

肿瘤干细胞和肿瘤关系的研究进展

李康伟, 陈 淋, 姜凤良

(西安医学院, 陕西 西安 710021)

摘 要: 肿瘤干细胞在维持肿瘤细胞的分化、增殖及凋亡中发挥着重要作用。大量研究表明, 肿瘤的发生、转移和复发与肿瘤干细胞的异常表达密切相关, 这也许会成为肿瘤治疗的新靶点。因此研究肿瘤干细胞的起源及其与肿瘤的发生关系, 成为当前研究和治疗肿瘤领域的新热点。本文就肿瘤干细胞与肿瘤发生的关系作简要的综述。

主题词: 肿瘤干细胞; 肿瘤

中图分类号: R73 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2013)07-0562-03
doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2013.07.B013

Research Progress in the Relationship Between Cancer Stem Cells and Cancer

LI Kang-wei, CHEN Lin, JIANG Feng-liang

(Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China)

Abstract: Cancer stem cells play an important role in maintaining the differentiation, proliferation and apoptosis of cancer cells. Numerous studies have shown that the incidence, metastasis and recurrence of cancer have a close relation with the abnormal expression of cancer stem cells. It might become a new target for cancer treatment. Therefore, studying the origin of cancer stem cells and their relationship with carcinogenesis have become a new hot issue in the research and treatment for cancer. This paper makes a brief overview about the relationship between cancer stem cells and cancer.

Subject words: cancer stem cells; neoplasms

近些年来, 越来越多的证据表明干细胞和肿瘤细胞有很多共同的特点, 它们之间有着十分密切的关系。肿瘤很可能是干细胞在长期的自我更新过程中, 由于多基因突变导致干细胞生长失去调控, 而停止在分化的某一阶段无限增殖所形成的异常组织。肿瘤组织中也存在一小部分具有干细胞性质的细胞群体——肿瘤干细胞(cancer stem cells)。

1 肿瘤干细胞

1.1 肿瘤干细胞学说与肿瘤干细胞来源

随着干细胞生物学和肿瘤学研究不断深入。Reya 等^[1]基于干细胞和肿瘤细胞部分相似的生物学特性提出了“肿瘤干细胞假说”, 该假说认为, 肿瘤组

织中存在极少量的具有自我更新、无限增殖和多向分化潜能的肿瘤干细胞, 正是这群特异性细胞促使了肿瘤的产生和发展。之后, 又有人以此对肿瘤的细胞起源、发生模式和临床诊疗等方面补充了新的内容^[2,3]。目前, 已从急性髓性白血病、多发性骨髓瘤、乳腺癌、脑肿瘤^[4-6]、非小细胞肺癌、黑色素瘤^[7]、前列腺癌和膀胱癌^[8]等多种类型的肿瘤组织中成功分离和鉴定出肿瘤干细胞。肿瘤干细胞是肿瘤发生的起始, 并且越来越受到大多数学者的认同, 但其来源目前尚无定论, 主要有两种假说: ①来源于相应组织正常干细胞的突变^[9]; ②一些已开始分化的原始细胞或成熟细胞在癌变以前重新获得自我更新能力, 经突变后去分化为肿瘤干细胞^[10]。比较公认的观点是前者, 因为已鉴定的肿瘤干细胞和所在器官的正常干细胞分化标志分子表型一致, 且干细胞天生具有与肿瘤一样的无限增殖能力, 有机会进行多次突变引发肿瘤。

基金项目: 陕西省教育厅课题(11JK0665)

通讯作者: 姜凤良, 主任, 教授, 学士; 西安医学院病原生物学与免疫学教研室, 陕西省西安市未央区辛王路1号(710021);
E-mail: 1026751112@qq.com。

收稿日期: 2013-05-24; 修回日期: 2013-06-11

1.2 肿瘤干细胞的特征

目前认为肿瘤干细胞主要有以下 2 个特征:①具有无限的自我更新(self-renewal)能力。自我更新指干细胞通过不对称(或对称)分裂产生 1 个或 2 个保留母细胞完全相同性质和功能的子细胞,完成自我复制;②具有分化潜能,即可以产生不同分化程度的子代肿瘤细胞,用于解释肿瘤细胞的异质性(heterogeneity)。另外,肿瘤干细胞在肿瘤中的含量低,但具有高致瘤性,且对放、化疗不敏感^[11,12],这是造成肿瘤复发与转移的原因之一。

2 肿瘤干细胞和肿瘤的关系

2.1 肿瘤干细胞与肿瘤的发生、发展

目前认为肿瘤组织一般由三种细胞成分构成:①具有无限增殖能力和形成新的肿瘤克隆的肿瘤细胞,即肿瘤干细胞;②具有有限增殖能力但不能形成新的肿瘤克隆的肿瘤细胞;③上述两种能力都丧失的肿瘤细胞。如前所述,普通肿瘤细胞没有致瘤性,只有肿瘤干细胞才是肿瘤生长的初始驱动细胞。肿瘤的转移也是肿瘤干细胞选择相宜的组织器官“定居”的过程。Deng 等^[13]发现由于干细胞缺乏 HLA 抗原,异体干细胞移植后可长期存活于受体组织中。由此可以推测,肿瘤干细胞可能也缺乏 HLA 抗原,从而在转移过程中可以逃脱机体免疫系统的监视,出现“免疫逃逸”现象。肿瘤治疗后的复发同样也是由于肿瘤干细胞没有被完全消灭而导致的结果。从理论上来说,只要剩余一个肿瘤干细胞就足以导致肿瘤的复发。因此,可以说肿瘤干细胞是肿瘤发生、发展的源泉。

2.2 肿瘤干细胞与肿瘤的治疗

肿瘤的治疗一直是医学研究的热点。传统治疗的对象是肿瘤的整体,通过手术消灭瘤体,药物杀灭肿瘤或抑制生长,但大多数肿瘤细胞并无肿瘤源性,其生长依赖于少量干细胞样的细胞。如果这种干细胞能被彻底消灭,则其余肿瘤组织细胞将会逐步凋亡;反之肿瘤仍将复发。因此,肿瘤干细胞才是我们治疗的主要靶点。

目前许多化疗药物靶向正在分裂的细胞,而肿瘤干细胞能够凭借其表达高水平抗凋亡蛋白(如 bcl-2)、膜转运蛋白(如 ABC 转运、多药抗性蛋白)及绝大部

分处于细胞静止期的特性,逃脱药物的杀伤作用,因此肿瘤干细胞有比普通肿瘤细胞更强的耐药性。Guzman 等^[14]的研究表明人白血病干细胞对阿糖胞苷的抵抗力强于其他白血病细胞。以上因素不仅降低了疗效,也是导致肿瘤复发的重要原因。因此,目前我们迫切需要设计针对肿瘤干细胞的治疗方案。在信号途径的研究中寻找新的诊治靶点是方向之一,另外诱导分化亦是思路之一。

日渐深入的干细胞研究表明^[15],肿瘤可以起源于干细胞的非正常分化,因此,设法通过改变微环境,诱导或“操纵”肿瘤细胞向正常细胞分化,完全可以成为肿瘤治疗的希望所在。1965 年 King 等将青蛙肾癌细胞核移入青蛙去核卵母细胞,该细胞发育成为正常蝌蚪。20 世纪末体内和体外研究均已证实,维甲类化合物对人类白血病细胞具有良好的分化诱导作用,证实肿瘤细胞是可以通过环境干预而被诱导分化成正常细胞^[16]。科学家们还用一些细胞分化诱导剂如干扰素、维生素 D、二甲基亚砷及丁酸等改变干细胞的微环境降低癌基因的表达。如果能认清肿瘤细胞逆转机制,也许不久的将来人们就会因为肿瘤干细胞而对肿瘤的发生、发展及治疗有一个全新的认识^[17]。

3 总 结

综上所述,我们推断肿瘤很可能是一种干细胞疾病,肿瘤组织主要由具有致癌性的肿瘤干细胞和不具有致癌性的成熟瘤细胞组成,而这些细胞就是肿瘤的种子细胞。因此,消除这些种子细胞才是治疗肿瘤的根本所在。如果肿瘤干细胞可以预先被识别和分离,那么将发现更多新的、有效的诊断标志以及这些细胞表达的治疗性靶点。目前临床治疗主要目标是消除可见的肿瘤组织,但也难以将肿瘤细胞完全杀灭,而且副作用大,复发性和化疗耐药导致癌细胞残留,无法根治肿瘤的根本原因是现有手段无法根除静止期的肿瘤干细胞,也就没有消除癌症的源头,因此治疗效果不甚理想。自从肿瘤干细胞的概念被提出来以后,人们似乎看到了一线希望。

肿瘤干细胞起源于干细胞的分化受阻,而肿瘤又来源于肿瘤干细胞的自我更新和分化^[18]。对干细胞、肿瘤干细胞和肿瘤的相互关系的探究,有助于打

破一味从分子水平上研究基因表达调控对肿瘤发生机制的模式,建立从细胞水平来研究肿瘤形成机制和生物学特性的新模式^[19]。毫无疑问,用肿瘤干细胞理论研究肿瘤的发生机制,更有助于研究观念的转变及对肿瘤本质的解释,从而为临床诊断和治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. *Nature*, 2001, 414(6895):105-111.
- [2] Wicha MS, Liu SL, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea-aparadigm shift [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(4):1883-1890.
- [3] Huang Q. Glioma cells and function in it's origin[J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2006, 22(12):773-774. [黄强.胶质瘤生成细胞及其在胶质瘤起源中的作用[J].中华神经外科杂志, 2006, 22(12):773-774.]
- [4] Li MC, Deng YW, Wu J, et al. Isolation and characterization of brain tumor stem cells in human medulloblastoma[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2006, 25(2):241-246. [李茗初, 邓永文, 伍军, 等.髓母细胞瘤中脑肿瘤干细胞的分离培养及鉴定[J].癌症, 2006, 25(2):241-246.]
- [5] Zhu YD, Ji XY, Huang Q, et al. Preliminary study of tumor stem cells in human brain glioma[J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2007, 23(2):127-130. [朱玉德, 季晓燕, 黄强, 等.人脑胶质瘤干细胞初步研究[J].中华神经外科杂志, 2007, 23(2):127-130.]
- [6] Wang JP, Huang Q, Zhang QB, et al. Isolation and preliminary identification of brain tumor stem cells in human glioma cell line SHG-44[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2005, 32(11):604-606. [王金鹏, 黄强, 张全斌, 等.人脑胶质瘤干细胞 SHG44s 的克隆及初步鉴定[J].中国肿瘤临床, 2005, 32(11):604-606.]
- [7] Fang D, Nguyen TK, Leishear K, et al. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(20):9328-9337.
- [8] Atlasi Y, Mowla SJ, Ziaee SA, et al. OCT-4, an embryonic stem cell marker, is highly expressed in bladder cancer[J]. *Int J Cancer*, 2007, 120(7):1598-1602.
- [9] Passegue E, Jamieson CH, Ailles LE, et al. Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (S1):11842-11849.
- [10] Dontu G, Al-Hajj M, Abdallah WM, et al. Stem cells in normal breast development and breast cancer [J]. *Cell Prolif*, 2003, 36(1):59-72.
- [11] Sell S. Cancer and stem cell signaling: a guide to preventive and therapeutic strategies for cancer stem cells [J]. *Stem Cell Rev*, 2007, 3(1):1-6.
- [12] Bamhart BC, Simon MC. Metastasis and stem cell pathways [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2007, 26(2):261-271.
- [13] Deng W, Han Q, Liao L, et al. Allogeneic bone marrow-derived flk -/+ Scal -/- mesenchymal stem cells leads to stable mixed chimerism and donor-specific tolerance [J]. *Exp Hematol*, 2004, 32(9):861-867.
- [14] Guzman ML, Swiderski CF, Howard DS, et al. Preferential induction of apoptosis for primary human leukemia stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(25):16220-16225.
- [15] Wang ZD, Yang J, Guo QW, et al. Cancer stem cells—a new target for tumor therapy[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2013, 29(4):427-430. [王占东, 杨杰, 郭全伟, 等.肿瘤干细胞——肿瘤治疗的新靶点[J].临床与实验病理学杂志, 2013, 29(4):427-430.]
- [16] Riminucci M, Collins MT, Corsi A, et al. Gnatbodiaphyseal dysplasia: a syndrome of fibro-osseous lesions of jawbones, bone fragility, and long bone bowing [J]. *J Bone Miner Res*, 2001, 16(9):1710-1718.
- [17] Hou P, Li JP. Research progress in cancer stem cells [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2011, 15 (4):2629-2631. [侯萍, 李剑平.肿瘤干细胞研究进展[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(4):2629-2631.]
- [18] Lv Y, Xu GL. Relationship between cancer stem cells and tumor metastasis [J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(3):359-362. [吕阳, 许戈良.肿瘤干细胞与肿瘤转移的关系[J].中国普通外科杂志, 2013, 22(3):359-362.]
- [19] Hu B, Sun D, Xu Y. Progress in research on cancer stem cells [J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2013, 20(1): 89-93. [胡博, 孙鼎, 徐洪.肿瘤干细胞研究进展[J].中国临床医学, 2013, 20(1):89-93.]