, 120(9): 1705-1717.
- [59] D'ANIELLO C, CERMOLA F, PALAMIDESSI A, et al. Collagen prolyl hydroxylation-dependent metabolic perturbation governs epigenetic remodeling and mesenchymal transition in pluripotent and cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(13): 3235-3250.
- [60] RAPPU P, SALO A M, MYLLYHARJU J, et al. Role of prolyl hydroxylation in the molecular interactions of collagens[J]. *Essays Biochem*, 2019, 63(3): 325-335.
- [61] LI Q, WANG Q, ZHANG Q, et al. Collagen prolyl 4-hydroxylase 2 predicts worse prognosis and promotes glycolysis in cervical cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(11): 6938-6951.
- [62] LIN J, JIANG L, WANG X, et al. P4HA2 promotes epithelial-to-mesenchymal transition and glioma malignancy through the collagen-dependent PI3K/AKT pathway[J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 1406853.
- [63] BAI J, LIU T, TU B, et al. Autophagy loss impedes cancer-associated fibroblast activation via downregulating proline biosynthesis[J]. *Autophagy*, 2023, 19(2): 632-643.
- [64] WU Y, LIU X, ZHU Y, et al. Type IV collagen $\alpha 5$ chain promotes luminal breast cancer progression through c-Myc-driven glycolysis[J]. *J Mol Cell Biol*, 2023, 14(10): mjac068.
- [65] CONKLIN M W, EICKHOFF J C, RICHING K M, et al. Aligned collagen is a prognostic signature for survival in human breast carcinoma[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(3): 1221-1232.
- [66] PAVLOVA I P, NAIR S S, LUNDON D, et al. Multiphoton microscopy for identifying collagen signatures associated with biochemical recurrence in prostate cancer patients[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1061.
- [67] JONES B, THOMAS G, WESTREICH J, et al. Novel quantitative signature of tumor stromal architecture: polarized light imaging differentiates between myxoid and sclerotic human breast cancer stroma[J]. *Biomed Opt Express*, 2020, 11(6): 3246-3262.
- [68] BRISSON B K, STEWART D C, BURGWIN C, et al. Cysteine-rich domain of type III collagen N-propeptide inhibits fibroblast activation by attenuating TGF β signaling[J]. *Matrix Biol*, 2022, 109: 19-33.
- [69] MOMIN N, MEHTA N K, BENNETT N R, et al. Anchoring of intratumorally administered cytokines to collagen safely potentiates systemic cancer immunotherapy[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(498): eaaw2614.
- [70] BERESTJUK I, LECACHEUR M, CARMINATI A, et al. Targeting discoidin domain receptors DDR1 and DDR2 overcomes matrix-mediated tumor cell adaptation and tolerance to BRAF-targeted therapy in melanoma[J]. *EMBO Mol Med*, 2022, 14(2): e11814.
- [71] XU S, XU H, WANG W, et al. The role of collagen in cancer: from bench to bedside[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 309.
- [72] ISLAM M S, AFRIN S, SINGH B, et al. Extracellular matrix and hippo signaling as therapeutic targets of antifibrotic compounds for uterine fibroids[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(7): e475.

[本文编辑] 吴洋

学术快讯

上海交通大学医学院附属仁济医院陈豪燕、洪洁团队揭示肠道真菌可预测肿瘤免疫治疗效果

2023年11月8日,上海交通大学医学院附属仁济医院消化科陈豪燕和洪洁团队在Cell子刊《细胞·宿主与微生物》(*Cell Host & Microbe*)发表题为*Multi-kingdom gut microbiota analyses define bacterial-fungal interplay and microbial markers of pan-cancer immunotherapy across cohorts*的论文。该研究整合了来自不同国家、不同肿瘤类型的使用免疫检查点抑制剂(immun checkpoint blockade, ICB)治疗的9个宏基因组队列,揭示了肿瘤免疫检查点应答者及不应答者全面的泛癌肠道真菌谱,发现肠道真菌谱具有预测肿瘤免疫治疗效果的作用,且肠道真菌的预测准确性比细菌更高,突出了真菌在预测免疫治疗效果方面的潜力;此外,该研究发现整合细菌及真菌的双界标志物具有更好的预测性能。该研究有望提高ICB治疗的适用性,为筛选肿瘤免疫治疗的应答者并利用这些标志物预测ICB疗效、改善应答提供新思路。