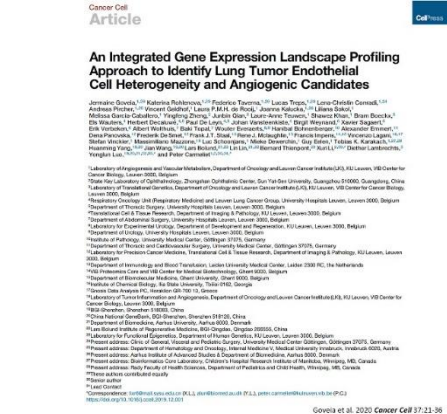
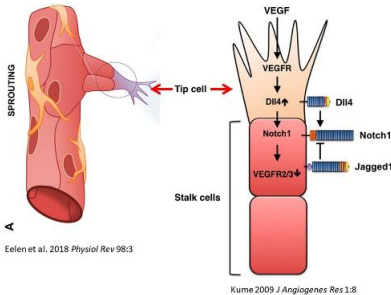


NSCLC 肿瘤血管内皮细胞 (TEC) 的重要意义

自从染色体异倍体 CD31⁺ 肿瘤血管内皮细胞 (Tumor Endothelial Cell, TEC) 被发现以来^[1]，其重要临床意义受到了人们广泛的密切关注^[2]。最近，广东中山大学、华大基因联合德国、比利时等多个欧洲国家的实验团队，应用 RNA 单细胞测序技术 (scRNA-seq) 针对非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者及肿瘤动物模型中的 TECs，开展了系统性深入研究，揭示了不同亚类 TEC 的作用机理、重要功能及临床意义，取得的一系列重要成果已得到发表 (Goveia et al. 2020 Cancer Cell 37:21)^[3]。

同完成。在一系列调控因子的作用下，tip TEC 与 stalk TEC 不断竞争顶端位置，以确保肿瘤新生血管不断延伸。

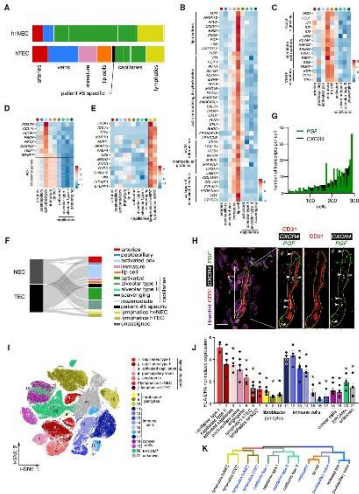


非小细胞肺癌 (NSCLC) TEC

本文作者使用 scRNA-seq 技术对 NSCLC 癌旁组织及肿瘤的动脉、静脉、肺泡毛细血管、淋巴管中的 EC (hpNEC) 及 TEC 进行了深入分析。研究发现，癌旁组织 EC 和肿瘤 TEC 具有 17 种已知及 16 种以前未曾报道过、不同功能的表型。虽然 CD31⁺ TEC 与癌旁组织 EC 具有高度相似的表型，但 TEC 也具有自身特殊的表型，例如调节免疫监视 (immune surveillance) 功能的表型。

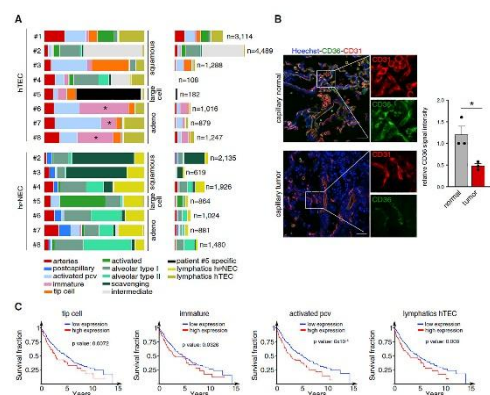
肿瘤血管生成过程中的 TEC (TECs in Angiogenesis)

TEC 与正常血管的内皮细胞 EC 一样，属于非血源性细胞，表达内皮细胞的典型标志物 CD31 (血小板及内皮细胞粘附因子-1, PECAM-1)，但不表达白细胞标志物 CD45 (蛋白酪氨酸磷酸酶 C 型受体, PTPRC)。当肿瘤血管提供的氧及养分不能满足肿瘤细胞所需时，肿瘤就会在缺氧环境中开启造血管的功能。在肿瘤血管密集、迅速生成过程中，TEC 经过牙生、分支、形成官腔，不断产生新的血管。其中，牙生过程包括 TEC 迁移、增殖、建立节点、产生尖端-基部极性，并形成稳定的基底膜。TEC 迁移是整个血管形成过程中最为关键的环节，主要由位于血管分支最前端、高度极化、起导航作用的“内皮顶端细胞” (tip TEC) 和紧接其后的负责增殖、形成及延长官腔的“内皮柄细胞” (stalk TEC) 共



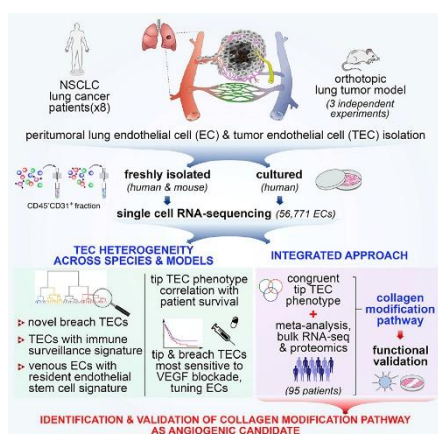
进一步的研究发现，尽管患者之间的 TEC 及癌旁组织 EC (hpNEC) 异质性较高，但与后者相比，TEC 中的毛细血管 EC (CD31⁺/CD36⁺) 数量明显降低，

未成熟细胞 (粉色), 尤其是 **tip cell** (橙色) 明显增高。其中, 未成熟 TEC 主要见于肺腺癌, 在肺鳞癌中较为少见。对于肺鳞癌 NSCLC 患者, 如果高表达 tip、未成熟、毛细静脉或淋巴管 TEC 相对应的特异性表型基因标志 (phenotype-specific gene signatures), 意味着这些患者的肿瘤血管及淋巴管生成旺盛, 肿瘤活跃, 从而导致患者总生存期明显变短。



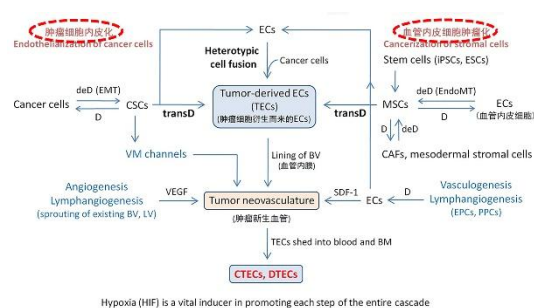
本研究重要成果汇总:

- 在 NSCLC 患者及动物模型体内发现了以前从未报道过的新表型的 TEC
- tipTEC 表型与 NSCLC 患者预后密切相关
- tip 及内皮柄细胞(stalk) TEC 对贝伐单抗类 (VEGF blockade) 抗血管药物最为敏感
- 毛细管及静脉 TEC 具有调节免疫监视的功能
- 静脉 TEC 存在固有干细胞 (resident stem cell) 的特性
- 肿瘤血管生成途径 (angiogenic pathway) 主要与胶原蛋白修饰密切相关



TEC 与 CTEC

异倍体 TEC 与异倍体肿瘤细胞 TC (tumor cell) 并不是互不相关的两类细胞, 在体内或体外缺氧环境下 (hypoxia), “内皮细胞肿瘤化”或“肿瘤细胞内皮化”均可导致异倍体 TEC 的产生。与肿瘤细胞 TC 入血形成 CTC 相同, TEC 自血管壁脱落入血形成 CTEC, 此过程涉及了 EMT (Epithelial-Mesenchymal Transition) 及 EndoMT (Endothelial-Mesenchymal Transition) [4]。



EC: endothelial cell 血管内皮细胞; CSC: cancer stem cell 肿瘤干细胞; MSC: mesenchymal stromal cell 间质化基质细胞

D: differentiation 分化; deD: dedifferentiation 去分化; transD: transdifferentiation 转分化

Lin 2020 Cells 9:1539

异倍体 CTC、CTEC 进入血循环后, 经过不断适应性筛选, 其细胞特性、表型、对药物的敏感与耐药性等都与原发灶肿瘤细胞有很大不同^[5]。CTC、CTEC 最终形成新的转移灶或耐药性 MRD (Minimal residual disease, 肿瘤微小残留病灶) ^[6], 因此, 有效检出及消除异倍体 CTC、CTEC, 有助于减少肿瘤转移并降低因 MRD 导致的复发风险^[7, 8]。

自从赛特生物与上海第一人民医院肿瘤中心及德国慕尼黑大学首次联合发现外周血 CTEC 以来^[9], 其在乳腺癌^[10]、胰腺癌^[11]以及 NSCLC ^[12]中的重要作用已被报道, 最近赫捷院士/院长团队也报道了 CTEC 在肺癌早筛过程中的特殊临床意义^[13]。

展望

本研究利用 scRNA-seq 从 NSCLC 肿瘤患者、肿瘤动物模型两个角度相互验证, 揭示了 TEC 的重要意义并阐明了相关作用机理, 为进一步深入开展 CTEC 的临床研究奠定了坚实基础。由于受转录环节的调控, mRNA 阳性表达与实际起调节作用的

蛋白质表达还有很大差距，两者的解释功效 (explanatory power) 只有 40%^[14, 15]，即 mRNA 阳性并不意味着蛋白表达阳性^[15, 16]，因此，对细胞内蛋白表达的测定更具重要意义。CTC 及 CTEC 作为一对“细胞型循环肿瘤标志物”，两者相辅相成，利用赛特 SE-iFISH 对 CTC、CTEC 开展核酸、蛋白、细胞形态三位一体的原位、同步检测与研究^[9, 17]，将会有助于人们进一步探索肿瘤更多的未知之境。

相关文献

- Hida et al. 2004 Tumor-associated endothelial cells with cytogenetic abnormalities. *Cancer Res* 64:8249.
- Hida et al. 2018 Contribution of Tumor Endothelial Cells in Cancer Progression. *Int J Mol Sci* 19:1272.
- Goveia et al. 2020 An Integrated Gene Expression Landscape Profiling Approach to Identify Lung Tumor Endothelial Cell Heterogeneity and Angiogenic Candidates. *Cancer Cell* 37:21.
- Lin 2020 Aneuploid Circulating Tumor-Derived Endothelial Cell (CTEC): A Novel Versatile Player in Tumor Neovascularization and Cancer Metastasis. *Cells* 9:1539.
- Pantel et al 2004 Dissecting the metastatic cascade. *Nat Rev Cancer* 4:448.
- Meads et al 2009 Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease. *Nat Rev Cancer* 9:665.
- Pantel et al. 2019 Liquid biopsy and minimal residual disease - latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol* 16:409.
- Pierga et al. 2008 Circulating tumor cell detection predicts early metastatic relapse after neoadjuvant chemotherapy in large operable and locally advanced breast cancer in a phase II randomized trial. *Clin Cancer Res* 14:7004.
- Lin et al. 2017 Comprehensive in situ co-detection of aneuploid circulating endothelial and tumor cells. *Sci Rep* 7:9789.
- Ma et al. 2020 Dynamic monitoring of CD45-/CD31+/DAPI+ circulating endothelial cells aneuploid for chromosome 8 during neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 12:1.
- Xing et al. 2021 CD44+ Circulating Tumor Endothelial Cells Indicate Poor Prognosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Radical Surgery: A Pilot Study. *Cancer Manag Res* 13:4417.
- Zhang et al. 2020 PD-L1(+) aneuploid circulating tumor endothelial cells (CTECs) exhibit resistance to the checkpoint blockade immunotherapy in advanced NSCLC patients. *Cancer Lett* 469:355.
- Lei et al. 2020 Combined detection of aneuploid circulating tumor-derived endothelial cells and circulating tumor cells may improve diagnosis of early stage non-small-cell lung cancer. *Clin Transl Med*:e128.
- de Sousa Abreu et al. 2009 Global signatures of protein and mRNA expression levels. *Mol Biosyst* 5:1512.
- Vogel et al. 2012 Insights into the regulation of protein abundance from proteomic and transcriptomic analyses. *Nat Rev Genet* 13:227.
- Guo et al. 2008 How is mRNA expression predictive for protein expression? A correlation study on human circulating monocytes. *Acta Biochim Biophys Sin* 2008,40:426.
- Lin 2018 Aneuploid CTC and CEC. *Diagnostics (Basel)* 8:26.