

东南大学科技出版基金资助



TSC

tumor stem cell

肿瘤干细胞

窦 骏 © 主编

科学 创新 实用

肿瘤干细胞研究的最新技术和进展



东南大学出版社
Southeast University Press

肿瘤干细胞

主 编 奚 骏

东南大学出版社
· 南京 ·

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤干细胞/ 窦骏主编. —南京:东南大学出版社,
2009.7

ISBN 978-7-5641-1726-9

I. 肿… II. 窦… III. 肿瘤—干细胞—研究
IV. R730.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 109227 号

肿瘤干细胞

出版发行 东南大学出版社
出版人 江汉
责任编辑 褚蔚(Tel: 025-83790586)
社 址 南京市四牌楼2号(邮编:210096)
印 刷 溧阳市晨明印刷有限公司
经 销 江苏省新华书店
开 本 700 mm × 1000 mm 1/16
印 张 18.25
字 数 358千字
版 次 2009年7月第1版 2009年7月第1次印刷
定 价 42.00元

* 东大版图书若有印装质量问题, 请与读者服务部联系, 电话:025-83792328

编者(以姓氏笔画为序)

王 净(东南大学中大医院)

文 萍(南京市疾病预防控制中心)

李晓丽(东南大学基础医学院病原生物学与免疫学系)

何向锋(东南大学基础医学院病原生物学与免疫学系)

胡卫华(东南大学基础医学院病原生物学与免疫学系)

余方流(东南大学基础医学院病原生物学与免疫学系)

吴 昫(江苏省疾病预防控制中心)

邹丹丹(东南大学基础医学院病原生物学与免疫学系)

赵枫姝(东南大学基础医学院病原生物学与免疫学系)

唐 权(东南大学医学院)

曹明刚(安徽中医药高等专科学校)

蒋翠莲(南京市妇幼保健院)

窦 骏(东南大学基础医学院病原生物学与免疫学系)

蔡 凯(中国人民解放军第九七医院)

潘 猛(江苏省人民医院)

前 言

肿瘤干细胞(tumor stem cells, TSC)[或称癌干细胞(cancer stem cells, CSC)]是在肿瘤和干细胞研究基础上产生的新学说,近年来,在肿瘤学研究领域中引起了极大关注。目前,肿瘤干细胞这一学说已从越来越多的试验中得到证实,在肿瘤学研究中产生了强烈的反响,并有可能从根本上改变对肿瘤的防治模式,为人类产生巨大的社会效益。

为了将肿瘤干细胞研究领域已积累了的资料系统地加以整理,向更多想了解或立志于肿瘤干细胞研究的人们作一介绍,我们编写了《肿瘤干细胞》一书。本书较全面介绍了干细胞与肿瘤、干细胞与肿瘤干细胞、肿瘤与干细胞及肿瘤干细胞间的分子联系、肿瘤干细胞的生物学特性、肿瘤干细胞的来源、肿瘤干细胞研究的演进、肿瘤干细胞研究现状、常见的肿瘤干细胞研究、肿瘤干细胞研究面临的挑战与任务等方面内容,详细描述了国内外科研人员近年来对肿瘤干细胞的研究概况与进展,并提供了有关肿瘤干细胞研究的新技术和新信息,内容较丰富,具有创新性、科学性、实用性和可读性。

《肿瘤干细胞》一书是生物医学、基础医学和临床医学紧密相连、理论与实践高度结合、综合性、应用性很强的科技读物,也是国内首次编写的科研论著。该书可作为大专院校生物医学、基础医学、预防医学、临床医学等专业老师、临床医师及学生的专业读物以及选修课教材;亦可作为从事生物高科技专业人员、肿瘤学研究人员和进修人员的参考读物。

编写人员主要参考了国内外相关论文,并结合自身在肿瘤干细胞研究工作中的经验和体会,编写了该书。限于编者水平和紧迫时间,恳请广大读者与同行对本书编著中存在的疏漏和错误之处予以指正。在本书付印时,编者衷心感谢东南大学出版基金资助本书出版。

主编 秦 骏

2008年12月31日

目 录

第一章 肿瘤干细胞绪论	1
第一节 干细胞与肿瘤干细胞.....	1
第二节 肿瘤干细胞的生物学特性.....	4
第三节 肿瘤干细胞的细胞起源.....	12
第四节 肿瘤干细胞的研究现况与展望.....	15
第二章 肿瘤干细胞研究演进	20
第一节 肿瘤研究历史.....	20
第二节 干细胞研究历史与演进.....	22
第三节 肿瘤干细胞研究演进.....	27
第三章 肿瘤与干细胞生物学特性	34
第一节 肿瘤生物学特性.....	34
第二节 干细胞生物学特性.....	39
第三节 肿瘤与干细胞共有的生物学特性.....	46
第四节 肿瘤干细胞的生物学特性.....	47
第四章 肿瘤与干细胞及肿瘤干细胞间的分子联系	53
第一节 肿瘤、干细胞、肿瘤干细胞相关的信号传导途径.....	53
第二节 肿瘤、干细胞、肿瘤干细胞间的分子联系研究展望.....	67
第五章 肿瘤干细胞特征性表面标记	68
第一节 肿瘤干细胞特征性 CD 分子研究.....	68
第二节 肿瘤干细胞特征性 ATP 结合框转运体.....	74
第三节 肿瘤干细胞其他特征性分子研究.....	78
第六章 肿瘤干细胞体外培养特性	82
第一节 脑神经胶质瘤干细胞体外培养特性.....	83
第二节 卵巢癌干细胞体外培养特性.....	86

第三节	消化道肿瘤干细胞体外培养特性	89
第四节	乳腺癌肿瘤干细胞体外培养特性	90
第五节	其他肿瘤干细胞体外培养特性	95
第七章	SP 细胞及肿瘤干细胞	101
第一节	SP 细胞来源及分布	101
第二节	SP 细胞的特性及与肿瘤干细胞的关系	102
第三节	影响 SP 细胞检测的因素及展望	109
第八章	肿瘤干细胞在动物模型致瘤性研究	111
第一节	肿瘤干细胞在 NOD/SCID 小鼠致瘤性研究	111
第二节	如何评价肿瘤干细胞在动物模型中的致瘤性	116
第九章	肿瘤干细胞的放化疗抵抗及机制的研究进展	121
第一节	耐药相关蛋白的表达	121
第二节	肿瘤干细胞耐药相关的信号通路	125
第三节	肿瘤干细胞介导放化疗抵抗的其他相关机制	127
第四节	结语	127
第十章	肿瘤干细胞微转移	129
第一节	常见的肿瘤干细胞早期微转移	129
第二节	肿瘤干细胞早期微转移的机制	131
第三节	如何诊断肿瘤干细胞早期微转移	146
第十一章	肿瘤干细胞的早期诊断	150
第一节	肿瘤干细胞的早期诊断方法	150
第二节	血液系统肿瘤干细胞的早期诊断	153
第三节	实体瘤肿瘤干细胞的早期诊断	154
第四节	神经系统肿瘤干细胞的早期诊断	157
第十二章	造血系统肿瘤干细胞	160
第一节	白血病干细胞起源	161
第二节	白血病干细胞的生物学特性	162
第三节	各系白血病中的白血病干细胞	163
第四节	存在的问题和展望	167

第十三章 前列腺癌干细胞	168
第一节 人前列腺生物学、病变及病理学改变	169
第二节 前列腺上皮干细胞.....	171
第三节 前列腺癌干细胞.....	176
第四节 前列腺中干细胞示踪.....	182
第五节 PCSC 对前列腺癌的临床影响	183
第十四章 黑色素瘤与黑色素瘤干细胞	187
第一节 黑色素干细胞与黑色素瘤干细胞.....	188
第二节 黑色素瘤干细胞的生物学特性.....	190
第三节 展望.....	195
第十五章 脑胶质瘤干细胞	197
第一节 脑神经干细胞研究.....	197
第二节 脑胶质瘤干细胞研究.....	198
第三节 脑神经干细胞和脑胶质瘤干细胞的关系.....	202
第四节 脑胶质瘤干细胞在神经系统肿瘤中的重要意义.....	204
第五节 展望.....	205
第十六章 卵巢癌肿瘤干细胞	206
第一节 卵巢结构和发育概况.....	207
第二节 卵巢肿瘤干细胞的发现和来源.....	208
第三节 卵巢癌干细胞分离鉴定、培养及标志研究	209
第十七章 乳腺癌干细胞	215
第一节 乳腺干细胞与乳腺癌干细胞.....	215
第二节 乳腺癌干细胞与信号转导异常.....	218
第十八章 癌干细胞研究面临的挑战与任务	223
第一节 全面认识癌干细胞生物学特性.....	223
第二节 建立特异性方法鉴定癌干细胞.....	229
第三节 癌干细胞靶向治疗的策略.....	232
参考文献	238

第一章

肿瘤干细胞绪论

肿瘤是导致人类死亡的原因之一。尽管手术加化学治疗、放射治疗等技术不断改进,但仍时常发生不可预测的恶性肿瘤细胞远处转移,给肿瘤的根治带来了障碍。近年来,随着干细胞(stem cells)研究的深入,人们发现肿瘤细胞和干细胞之间有惊人的相似处,如细胞的自我更新和分化。肿瘤可能起源于正常干细胞的转化,相似的信号传导通路可能既调节干细胞,也调节肿瘤细胞的自我更新。越来越多的证据显示,原发肿瘤的生长和转移,需要一些少量的肿瘤细胞亚群,它们是具有干细胞特征的“肿瘤起始细胞”(tumor initial cells, TIC)或“癌起始细胞”(cancer initiating cells, CIC),又称之为肿瘤干细胞(tumor stem cells, TSC)或癌干细胞(cancer stem cells, CSC)。研究人员首先在白血病细胞中发现有少量细胞具有TSC特性,进而在乳腺肿瘤中也发现了TSC,从而把TSC概念扩展到实体肿瘤中。随后对脑肿瘤、黑色素瘤、前列腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌及一些细胞系的研究表明,癌细胞群体各不相同,某些癌细胞具有干细胞活性,其具备高度自我更新和多向分化的潜能,是形成不同分化程度肿瘤细胞和肿瘤增长及复发的根源,由此产生了TSC学说。目前,这一学说已从越来越多的试验中得到证实,并吸引着更多的研究人员参与其中,且对肿瘤防治等产生了深远的影响。

第一节 干细胞与肿瘤干细胞

为了研究TSC的特性,应先明确干细胞的特性。人类发育遵循特定的模式,即由受精卵转变为一个复杂的多细胞的生物体。这个受精卵发展为全能型细胞,再分化成内细胞团(inner cell mass, ICM),并进一步分化为三个胚层:内胚层、中胚层和外胚层。这三种原始细胞最终发展为成体的各种组织器官,如血液、脑、乳腺、皮肤和消化道。这些组织细胞来源于一小群组织特异性的干细胞,它们对人类

组织的发育和维持具有重要的作用。可见,干细胞是指一类具有无限或永生的自我更新能力,并能产生至少一种类型高度分化子代细胞的细胞。根据干细胞来源将其分为胚胎干细胞(embryonic stem cells)和成体干细胞(adult stem cells)。胚胎干细胞通常是指由胚胎内细胞团或原始生殖细胞(primordial germ cells, PGC),其具有发育全能性,在理论上可以诱导分化为机体中所有类型的细胞,在体外可以大量扩增、筛选、冻存和复苏而不会丧失其原有的特性。成体干细胞是指存在于一种已经分化组织中的未分化细胞,是一种典型的低周期性细胞,能通过有丝分裂进行自我更新,产生一个或两个具有再生能力的子代干细胞,并且能够特化形成组成该类型组织的细胞(图 1-1,彩图 1)。越来越多的证据表明,成体干细胞存

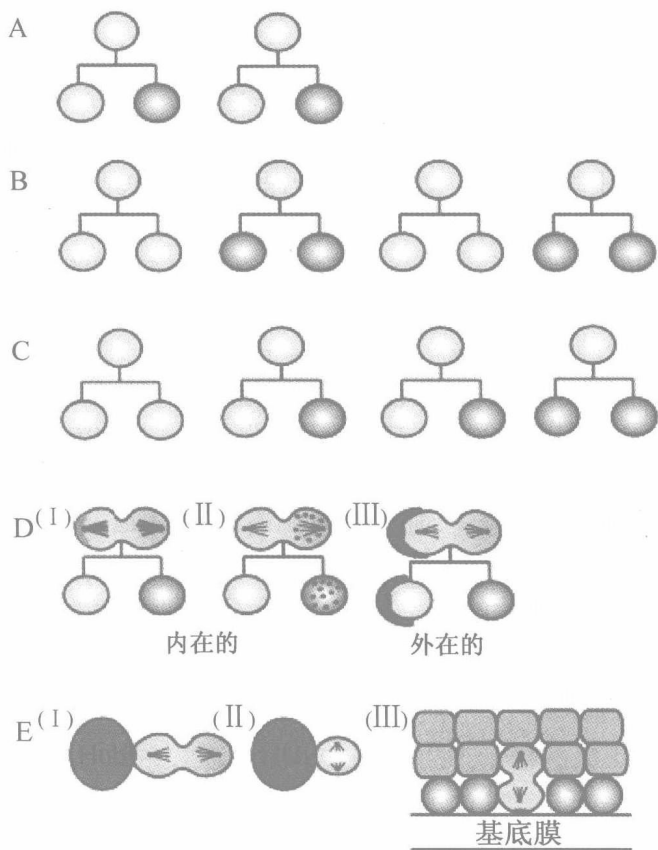


图 1-1 维持干细胞数的机制

A: 干细胞能进行不对称细胞分裂; B: 对称细胞分裂产生等量的干细胞或短暂扩增细胞; C: 不对称和对称的细胞分裂; D: 内外细胞信号决定细胞命运。EI 和 EII: 在果蝇卵巢, 中心微环境细胞正确定位对自我更新非常重要; EIII: 而错误定位可能导致形成过多的干细胞或细胞周期停滞。在分层的上皮细胞, 有丝分裂轴垂直于基膜有助于基底层维持适合的干细胞数量。

(引自 Alison, et al, 2009)

在于包括脑、视网膜在内的许多组织中。研究表明,成体干细胞在特定条件下可以分化为另一种类型的组织细胞,如造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)可分化为星形胶质细胞,而神经干细胞可分化为造血细胞等,这种现象称之为干细胞的分化转移(transdifferentiation)。

由上述可见,干细胞具有两种特性而行使其基本功能,即自我更新与分化能力。自我更新是干细胞一种特殊的细胞分裂方式,它使一个干细胞能够产生更多的子代干细胞,它们具有相同发育和复制潜能,这种能力是干细胞最重要的性质。在全身或局部信号的作用下,自我更新能力可触发器官或组织中特异性未分化细胞库的大量增殖和维持。近年来有关调节干细胞自我更新信号的研究已取得了一定的进展,但对其认识还远远不够。分化是干细胞的第二种功能,它包括生成各种组织特异性的子代细胞。多年前就已知道,在血液系统中,HSC先分化成造血祖细胞,进而分化成短暂扩增的祖细胞,在短时间里可以快速增殖并生成终末分化细胞,如嗜碱性粒细胞和巨噬细胞等。尽管有多种调控系统能够阻止干细胞的异常增殖与分化,但是突变仍可产生异常的有丝分裂而形成异常的细胞,虽然异常的细胞能在复制细胞群中最终被清除,但这些累积的突变也有可能产生肿瘤细胞(图1-2,彩图2)。

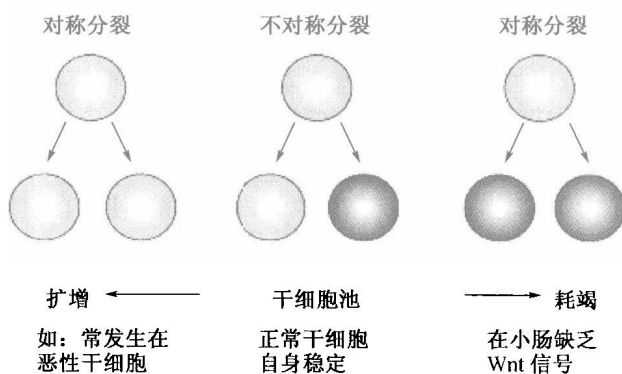


图 1-2 干细胞对称分裂和不对称分裂的可能后果

(引自 Alison, et al, 2009)

人们发现,不断自我更新和有序分化能力是干细胞主要的特征,通过比较这些特征发现干细胞和肿瘤组织中某些细胞之间有许多相似。肿瘤组织中存在的极少量肿瘤细胞,具有无限自我更新的潜能,在启动肿瘤形成和生长中起着决定性的作用,即 TSC,而其余的大多数肿瘤细胞,经过短暂的分化,最终将凋亡。TSC 虽是肿瘤的很少一部分,但它们具有肿瘤的再生能力,而大部分肿瘤细胞缺乏这种再生能力。回顾 50 多年前的研究,在 20 世纪 50 年代就有人做过肿瘤移植的人体实验,即将 35 例病人约十亿个自身的肿瘤细胞分别注射到各自的大腿和前臂,只

有 7 例自体移植物在注射部位生长出肿瘤。虽然该实验按当今的伦理标准是不可想象的,但这一实验结果表明,肿瘤细胞中仅一小部分 TSC 具有肿瘤再生能力。对急性髓性白血病的研究显示,所有细胞仅有 0.1%~1% 具有白血病细胞原始活性,这些原始白血病干细胞有正常 HSC 的许多标记物和特性。因此白血病是源于一种干细胞的疾病,其适合于转化和产生大量克隆,其中多数虽可增殖但不能自我更新或者完全分化。

所有组织都存在着干细胞,即使中枢神经系统和心脏也显示有干细胞存在,只是这两种组织损伤后干细胞活化的数量很少、活化的速度很慢。在正常组织中,干细胞库的扩增是受限的,以便阻止不可控制的生长。这种复制机制有利于维持稳定的干细胞库,该细胞库对于组织的维护以及有机体的生长至关重要。因此,正常的组织是由干细胞来维护的,没有干细胞,这些组织或器官最终将退化。干细胞产生更多干细胞与分化能力的特性是通过不对称细胞分裂来维持的。

TSC 学说认为,TSC 一方面可生成具有自我更新的 TSC,另一方面产生具有分化潜能的子代肿瘤细胞。由于子代肿瘤细胞不能接受干细胞所在的微环境细胞提供的自我更新信号,其增殖又受到有丝分裂所限,每分裂一次,这些子代肿瘤细胞的增殖能力会降低,而分化能力则增强。因此,多数肿瘤组织中不仅有肿瘤细胞,而且有不同分化程度的正常组织细胞成分。TSC 为了其扩增,可以适应不同的微环境,以便接受自我更新的信号;或者发生改变使其不依赖微环境,经历自主的自我更新,产生包括可自我更新的 TSC 以及非致瘤性的子代肿瘤细胞。这种能力可为肿瘤提供不同类型的细胞,保证肿瘤的生长及扩散。然而,TSC 又不同于干细胞,不能像正常干细胞那样存在着有效的内外调控,使其在组织器官内保持较恒定的数量。

第二节 肿瘤干细胞的生物学特性

对 TSC 的相关研究很早已开始,但近年来才引起人们关注,对其认识和理解也逐渐深入和完善。归纳起来,TSC 大致有以下几方面生物学特性:

一、具有肿瘤细胞再生能力并促成肿瘤的异质性

TSC 是肿瘤组织内一小部分能够自我更新并有能力再生肿瘤 of 细胞。例如当肿瘤细胞被接种到软琼脂中或注射到小鼠体内时,大多数肿瘤细胞不能形成克隆或不能在注射的非肥胖型糖尿病/重度严重联合免疫缺陷小鼠及异种裸鼠体内形成肿瘤,而 TSC 则可以。TSC 由于具有干细胞的自我更新和分化特性,一方面自我更新产生 TSC,另一方面分化为子代细胞,而子代肿瘤细胞缺乏再生能力,仅具有有限的复制能力,不能维持肿瘤,但有利于肿瘤体积的增大。在正常组织中所

见的细胞谱系的一些成分在多数肿瘤中也存在,因为肿瘤组织内细胞并不完全相同,有些细胞是癌性的,有些是生长于肿瘤组织内的正常细胞,有些与其来源的正常组织相似但增殖潜能不同。这些具有不同生物学特性的肿瘤细胞群体表现为分化程度和分化方向的差异性,称为肿瘤的异质性(图 1-3,彩图 3)。例如,前列腺癌通常的表型具有与正常前列腺相似的腺体,这些腺体的管腔包含有正常的前列腺分泌物。这种前列腺癌的形态和功能看起来与其正常组织相似,但两者有本质的不同,因为来源于恶性前列腺腺体的细胞能侵蚀到周边的基质组织中,而正常前列腺组织则不会出现类似情况。

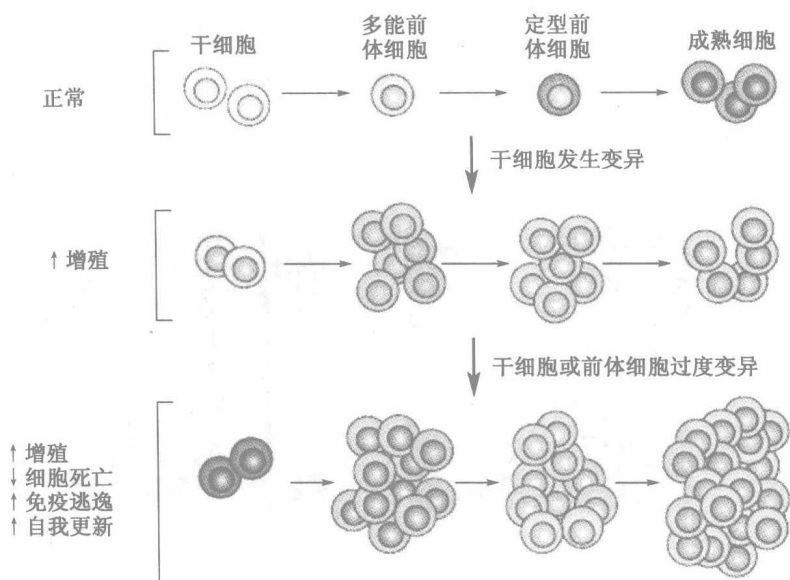


图 1-3 癌症干细胞和肿瘤前体细胞

正常干细胞产生多能前体细胞、定型前体细胞和成熟的分化细胞。变异干细胞引起干细胞紊乱增殖,导致癌前病变。过度变异导致进一步的过度增殖、抑制凋亡、免疫逃逸以及干细胞小室的扩增——这是恶性肿瘤的典型特征。(引自 Dean, et al, 2005)

二、具有多重耐药性和对射线抵抗性

TSC 是多重耐药性(multidrug resistance, MDR)干细胞的亚群,肿瘤组织中的 TSC 因能表达一些 ATP 结合框转运体(ATP-binding cassette transporter, ABC),使其能泵出抗肿瘤药物和毒性物质而有助于肿瘤的耐药性和抗毒性,因而使其在化疗和放疗中能存活,并引起肿瘤的复发。其中,极少一部分细胞群体是 SP (Side population, SP) 细胞,它们高表达 ABC 转运体,可将进入细胞核的荧光染料 Hoechst 33342 排出胞外,这种活性可被维拉帕米阻断,在荧光显微镜下观察(图 1-4,彩图 4)或流式细胞仪检测(图 1-5,彩图 5)时表现为不着色或着色很淡,故那些主动

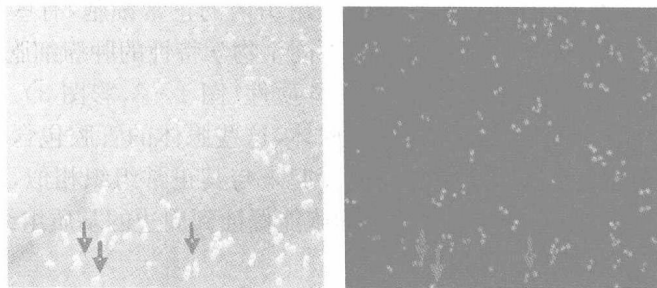


图 1-4 同一视野下用普通显微镜(左)和荧光显微镜(右)观察 SP2/0 细胞
箭头标记的细胞出现在左图,但在右图相同位置中缺少一个细胞,没有相应荧光,即为 SP 细胞。(引自李雅婷等,2008)

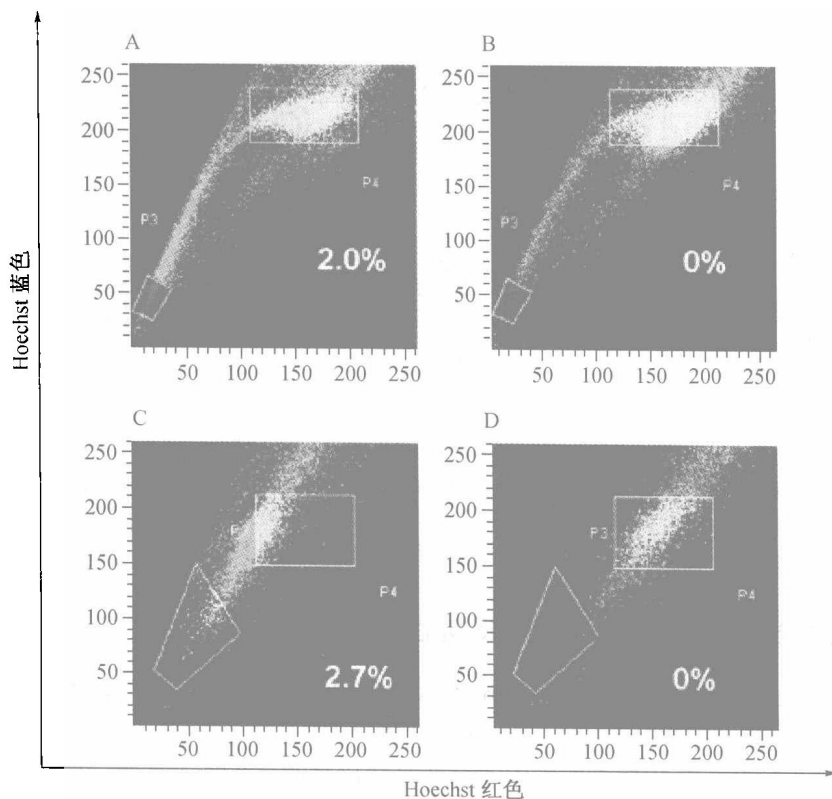


图 1-5 细胞分选结果和纯度

乳腺癌细胞系 MCF7(A,B)或卵巢癌细胞系 SK-OV3 (C,D)分别用荧光染料 Hoechst 33342 染色。对照组(B, D)还同时用维拉帕米来阻断荧光染料的转运。P3 代表 SP 细胞,乳腺癌细胞系 MCF7 中的 SP 细胞约为 2.0%,卵巢癌细胞系 SK-OV3 中的 SP 细胞约为 2.7%。P4 代表非 SP 细胞。(引自 Zhang, et al, 2007)

溢出荧光染料的细胞会聚集在细胞群的一侧,因而被称作“侧群细胞”,即 SP 细胞或称为暗淡细胞(dull cell),其为干细胞的标志之一。在脐血、骨骼肌、乳腺、肝、肺、睾丸、心脏、前列腺等器官均可分离到具有干细胞特性的 SP 细胞。TSC 也可将荧光染料 Hoechst 33342 排出胞外,在流式细胞仪检测时表现为 SP 细胞特性。

TSC 同时能通过激活 DNA 修复能力而阻止其凋亡,维持肿瘤细胞的生命,并对 γ 射线有较强的抵抗性,在肿瘤放疗中仍有部分细胞能存活。此外,TSC 可能与成体干细胞一样,内含有 DNA 永生化链。由于大部分 TSC 核型为非整倍体,TSC 内含有 DNA 永生化链的染色体分配方式可能转变为趋向随机的分配方式,这样可能导致两个子代细胞有更多的机会获得含有 DNA 永生化链的染色体(详见第三章)。

三、具有恶性肿瘤早期微转移能力

远处转移是导致肿瘤患者治疗失败和死亡的主要原因,乳腺癌、前列腺癌、骨髓瘤、肺癌、黑色素瘤、肝癌、卵巢癌等容易发生早期微转移常见的肿瘤。如血行播散是乳腺癌转移的重要途径,检测腋窝淋巴结已经不能完全准确判断乳腺癌患者是否存在转移。研究发现,虽然乳腺癌患者外周血中存在着循环肿瘤细胞(circulating tumor cells,CTC),但大部分 CTC 在血循环中很快就会凋亡,因为这些乳腺癌细胞属于非 TSC,即使到达转移的组织或器官也不能形成新的肿瘤。早期远处微转移是一个多原因、多阶段、多步骤过程,形成转移不仅与肿瘤细胞本身有关,肿瘤细胞能否在新的组织器官形成转移灶还取决于其与微环境的相互作用,所以能否形成适于肿瘤细胞附着、增殖的微环境对于转移的发生至关重要。TSC 可以通过分泌信号分子等机制营造适于其分化、增殖的微环境,在一个完全不同于原位肿瘤的微环境中存活,所以小部分 TSC 是乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、肺癌、骨髓瘤、肝癌、卵巢癌、黑色素瘤等癌症早期远处微转移的罪魁祸首。图 1-6(彩图 6)展示出乳腺癌的生物学特征,对乳腺癌是怎样形成与进展及如何远处微转移作了较详细的描述。

四、拥有与肿瘤和干细胞相关的信号传导通路

正常干细胞和 TSC 都必须进行自我更新,所以我们可以假定它们具有共同的分子机制来调控干细胞的这一功能。如 Wnt 信号传导途径与干细胞和 TSC 关系密切,通过转基因鼠研究发现,上皮干细胞的 Wnt 信号传导通路激活可以引起上皮癌。通过基因敲除小鼠,Wnt 信号传导通路参与肺癌发展的各个阶段,提示该通路在肺癌的致癌过程中发挥重要作用。图 1-7(彩图 7)和图 1-8(彩图 8)分别展示了 Wnt/ β -连环蛋白信号传导通路及在 Wnt/ β -连环蛋白信号影响下的细胞发育。

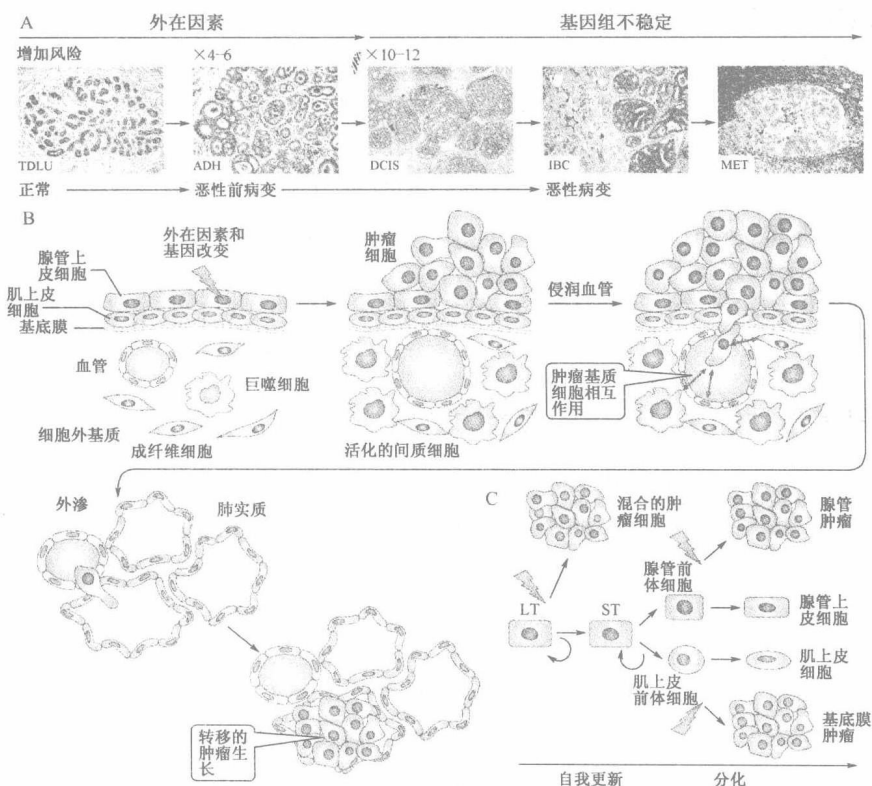


图 1-6 乳腺癌的生物学特征

图 A: 乳腺癌是遗传上和基因组异质性所致的疾病。正常的乳腺终末导管小叶单位(TDLU)含有导管和肌上皮细胞双层上皮组成的小叶和导管。非典型的导管增生(ADH)具有癌前病变特征,即在小叶或导管内有异常细胞层。ADH是原位导管癌(DCIS)的前体,这是包含异常细胞的非侵袭性病损。随着ADH/DCIS各阶段的进展,形成恶性或乳腺浸润性癌(IBC)的风险增加。DCIS可引起IBC(显示着蓝星毗连的病损到DCIS病损),但还不清楚如何预测哪一种病变将会形成。一旦癌细胞侵入,转移的风险会明显地增加。淋巴结是乳腺癌最初转移的部位。(MET: 标明的蓝星)。

图 B: 为乳腺癌演进示意图。乳腺上皮细胞转化引起转移性乳腺癌是后天的遗传改变和微环境内异常的相互作用逐步积累过程;在这多步骤过程中,控制增殖,存活,分化和移行的调节能力下降,而异常的肿瘤基质细胞相互作用促进了过程。为了形成转移灶,细胞必须穿过基底膜,进入脉管系统,在没有黏附的情况下生存,再经脉管系统移出,在异地微环境中建立肿瘤。

图 C: 正常乳腺干细胞或祖细胞和癌细胞具有某些特征的相似性,例如休眠,自我更新和分化能力,因此,研究者认为具有干细胞样特征的癌细胞称作癌干细胞(CSC)或肿瘤起始细胞(TIC),这是更适合的称号。正是肿瘤起始细胞促成乳腺癌生成、进展和复发。这一假设被描述为渐成说和遗传上改变所致。这遗传上的改变可发生在干细胞或祖细胞,包括长期(LT)、短期(ST)和导管、肌上皮祖细胞,引起由不同细胞类型组成的不同亚型肿瘤,它们显示出特征性的基因表达谱并展示出不同的预后。(引自 Tracy, et al, 2007)

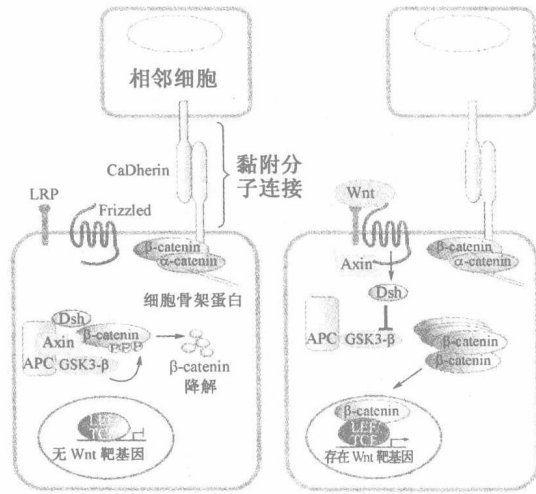


图 1-7 Wnt/ β -连环蛋白途径

Wnt 信号主要出现在表皮干细胞、肠干细胞、造血干细胞、神经干细胞和它们的祖细胞及胚胎干细胞等多种组织中。Wnt 信号的作用机理是影响细胞有丝分裂时染色体的去向,异常去向可能会引起癌细胞有丝分裂的断裂。通常 Wnt 信号能活化增殖和抑制凋亡,是典型的癌细胞标记。标准的 Wnt 信号途径通常为:在 Wnt 信号的缺少, β -连环蛋白与由 axin(轴素)、APC(腺瘤结肠息肉病)、GSK3- β (糖原合成酶激酶 3)组成复合体,获得来自 GSK3- β 磷酸化而定向降解,因此不能引起靶基因的表达[左图];该途径的核心是 β -连环蛋白,是否稳定在于轴素、APC、GSK3- β 组成的复合体,当存在 Wnt 信号时, β -连环蛋白会与复合体分离,易位于细胞核与 Lef(白细胞移动增强因子)/Tcf(T-细胞因子/淋巴增强子)转录因子结合,然后激活靶基因,主要是决定细胞命运和调节增殖[右图]。(引自 Reya, et al. 2005)

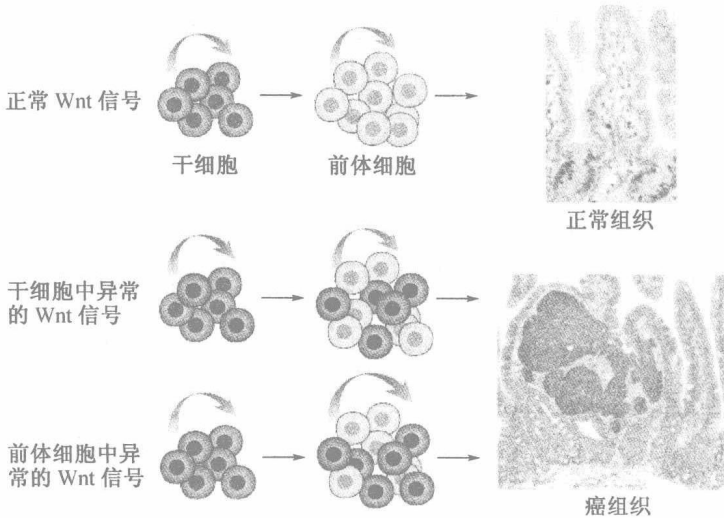


图 1-8 Wnt/ β -连环蛋白信号影响下的细胞发育

该图表明正常 Wnt 信号途径通过细胞间相互作用,从而影响组织多向性分化过程中干细胞的分化和祖细胞增殖。如干细胞池中干细胞 Wnt 信号途径异常调节,能导致干细胞大量扩增,或如在祖细胞池中 Wnt 信号途径异常调节,也可导致干细胞大量扩增。这些 Wnt 信号途径异常调节,最终导致癌组织产生。(引自 Reya, et al. 2005)