

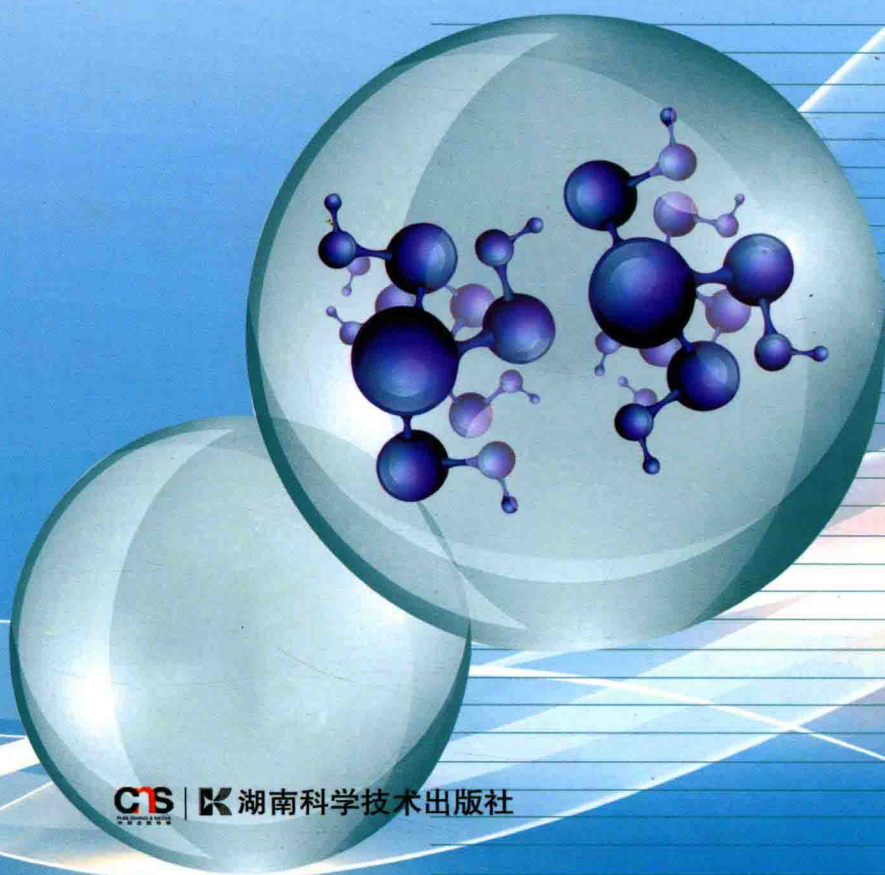
胶质瘤细胞 生物学

Glioma Cell Biology

Aleksi Self Rolf Mentlein

◇ 主 译：李文斌

◇ 主 审：江 涛



CTIS | 湖南科学技术出版社

胶质瘤细胞 生物学

Glioma Cell Biology

Alexi Self Rolf Mentlein

主 译：李文斌

主 审：江 涛

副主译：康春生 蒋传路 尤永平

翻译秘书：康 勋

翻译人员：（按姓氏笔画排序）

尤永平	王永志	王协峰	王琦雪	王蕴非	石 蕊	闫冬梅
关 峰	严小钰	李文斌	李亚苹	李 岩	李建龙	李 珊
连 浩	张红梅	张杰琳	周 全	杨守博	周 妍	陈怡东
陈建新	陈 静	杨靖怡	陈慧媛	赵凯红	施祝梅	保肇实
聂 耳	康 庄	黄 凯	康 勋	康春生	崔晓敏	蒋传路
蒋 静	曾爱亮	蔡金全	颜 伟	薛涵曦	魏建伟	

图书在版编目 (C I P) 数据

胶质瘤细胞生物学 / (捷克) 阿列克西色杜 (Aleksi Sedo), (德) 罗尔夫蒙特林 (Rolf Mentlein) 主编; 李文斌主译. — 长沙: 湖南科学技术出版社, 2017. 10
书名原文: Glioma Cell Biology
ISBN 978-7-5357-9563-2

I. ①胶… II. ①阿… ②罗… ③李… III. ①神经胶质瘤—细胞生物学
IV. ①R730.264

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 236379 号

Translation from the English language edition:

Glioma Cell Biology

edited by Aleksí Sedo and Rolf Mentlein

Copyright © 2014 Springer-Verlag Vienna

Springer Vienna is a part of Springer Science+Business Media

All Rights Reserved

JIAOZHILIU XIBAO SHENGWUXUE

胶质瘤细胞生物学

主 编: [捷克]阿列克西色杜 [德]罗尔夫蒙特林

主 译: 李文斌

主 审: 江 涛

责任编辑: 曹 鹂

出版发行: 湖南科学技术出版社

社 址: 长沙市湘雅路 276 号

<http://www.hnstp.com>

湖南科学技术出版社天猫旗舰店网址:

<http://hnkjcs.tmall.com>

印 刷: 长沙宇航印刷有限公司

(印装质量问题请直接与本厂联系)

厂 址: 长沙市岳麓区望城坡航天大院

邮 编: 410205

版 次: 2017 年 10 月第 1 版第 1 次

开 本: 710mm×1000mm 1/16

印 张: 36.25

字 数: 620000

书 号: ISBN 978-7-5357-9563-2

定 价: 98.00 元

(版权所有·翻印必究)

作者及单位:

尤永平	南京医科大学第一附属医院	陈怡东	首都医科大学附属北京世纪坛医院
王永志	首都医科大学附属北京天坛医院	陈建新	首都医科大学附属北京世纪坛医院
王协峰	南京医科大学第一附属医院	陈 静	郑州大学附属洛阳中心医院
王琦雪	天津医科大学总医院	杨靖怡	首都医科大学附属北京世纪坛医院
王蕴非	天津医科大学总医院	陈慧媛	首都医科大学附属北京天坛医院
江 涛	北京市神经外科研究所	赵凯红	首都医科大学附属北京世纪坛医院
石 蕊	山西医科大学附属第二医院	施祝梅	南京医科大学第一附属医院
阎冬梅	首都医科大学附属北京世纪坛医院	保肇实	首都医科大学附属北京天坛医院
关 峰	首都医科大学附属北京世纪坛医院	聂 耳	南京医科大学第一附属医院
严小钰	首都医科大学附属北京儿童医院	康 庄	首都医科大学附属北京世纪坛医院
李文斌	首都医科大学附属北京世纪坛医院	黄 凯	天津医科大学总医院
李亚苹	北京市房山区良乡医院	康 勋	首都医科大学附属北京世纪坛医院
李 岩	首都医科大学附属北京世纪坛医院	康春生	天津医科大学总医院
李建龙	哈尔滨医科大学附属第二医院	崔晓敏	南京医科大学第一附属医院
李 珊	首都医科大学附属北京世纪坛医院	蒋传路	哈尔滨医科大学附属第二医院
连 浩	上海交通大学医学院附属新华医院	蒋 静	北京清华长庚医院
周 全	首都医科大学附属北京世纪坛医院	曾爱亮	南京医科大学第一附属医院
杨守博	首都医科大学附属北京世纪坛医院	蔡金全	哈尔滨医科大学附属第二医院
张红梅	首都医科大学附属北京世纪坛医院	颜 伟	南京医科大学第一附属医院
张杰琳	首都医科大学附属北京世纪坛医院	薛涵曦	北京电力医院
周 妍	首都医科大学基础医学院	魏建伟	天津医科大学总医院

译者序

目前肿瘤性疾病已成为威胁人类健康的最主要的疾病之一，有着高发性、高致死率等特点，因而肿瘤的基础研究及临床诊治都受到了广泛的关注。随着基因组学、蛋白组学及分子生物学的不断进步，新一代测序技术的大规模应用，肿瘤研究已进入精准医疗时代，肿瘤相关科技工作者们已经能够从基因、蛋白及分子网络学领域的角度上去进一步阐明肿瘤的发生、发展及转归；与此同时更加注重细胞与细胞外基质的交互作用，总体研究与个体化治疗相结合，肿瘤宿主因素在肿瘤诊断和治疗中的影响。

脑胶质瘤是颅内最常见的原发恶性肿瘤，目前外科手术、放射治疗（放疗）及化学治疗（化疗）仍然是胶质瘤的主要治疗手段，尽管神经外科学技术的不断发展，放疗技术的不断进步，替莫唑胺等一些化疗新药的不断问世，恶性神经胶质瘤的治疗效果仍差强人意，尤其是胶质母细胞瘤，其中位生存期仅为 14.6 个月，其致死率在青壮年中排在前列，发病率在儿童中仅次于白血病，因此胶质瘤研究任重而道远。

《胶质瘤细胞生物学》是德国施普林格（Springer-Verlag）近期出版的关于脑胶质瘤生物学特征研究的著作，涵盖了胶质瘤细胞生物学和分子生物学领域的各方面。本书的主译首都医科大学李文斌教授是专门从事胶质瘤的临床和基础研究的专家，主审江涛教授是我国著名的胶质瘤诊治领域的科学家，天津医科大学康春生教授、南京医科大学尤永平教授、哈尔滨医科大学蒋传路教授均在胶质瘤的基础临床研究领域颇有建树。目前国内出版的胶质瘤相关书籍多集中在胶质瘤诊断和临床治疗领域，而本译著着重于胶质瘤细胞生物学领域的研究进展，为胶质瘤的基础研究工作和临床诊疗提供了重要参考。

中国工程院院士



译者前言

脑胶质瘤是最常见的颅内原发性肿瘤，占颅内肿瘤的40%~50%。近30年来原发恶性脑肿瘤发生率逐年递增，年增长率约为1%~2%，在老年人群尤为明显。在原发恶性中枢神经系统肿瘤中，胶质母细胞瘤（GBM）发病率最高，且发病率随着年龄的增长而增加，其新诊断的中位年龄为64岁。目前胶质瘤发病机制尚不明显，但有两个明确的危险因素，即暴露于高剂量电离辐射和罕见综合征相关的高外显率基因遗传突变。脑胶质瘤和其他肿瘤一样有着不断增值、缺乏凋亡、浸润性生长、血供丰富等特点，但由于血脑屏障的存在，胶质瘤又有别于其他实体肿瘤。另外，分化细胞与细胞外基质在颅内微环境所发挥的作用也是脑肿瘤所独有。

目前国内、国外出版的著作大多集中在脑胶质瘤的诊断及治疗领域，着重于肿瘤诊断的新方法，治疗的新手段，而对于胶质瘤细胞生物学领域缺乏系统的著作，因此《胶质瘤细胞生物学》的出版填补了这一空白。本书系统地涵盖了胶质瘤分子生物学领域的各方面，且每一章节的执笔作者均为该领域研究方面的专家，因此有着较高的参考价值。

全书总共三大部分，分14个小章节。其中第一部分是介绍胶质瘤细胞恶性表型的分子机制，包含5个章节。第一章阐述了肿瘤干细胞假说，肿瘤干细胞在胶质瘤的复发、治疗抵抗等领域扮演的重要作用，以及针对肿瘤干细胞治疗的展望。第二章讨论了神经胶质瘤的表观遗传学改变，而表观遗传学变化与包括神经胶质瘤在内的几种恶性肿瘤的病理学从根本上是有联系的。这些变化涉及肿瘤特殊启动子甲基化、组蛋白修饰和在microRNA上的改变，以及他们对胶质瘤预后和治疗的指导意义。第三章阐述了信号通路在胶质瘤恶性表型中的作用，对GBM肿瘤基因组学、信号通路和胶质瘤干细胞信号和调节几个关键细胞过程的分子线路当前理解的概述。第四章从胶质瘤分子病理学角度总

总结了目前所知的 miRNA 的意义, 包括其参与的核心传导通路, 耐药性以及潜在的临床意义。第五章总结了癌症特别是胶质瘤的自噬作用。

第二部分是集中论述了神经胶质瘤细胞的相关组分和肿瘤微环的关系, 共有七个章节。其中第六章描述了胶质瘤以自分泌和旁分泌的方式产生的血管活性肽, 这些血管活性肽对于调控肿瘤的增殖、抗凋亡以及侵袭、血管生成均有作用, 同时肿瘤微环境中的也可以分泌一些血管活性肽发挥相应的生物学作用。第七章阐述肿瘤与肿瘤血管生成, 重点探讨了在肿瘤的生长、进展和侵袭过程中, 与脑血管及胶质母细胞瘤细胞相关的分子信号途径, 讨论了胶质母细胞瘤诱导的血管生成机制, 阐述了胶质母细胞瘤及其他脑部恶性肿瘤的抗血管生成治疗。第八章是介绍了胶质瘤的免疫抑制作用, 讨论这些不同的免疫细胞群对 T 细胞的影响及其对免疫疗法的影响。第九章论述了小胶质细胞与胶质瘤的关系, 阐述了其在胶质母细胞瘤中的免疫抑制和促进侵袭的双重作用, 以及针对小胶质细胞的胶质瘤治疗新策略。第十章阐述了细胞以及宿主细胞和细胞外基质 (ECM) 之间的相互作用。第十一章讨论了胶质瘤与细胞外基质恶性脑胶质瘤的形成以及黏附分子在其侵袭中的作用, 并分析了细胞外基质在肿瘤进展的重要特征。第十二章介绍了神经胶质瘤相关蛋白酶, 蛋白酶在胶质瘤进展中扮演的角色变得复杂而多面。神经胶质相关蛋白酶已成为目前研究胶质瘤治疗的关注点之一。

第三部分讨论了胶质瘤研究中研究概念和研究工具。分两个章节来阐述。第十三章节重点介绍了胶质瘤的实验模型, 为我们提供了该领域的总体蓝图, 并综述了研究最透彻的模型家族, 即血小板源性生长因子 (PDGF) 诱导型胶质瘤模型的生物学理解。第十四章节介绍了胶质瘤细胞侵袭的模型, 描述了一些在胶质瘤侵袭研究最常用的模型, 以及他们各自的优点和缺点, 并根据实验的性质帮助帮助研究者选择最适合的模型。

在此要特别感谢江涛教授对本书翻译工作的关心和支持, 感谢康春生教授、尤永平教授、蒋传路教授等所有译者的辛苦工作, 正是大家的认真努力才有本书的最终成稿。感谢陈怡东博士、保肇实博士、王引言博士、周妍博士以及周全博士等对本书审校所做的贡献。

希望本译著能够帮助广大从事脑胶质瘤研究和临床工作的医务人员更好地

理解脑胶质瘤细胞的生物学特点，更好地开展脑胶质瘤的研究和诊治工作。

由于时间和水平有限，译著中不可避免地会出现一些不足之处，恳请广大读者批评指正。

李文斌

2016年6月

前 言

胶质瘤是致命的恶性肿瘤，但胶质瘤模型在肿瘤研究中仍具有良好的代表性，其最终目标是为胶质瘤及其他种类的癌症找到合适的新疗法。胶质瘤具有其他肿瘤的所有特征，并表现得极其明显，诸如：未调节生长、抑制细胞凋亡、浸润性生长和免疫活性抑制。然而，胶质瘤也有一些独特的特征，尤其专有细胞和细胞外基质的特殊脑部微环境。所有这些形成胶质瘤的生物学特性。

近期出版的胶质瘤专著部分或全部致力于其诊断和/或临床方面。这本书着重阐述了胶质瘤细胞生物学的多个方面，系统地由各自领域的专家编写各个章节，首先描写胶质瘤的“内部空间”其细胞本身的生物学，接着描写了“合作”脑肿瘤微环境的双向交流，最后介绍了可用的胶质瘤研究试验模型。

这本书首先概述了癌症干细胞假说及其对胶质瘤的意义。因为胶质瘤看起来是极异构性的肿瘤（“多形性胶质母细胞瘤”现常省略为“胶质母细胞瘤”，是最常见的恶性程度最高的胶质瘤），成为肿瘤干细胞假说的一个范例（类干细胞的肿瘤细胞的生成）对比肿瘤克隆起源的传统观点（分化细胞变异）。后面的章节分别举例说明分子机制推动恶性表型；总结了胶质瘤的表观遗传变异和 microRNAs 在胶质瘤分子病理学的作用；并阐述了改变的信号传导机制和胶质瘤细胞凋亡和自噬的作用。

第二部分着重围绕个体细胞合作人群的胶质瘤细胞与整个脑细胞外微环境复杂交互进行了描写。首先，作者阐述了在肿瘤和肿瘤基质细胞中不同类型的生长因子调节自分泌和旁分泌交互。然后，突出介绍了胶质瘤与内皮细胞的特殊交互（血管生成因子）；后面一章介绍带有免疫系统的胶质瘤细胞的通信。作者还在分子水平上阐明了胶质瘤的三个特征，即失调生长、强血管生成和免疫抑制。交往因素综述了大脑微环境和胶质瘤的特殊细胞及细胞外组件。此外，少数其他细胞类型、小胶质细胞/巨噬细胞构成了胶质瘤主要的基质细胞。因此，突出描述这些细胞起源、特殊属性及与胶质瘤细胞的双边交流。书中有两个章节综述了常被忽视的独特的脑细胞外基质和调解其与肿瘤细胞相互作用

的黏附因子。这些联合胶质瘤相关的或产生的蛋白酶和能动性因素对理解胶质瘤的高度侵袭性特征有着特殊的重要性。的确，脑组织的浸润导致没有明确的边界致使肿瘤切除手术的结果相对不理想。

第三部分介绍测试新治疗靶点的临床前模型，重点描述了利用动物模型进行胶质瘤研究的普遍方法和特殊参数。

这本书的构成遵循了一般理念，从恶性细胞的分子变异开始分析，在不同的假设下进行观察，在寄主器官细胞内/外环境中解释肿瘤的特殊表型，提取假定的治疗靶点（将在不同章节描写），并应用到临床前模型去治疗患者。

我们不能在本书中描写胶质瘤细胞生物学的各个方面。除了篇幅有限，有些被邀请的专家没有时间撰稿外，也会受到我们的研究观点和专题的影响。此外，因为篇幅（或知识）的限制导致在本书中不能引用所有相关的著作。在此，我们为书中欠缺的阐述和存在的错误道歉。

尽管如此，我们希望这本书会对研究人员和医师在了解肿瘤尤其脑肿瘤的生物学的各个方面有所帮助和鼓励，这些简要的信息将成为对抗这类疾病的另一个步骤。

Prague Czech Republic
Kiel. Germany

Aleksi Sedo
Rolf Mentlein
2014 年 5 月

目 录

第一部分 内部空间：分子机制促进胶质瘤细胞的恶性表型	1
1 癌干细胞和胶质母细胞瘤	2
2 神经胶质瘤的表观遗传学改变.....	28
3 信号传导通路促进胶质瘤恶性表型.....	55
4 胶质瘤分子病理中 MicroRNAs 的意义	93
5 胶质瘤细胞的自噬作用	142
第二部分 合作：神经胶质瘤细胞的相关组分和肿瘤微环境	183
6 神经胶质瘤微环境中旁分泌和自分泌的媒介	184
7 神经胶质瘤的血管生成	225
8 免疫反应：胶质瘤相关的免疫抑制	273
9 神经胶质瘤中的小胶质细胞：朋友还是敌人	298
10 胶质瘤与细胞外基质.....	335
11 胶质母细胞瘤和黏附分子在胶质瘤侵袭中的特殊作用.....	361
12 神经胶质瘤相关蛋白酶.....	390
第三部分 交互作用：胶质瘤研究中的概念与工具	499
13 胶质瘤的实验模型.....	500
14 研究胶质瘤细胞侵袭的模型.....	540

第一部分

内部空间：分子机制促进胶质瘤
细胞的恶性表型

1

癌干细胞和胶质母细胞瘤

Petra Hamerlik

摘要

神经胶质瘤是源于胶质细胞的肿瘤，世界卫生组织根据组织学标准将胶质瘤分类为恶性程度依次递增的 4 个等级。多形性胶质母细胞瘤 (GBM, WHO 4 级) 是致死率最高的人类恶性肿瘤之一，应用传统的治疗手段只能缓解症状。在欧洲和美国，多形性胶质母细胞瘤是最常见的原发颅内肿瘤，占有所有胶质瘤的一半以上，其患者 5 年生存率不超过 5%。尽管有多方面的努力和当前可行的治疗手段的进展，但多形性胶质母细胞瘤患者的预期生存期仍然是不乐观的。高侵袭特性使其完全手术切除变得不可能，并且其众所周知的放化疗抵抗特点导致很高的复发率和接近 95% 的致死率。癌症的传统治疗方法是基于大部分的癌细胞具有致瘤性的观点，通过消灭所有的癌细胞从而获得治愈癌症。胶质母细胞瘤的临床治疗进展缓慢的一个原因是对其生物特性缺乏总体认识，尤其是缺乏对其细胞起源的认识。癌干细胞的假设认为癌症中包含着一种维持肿瘤生长的高度侵袭性的细胞亚群，它们具有无限的自我更新能力和强大的致瘤性。在胶质母细胞瘤中，体外培养的 CD133 阳性的细胞群显示出干细胞的特性，尤其是具有自我更新能力、无限增殖潜能、多向分化能力及重建具有原发性肿瘤患者表型。在过去 10 年里，恶性癌干细胞的调查研究引起了广泛的关注，但其与治疗抵抗的相关性仍存在争议。虽然癌干细胞假设在胶质母细胞瘤和其他颅内恶性肿瘤的治疗中可能有多重含义，但是不考虑肿瘤异质性引起的其他具有增殖特性细胞的问题，仅仅针对稀少的致瘤细胞，可能不会改变患者的总体生存期。

关键词

异质性、自我更新、治疗抵抗、多形性胶质母细胞瘤、微环境

缩写

ABC ATP 结合盒

bFGF 碱性成纤维细胞生长因子

Bmi1 B 细胞特异的莫洛尼白血病病毒插入区域 1

CSC	癌干细胞
DDR	DNA 损伤反应
EGF	表皮生长因子
GBM	多形性胶质母细胞瘤
IR	电离辐射
NSC	神经干细胞
PTC1	patched 1
RTK	酪氨酸激酶受体
Shh	音猬因子
Smo	跨膜蛋白 Smoothened
TCGA	癌症基因组图谱
TIC	组织启动细胞
TMZ	替莫唑胺
VEGF	血管内皮细胞生长因子
WHO	世界卫生组织

1.1 癌干细胞（CSC）假说

很多年来成年人的大脑一直被认为是静止的、完全分化的组织。现在，成年人大脑的多个区域一生中存有神经干细胞和神经胶质祖细胞的观点被普遍接受。具有自我更新能力和多向分化潜能的神干细胞已从室下区、侧脑室、齿状回、海马区及皮质下白质的细胞中分离出来 (Doetsch et al. 1997; Fukuda et al. 2003; Gage 2000; Kim and Morshead 2003)。虽然神经干细胞由一群相对静止的细胞组成，但是这群细胞具有增殖和广泛转移的潜能，从而使成年人脑成为一个具有高度可塑性的动态系统 (Altman and Chorover 1963; Altman and Das 1965; Doetsch et al. 1999)。神经干细胞与卒中和严重损伤后组织修复有关，可作为治疗神经系统疾病（例如阿尔茨海默病）的工具。弄清楚了这些事实，癌症可被认为是生长和损伤反应通路的异常激活的器官系统 (Rich 2008; Rich and Eyler 2008)。最近的证据显示在体内异质性的肿瘤组织中存在一种具有持续自我更新和肿瘤增殖独特能力的细胞亚群。

在过去，癌症治疗方法是消除所有的癌细胞，因为每一个癌细胞均具有增殖、自我更新及促使肿瘤生长的潜能。这种观点被看做是肿瘤产生的随机的或克隆的发展模式 (图 1-1a)，它认为一种突变的单一细胞获得了无限增殖潜能 (Chen et al. 2010; Li et al. 2007a; Shackleton et al. 2009)。在肿瘤产生的

早期阶段，一种或非常少的最能适应环境的细胞发生突变，这种促生存突变允许这种细胞发生克隆性扩增，从而导致异质性的肿瘤组织中各种亚细胞群共生。重要的是，在肿瘤的生存期中，任何癌细胞均可以参与肿瘤进展或产生治疗抵抗以致疾病复发。这种理论最近受到层次理论或癌症干细胞假设的挑战 (Reya et al. 2001; Rich 2008; Sanai et al. 2005)。CSC 假设 (图 1-1b) 认为有一群稀少的癌细胞亚群，它们具有干细胞样特征，包括自我更新能力、多向分化潜能及持续的增殖能力。与随机理论相比，这些细胞多向分化的天性导致了其子代异常的分化和表观遗传改变，进而引起肿瘤的异质性，然而大部分子代经过治疗干预后均不能促进肿瘤生长和复发。

这已不是什么新的观点了，早在 1855 年 Rudolph Virchow 及随后的 Julius Cohnheim 就提出了癌症是由静止的胚胎残余部分活化后发展而来 (Rahman

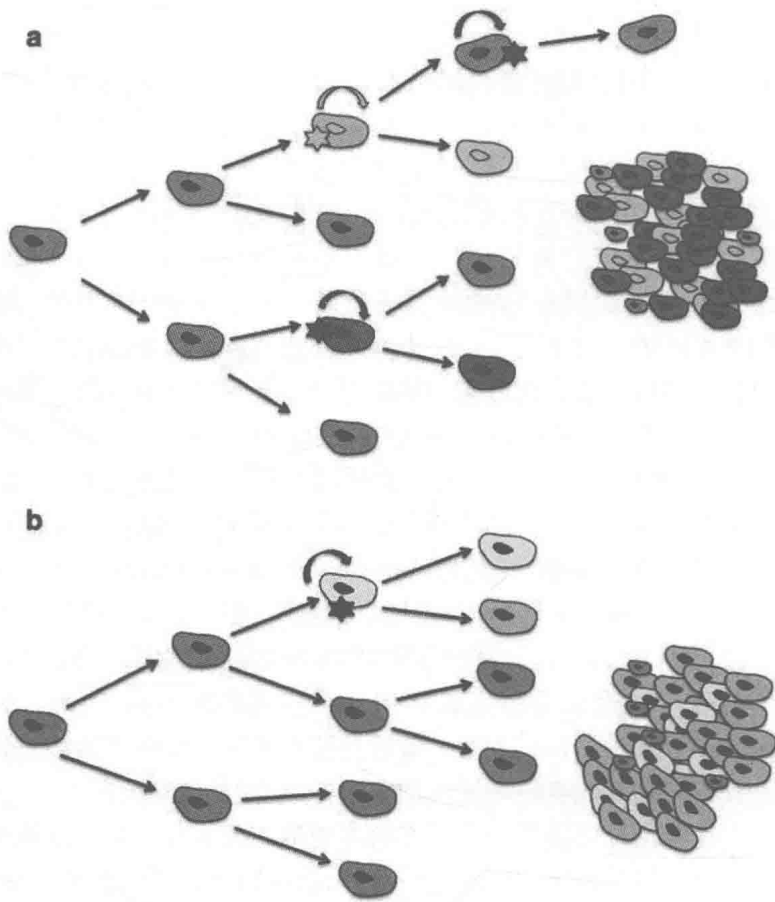


图 1-1 肿瘤产生的不同模式：随机的或克隆生长模式 (a)，对等级模式或 CSC 假说 (b)

et al. 2011)。他们的观点是基于胎儿组织与癌症组织的相似度（增殖指数和分化程度）。在 20 世纪 60 年代 Brunschwig、Southam 及 Levin 进行了一项存在伦理问题的试验，这项试验证明了将恶性肿瘤患者的肿瘤细胞取出后皮下注射进入相同或不同的患者后肿瘤的发生率低（Brunschwig et al. 1965）。根据他们的试验结果，只有注射超过 10^6 的细胞才可以形成肿瘤。此次以及更深入报道表明体内淋巴瘤细胞的克隆潜能产生这个假设：肿瘤生长的启动和维持依靠的是少数癌细胞，而不是所有细胞（Bruce and Van Der Gaag 1963；Brunschwig et al. 1965）。1994 年，John Dick 和他的同事们发表了重要发现：人类的急性髓性白血病是呈等级组织的，并且起源于一种原始的造血干细胞。这项报道为后来类似的实体肿瘤研究模式提供了一个典范（Lapidot et al. 1994）。CSC 假说和克隆发展理论彼此之间是不矛盾的，相反两者都强调肿瘤产生的异常分化的重要性，因此表明在肿瘤发展过程中细胞等级的关键作用。

1.2 胶质瘤中 CSC 存在的证据

胶质瘤过去被认为是起源于实质的已分化的神经胶质细胞，这种细胞在去分化的过程中经历了一系列遗传的改变（Jellinger 1978）。成人大脑中神经干细胞和祖细胞增殖池的存在促使多数研究者认为上述细胞为假定的细胞起源（Ligon et al. 2007；Noble and Dietrich 2002；Pardal et al. 2003）。Park 等在 1971 年已证明了 CSC 的存在（Stopschinski et al. 2013）。Ignatova 等第一次将 CSC 的概念引入到脑肿瘤中，并从多形性胶质母细胞瘤中分离出干细胞样克隆性神经球（Ignatova et al. 2002）。从培养的神神经球中分离出的胶质瘤干细胞随后表现出具有多向分化潜能和可形成肿瘤移植体（Rahman et al. 2011）。在 2003 年 Singh 等研究表明癌症启动细胞大多数是 CD133 阳性细胞群，仅注入 100 个 CD133 阳性的细胞就能启动肿瘤，但是注入 CD133 阴性的细胞甚至达到 10000 个也不能启动肿瘤（Singh et al. 2003, 2004）。在这些报道发表后，关于多形性胶质母细胞瘤和其他实体肿瘤相似的研究大量出现（Rich and Eyler 2008；Strauss et al. 2012；Yan et al. 2013）。多形性胶质母细胞瘤与神经干细胞有很多共性，例如自我更新、神经球形成、标记物表达、多向分化、高致死率、定植于高度特异性的干细胞微环境中（Gilbertson and Rich 2007；Kim and Morshead 2003；Reya et al. 2001）。然而，胶质瘤的干细胞这个词语是指它们的功能而不是它们的起源。真正的起源细胞尚未明确。适当的术语还没有解决，这阻碍了我们有效表达这些词语的准确含义和进行搜索文献（Rich 2008），大多数机构使用 CSC、肿瘤启动/程序细胞（TICs），或干细胞样癌细

胞。虽然 CSC 假说的概念还存在争议,但是它使我们意识到颅内肿瘤的异质性,并为当前多形性胶质母细胞瘤的治疗提供了一种新颖的研究框架,帮助我们了解肿瘤生物学行为、侵袭性抵抗和癌细胞的遗传不稳定性。

1.3 CSC: 定性和定量

1.3.1 肿瘤间或肿瘤内环境中 CSC 的异质性

多形性胶质母细胞瘤中 CSC 所定义的特征在不断发展,前瞻性的功能强化方法提出了挑战。由于技术的差异和缺乏通用的标记物,这个领域的争论一直存在。这说明可能由于患者间或患者自身内部的异质性或缺乏绝对的指纹,识别 CSC 不是单一标记物所能做到的。癌症基因组图谱和多形性胶质母细胞瘤基因组序列成果形成了多维基因组数据的整合,并使胶质母细胞瘤的分子分型进入到前神经元型、经典型和间质型的水平,这对患者的预后和治疗管理都有潜在的意义 (Phillips et al. 2006; Verhaak et al. 2010; Verhaak and Valk 2010)。患者间异质性的证据促进了大量的研究,而这些研究中有一些是调查研究个体中 CSC 池亚型的差异性 (Bhat et al. 2013; Mao et al. 2013)。

颅内肿瘤的异质性不仅是由于肿瘤的宏观定位不同导致 (比如脑干与大脑半球) (Schonberg et al. 2013; Stopschinski et al. 2013),还可由于肿瘤内微环境因素 (如乏氧、酸中毒) 不同引起。CSC 的多向分化潜能将其分化成关键的祖细胞或终末细胞,这提高了颅内肿瘤异质性水平,并且可能反过来促进患者间的差异性 & 支持胶质母细胞瘤的分子亚型分类的概念 (Huse et al. 2011; Lottaz et al. 2010; Mao et al. 2013; Verhaak et al. 2010)。从神经前体细胞分离出的 CD133 阳性的 CSC (Joo et al. 2008; Lottaz et al. 2010) 在多形性胶质母细胞瘤间质亚型方面与 CD133 阴性细胞相比表现出相似性。最近, Ichiro 等报道了分别从神经前体细胞和多形性胶质母细胞瘤间质亚型分离出的 CSC 具有不同特性,这与它们的代谢需要和电离辐射抵抗有关。虽然这些发现表明 CSC 的异质性与多形性胶质母细胞瘤的异质性有关,但不幸的是还缺少功能研究和试验的证据 (Huse et al. 2011)。

1.3.2 CSC 定性和分离的技术方面

多形性胶质母细胞瘤 CSC 的定性和分离最流行的方法是利用特异的细胞