

肺癌干细胞与肺癌转移相关机制的研究进展

李慧杰, 齐元富, 李秀荣

(山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

摘要:肺癌干细胞是来源于肺癌具有自我更新及多向分化潜能的一部分细胞群,被认为是肺癌发生发展的根源,其在肺癌转移过程中扮演重要角色,可能的作用机制主要包括上皮间质转化、肿瘤微环境、肿瘤血管生成、肿瘤耐药性、信号转导通路等几个方面。本文将对肺癌干细胞与肺癌转移相关机制做进一步探索,以期防治肺癌转移提供新策略。

关键词:肺癌干细胞;肺癌转移

中图分类号:R734.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2017)10-0798-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.10.A010

Progress on Lung Cancer Stem Cell and Mechanism of Lung Cancer Metastasis

LI Hui-jie, QI Yuan-fu, LI Xiu-rong

(The Affiliated Hospital of Shandong TCM University, Jinan 250014, China)

Abstract: Lung cancer stem cells originating from lung cancer have a self renewal and multi differentiation potential, and play an important role in metastasis of lung cancer. The mechanisms of lung cancer metastasis involving lung cancer stem cell include epithelial-mesenchymal transition, tumor microenvironment, tumor angiogenesis, tumor resistance and signal transduction pathway. This article summarizes the mechanisms of lung cancer metastasis, which may provide a new strategy for the prevention and treatment of lung cancer metastasis.

Key words: lung cancer stem cell; lung cancer metastasis

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,其发病率与死亡率在全球恶性肿瘤中均居首位,防治形势十分严峻。肿瘤发生浸润转移是导致肺癌患者死亡的主要原因,如何抑制肺癌细胞生长、阻断癌细胞侵袭转移是急需研究解决的重要问题之一。越来越多证据表明,包括肺癌在内的恶性肿瘤中存在一群数量微小、具有自我更新和多向分化潜能的特殊细胞亚群——肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs),其是肿瘤不断生长、侵袭转移的根源,肺癌也不例外,肺癌的发生发展、复发转移、抗辐射以及耐药性等恶性表型特征都与肺癌干细胞(lung cancer stem cell, LCSC)有关^[1,2]。本文就肺癌干细胞与肺癌转移可能的相关

机制做一探讨,以期抑制肺癌转移提供思路。

1 肺癌干细胞简述

早在1980年LCSC就被证实存在于肺癌组织中,它是来源于肺癌的一部分细胞群,具有自我更新、增殖分化、强致瘤性且可被特异性标志物标记^[3]。历经多年,LCSC表面标志物相继被发现,常见阳性标志物如CD133、CD147、CD117、CD34、CD44、CD90、ABCG2、ALDH1、OCT4等,它们为LCSC的鉴定和分选提供了依据^[4]。目前常用分选方法包括流式细胞术、磁珠分选术、SP细胞分选等,并利用细胞自我更新能力测定、体外软琼脂克隆形成及皮下移植瘤试验进行干细胞特性鉴定。LCSC虽在肺癌细胞中所占比例较小,但很难被消灭,且可维持促进肺癌细胞增

收稿日期:2016-11-01;修回日期:2017-07-09

基金项目:国家自然科学基金(81503542);山东省自然科学基金(ZR2014HL063)

通讯作者:李慧杰, E-mail:2008lihuijie@163.com

殖侵袭,进而发生转移^[5]。

2 肺癌干细胞与肺癌转移关系

基于肿瘤干细胞理论,多项研究结果证实了 LCSC 与肺癌发生、侵袭、复发转移密切相关,是肺癌转移的根源。LCSC 因自我更新特性在肺癌发生时已占据优势,并不断增殖促进肺癌细胞生长,待生长到一定程度时,因增殖的肺癌细胞需要更多营养物质,LCSC 便利用其多向分化能力转分化为内皮细胞样细胞,构建组织中的肿瘤血管形成,加速肿瘤生长;一旦肿瘤被发现并经手术、放化疗等治疗后,肺癌细胞被大部分杀伤,但 LCSC 却可幸免,并在外干预停止后复燃肺癌细胞,导致肺癌复发转移。肺癌干细胞模型则表明肺癌组织成分复杂,分化无序,但可被少量细胞亚群驱动,该类细胞自我更新能力较强、且可分化构成肿瘤的异质成分,易导致常规治疗策略失败,加速肺癌复发转移^[6]。另有研究发现,LCSC 因明显的异质性,可分为增生、粘附、耐药、侵袭和转移等恶性行为,而其中仅具有转移潜能的 LCSC 可促进肺癌转移,即 MCSC(mobile cancer stem cell)概念的提出,但具体机制有待进一步探索研究^[7]。

3 肺癌干细胞在肺癌转移中可能的作用机制

LCSC 在肺癌转移过程中扮演重要角色,其可能的作用机制如下:

3.1 上皮间质转化

上皮细胞间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞向间质细胞转化并获得间质细胞特性的一种过程。EMT 可使上皮性肿瘤细胞获得间充质细胞表型,进而增强肿瘤细胞侵袭转移能力及获得自我更新能力等干细胞样特性,即肿瘤干细胞学说所认为的肿瘤干细胞样细胞(cancer stem like cells),其在肿瘤发生发展过程中起关键作用^[8]。越来越多研究证实 EMT 与肿瘤干细胞关系密切,EMT 可以促进肿瘤细胞获得干细胞特征,且具有干细胞特征的肿瘤细胞高表达 EMT 相关标志物^[9,10]。如在肺癌细胞中,干细胞相关基因 *FOXF1*

过表达可导致细胞发生 EMT,且细胞伴随 E-cad 降低及 vimentin 升高而增强侵袭转移能力^[11]。Tsoukalas 等^[12]研究发现部分肺癌细胞在 EMT 过程中可转化为间充质干细胞,具有迁移和侵袭的特性,并证实诱导 EMT 可使细胞增强干细胞特性,进而促进肺癌转移。Tellez 等^[13]发现发生 EMT 的肺癌细胞往往伴随编程干细胞表型转录因子的低甲基化,但具有相对较高的远端转移潜能,也从另一角度阐释了 EMT 与 LCSC 在肺癌转移过程中的作用。而 Koren 等^[14]不仅强调了 EMT 是肺癌发生侵袭转移的内在重要机制,同时在肺癌细胞模型中证实 EMT 可启动细胞转化并维持干细胞特性,促进细胞侵袭。我们可以看出,EMT 在 LCSC 形成与发展过程中至关重要,是 LCSC 促肺癌转移的主要机制之一。

3.2 肿瘤微环境

研究发现 CSC 受特殊微环境 niche 控制其自我更新和未分化状态,即肿瘤微环境,它由癌细胞与细胞外基质、肿瘤血管床、间质细胞、髓源性细胞、免疫细胞等组成,在肿瘤发生发展过程中扮演着重要角色^[15]。Albini 等^[16]对肿瘤转移与微环境关系进行了系列研究,认为肿瘤未发生转移之前,由原发肿瘤分泌因子促使靶器官微环境发生适应性改变,形成一个适合播散肿瘤细胞定植的肿瘤转移前微环境,诱导肿瘤细胞转移。亦有研究认为转移的肿瘤细胞到达靶器官后,分泌细胞因子与靶器官间质相互作用,诱导靶器官形成转移微环境,然后在转移微环境中增殖形成转移瘤^[17]。Lee 等^[18]认为肿瘤干细胞特性的塑造及维持受肿瘤微环境的影响,并强调改变肿瘤微环境可消除干细胞的侵袭性及自我更新能力,有望成为治疗的新切入点。而 LCSC 具有较强的迁移侵袭特性,在微环境提供特异性化学因子情况下,可使 LCSC 迁移到有特定微环境的组织和器官继续生长^[19]。由上可知,肺癌转移是 LCSC 从原发灶微环境转到转移灶微环境的转移,微环境的形成为肺癌转移的启动提供了前提条件。

3.3 肿瘤血管生成

肿瘤血管生成主要受肿瘤细胞和肿瘤微环境中促血管生成因子和抗血管生成因子的平衡状态所调控,是肿瘤发生及恶性演变的基本生物学过程。CSC 定位于血管周围,依靠血管微环境维持自我更新和干性特征,其在缺氧状态下高表达血管生成因子,且能诱导肿瘤细胞表达侵袭及转移表型的标志物,进

而通过促血管生成因子启动血管生成过程及调控肿瘤血管发生,还可转化为肿瘤血管干/前体细胞直接参与血管生成,或形成无内皮状态的血管拟态直接参与肿瘤微循环,进一步促进肿瘤转移^[20,21]。研究发现,LCSC 来源的移植瘤微血管密度明显增高,且体外实验中也观察到肺癌干细胞与内皮细胞共培养明显促进内皮细胞的增殖、迁移、侵袭和成管^[22]。VEGF 是最重要的促血管生成因子,针对其开发的 VEGF 抑制剂贝伐单抗,可破坏 CSC 促进血管生成作用来抑制 LCSC 移植瘤生长,而对非 LCSC 移植瘤血管新生的抑制作用有限^[23]。以上均提示 LCSC 可通过促血管生成加速肺癌转移。

3.4 肿瘤耐药性

机体产生耐药是肿瘤患者治疗失败的主要原因,亦是导致肿瘤复发转移的关键,如何抑制肿瘤耐药是提高疗效的重点与难点。肿瘤干细胞在肿瘤耐药方面发挥重要作用。耐药机制主要有以下几点,一是肿瘤干细胞高表达三磷酸腺苷结合转运蛋白,其可将药物转运至细胞外,降低细胞内药物浓度,减轻药物对细胞损伤,进而侵袭转移;二是肿瘤干细胞多处于静息状态 G₀ 期,不合成 DNA、不进行细胞分裂,当受到胞外信号刺激时才进入细胞周期,且能够逃避药物杀伤而存活,当受到相关因子激活则进入细胞分裂期,导致肿瘤复发转移;另肿瘤干细胞有较强的损伤修复能力,其所处微环境亦有助于逃避药物杀伤,加之其具有不断更新及分化能力,最终导致肿瘤复发转移^[24-26]。有研究认为肺癌细胞一旦产生耐药性,其对抗药物诱导凋亡能力亦提高,终导致肺癌细胞增殖侵袭,其中 LCSC 对顺铂等有显著抗药性,诱导凋亡后表现较高的 IC₅₀ 及较低凋亡率,与肺癌细胞相比差异显著,提示耐药性产生是肺癌转移的相关机制之一^[27]。Zhu 等^[28]研究发现,NPPI 通过抑制 CD133+肺癌干细胞,可有效防治顺铂耐药,抑制体内肿瘤生长;而 Wang 等^[29]发现顺铂诱导肺癌干细胞富集可赋予非小细胞肺癌细胞株的多药耐药性,同时耐药肿瘤显示 CSC 转录因子的增强表达,后予以相关抑制剂后可防止耐药产生。由此可见,LCSC 在耐药产生过程中扮演重要角色,基于此,从 LCSC 角度着手干预,可延缓肺癌复发转移,亦为肺癌治疗提供了新视角。

3.5 信号转导通路

肿瘤干细胞的自我更新及分化受到多种信号转

导通路的调控,而与肺癌干细胞密切相关的多条信号通路已被发现,其中研究较为成熟的有 Wnt 通路、Hedgehog 通路及 Notch 通路等。Wnt 信号通路相关基因在 LCSC、肺正常干细胞中的表达差异显著,前者 Wnt1、cyclinD1 过表达更为明显,且细胞增殖、侵袭能力更强^[30]。体外 LCSC 培养中发现 Hedgehog 信号通路激活可增强细胞克隆形成能力,而抑制 Hedgehog 通路可破坏细胞生存能力,有效抑制细胞增殖侵袭^[31]。Sullivan 等^[32]研究发现在 NSCLC 标本中 Notch 信号通路转录产物 ALDH1A1 高表达,应用 γ -分泌酶抑制剂干预 Notch 信号通路后,具有干细胞特性的 ALDH 阳性细胞数明显下降,且细胞增殖能力下降,可见,抑制 Notch 通路能靶向杀死 LCSC,延缓肺癌复发转移;而 Zhang 等^[33]研究发现 Notch1 信号通路更新调节可改善肺癌干细胞铂类耐药情况,延缓非小细胞肺癌进展。可见,信号通路在 LCSC 增殖、侵袭、耐药等干性特征维持方面充当着重要角色,是其维持自我更新能力的重要机制。

4 小 结

具有自我更新和无限增殖能力的肺癌干细胞在肺癌发生发展过程中作用举足轻重,在研究其特性、表型、恶性行为等基础上,深入探讨肺癌干细胞 EMT、微环境、血管生成、耐药性、相关信号通路等分子机制对防治肺癌复发转移具有重要意义。综上所述可知,EMT 可促进肺癌细胞获得干细胞特征,增强细胞侵袭转移能力;肿瘤微环境可使肺癌干细胞迁移到有特定微环境的组织和器官继续生长,为肺癌转移的启动提供前提条件;肺癌干细胞定位于血管周围,通过促血管生成参与肿瘤微循环加速肺癌转移;肺癌干细胞耐药性协助细胞逃避药物杀伤,导致治疗失败,进而促进肺癌侵袭转移;交错复杂的信号网络有益于肺癌维持其干细胞特征,为其侵袭转移开辟了通路。分子机制的阐明可进一步明确 LCSC 与肺癌转移间关系,可为肺癌治疗提供新的有效靶点,提高临床疗效受益患者。

参考文献:

- [1] Lundin A, Driscoll B. Lung cancer stem cells: progress and prospects [J]. Cancer Lett, 2013, 338(1): 89-93.
- [2] Liu L, Zhang L, Yang L, et al. Anti-CD47 antibody as a tar-

- geted therapeutic agent for human lung cancer and cancer stem cells[J]. *Front Immunol*, 2017, 404(8):3389–3398.
- [3] Jiang-jie Duan, Wen Qiu, Sen-lin Xu, et al. Strategies for isolating and enriching cancer stem cells: well begun is half done[J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(16):2221–2239.
- [4] Park E, Park SY, Sun PL, et al. Prognostic significance of stem cell-related marker expression and its correlation with histologic subtypes in lung adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27):42502–42512.
- [5] Gu H, Wu XY, Fan RT, et al. Side population cells from long-term passage non-small cell lung cancer cells display loss of cancer stem cell-like properties and chemoradioresistance[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4):2886–2893.
- [6] Yang J, Fang Z, Wu J, et al. Construction and application of a lung cancer stem cell model: antitumor drug screening and molecular mechanism of the inhibitory effects of sanguinarine[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(10):13871–13883.
- [7] Ishii H, Doki Y, Mori M. Perspective beyond cancer genomics: bioenergetics of cancer stem cells [J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(5):617–621.
- [8] Wang H, Zhang G, Zhang H, et al. Acquisition of epithelial-mesenchymal transition phenotype and cancer stem cell-like properties in cisplatin-resistant lung cancer cells through AKT/ β -catenin /Snail signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 23(7):156–166.
- [9] Aoi T. Biology of lung cancer: genetic mutation, epithelial-mesenchymal transition, and cancer stem cells[J]. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2016, 64(9):517–523.
- [10] Little AC, Sham D, Hristova M, et al. DUOX1 silencing in lung cancer promotes EMT, cancer stem cell characteristics and invasive properties[J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(10):261–265.
- [11] Miao L, Huang Z, Zengli Z, et al. Loss of long noncoding RNA FOXF1-AS1 regulates epithelial-mesenchymal transition, stemness and metastasis of non-small cell lung cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42):68339–68349.
- [12] Tsoukalas N, Aravantinou-Fatorou E, Tolia M, et al. Epithelial-mesenchymal transition in non small-cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(4):1773–1778.
- [13] Tellez CS, Juri DE, Do K, et al. EMT and stem cell-like properties associated with miR-205 and miR-200 epigenetic silencing are early manifestations during carcinogen-induced transformation of human lung epithelial cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(8):3087–3097.
- [14] Koren A, Rijavec M, Kern I, et al. BMI1, ALDH1A1, and CD133 transcripts connect epithelial-mesenchymal transition to cancer stem cells in lung carcinoma [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 10(7):1155–1160.
- [15] Plaks V, Kong N, Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16(3):225–238.
- [16] Albin A, Bruno A, Gallo C, et al. Cancer stem cells and the tumor microenvironment: interplay in tumor heterogeneity[J]. *Connect Tissue Res*, 2015, 56(5):414–425.
- [17] Castaño Z, Fillmore CM, Kim CF, et al. The bed and the bugs: interactions between the tumor microenvironment and cancer stem cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012, 22(5):462–470.
- [18] Lee G, Hall RR 3rd, Ahmed AU. Cancer stem cells: cellular plasticity, niche, and its clinical relevance[J]. *J Stem Cell Res*, 2016, 6(10):363–369.
- [19] Lundin A, Driscoll B. Lung cancer stem cells: progress and prospects[J]. *Cancer Lett*, 2013, 338(1):89–93.
- [20] Prieto-Vila M, Yan T, Calle AS, et al. iPSC-derived cancer stem cells provide a model of tumor vasculature [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 6(9):1906–1921.
- [21] Kéramidas M, de Fraipont F, Karageorgis A, et al. The dual effect of mesenchymal stem cells on tumour growth and tumour angiogenesis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(2):41–48.
- [22] Stratigos M, Matikas A, Voutsina A, et al. Targeting angiogenesis in small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2016, 5(4):389–400.
- [23] Singh S, Chellappan S. Lung cancer stem cells: molecular features and therapeutic targets[J]. *Mol Aspects Med*, 2014, 39(10):50–60.
- [24] Koren E, Fuchs Y. The bad seed: cancer stem cells in tumor development and resistance[J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 10(3):1–12.
- [25] Zhang Q, Feng Y, Kennedy D. Multidrug-resistant cancer cells and cancer stem cells hijack cellular systems to circumvent systemic therapies, can natural products reverse this? [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(5):777–801.
- [26] Leon G, MacDonagh L, Finn SP, et al. Cancer stem cells in drug resistant lung cancer: targeting cell surface markers and signaling pathways [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 158(2):71–90.
- [27] Jiang YQ, Xu XP, Guo QM, et al. Reversal of cisplatin resistance in non-small cell lung cancer stem cells by *Taxus chinensis* var [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 5(3):38–46.
- [28] Zhu YH, Sun CY, Shen S, et al. A micellar cisplatin pro-drug simultaneously eliminates both cancer cells and cancer stem cells in lung cancer[J]. *Biomater Sci*, 2017, 10(5):1039–1047.
- [29] Wang L, Liu X, Ren Y, et al. Cisplatin-enriching cancer stem cells confer multidrug resistance in non-small cell lung cancer via enhancing TRIB1/HDAC activity[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(4):2746–2755.
- [30] Takebe N, Miele L, Harris PJ, et al. Targeting notch, Hedgehog, and wnt pathways in cancer stem cells: clinical update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(8):445–464.
- [31] Ji W, Yu Y, Li Z, et al. FGFR1 promotes the stem cell-like phenotype of FGFR1-amplified non-small cell lung cancer cells through the Hedgehog pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12):15118–15134.
- [32] Sullivan JP, Spinola M, Michael D, et al. Aldehyde dehydrogenase activity selects for lung adenocarcinoma stem cells dependent on notch signaling[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(23):9937–9948.
- [33] Zhang Y, Xu W, Guo H, et al. NOTCH1 signaling regulates self-renewal and platinum chemoresistance of cancer stem-like cells in human non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(11):3082–3091.