

文章编号:1004-0374(2010)01-0059-05

· 评述与综述 ·

# 病毒介导的细胞融合：癌症发生和发展的新视点

高鹏, 郑杰\*

(东南大学基础医学院 病理与病理生理学系, 南京 210009)

**摘要:** 细胞融合(cell fusion)具有重要的生理意义。然而, 病毒介导的非生理性细胞融合可能促进癌症的发生和发展。相对于基因突变等细胞癌变的传统诱因, 病毒的这种致癌机制能够更合理地解释我们在癌症中发现的许多现象。病毒介导的细胞融合可能诱导癌症的观点对我们重新认识病毒相关肿瘤发生发展的机制, 并依此调整癌症治疗的策略具有重要意义。

**关键词:** 肿瘤病毒; 细胞融合; 癌症

中图分类号: R730.231+3; Q28 文献标识码: A

## Cell fusion mediated by viruses: new insights into initiation and progression of cancer

GAO Peng, ZHENG Jie\*

(Department of Pathology and Pathophysiology, School of Basic Medical Science, Southeast University, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** Cell fusion has crucial physiological significance. Cell fusion mediated by tumor viruses, however, may promote the initiation and progression of cancer. Compared to traditional mutagens, the cell fusion caused by tumor viruses can reasonably explain many phenomena found in some virus-associated cancers. The view that cell fusion mediated by tumor viruses may induce cancer has important significance for understanding the mechanism of virus-associated cancers and based on which adjusting therapy tactics of cancer.

**Key words:** tumor viruses; cell fusion; cancer

癌症是威胁人类生命的一大杀手。虽然我们在癌症的发生、发展机制及诊断治疗上投入了巨大的精力, 但回顾近十几年来的癌症总体五年生存率不免让我们失望<sup>[1]</sup>。一直以来, 我们将癌症发生和发展的原因归结为复杂因素导致的基因组和表观遗传异常的不断积累。然而, 这种观点有时无法或者无法令人信服地解释临床上发现的一些现象(如癌症转移等)。同时, 许多以此为基础的治疗策略到了临床试验阶段往往效果不佳。

近年来, 随着对部分病毒与癌症因果关系广泛认可, 如人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)与宫颈癌, 以及乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)与肝癌, 人们开始对其他病毒与癌症是否也具有类似的关系感兴趣。病毒大约占全世界范围内所有癌

症病因的 1/5<sup>[2]</sup>。病毒感染有多种机制可诱导癌症, 如整合导致的细胞基因突变、病毒携带的癌基因表达以及一直以来被人们忽视的细胞融合(cell fusion)。什么是病毒介导的细胞融合, 它可能以什么机制促进癌症的发生和发展, 这种观点对癌症治疗策略会有什么影响等等, 本文就这些问题做一综述。

### 1 病毒与细胞融合

生理性细胞融合具有重要的生理功能。从生命产生之初的合子形成, 胎盘绒毛膜滋养层细胞形成到发育中的骨骼肌细胞、肝细胞形成, 以及组织损

收稿日期: 2009-06-09; 修回日期: 2009-07-30

\* 通讯作者: Tel: 025-83272358; E-mail: jiezheng@126.com

伤修复等无不涉及细胞融合<sup>[3]</sup>。细胞融合发挥以上作用的基础在于两个或两个以上细胞的遗传物质混合不仅可通过基因重组(或重编程)有利于物种多样性、基因互补,还有利于 DNA 损伤的修复。然而,由于这种融合受到生长因子等因素的严格控制,所以它只发生于已做好融合准备的少数细胞类型,并产生终末分化的非增殖性细胞<sup>[3]</sup>。事实上,许多因素可诱导细胞融合,如病毒、细菌、放射、慢性炎症、低 pH、高温及某些通路的持续激活等<sup>[4-7]</sup>。

现已发现,绝大多数已知的致癌性病毒能够利用相关蛋白进入或融合细胞(表 1)<sup>[8]</sup>。当然,病毒也能以干扰生理性融合调节因子的方式(如影响相关细胞因子的表达或活性)使不具备生理性融合条件的细胞发生融合。例如细胞因子、缝隙连接中的连接蛋白 43(Connexin 43, Cx43)和 V 型 H<sup>+</sup>-ATPase 的亚单位对特定细胞融合的调节具有重要作用<sup>[9-11]</sup>。然而,与生理性融合不同,病毒处理产生的杂合体存在基因组不稳定、基因表达异常,且一般都会自行死亡<sup>[12,13]</sup>。但是,只要融合一方存在癌基因(或抑癌基因)的表达或活性异常,或者融合的是细胞周期调节比较灵活的干细胞,都会促进其生存。这些细胞的进一步融合则会产生新的变异<sup>[13]</sup>。以上这些与癌细胞相似的特征暗示病毒介导的细胞融合可诱导癌症的发生和发展。

## 2 病毒介导的细胞融合与癌症的发生

什么因素促使正常细胞转化成肿瘤细胞,我们仍无法明确地回答这个看似简单实际复杂的问题。一般认为肿瘤的发生是由基因突变和(或)基因组不稳定引起的。那么,病毒介导的细胞融合在肿瘤发生中可能涉及的机制又是什么呢?其实,病毒正可以

利用突变假说:病毒的整合本身就可导致突变;病毒携带的癌基因具有与原癌基因突变同样的效果。最关键的是病毒介导的细胞融合能够以较高的效率诱导突变及基因组不稳定。

染色体(或基因组)不稳定是肿瘤细胞的典型特征,但它是肿瘤的原因还是结果仍存在争议。作为原因,它会导致大规模的基因突变及表观遗传学变化,从而引起基因表达的异常及细胞正常调控机制失衡,进而产生肿瘤。病毒介导的细胞融合可能主要通过三种机制引起染色体不稳定。第一种机制是肿瘤形成的四倍体模型<sup>[14]</sup>。四倍体本身不是原因,因为现实中存在四倍体细胞及动物<sup>[15]</sup>。但对于不存在适应四倍体的机制或这种机制还没有准备好的二倍体细胞而言,融合会导致染色体不稳定。许多癌症中存在四倍体细胞及染色体不稳定就印证了这一点(表 1)。第二种机制是中心体假说。细胞融合造成的中心体过多(3个及以上)会导致三或四极有丝分裂或分裂时间延长<sup>[16]</sup>。第三种机制是冲突假说。该假说认为染色体不稳定源于参与融合的细胞具有不同的特征,如虽同表型但处于不同周期或不同表型的细胞等。这些不同特征在一个细胞中的汇合不可避免地会产生冲突,如导致染色体断裂的染色体早熟凝集(premature chromosome condensation, PCC)<sup>[17]</sup>。PCC 是指与处于分裂期(M 期)细胞的融合会使处于细胞周期其他阶段(G<sub>1</sub>、S 和 G<sub>2</sub> 期)细胞的染色质提早包装成染色体的现象,宫颈癌等许多癌症中都检测出 PCC<sup>[8]</sup>。从某种角度讲,PCC 的检出或许可以暗示该融合是由病毒造成的。此外,断裂产生的 DNA 片段会随机地整合到子代细胞染色体中,这也解释了在病毒融合产生的杂合体中发现的大量染色体不平衡转位现象。

表1 具有致融合活性的人致瘤性病毒<sup>[8]</sup>

病毒(核酸)	肿瘤	引起细胞融合	四倍体	失调细胞周期
HPV(DNA)	宫颈癌, 肛 - 生殖道癌	是	是	是
HBV(DNA)	肝细胞癌	是	是	是
HCV(RNA)	肝细胞癌	是	是	是
EBV(DNA)	鼻咽癌	是	是	是
	Hodgkin 氏淋巴瘤	是	近二倍体	是
	Burkitt 氏淋巴瘤	是	近二倍体	是
HHV-8(DNA)	Kaposi 氏淋巴瘤	是	主要近二倍体	是
HTLV-1(RNA)	人类 T 细胞白血病 / 淋巴瘤	是	主要近二倍体	是

HPV: human papillomavirus; HCV: hepatitis C virus; HBV: hepatitis B virus; EBV: epstein-barr virus; KSV: kaposi sarcoma virus; HTLV-1: human T-lymphotropic virus 1

近些年来, 肿瘤起源于干细胞突变的观点受到越来越多的关注。理论上讲, 正常分化细胞和干细胞都可通过基因突变转变成肿瘤干细胞。当然, 细胞融合也是一种不可忽视的方式<sup>[18]</sup>。病毒介导的细胞融合也可通过其他机制促发转化。例如, 有些沉默的致瘤性病毒(如SV40)在非致瘤性病毒介导的细胞融合后被重新激活<sup>[19]</sup>。

综上所述, 在肿瘤发生上, 病毒介导的细胞融合与突变假说等并不冲突。融合是突变的一种原因, 但相对于其他致突变剂, 它的特异性及致突变效率是非常高的。然而, 病毒介导的细胞融合并不是致瘤的充分条件, 因为一些RNA病毒(如副黏病毒)也具有致融合能力, 但没有证据表明它们涉及肿瘤。这些病毒能促进感染细胞的凋亡可能是其原因, 而HCV和HTLV-1则相反。病毒介导的细胞融合并不只限于起始, 已转化细胞可通过不断地与周围正常细胞及相互间融合, 产生更大的多样性, 不断地促进肿瘤的发展, 并最终导致癌症形成。

### 3 病毒介导的细胞融合与癌症发展

从肿瘤起始到癌症形成是一个漫长的过程。突变假说用“突变随时间不断积累”来解释这一现象, 然而研究并不支持该假说, 因为没有额外突变的细胞也能恶化, 且增加致突变原并不能加速肿瘤进展<sup>[20]</sup>。从遗传信息角度讲, 如果突变(如端粒由于快速增殖而缩短等)及染色体不稳定是肿瘤发展的惟一动力, 那么绝大多数肿瘤细胞都会因为遗传信息的不断缺失而死亡。近年来, 有人提出的肿瘤克隆生态学将肿瘤看作是寄生物, 该理论认为要想成为脱离宿主控制并独立进化的成功寄生物, 它必须定期更新基因组(来自正常细胞)来维持自身需求<sup>[21]</sup>。当然, 这也会使肿瘤细胞能获得其他细胞的功能进而有利于它的发展。例如, 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)能通过促进新生血管形成、相关生长因子表达等方式促进肿瘤生长, 且高密度TAMs暗示预后较差。肿瘤细胞与TAMs的融合对于双方来讲是一种优势最佳化<sup>[22]</sup>。肿瘤常发生于慢性炎症区域, 可能与此有关。肿瘤侵袭及转移是导致患者死亡的重要因素。正常细胞一般通过表面受体与细胞外基质结合, 肿瘤细胞要获得运动及转移能力就得克服这些限制。最近发现, 在许多细胞表面受体中, CD44与肿瘤转移密切相关<sup>[23]</sup>。有人根据实验发现提出了肿瘤转移模型: 细胞融合引起的CD44表达降低会使细胞脱离

基质。当细胞转移到靶位点时, 与靶位点细胞的融合能恢复CD44的表达, 进而使其重新获得定居能力。

体内一些细胞天生就具有运动及转移能力, 如淋巴细胞等骨髓源性细胞。肿瘤细胞与这些细胞的融合就可“借壳上市”从而轻易地获此功能, 这一观点已得到实验证实<sup>[24]</sup>。多发性骨髓瘤患者的破骨细胞含多发性骨髓瘤细胞核的发现也印证了这一点, 这也解释了该病常伴发的溶骨性损伤现象<sup>[25]</sup>。当然, 病毒感染本身也能够通过改变细胞受体表达及去整合素-金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase, ADAM)等酶活性摆脱这种限制<sup>[26]</sup>。由此, 获得解放的细胞能够一边运动, 一边通过融合为自己开辟道路。

目前, 人们在肿瘤转移方面提出了许多模型。然而, 每个模型似乎都不能较全面地解释转移中的现象。让人感兴趣的是, 细胞融合在这一方面具有很大的优势。如果事实真如本观点所预料的, 那将对癌症治疗产生根本性的变化。

### 4 病毒介导的细胞融合促进癌症的可能性分析

我们分析某一因素是否是癌症的病因一般都是通过流行病学调查来确认。然而, 有时事情并不如我们想的那么简单。例如, 人们对乳腺癌病毒性起源之所以存在争论, 原因就在于乳腺癌中特定病毒的检出率很低<sup>[27]</sup>。而在这方面, 宫颈癌则不会, 因为几乎所有宫颈癌都可检出HPV。但是, 检出率低是否就可以明确否认病毒与癌症的关系, 应该不是。假使某一病毒是特定癌症的原始病因, 它可能是在被感染细胞内(内部介导)亦或在细胞外以“打一枪就换一个地方”的方式(外部介导)作用<sup>[8]</sup>。在第二种情况下, 我们就无法检出癌症的病毒性起源。即使是第一种情况下, 也有很多种因素导致检出率低, 如检测方法灵敏度差、病毒处于增殖较慢的潜伏期等。另外, 实验发现人体的许多内源性病毒也具有致融合效应, 此时, 流行病学调查就无能为力了<sup>[8]</sup>。以上只是假设单一病毒是某种癌症的病因, 事实上癌症可能是有两种及以上病毒相互协同并经历几十年的潜伏期后才引起的, 这种情况就增加了分析的难度。

从临床资料看, 病毒阴性和阳性细胞中四倍体的检出率也可以印证这种可能性。例如, HPV阳性的宫颈上皮无论是非典型增生还是早期病变细胞中四倍体的检出率都要比HPV阴性的显著高, 而HPV

阳性细胞中四倍体的形成可能与HPV病毒介导的细胞融合有关,但也不能排除HPV感染后介导的胞质分裂(cytokinesis)失败所致<sup>[28,29]</sup>。那我们又如何解释许多癌症中以近二倍体细胞为主的现象(表1)。一般认为四倍体是正常二倍体向非整倍体发展的过渡阶段,四倍体细胞的异常分裂会形成包括近二倍体在内的非整倍体,因此不能因为晚期癌症中四倍体检出率低就否认它在癌症形成中的作用<sup>[12,14]</sup>。考虑到临床检测中细胞融合的普遍性及所有致癌性病毒,甚至部分内源性病毒都具有致融性(表1),病毒通过细胞融合促进癌症发生和发展的可能性还是比较大的<sup>[8]</sup>。当然,要明确地证实这种关系需要我们不断努力。

## 5 癌症的治疗

癌症发生和发展理论的演变必然引导治疗策略的发展,病毒介导的细胞融合也不例外。癌症的早期治疗不难,但诊断是个难点。目前,要在肿瘤发生早期人体内检测出融合细胞及病毒存在困难,因为我们缺乏较好的检测指标及检测手段。相反,中晚期癌症的难点在于治疗。特异性差、药物耐受等因素往往是常规治疗手段效果差的主要原因。细胞融合假说能够解释这些因素的成因,如果事实确实如此,那么这对癌症治疗将有深刻的影响。

癌症治疗药物现在的发展趋势是特异性,这种特异性是建立在癌细胞与正常细胞差异基础上的。然而,许多在细胞及动物实验中效果较好的特异性药物一旦到了临床效果就差了。融合假说认为,如同“披着羊皮的狼”一样,那些具有恶性表型的肿瘤细胞能通过正常表型细胞的融合掩盖其差异而暂时逃避治疗,待时机成熟又可恢复原来面目。例如,原代细胞与转移性癌细胞的融合产生的杂合体能够耐受CTLs的细胞裂解活性<sup>[30]</sup>。然而,即使这种差异不改变,药物耐受也会导致疗效差。正常细胞具有耐受某些药物的机制,融合可以使肿瘤细胞也获得该机制而逃避治疗。当然,肿瘤细胞通过彼此间相互融合,以互补它们各自的药物耐受能力,从而逃避治疗也是有可能的<sup>[31]</sup>。癌细胞克隆是个变异性很大的群体,从某种角度看,除手术之外的各种治疗手段似乎不是杀死癌细胞,而是起到筛选更恶性细胞的作用。这也解释了有时常规治疗会使患者死亡加快的现象。所以,我们的治疗策略不应该是被动地跟着癌细胞变异跑。探寻诱导变异的动力并以其为靶点应该是很好的选择。如果病毒

介导的细胞融合是诱导许多癌症,即使是某些癌症细胞变异的主要原因,那也将深刻地改变治疗策略。

细胞融合是一把双刃剑,大多数正常细胞间或正常与肿瘤细胞的融合都会导致细胞死亡,这也成了一些治疗的理论基础。例如,许多病毒对特定细胞的嗜性及溶瘤性使得它在选择性溶解肿瘤细胞的同时,也能通过引发广泛的细胞融合而导致细胞死亡<sup>[32]</sup>。虽然,这可能造成新的突变,但对于癌症患者而言,那不是最重要的。

## 6 展望

理论上讲,病毒介导的细胞融合可以很好地解释癌症的发生,尤其是发展。某些病毒(如HPV、HBV)与癌症关系的广泛认可让我们对探索其他病毒与癌症的关系很感兴趣。考虑到病毒致融合能力的普遍性及流行病学检测的缺陷,它可能是一种普遍机制。如果事实真是如此,那么我们对癌症的认识就要全面更新。然而,我们目前对生理性及病毒等介导的病理性融合的了解很不深入。最近发现慢性炎症、放射、高温、组织压力等也能引起细胞融合并致瘤的现象,从另一个角度证实了病毒介导的细胞融合致癌的可能性。当然,这种关系的确认还需要更多实验的支持。另外,这种观点并不排斥其他假说,这些假说有利于我们从不同角度全面认识癌症。我们可以先根据这些假说进行一些癌症预防和治疗方面的尝试。未来的研究应该探讨病毒致瘤的具体机制、发现病毒源性细胞融合的标志,甚至尝试主动融合正常与癌细胞以达到治疗目的。

### [参 考 文 献]

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*, 2007, 57(1): 43-66
- [2] de Martel C, Franceschi S. Infections and cancer: established associations and new hypotheses. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 70(3): 183-94
- [3] Larsson LI, Bjerregaard B, Talts JF. Cell fusions in mammals. *Histochem Cell Biol*, 2008, 129(5): 551-61
- [4] Nygren JM, Liuba K, Breitbach M, et al. Myeloid and lymphoid contribution to non-haematopoietic lineages through irradiation-induced heterotypic cell fusion. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 584-92
- [5] Singec I, Snyder EY. Inflammation as a matchmaker: revisiting cell fusion. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 503-5
- [6] Johansson CB, Youssef S, Koleckar K, et al. Extensive fusion of haematopoietic cells with Purkinje neurons in response to chronic inflammation. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 575-83
- [7] Jing J, Woodgett JR. Chronic activation of protein kinase

- B $\beta$ /Akt2 leads to multinucleation and cell fusion in human epithelial kidney cells: events associated with tumorigenesis. *Oncogene*, 2005, 24(35): 5459-70
- [8] Duelli D, Lazebnik Y. Cell-to-cell fusion as a link between viruses and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(12): 968-76
- [9] Haider S, Knöfler M. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium. *Placenta*, 2009, 30 (2): 111-23
- [10] Schilling AF, Filke S, Lange T, et al. Gap junctional communication in human osteoclasts *in vitro* and *in vivo*. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(6A): 2497-504
- [11] Kontani K, Moskowitz IP, Rothman JH. Repression of cell-cell fusion by components of the *C. elegans* vacuolar ATPase complex. *Dev Cell*, 2005, 8(5): 787-94
- [12] Ganem NJ, Storchova Z, Pellman D. Tetraploidy, aneuploidy and cancer. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17(2): 157-62
- [13] Duelli DM, Hearn S, Myers MP, et al. A primate virus generates transformed human cells by fusion. *J Cell Biol*, 2005, 171(3): 493-503
- [14] King RW. When 2+2=5: the origins and fates of aneuploid and tetraploid cells. *BBA: Reviews on Cancer*, 2008, 1786(1): 4-14
- [15] Gallardo MH, Bickham JW, Honeycutt RL, et al. Discovery of tetraploidy in a mammal. *Nature*, 1999, 401(6751): 341
- [16] Yang Z, Loncarek J, Khodjakov A, et al. Extra centrosomes and/or chromosomes prolong mitosis in human cells. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(6): 748-51
- [17] Johnson RT, Rao PN. Mammalian cell fusion: induction of premature chromosome condensation in interphase nuclei. *Nature*, 1970, 226(5247): 717-22
- [18] Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, et al. The origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(11): 899-904
- [19] Watkins JF, Dulbecco R. Production of SV40 virus in heterokaryons of transformed and susceptible cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1967, 58(4): 1396-403
- [20] Milo GE, Shuler CF, Lee H, et al. A conundrum in molecular toxicology: molecular and biology changes during neoplastic transformation of human cells. *Cell Biol Toxicol*, 1995, 11 (6): 329-45
- [21] Parris GE. Clinically significant cancer evolves from transient mutated and/or aneuploid neoplasia by cell fusion to form unstable syncytia that give rise to ecologically viable parasite species. *Med Hypotheses*, 2005, 65(5): 846-50
- [22] Pawelek J, Chakraborty A, Lazova R, et al. Co-opting macrophage traits in cancer progression: a consequence of tumor cell fusion? *Contrib Microbiol*, 2006, 13: 138-55
- [23] Jothy S. CD44 and its partners in metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 2003, 20(3): 195-201
- [24] Pawelek JM, Chakraborty AK. Fusion of tumour cells with bone marrow-derived cells: a unifying explanation for metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(5): 377-86
- [25] Andersen TL, Boissy P, Sondergaard TE, et al. Osteoclast nuclei of myeloma patients show chromosome translocations specific for the myeloma cell clone: a new type of cancer-host partnership? *J Pathol*, 2007, 211(1): 10-7
- [26] Ma GF, Miettinen S, Porola P, et al. Human parainfluenza virus type 2 (HPIV2) induced host ADAM8 expression in human salivary adenocarcinoma cell line (HSY) during cell fusion. *BMC Microbiol*, 2009, 9: 55
- [27] Wiernik PH, Etkind PR. Is mouse mammary tumor virus an etiologic agent of human breast cancer and lymphoma? *South Med J*, 2006, 99(2): 108-10
- [28] Olaharski AJ, Eastmond DA. Elevated levels of tetraploid cervical cells in human papillomavirus-positive papanicolaou smears diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance. *Cancer Cytopathol*, 2004, 102(3): 192-9
- [29] Hu L, Plafker K, Vorozhko V, et al. Human papillomavirus 16 E5 induces bi-nucleated cell formation by cell to cell fusion. *Virology*, 2009, 384(1): 125-34
- [30] Lee HM, Timme TL, Thompson TC. Resistance to lysis by cytotoxic T cells: a dominant effect in metastatic mouse prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2000, 60(7): 1927-33
- [31] Miller FR, Mohamed AN, McEachern D. Production of a more aggressive tumor cell variant by spontaneous fusion of two mouse tumor subpopulations. *Cancer Res*, 1989, 49 (15): 4316-21
- [32] Nakamura T, Russell SJ. Oncolytic measles viruses for cancer therapy. *Expt Opin Biol Ther*, 2004, 4(10): 1685-92