

## FGF2 alters macrophage polarization, tumour immunity and growth and can be targeted during radiotherapy

Jae Hong Im, Jon N. Buzzelli, Keaton Jones, Fanny Franchini, Alex Gordon-Weeks, Bostjan Markelc, Jianzhou Chen, Jin Kim, Yunhong Cao & Ruth J. Muschel

*Nature Communications*. **11**, 4064 (2020).

**Speaker:** Wei-Chiao Liao (廖偉喬)

**Time:** 14:00~15:00, Dec. 9, 2020

**Commentator:** Dr. Bei-Chang Yang (楊倍昌 老師) **Place:** Room 601

### Abstract:

骨髓細胞是腫瘤微環境 (tumor microenvironment, TME) 中最豐富的細胞。TME 中的一些可溶性分子會促進骨髓細胞分化為腫瘤相關巨噬細胞 (tumor-associated macrophage, TAM)，進而抑制免疫作用和增加癌症療法的抗性。已經有幾篇研究顯示鹼性纖維細胞生長因子 (fibroblast growth factor 2, FGF-2) 在 TME 中扮演著促進腫瘤生長的角色，低分子量亞型 FGF2<sup>LMW</sup> 是唯一分泌到細胞外的亞型，能夠調節細胞生長、增殖和分化。在作者先前的研究中發現在大腸直腸癌 (CRC) 肝臟轉移的小鼠模型中，骨髓細胞高度表現 FGF2<sup>LMW</sup>，以抗體阻斷 FGF2 可延緩小鼠 CRC 的肝臟轉移，但其潛在機制並不清楚。在此篇研究中，作者發現 FGF2<sup>LMW</sup> 的基因缺失會導致小鼠腫瘤生長延緩，且 TAM 是 FGF2<sup>LMW</sup> 的主要來源，同時也是主要表現 FGF2 受體 (FGFR) 的免疫細胞。此外，骨髓衍生巨噬細胞 (bone-marrow-derived macrophage, BMDM) 相較於 TAM，表現較少的 *Fgfr* RNA，因此作者進一步探討腫瘤細胞是否能夠直接影響巨噬細胞上 FGFR 的表達，結果顯示，BMDM 與 MC38 或 KPC 腫瘤細胞共同培養會導致 BMDM 上的 FGFR 表現增加。此外作者也發現，來自 *FGF2<sup>LMW</sup>/-* 小鼠的 BMDM 能夠延緩腫瘤的生長，且 *FGF2<sup>LMW</sup>/-* 小鼠的 TAM 會傾向轉變為可以抑制腫瘤增生的 M1 型巨噬細胞，並表現較高的促發炎細胞激素 (pro-inflammatory cytokines)。他們也發現經過放射線照射後，TME 中的 FGF2 表現增加。另外，同時給予抗 FGF2 抗體和接受放射線治療可以延緩小鼠的腫瘤生長且提高存活率。綜合以上的結果，本篇研究證實在腫瘤微環境中，FGF2 在調控巨噬細胞的極化上，扮演著重要的角色，且標靶 FGF2 可能是增強放射線治療效果的新策略。

### References:

1. Gordon-Weeks, A. N. et al. Neutrophils promote hepatic metastasis growth through fibroblast growth factor (FGF)2-dependent Angiogenesis. *Hepatology*. **65**, 1920–1935 (2017).
2. Nakawatari, M. et al. Change in fibroblast growth factor 2 expression as an early phase radiotherapy-responsive marker in sequential biopsy samples from patients with cervical cancer during fractionated radiotherapy. *Cancer*. **116**, 5082–5092 (2010).