
肿瘤干细胞最新研究进展

作者：writer 来源：本站

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/1300.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

2018年8月1日讯，恶性肿瘤是严重威胁人类生命的疾病之一。对于多数恶性肿瘤患者而言，可采用化疗、放射疗法及生物免疫治疗等方法来杀死大部分肿瘤细胞，但是却无法从根本上治愈肿瘤。肿瘤干细胞(Cancer Stem Cell, CSC)，也被称作癌干细胞，或癌症干细胞，是指肿瘤中具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞的细胞。现在已经很清楚肿瘤干细胞在肿瘤恶化和产生治疗抗性中起了重要作用，最突出的表现在血液系统癌症如白血病中。

因此，有学者提出了肿瘤干细胞在肿瘤发生、发展、转移过程中都有重要作用，但到底什么是肿瘤干细胞现在尚无准确定义。肿瘤干细胞和肿瘤组织细胞不同。这些细胞自身分化较慢，但对很多物理化学损伤(如放疗和化疗)耐受。据说化疗和放疗还能促进肿瘤干细胞的增殖。肿瘤干细胞被认为是肿瘤治疗复发的根源，因为即使多数肿瘤细胞被杀死，只要肿瘤干细胞还在，根据定义这些干细胞可以分化成肿瘤细胞。这一理论为我们重新认识肿瘤的起源和本质，以及临床肿瘤治疗提供了新的方向和视觉角度。近年来肿瘤干细胞学说受到越来越多人的关注，并在乳腺癌、脑肿瘤、前列腺癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、皮肤癌等多种恶性肿瘤中都成功分离出了肿瘤干细胞。基于此，小编针对肿瘤干细胞的研究进行一番梳理，以飨读者。

1.ACS Cent Sci：新研究揭示沙利霉素抗癌干细胞的作用机制

doi:10.1021/acscentsci.8b00257

一个来自瑞典隆德大学的研究小组开发了一种可以抑制肿瘤干细胞的新型荧光分子。通过捕获该分子进入细胞时的荧光信息使得研究人员可以使用细胞生物学手段揭示这个分子如何以及在哪里与肿瘤干细胞相互作用。

沙利霉素是一个由链球菌产生的小分子。过去的研究已经表明这个分子可以选择性对肿瘤干细胞发挥效应，但是背后的机制并不清楚。现在，隆德大学的研究人员创造了沙利霉素的荧光变异体以研究它是如何发挥作用的。我们已经知道它被癌细胞吸收时在哪里结束作用。通过使这个分子发出荧光，我们成功捕捉了这个分子发挥作用的过程。在隆德大学领导了一个有机化学研究小组的Daniel Strand教授说道。

2.Cancer Res：科学家揭示结肠癌新起源 小肠上皮细胞去分化是重要成因

doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-0043

一般认为结肠癌的细胞起源是残留的成体干细胞，这些细胞具有永生化的特点，并且逃脱了小肠

上皮进行连续细胞更新的过程。但是，最近一些研究发现在某些特定条件下，分化的细胞也可以获得干细胞样特征，并形成肿瘤。确定这类肿瘤的细胞起源将有助于癌症预防以及癌症治疗，不同起源的癌症通常对不同的治疗方法产生应答。最近来自美国新泽西州立大学的研究人员对分化的小肠上皮细胞如何形成肿瘤进行了深入研究，相关研究结果发表在国际学术期刊Cancer Research上。在这项研究中，研究人员发现了肿瘤起源于分化的小肠上皮的一种新情况。他们观察到在小肠上皮细胞中，促分化转录因子SMAD4的失活能够在短时间内得到很好的耐受，但是在几个月后，会形成腺瘤并伴随着Wnt信号途径的激活。SMAD4失活和WNT信号途径的激活同时发生会导致已分化组织发生去分化并快速形成腺瘤。转录分析结果表明，在SMAD失活和WNT途径激活同时发生的情况下，这些去分化的细胞获得了干细胞特征，表达分化小肠标志物的细胞进入细胞周期重新表达干细胞基因。这些结果表明，当癌基因WNT信号途径存在的时候，SMAD4能够维持分化的小肠细胞特征，因此阻止了分化的小肠上皮细胞发生去分化和肿瘤形成，针对这一现象未来可对结肠癌成因进行进一步分析，实现精准靶向治疗。

3.Cell Metabol：通过靶向作用癌症干细胞的代谢来成功治疗癌症

doi:10.1016/j.cmet.2018.06.006

日前，一项刊登在国际杂志Cell Metabolism上的研究报告中，来自密歇根大学的研究人员通过研究发现了一种至关重要的线索，或能帮助解释癌细胞为何会对疗法产生一定的耐受性。2003年，研究者Max S. Wicha及其同事通过研究发现，肿瘤中的一小部分细胞，即癌症干细胞能够有效促进癌症生长和扩散，而杀灭这些癌症干细胞或许就能够彻底消灭癌症。研究者表示，当我们利用靶向疗法时，这些疗法通常仅会在一个特定的时间段内发挥作用，随后癌症就会对疗法产生一定耐受性，很多癌细胞耐受性都源于癌症干细胞的作用，其能够通过改变形式来躲避靶向疗法的杀灭作用，因此研究人员或许就需要开发出多种干细胞疗法来攻击多种形式的癌症干细胞。研究者指出，细胞代谢或许就能够控制这些改变，这同时也提出了一种能有效攻击癌症干细胞的可能性策略；细胞能通过线粒体来获得能量，而这依赖于细胞中氧气和葡萄糖的水平，而癌症干细胞则能够操控所有的能量供给方式，在休眠状态下，其能够利用葡萄糖，而在增殖状态下，其则主要依赖于氧气水平。因此研究人员就能以上述两种方式来攻击癌症干细胞的代谢过程，文章中，研究者利用了一种用来治疗关节炎的药物进行研究，这种药物能阻断细胞中线粒体的功能，同时其还能控制细胞的葡萄糖水平从而间接阻断癌细胞利用葡萄糖的路径，当研究人员对乳腺癌小鼠进行检测时他们发现，这种药物能有效阻断癌症干细胞的正常功能。

4.EMBO J：研究人员发现控制恶性胶质瘤转移的遗传学机制

doi:10.15252/emboj.201797115

胶质瘤是最常见也最恶性的脑癌，其中具有一小群干细胞样细胞(被称作癌干细胞)，目前研究表明这群细胞介导了胶质瘤的复发以及治疗耐药性。

上皮细胞间充质细胞转化(EMT)诱导因子Zeb1与脑胶质瘤起始、侵袭及耐药性有关，但是研究人员对Zeb1如何在分子水平发挥功能以及它调节哪些基因并不清楚。而近日来自葡萄牙IGC研究所的科学家们发现，和传统认为EMT因子是转录抑制因子的观点相反的是，Zeb1与胶质瘤干细胞基因表达的激活和抑制都有关系。转录抑制需要Zeb1直接结合DNA，而通过WNT信号通路效应因子Lef1间接招募至调节区域则会导致基因激活，而这并不依赖于Wnt信号。而有一些被Zeb1激活的脑胶质瘤基因被认为是与癌细胞迁移和侵袭相关的介导因子，包括鸟苷酸交换因子Prex1。Prex1表达上调意味着脑胶质瘤病人生存期更短。

5.Cell Death & Differ：科学家发现肺癌干细胞代谢弱点 找到潜在靶向药物

doi:10.1038/s41418-018-0101-z

在晚期非小细胞肺癌的治疗过程中，癌细胞产生治疗抵抗是到目前为止都无法解决的临床难题，越来越多的证据表明癌症干细胞是具有形成肿瘤并进行无限制自我更新能力的一群特殊细胞，传统治疗方法常常无法完全杀灭癌症干细胞，这也是导致治疗后复发和转移的关键原因。到目前为止科学家们对于癌症干细胞扩张过程中所需要的代谢途径仍了解不足，但对该问题的研究将有助于开发新的治疗手段。最近来自美国乔治城大学医学中心的研究人员发现了癌症干细胞的一个代谢弱点，并找到特异性靶向药物或可帮助提高传统治疗药物的效果。相关研究结果发表在国际学术期刊Cell Death & Differentiation上。在这项研究中，研究人员发现肺癌干细胞依赖氧化磷酸化来产生细胞所需能量，维持细胞存活，并且这一过程依赖线粒体柠檬酸转运蛋白SLC25A1的活性。研究结果表明在癌症干细胞中SLC25A1在维持线粒体柠檬酸储备和氧化还原平衡方面发挥重要作用，抑制SLC25A1的活性会导致活性氧簇的积累因此抑制癌症干细胞的自我更新能力。研究人员进一步发现在不同的病人来源肿瘤中，肿瘤对化疗药物顺铂和EGFR抑制剂治疗的抵抗作用需要通过SLC25A1介导的线粒体活性，诱导癌细胞表现出干性表型。他们找到一类新的SLC25A1特异性抑制剂，发现与顺铂或EGFR抑制剂联合使用能够产生更好的效果，重新恢复细胞和动物模型的抗肿瘤应答反应。

6.Cancer Res：新药物可有效治疗乳腺癌

doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-2994

最近，来自休斯顿的研究者们利用计算机模拟的手段发现：目前已有的一类治疗淋巴瘤的药物同时有助于治疗向脑部扩散的三阴性乳腺癌。在这项研究中，作者们筛选了数千种已有的药物，视图寻找能够预防癌症扩散的有效分子。最终，他们发现一种叫做edelfosine的，已经被FDA批准用于治疗淋巴瘤的药物分子具有上述效果。

在最近发表在《Cancer Research》杂志上的一篇文章中，作者揭示了他们如何向患者体内的三阴性乳腺癌干细胞向小鼠脑部注射的实验过程。通过接受药物处理之后，脑部的癌症干细胞增殖能力受到了阻碍。"该化合物能够阻断癌细胞与脑细胞的交流，从而阻止了癌细胞的进一步扩散。这一发现有助于脑部恶性肿瘤的预防与治疗"，该研究的通讯作者Stephen T. Wong博士说道。

7.Cell Rep：肿瘤干细胞为什么耐受治疗!可能是由于这个通路!

doi:10.1016/j.celrep.2017.11.025

作为OncoTrack项目的一部分，查理特综合癌症中心(CCCC)的Joseph Regan博士及其同事与马克斯普朗克分子遗传学研究所、格拉茨医科大学和拜耳公司的研究人员合作研究了一种靶向清除肿瘤干细胞的疗法。这种方法具有显著提高疗效的潜力，但是需要深入分析干细胞中相关的细胞交流信号通路以及调节这些通路的基因。研究人员首先进行了结肠癌干细胞的基因测序，并使用小鼠模型及病人来源肿瘤细胞的3D细胞培养模型进行了功能研究。他们的研究发现肿瘤干细胞的生存由一个特殊的刺猬信号通路(SHH-PTCH1)控制，这个通路允许细胞对外部抑制干细胞分化的信号产生反应。

8.Scientific Reports：新型计算方法找出化疗耐药靶标!

大量的DNA甲基化和转录分析已经产生了大量的数据，但是从中找出和癌症发展相关的关键基因却很困难。为了解决这个问题，来自日本大阪大学的研究人员使用高斯方程将大量的数据转化为平滑函数，从中提取出合适的信息——可以代表5mC甲基化水平的信息。肿瘤中包含一种叫做肿瘤干细胞(CSCs)的细胞，它们可以自我更新,具有致癌性，并在化疗和放疗耐药性中发挥着重要作用。这篇发表在《Science Reports》上的研究的第一作者Masamitsu Konno解释道。因此我们想通过CSC模式酶鸟氨酸脱羧酶确定胞内5mC的情况，以找到治疗靶标。一种新的计算方法将基因表达水平和甲基化修饰数据整合在一起，使得研究人员成功地发现TRAF4是一个重要的化疗耐药基因。通过这种方法，研究人员还确定了几种治疗人胃肠癌(包括食管癌)的药物的效果。已有许多研究报道某些肿瘤(如乳腺、肺部及前列腺肿瘤)中TRAF4表达异常，但是这是首个研究发现TRAF4对于调节人食管癌CSCs功能至关重要。

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发