

·临床纵横·

肿瘤干细胞与肿瘤治疗

钟明媚^① 陈飞虎^① 樊嘉禄^②

摘要:肿瘤可看作是由功能异质性的细胞群体所组成的,具有不定增殖能力的异常器官。最近提出的肿瘤干细胞学说认为肿瘤起源于干细胞,肿瘤生长是肿瘤组织中极少量具有特殊细胞表面标志的肿瘤干细胞增殖的结果。因此治疗的关键应是对肿瘤干细胞,通过靶向肿瘤干细胞及其异常调节的信号转导通路来治疗肿瘤。这对传统的治疗方式提出了巨大挑战,也为有效地根治肿瘤开辟了新的思路。

关键词:肿瘤;肿瘤干细胞;治疗;新观念

中图分类号:R730 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-0772(2005)08-0030-02

Tumor Stem Cells and Tumor Therapy ZHONG Ming-mei, CHEN Fei-hu, FAN Jia-lu. School of Pharmacology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China

Abstract: Tumors can be viewed as an abnormal organ which comprise a heterogenous population of cells with marked difference in their proliferative potential and the ability to reconstitute the tumor upon transplantation. The implication of the cancer stem-cell hypothesis is that tumor originates from the stem cells, and is a disease of stem cells. The growth of tumor is the result of a minor population of cancer stem cells which have the special cell surface mark. Therefore the key of tumor treatment should aim at the cancer stem cells. This new model of cancer is a huge challenge to the traditional cancer treatments, and cancer stem cell therapy could indeed be a shining light on the cancer research horizon.

Key Words: tumor; tumor stem cells; therapy; new idea

1 肿瘤干细胞学说的提出

早在 19 世纪,病理学家们就利用显微镜观察肿瘤组织,发现胚胎组织与肿瘤组织之间的相似性,并提出肿瘤可能起源于胚胎样组织。1960 年以来,许多动物实验证明只有当肿瘤细胞数大于 1×10^6 时才可以形成新的肿瘤。后来发现来自小鼠腹水的不同种骨髓瘤细胞,在体外克隆形成实验中能够形成克隆的仅占癌细胞的 $1/10\,000 \sim 1/100$,而且与在体内利用脾脏培养的克隆形成率一致。在白血病细胞移植实验中,也仅有 $1\% \sim 4\%$ 的细胞能在脾脏内形成克隆。1977 年,Hammer 等发现在人肺癌、卵巢癌、神经母细胞瘤的体外培养实验中,也只有 $1/1\,000 \sim 1/5\,000$ 的肿瘤细胞能在软琼脂上形成克隆。这些研究显示并不是所有的肿瘤细胞都能够增殖,可能只有小部分肿瘤细胞具有致瘤源性,而大部分细胞已失去生长潜能,所以就把那一小部分认为是肿瘤起始细胞(tumor-initiating cell, T-IC)或肿瘤干细胞。随着对干细胞研究的不断深入,发现干细胞和肿瘤干细胞之间具有许多共同特征,如都具有多向分化潜能和自我更新能力,以及相似的细胞表面标志和相同的信号调节通路等。于是提出肿瘤起源于肿瘤干细胞,是一种干细胞疾病,是正常干细胞累积突变的结果。在此,Stanford 大学的 Weissman 教授^[1]提出“肿瘤干细胞学说”,认为肿瘤组织由异质性的细胞群体组成,肿瘤组织中存在的一小部分具有干细胞性质的肿瘤干细胞具有无限的自我更新能力,可以产生与上一代完全相同的子代细胞,并且具有多种分化潜能和高度增殖能力,产生不同表型的肿瘤细胞,并使肿瘤在体内不断扩大,或形成新的肿瘤。

2 肿瘤干细胞的分离与鉴定

任何新的理论的提出都要具备足够的证据来证明它的正确

性或可行性,要证实肿瘤干细胞的存在,就必须把肿瘤细胞分成不同的亚群,通过对其进行功能检测,筛选出具有肿瘤源性的肿瘤干细胞。

1997 年,多伦多大学医学科学家 Dick 教授等^[2]实验证明了人的急性髓系白血病(AML)肿瘤干细胞是以一种以 $CD34^+ CD38^-$ 为特异表面标志的细胞,虽然这些细胞所占比例很少(每一病人中占 0.2%),但它们是惟一可以将人类的 AML 转移给 NOD/SCID(非肥胖型糖尿病/重症联合免疫缺陷)小鼠并形成新的 AML 的细胞。后来 Blair 等^[3]应用同样的方法证明了能够在体外扩增和在鼠体内广泛增殖的那一小部分细胞均是 $CD34^+ / CD38^- / Thy-1^-$ 的细胞。

对于实体瘤干细胞,由于当时实验技术的限制和许多实体瘤组织中正常干细胞表面标志的缺乏,难以对细胞进行分选,使实体瘤干细胞的分离纯化非常困难。直到 2002 年,Michigan 大学的 Michael F. Clarke 研究小组首次从乳腺癌中分离出肿瘤干细胞。他们利用流式细胞仪从乳腺癌患者乳房切除术的标本制成的单细胞悬液中筛选出表达 CD44(黏附分子)、B38.1(乳腺/卵巢癌特异性标记)和 ESA(上皮细胞特异性抗原)的细胞,注入 NOD/SCID 小鼠体内,小鼠长出肿瘤。Al-Hajj 等^[4]又进一步分离纯化出了以 $Lin^- ESA^+ CD44^+ CD24^{-/low}$ 为特异性细胞表面标志的乳腺癌干细胞(breast cancer initiating cells, BRCA-IC),此类细胞不仅具有很强的成瘤能力,而且可以在小鼠体内连续传代,新形成的肿瘤与原来肿瘤的表型异质性相似。

紧接着,又分别有几个研究小组从人类不同的脑肿瘤细胞中培养出了具有脑干细胞样特征的细胞集落。加拿大多伦多 Arthur and Sonia Labatt 脑肿瘤中心 Dirks 教授和他的同事们在脑肿瘤中分离出以膜分子 CD133 为细胞表面标志的脑肿瘤干细胞^[5]。

肿瘤干细胞的发现和认识充分体现了人们对科学认识的不

①安徽医科大学药学院 安徽合肥 230032

②安徽医科大学人文社会科学学院 安徽合肥 230032

断探索、不断深化的过程,在肿瘤生物学研究领域是一个新的突破,也是认识论的普遍规律在医学科学发展中的具体体现,同时也反映出了创造性的科学思维在医学创新中的重要作用。

3 肿瘤干细胞和肿瘤治疗思路的转变

人类在同癌症作斗争的这几百年来,肿瘤外科学、肿瘤放射治疗学、肿瘤化学治疗学构成了当代肿瘤治疗的三大传统方法,以及后来产生的免疫治疗、基因治疗等新型治疗方法,在对肿瘤治疗中都有一个共同的思路:最大限度地清除或杀灭肿瘤组织和肿瘤细胞,减少肿瘤的体积和数量。然而这些治疗肿瘤的方法都有其局限性与不彻底性,不仅会带来严重的副作用,而且更无法解决肿瘤的复发、转移及化学耐药问题。辩证唯物主义认为,任何事物的发展及变化,是由其本身固有的内在矛盾所引起的,同时又与它所处的外在条件相联系,外因是事物发生的条件,内因是事物发生的根本。要彻底根治肿瘤,就必须从根本上清除肿瘤的源头。发现乳腺癌干细胞存在的美国 Michigan 大学医学教授 Clarke 说:“目前传统治疗只是使癌细胞缩小,而不是根除它源头。我们需要做的是如何根除源头,使癌细胞无法再生长。”

根据现在的肿瘤干细胞学说,传统的治疗方法不能有效地杀灭肿瘤干细胞,即使只有很少一部分的肿瘤干细胞存活下来,也仍起到“种子”的作用,具有无限增殖能力,继续促进肿瘤的生长。就像约翰霍普金斯 Kimmel 癌症中心主任、Richard Jones 教授所说:“如果你只是剪断了蒲公英的花和枝,一段时期内它看上去好像已经死掉了,但它最终还会长出来。但如果你除掉了根,蒲公英就不会再长出来。”而有研究表明,不同组织来源的干细胞比来源于同一组织的成熟细胞,其耐受放疗和化疗的能力更强。此现象可能与抗凋亡蛋白 bcl-2 家族蛋白^[6]及膜转运蛋白(ABC 转运、多药抗性蛋白等)^[7]在干细胞的高水平表达有关。如果肿瘤干细胞也高水平表达这些蛋白,它们将比肿瘤细胞对传统化疗药物更具耐药性。最近又有研究发现,乳腺癌中 CD44⁺CD24^{-low}的肿瘤细胞倾向于发生远处转移,尤其是骨转移^[8]。

由于肿瘤的复发、侵袭转移、耐药等恶性表型特征都与肿瘤干细胞存在关系,因此针对肿瘤干细胞的治疗,以肿瘤干细胞为治疗靶点,从本质上讲将是一种治本的方法。这将对传统的治疗方式提出巨大挑战,也为有效地根治肿瘤开阔新的思路。

4 存在的问题及展望

通过靶向肿瘤干细胞来遏制肿瘤的生长、复发、转移等是一种全新的治疗肿瘤的方法,但目前肿瘤干细胞的研究仅仅处于起始阶段,虽然 AML 和少数实体瘤中的肿瘤干细胞已经得到初步确定,但是否其他所有实体瘤中也存在肿瘤干细胞还有待研究,而且如何将这一全新的治疗肿瘤的思路有效地应用到临床实践中,也尚有许多问题有待探索、完善和解决。

不管怎样,当前对肿瘤干细胞的研究已成为肿瘤研究的热点,而且随着科学技术的不断更新,更加促进了医学的发展。基因芯片技术已经用于恶性肿瘤的分析,根据其反映出的不同的突变用于病理学标准无法区分的肿瘤亚型。应用基因芯片研究比较肿瘤干细胞、有限增殖的肿瘤细胞、正常干细胞和正常组织的基因表达序列的不同,对其差异基因进行功能研究,就有可能把多表达于肿瘤干细胞的一些基因序列做为肿瘤诊断和治疗的靶点。肿瘤干细胞的基因表达谱也将使不同肿瘤之间的差别更

明显^[9]。

研究表明,Notch、Wnt、SHH、Bmi1 等细胞信号转导通路调节正常干细胞的自我更新,在肿瘤的发生发展中也起着重要作用^[10]。通过研究这些细胞信号通路,有助于我们发现肿瘤干细胞的靶位用于抗癌治疗。而且如何能够选择性的杀伤肿瘤干细胞,但同时不会抑制正常干细胞而发生严重的毒副作用也还有待探讨。有研究已经表明,去甲氧基柔红霉素和蛋白酶体抑制剂联合治疗可以杀伤白血病干细胞而不会产生正常白血病干细胞的副作用^[11]。这也为治疗实体瘤干细胞给出了启示。

总之,对肿瘤研究的观念需要更新,对肿瘤的治疗也要从一个新视角来把握。肿瘤干细胞的发现给全世界科学家对肿瘤的认识带来了全新的观念,也为临床彻底根治肿瘤展示了新的希望。肿瘤干细胞的研究已成为当前肿瘤研究的热点,相信随着对肿瘤干细胞研究的深入,寻找出肿瘤干细胞的特异性靶位,研制新的针对肿瘤干细胞的药物,那么人类向攻克肿瘤的目标将迈进一大步。

参考文献:

- [1] REYA T, MORRISON S J, CLARKE M F, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. *Nature*, 2001, 414(6859): 105-111.
- [2] BONNET D, DICK J E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell[J]. *Nat Med*, 1997, 3(7): 730-737.
- [3] BLAIR A, HOGGE D E, AILLES L E, et al. Lack of expression of Thy-1 (CD90) on acute myeloid leukemia cells with long-term proliferative ability in vitro and in vivo[J]. *Blood*, 1997, 89: 3104-3112.
- [4] AL-HAJJ M, WICHA M S, BENITO-HEMANDEZ A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 3983-3988.
- [5] SINGH S K, HAWKINS C, CLARKE I D, et al. Identification of human brain tumour initiating cells[J]. *Nature*, 2004, 432(7015): 396-401.
- [6] DOMEN J, GANDY K L, WEISSMANN I L. Systemic overexpression of BCL2 in the hematopoietic system protects transgenic mice from the consequences of lethal irradiation[J]. *Blood*, 1998, 91(7): 2272-2282.
- [7] ZHOU S, SCHUETZ J D, BUNTING K D, et al. The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype[J]. *Nat Med*, 2001, 7(9): 1028-1034.
- [8] ABRAHAM B K, FRITZ P, MCCLELLAN M, et al. Prevalence of CD44⁺CD24^{-low} cells in breast cancer may not be associated with clinical outcome but may favor distant metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(3): 1154-1159.
- [9] AL-HAJJ M, BECKER MW, WICHA M, et al. Therapeutic implication of cancer stem cells[J]. *Curr Opin in Genet Dev*, 2004, 14(1): 43-47.
- [10] PARDAL R, CLARKE M F, MORRISON S J. Applying the principles of stem-cell biology to cancer[J]. *Nat Rev Cancer*. 2003, 3(12): 895-902.
- [11] GUZMAN M L, SWIDERSKI C F, HOWARD D S, et al. Preferential induction of apoptosis for primary human leukemic stem cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(25): 16220-16225.

作者简介:钟明媚(1983-),女,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤药理学。

收稿日期:2005-05-09

(责任编辑:王德顺)