

综 述

肿瘤干细胞的靶向治疗策略

曹棉富, 周代君综述, 栾嘉, 王清良审校

【摘要】 肿瘤干细胞理论的提出为恶性肿瘤的治疗提供了新思路。肿瘤干细胞的靶向治疗策略主要包括针对肿瘤干细胞的特异表面标志; 针对肿瘤干细胞的信号转导路径; 诱导肿瘤干细胞分化; 改变肿瘤干细胞的微环境。文中就肿瘤干细胞的靶向治疗策略作一综述。

【关键词】 恶性肿瘤; 肿瘤干细胞; 靶向治疗

【中图分类号】 R730 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-8199(2012)08-0886-03

Strategies of targeting cancer stem cell to treat malignant tumors

CAO Mian-fu¹, ZHOU Dai-jun¹ reviewing, LUAN Jia², WANG Qing-liang³ checking

(1. Company 4 of Student Brigade, 2. Editorial Department of Journal of Third Military Medical University, 3. Institute of Pathology of Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

【Abstract】 The theory of cancer stem cell has opened a new perspective for the treatment of malignant tumors. And there are four ways to target cancer stem cell to treat malignant tumors: act on specific surface markers of the cancer stem cell, affect the signal transduction pathway of the cancer stem cell, induce the cancer stem cell and change the micro-environment of the cancer stem cell.

【Key words】 Cancer; Cancer stem cell; Targeted therapy

0 引 言

多年来, 恶性肿瘤一直是生命科学界研究的热点。目前关于恶性肿瘤的起源主要有 2 种观点: 基因突变学说和肿瘤干细胞学说。基因突变学说认为, 在内因与外因的共同作用下, 正常细胞发生突变导致原癌基因激活、抑癌基因抑制, 从而导致肿瘤形成。该突变具有随机性, 所有的细胞均可突变为肿瘤细胞。近年来, 肿瘤干细胞学说成为主导学说。该学说认为, 肿瘤的形成与生长是组织中极少量肿瘤干细胞无限增殖的结果, 即肿瘤是一类干细胞疾病, 肿瘤干细胞在肿瘤的形成中处于中心地位^[1]。肿瘤干细胞学说的提出解释了手术、放化疗等传统手段治疗肿瘤后易复发的现象, 同时也为恶性肿瘤的靶向治疗提供了新的思路。文中主要对肿瘤干细胞的靶向治疗策略作一综述。

1 肿瘤干细胞的生物学特性

肿瘤干细胞是肿瘤细胞群体中一类数目极少但具有干细胞特性的细胞亚群, 在肿瘤的发生发展、侵袭转移中起着十分重要的作用。它具有与正常干细胞相似的特征, 也具有自身的独特性。其生物学特性主要体现在以下几方面: ①具有自我更新能力和多向分化潜能; ②存在 Notch, Wnt, Shh 等信号调节通路异常激活; ③只需要极少量的肿瘤干细胞就能形成肿瘤的高致瘤性^[2]; ④具有强耐药性, 这与肿瘤干细胞膜上表达三磷酸腺苷结合盒(ATP-binding cassette, ABC) 转运蛋白密切关系, 这类蛋白能将抗肿瘤药物、毒物等排出体外, 从而使肿瘤对多种药物耐药^[3]。

2 肿瘤干细胞的靶向治疗

恶性肿瘤的传统治疗手段主要包括手术切除、放疗和化疗。通过这些手段可消灭大部分的癌细胞, 但无法从根本上治愈肿瘤, 肿瘤依然有复发的可能。肿瘤干细胞学说的提出为肿瘤的治疗提供了新思路。只有杀灭肿瘤干细胞, 才可能达到根治肿瘤的目的。目前针对肿瘤干细胞的靶向治疗主要有

作者单位: 400038 重庆, 第三军医大学学员旅 4 队(曹棉富、周代君), 《第三军医大学学报》编辑部(栾嘉), 西南医院病理研究所(王清良)

通讯作者: 栾嘉, E-mail: luanjia@gmail.com

以下 4 条思路。

2.1 针对肿瘤干细胞的特异表面标志 肿瘤干细胞几乎都有一些特异的表面标志。通过结合肿瘤干细胞的特异表面标志并杀伤肿瘤是肿瘤治疗的重要途径。长期以来,很多研究者都致力于寻找肿瘤干细胞的特异表面标志,其中急性髓系白血病(*acute myelocytic leukemia*, AML) 干细胞特异表面标志的发现取得了重大突破。AML 干细胞的特异表面标志有 CD34⁺/CD38⁻、CD33、CLL-1 等^[4],几乎所有的 AML 干细胞均表达 CD34⁺/CD38⁻ 80%~90% 的 AML 干细胞表达 CD33^[5-6]。其中针对 CD33 的抗体已成为治疗 AML 的重要药物,其代表药物吉妥单抗于 2000 年通过了美国食品和药物管理局的批准。多期临床试验表明,抗 CD33 的单抗能有效抑制肿瘤的生长。除了在血液肿瘤中发现了肿瘤干细胞特异表面标志外,还在许多实体瘤中发现了相应的肿瘤干细胞标志物,如胰腺癌常见表面标志物 CD24、CD44、ESA^[7]; 卵巢癌常见标志物 CA125、ER、PR^[8]; 肝癌常见标志物 CD90、CD133^[9-10]; 肺癌常见标志物 Sca-1⁺/CD45⁻/Pecam⁻/CD34⁺^[11]; 三阴性乳腺癌常见标志物 CK5/6、CK14、CK17 和 EGFR 等^[12]。这些标志物的发现为针对肿瘤干细胞的靶向治疗提供了新途径。

2.2 针对肿瘤干细胞的信号转导路径 PI3K/Akt/mTOR、Wnt、Notch、Hedgehog 等信号通路的异常激活存在于多种肿瘤干细胞中,针对这些信号途径进行靶向治疗成为了一种重要的手段。干扰 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的药物有雷帕霉素及其类似物特适和依维莫司。它们并非直接与 mTOR 结合,而是通过结合 mTOR 的免疫亲和素 FK506 而发挥抑癌作用^[13]。干扰 Wnt 信号通路的有 Wnt 信号拮抗剂 WIF1-Fc 和 sFRP1-Fc。Hu 等^[14]使用 Wnt 信号拮抗剂 WIF1-Fc 和 sFRP1-Fc 抑制 Wnt 信号通路后,造成了 E2F1、cyclin D1、c-myc 等分子的下调,促进了肝癌细胞的凋亡并降低了血管内皮生长因子的表达,通过抑制肿瘤血管形成而发挥了强有力的抗肿瘤活性。Hedgehog 信号通路则包括 Ptc、Smo、Fu、SuFu、Cos2 和 Gli 等多种相关蛋白^[15-16],它的异常激活存在于髓母细胞瘤、基底细胞癌、胰腺癌和小细胞肺癌等多种肿瘤^[17],该通路的抑制物有环靶明、GDC-0449 等。其中环靶明主要通过抑制 Smo 的细胞内信号转导,从而抑制 Hedgehog 信号通路^[18]; 而 GDC-0449 也主要针对 Smo,目前已进入临床试验阶段^[19]。此外, Mueller 等^[20]在体外和体内的胰腺癌模型上研究发现,单一抑制

PI3K/Akt/mTOR 信号通路或单一抑制 Hedgehog 信号通路或单一化疗均难以有效杀灭胰腺癌干细胞,而联合环靶明/CUR199691 抑制 Hedgehog 信号通路、雷帕霉素抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路和化疗可降低胰腺癌干细胞数量至近乎检测不到的水平。

2.3 诱导肿瘤干细胞分化 与正常干细胞不同,肿瘤干细胞往往分化异常或分化受阻,诱导肿瘤干细胞分化成熟,使肿瘤干细胞失去自我更新的繁殖能力,可有效抑制肿瘤生长。全反式维甲酸最早被用于肿瘤的促分化治疗并取得了良好疗效。Ohno 等^[21]研究发现,使用全反式维甲酸诱导分化治疗急性早幼粒细胞白血病可使近 90% 的患者获得完全缓解、70% 以上患者获得治愈。之后,诱导分化疗法也逐渐应用于实体瘤中。有文献报道,属于转化生长因子-β(*transforming growth factor-β*, TGF-β) 超家族的骨形态发生蛋白可通过作用于其 IB 型受体促进胶质瘤干细胞分化,抑制其增殖,降低其致瘤性^[22]。Yamashita 等^[23]发现抑瘤素 M 可促进表皮细胞黏附因子阳性的肝癌干细胞分化,它主要通过作用于信号转导和转录激活因子 3,导致干性相关基因表达下降和表皮细胞黏附因子、甲胎蛋白、细胞角蛋白 19 下调及清蛋白上调。

2.4 改变肿瘤干细胞的微环境 干细胞的微环境常用 niche 表示,即干细胞巢,包括 niche 细胞、细胞外基质和来源于 niche 细胞的可溶性因子,其中 niche 细胞是主体^[24-25]。干细胞 niche 通过与干细胞之间的直接或间接作用,发挥多重生物学效应^[25]: ①钙黏蛋白、整合素等黏附分子介导干细胞锚定于干细胞 niche; ②干细胞 niche 调控干细胞的更新和分化; ③干细胞 niche 为干细胞提供一个保护性环境,使之不受外界影响。一旦某些原因引起微环境成分及功能的改变,就可能使正常干细胞转为肿瘤干细胞,导致恶性肿瘤的产生。因此,针对微环境的治疗显得尤为重要。Calabrese 等^[26]在荷瘤小鼠身上使用 Erlotinib (选择性的 EGFR/ERBB1 酪氨酸激酶抑制剂) 或 Bevacizumab (抗 VEGF 的单抗) 等抗血管药物后,肿瘤微环境中的微血管密度明显下降,肿瘤干细胞的数目也随之明显降低。Balyasnikova 等^[27]研究发现,共培养间充质干细胞和肿瘤干细胞可使肿瘤细胞明显减少,间充质干细胞既可以抑制肿瘤干细胞增殖使其处于静止状态,又可抑制其凋亡。目前,间充质干细胞主要作为药物载体运用,而关于通过调控间充质干细胞进而调控肿瘤干细胞微环境的研究有待进一步开展。

3 展 望

肿瘤干细胞理论为恶性肿瘤的治疗提供了新思路。消灭肿瘤干细胞可有效治疗肿瘤。然而,目前关于肿瘤干细胞研究还处于初级阶段,有很多问题尚待解决。比如仅发现了少数特异性较高的标志物,更多高特异性标志物有待发现;如何有效降低肿瘤干细胞的耐药性;各信号转导途径联系的核心枢纽;靶向治疗时对正常干细胞的杀伤的避免等。相信随着肿瘤干细胞研究的不断深入,在不久的将来,恶性肿瘤的靶向治疗会取得新的突破。

【参考文献】

- [1] Mackillop WJ, Ciampi A, Till JE, *et al.* A stem cell model of human tumor growth: implications for tumor cell clonogenic assays[J]. *Nat Cancer Inst*, 1983, 70(1): 9-16.
- [2] Pim D, Massimi P, Dilworth SM, *et al.* Activation of the protein kinase B pathway by the HPV-16 E7 oncoprotein occurs through a mechanism involving interaction with PP2A [J]. *Oncogene*, 2005, 24(53): 7830-7838.
- [3] 孙芬芬,叶小群. 肿瘤干细胞耐药机制及对策[J]. *重庆医学*, 2010, 39(5): 540-544.
- [4] Clayton S, Mousa SA. Therapeutics formulated to target cancer stem cells: Is it in our future? [J] *Cancer Cell Int*, 2011, 11: 7.
- [5] Tang C, Ang BT, Pervaiz S. Cancer stem cell: target for anti-cancer therapy[J]. *FASEB J*, 2007, 21(14): 3777-3785.
- [6] ten Cate B, de Bruyn M, Wei Y, *et al.* Targeted elimination of leukemia stem cells; a new therapeutic approach in hemato-oncology[J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(1): 95-110.
- [7] Li C, Heidt DG, Dalerba P, *et al.* Identification of pancreatic cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(3): 1030-1037.
- [8] 刘冲,石群立. 卵巢癌免疫标记物研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(9): 985-988.
- [9] Yang ZF, Ho DW, Ng MN, *et al.* Significance of CD90 + cancer stem cells in human liver cancer [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(2): 153-166.
- [10] Suetsugu A, Nagaki M, Aoki H, *et al.* Characterization of CD133 + hepatocellular carcinoma cells as cancer stem/progenitor cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351(4): 820-824.
- [11] Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, *et al.* Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer [J]. *Cell*, 2005, 121(6): 823-835.
- [12] 顾军,于泽平,李宁. 三阴性乳腺癌的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(1): 105-109.
- [13] Martelli AM, Evangelisti C, Chiarini F, *et al.* Targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling network in acute myelogenous leukemia [J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2009, 18(9): 1333-1349.
- [14] Hu J, Dong A, Fernandez-Ruiz V, *et al.* Blockade of Wnt signaling inhibits angiogenesis and tumor growth in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6951-6959.
- [15] Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog: functions and mechanisms [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(18): 2454-2472.
- [16] Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog signaling [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 1): 3-6.
- [17] Hofmann I, Stover EH, Cullen DE, *et al.* Hedgehog signaling is dispensable for adult murine hematopoietic stem cell function and hematopoiesis [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(6): 559-567.
- [18] Chen JK, Taipale J, Cooper MK, *et al.* Inhibition of Hedgehog signaling by direct binding of cyclopamine to smoothened [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(21): 2743-2748.
- [19] Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, *et al.* Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1164-1172.
- [20] Mueller MT, Hermann PC, Witthauer J, *et al.* Combined targeted treatment to eliminate tumorigenic cancer stem cells in human pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 1102-1113.
- [21] Ohno R, Asou N, Ohnishi K, *et al.* Treatment of acute promyelocytic leukemia. strategy toward further increase of cure rate [J]. *Leukemia*, 2003, 17(8): 1454-1463.
- [22] 胡东伟,杨立业. 骨形态发生蛋白与胶质瘤的发生[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2011, 16(1): 43-45.
- [23] Yamashita T, Honda M, Nio K, *et al.* On costatin renders epithelial cell adhesion molecule-positive liver cancer stem cells sensitive to 5-Fluorouracil by inducing hepatocytic differentiation [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(11): 4687-4897.
- [24] Lin H. The stem-cell niche theory: lessons from flies [J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(12): 931-940.
- [25] 唐文茹,王宇仙,曾家豫,等. 干细胞 niche 与肿瘤的发生和转移[J]. *甘肃医药*, 2010, 29(6): 611-615.
- [26] Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, *et al.* A perivascular niche for brain tumor stem cells [J]. *Cancer Cell*, 2007, 11(1): 69-82.
- [27] Balyasnikova IV, Ferguson SD, Sengupta S, *et al.* Mesenchymal stem cells modified with a single-chain antibody against EGFRvIII successfully inhibit the growth of human xenograft malignant glioma [J]. *PLoS One* 2010, 5(3): e9750.

(收稿日期: 2012-03-19; 修回日期: 2012-04-25)

(责任编辑: 闻浩; 英文编辑: 郭联庆)