



胃癌干细胞表面标志物的研究进展

湛曼荣¹ 唐芳^{2*} (1 桂林医学院 广西桂林 541004 2 解放军一八一医院 广西桂林 541002)

摘要: 随着基础研究领域的不断深入,胃癌的难治性逐渐被归因于胃癌干细胞的存在。胃癌干细胞理论为研究胃癌的发病机制开辟了新的途径,而胃癌干细胞的研究中,寻找特异性的胃癌干细胞表面标志物是胃癌靶向治疗的关键点。通过分析整理,胃癌干细胞的潜在表面标志物有很多,常见的如 CD44, CD133, CD90, 其他还有 Igr5, ABCG2, Musashi-1, DCAMKL-1, HOXA, EPCAM 等,本文就其中具有代表性的五个表面标志物进行综述。

关键词: 胃癌 肿瘤干细胞 表面标志物

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 03-397-02

Research progress of surface markers on gastric cancer stem cells

Chen Manrong ^① / Guilin Medical University, Guilin 541004, China

Abstract: With the deepness of basic research field, the gastric cancer refractory has been attributed to the presence of gastric cancer stem cells. Gastric cancer stem cell theory provides a new way for studying the pathogenesis of gastric cancer. Whereas in gastric cancer stem cell research, searching specific gastric cancer stem cell surface markers are critical points of gastric cancer target treatment. Through analysis, there are many potential surface markers on gastric cancer stem cells, such as CD44, CD133, and CD90. There are also Igr5, ABCG2, Musashi-1, DCAMKL-1, HOXA, EPCAM and so on. This article reviews on five representative surface markers.

Key words: gastric cancer cancer stem cells surface markers

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,居人类常见恶性肿瘤发病率第五位。且病死率极高,占据全球癌症第三位^[1]。虽然经过近几十年的研究,胃癌的治疗取得了极大进步,但是在常规治疗后癌症的复发和转移仍然是十分严峻的问题。目前认为这一问题的出现可能与肿瘤内存在少量肿瘤干细胞有关。

1 胃癌干细胞

胃癌干细胞,胃癌组织中存在的一群具有自我更新以及多向分化特征的细胞,该特征与正常干细胞类似,因此被称为胃癌干细胞。一般认为,肿瘤干细胞的来源是正常祖细胞或者通过突变获得干性的分化细胞。同理,胃癌干细胞被认为是胃干细胞基因突变而来,也可能是胃癌细胞的上皮间质转化诱导产生。研究发现,胃癌在经过常规手术治疗或者辅助化疗治疗后,胃癌干细胞的数量并没有减少,而是出现富集的现象,从而导致了胃癌的转移和复发^[2]。胃癌干细胞具有成瘤性,还具有耐药性,它是胃癌治疗抵抗的根本原因^[3]。因此胃癌的治疗可以集中在对胃癌干细胞的治疗。目前,对于胃癌肿瘤干细胞的分离和鉴定缺乏有效的方法,基于细胞表面特异性标志物的 FACS 和 MACS 法是常用的方法,所以最重要的是确定细胞表面的标志物。

2 胃癌干细胞表面标志物

2.1 CD44

CD44 (cluster of differentiation 44) 是细胞表面跨膜糖蛋白,作为细胞膜受体参与细胞的多种生物进程。例如,作为透明质酸的受体,CD44 可以将信号传导入胞内,激活下游信号通路 Wnt/ β -catenin。CD44 也是一种独特的黏附分子,黏附于细胞微环境中的基质上,从而强化肿瘤细胞的侵袭能力,促进肿瘤的增殖。干扰实验显示:降低 CD44 的表达,肿瘤细胞形成克隆以及形成肿瘤的能力显著降低^[4]。在研究乳腺癌时,CD44 第一个被发现并证实是实体瘤干细胞表面标志分子^[5]。随后证实胰腺癌、黑色素瘤、结肠癌、肝癌等实体瘤中的肿瘤干细胞都有 CD44 表达。2009 年, Takaishi 等通过研究多个人胃癌细胞系 (NCI-N87, AGS),发现 CD44 在胃癌细胞中表达,并将其作为胃癌干细胞的表面标记物。进一步分离并经无血清与非贴壁培养这些胃癌细胞系中的 CD44+ 细胞,可以得到肿瘤干细胞球,移植免疫缺陷小鼠的胃与皮下后可形成肿瘤^[6]。

2.2 CD133

CD133 (cluster of differentiation 133) 是一种 5 次跨膜糖蛋白,属于 prominin 家族成员之一,其相应基因位于 4 号染色体上 (4p15),包含 37 个外显子,大小约 152kb,由 865 个氨基酸组成,相对分子量为 147000^[7]。CD133 参与细胞分化、迁移及上皮-间充质相互作用。最早是由 Singh 从神经节胶质瘤及星形胶质母细胞瘤中分离出来。近年来有学者研究发现 CD133 在胃癌细胞上的表达要明显高于正常内皮细胞或骨髓造血祖细胞。且通过实验证实,与 CD133 特异抗体交联的细胞毒药物在体外试验中可以诱导细胞凋亡,进而抑制胃癌细胞系的增长。这也说明,在将来针对 CD133 的靶向治疗有可能成为治疗胃癌的一种重要手段。Ricci-Vitiani 认为 CD133+ 为大肠癌干细胞的一种特异性表面标志物。Smith 等发现 CD133 阳性细胞可能是具有致瘤能力的胃肿瘤起始细胞^[8]。李亚卓等研究胃癌组织中的 CD133 阳性细胞越多、分化越差、浸润越深、分期越晚,淋巴结转移数目越多,术后生存时间也就越短,提示肿瘤组织中 CD133 阳性细胞越多,含有的癌干细胞就越多。由此推测 CD133 可能是胃癌癌干细胞的特异性分子标志物。

2.3 ABCG2

ABCG2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2),即腺苷三磷酸结合盒转运蛋白 G2,是一种保守的干细胞表面分子,表达于多种组织干细胞表面,是分离与鉴定干细胞的潜在标志。研究显示,在视网膜成纤维瘤、肺癌、肝癌等多种可能的肿瘤干细胞表面中均有 ABCG2 表达。Wang 等研究发现,ABCG2 蛋白在胃癌组织中的表达明显高于正常胃组织;在低分化或未分化的胃癌中 ABCG2 表达明显高于高分化胃癌,提示 ABCG2 高表达预示不良分化,是胃癌干细胞研究中的重要因素^[9]。目前肿瘤干细胞研究中常常会用侧群细胞即 SP 细胞,其具有与干细胞类似的特性,且 SP 细胞有较高的化疗耐药性和体内致瘤能力^[10]。ABCG2 (MDR1 和 BCPRI) 是在 SP 细胞中高表达的一种跨膜转运蛋白,2009 年 Fukuda 等利用 SP 细胞分选法在胃癌组织中分离出具有干细胞特性的 SP 细胞,并用免疫组化的方法成功的标记出了高表达的 ABCG2,同时用流式分选法,分选出了此种细胞同时大量含有 CD44+、CD133+,由此我们可以大胆推测 ABCG2 (MDR1 和 BCPRI) 也可以作为一种新型的胃癌肿瘤标志物。

2.4 CD90

CD90, 又称 Thy-1 (0 抗原),一种细胞表面糖蛋白,是细胞黏

作者简介:湛曼荣 (1992-),在读硕士,从事肿瘤病理研究。

* 通讯作者:唐芳。



附分子家族的成员,在内皮细胞、成纤维细胞以及多种干细胞中表达。其功能与神经轴突生长、神经再生、细胞凋亡、炎症、纤维化等相关^[11]。最近研究发现 CD90 在胃癌原发性肿瘤中也有表达,分离并经无血清肿瘤球培养法培养可获得肿瘤球。CD90+ 细胞可在小鼠体内成瘤,并且单细胞移植裸鼠后形成各阶段的肿瘤细胞^[12]。Jiang 等表明,与 CD90- 细胞相比,CD90+ 细胞在体内有更强大的引发肿瘤的能力,并能从单细胞植入中重建肿瘤细胞的等级,显示了其自我更新的特性。此外,在约 25% 的胃原发性肿瘤模型中 ERBB2 过度表达,与这些肿瘤中 CD90 的高水平表达相关。用曲妥珠单抗与传统的化疗药物结合可减少 CD90 在整个胃癌中的数量并抑制肿瘤生长。这些证据表明,CD90 可能是 GCSCs 的另一个潜在的候选标记物。

2.4 Musashi-1

Musashi-1 是 helix-loop-helix 家族的一种转录因子。主要在干细胞特性的维持和神经干细胞分化中起作用。大量实验证实,Musashi-1 可作为胃肠道干祖细胞的生物标记。而胃肠道干祖细胞突变可作为胃癌干细胞来源,所以我们认为 Musashi-1 可作为胃癌干细胞的标记。随着研究的不断深入,有研究发现 Musashi-1 也存在于神经以外的组织中,Akasaka 等和 Murata 研究发现 Musashi-1 不仅在鸡、小鼠、大鼠胃内存在,而且在人的胃窦部以及胃体部均发现了的 Musashi-1 踪影。近期 Wanget, al 用免疫组化的方法,成功在胃癌病人的胃窦部发现了增殖细胞核抗原(PCNA)阳性细胞,并在该区域内检测出 Musashi-1 的高表达,为证明 Musashi-1 存在于胃癌病人胃窦部提供了强有力的证据^[13]。

3 小结与展望

本文综述了五种胃癌干细胞标志物 CD44、CD133、IGR5、CD90 和 Musashi-1,并简述了其在胃癌发生发展侵袭转移和预后中的作用。目前研究出的潜在的胃癌干细胞标志物众多,但特异性不高,为此,有的科学家提出双标志物 CD44+/CD24+,甚至是多标志物如 CD44+CD24+ESA+; CD44+CD24+CD90+CD54+ 等。

未来或许可以根据干细胞增殖分化的特性,通过研究其中的信号通路或信号分子找出相关分子,与已经找出来的表面标志物作对照反向推导出特异性的表面标记物。

参考文献

- [1]Zavros Y. Initiation and Maintenance of Gastric Cancer: A Focus on CD44 Variant Isoforms and Cancer Stem Cells[J]. Cellular&Molecular Gastroenterology & Hepatology, 2017, 4(1):55.
- [2]王辉,汪建平.肿瘤干细胞的研究进展[J].中国组织工程研究,

2011, 15(14):2629-2632.

- [3]Li R, Wu X, Wei H, et al. Characterization of side population cells isolated from the gastric cancer cell line SGC-7901[J]. Oncology Letters, 2013,5(3):877-883.

- [4]Watanabe T, Okumura T, Hirano K, et al. Circulating tumor cells expressing cancer stem cell marker CD44 as a diagnostic biomarker in patients with gastric cancer[J]. Oncology Letters, 2017, 13(1).

- [5]Barat S, Chen X, Cuong BK, et al. Gamma-Secretase Inhibitor IX (GSI) Impairs Concomitant Activation of Notch and Wnt-Beta-Catenin Pathways in CD44+Gastric Cancer Stem Cells[J]. Stem Cells Translational Medicine 2017,6(3):819-829.

- [6]Wang X, Wang C, Zhang X, et al. Bmi-1 regulates stem cell-like properties of gastric cancer cells via modulating miRNAs[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2016, 9(1):90.

- [7]Pan Y, Shu X, Sun L, et al. miR-196a-5p modulates gastric cancer stem cell characteristics by targeting Smad4[J]. International Journal of Oncology, 2017, 50(6):1965.

- [8]Tang B F, Li-Ye M A, Zhai Y J, et al. Expression and clinical significance of cancer stem cell marker CD133 in gastric cancer tissues[J]. Chinese Clinical Oncology, 2008, 20(7):514-520.

- [9]Zhang L, Guo X, Zhang D, et al. Upregulated miR-132 in Lgr5(+) gastric cancer stem cell-like cells contributes to cisplatin-resistance via SIRT1/CREB/ABCG2 signaling pathway[J]. Molecular Carcinogenesis, 2017, 56(9):2022.

- [10]Li K, Dan Z, Nie YQ. Gastric cancer stem cells in gastric carcinogenesis, progression, prevention and treatment[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(18):5420-5428.

- [11]Myoung-Eun Han SQ. Gastric stem cells and gastric cancer stem cells[J]. Anatomy Cell Biology, 2013,46(1):8-18.

- [12]Wang J, Sun L, Sun L, et al. CD90+ cancer stem cells may influence metastasis and prognosis of gastric cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Biotherapy, 2013, 20(2):230-236.

- [13]Xu M, Gong A, Yang H, et al. Sonic hedgehog-glioma associated oncogene homolog 1 signaling enhances drug resistance in CD44(+)/Musashi-1(+) gastric cancer stem cells[J]. Cancer Letters, 2015, 369(1):124-133.

(上接第 396 页)

- [5]刘群,徐鑫鑫,邵小光.缩宫素受体抑制剂及其在临床中的应用进展[C]/中华医学会第十次全国妇产科学术会议妇科内分泌会场.2012.

- [6]李俊书,陈锦云.缩宫素在非产科领域的临床应用研究进展[J].中国药房,2016, 27(20):2867-2870.

- [7]巩学业,张文娟,齐丽丽.产时应用葡萄糖酸钙联合缩宫素、米索前列醇预防高危产妇产后出血的临床研究(附 358 例)[J].现代妇产科进展,2013, 22(8):662-663.

- [8]于长莉,王昊珏.应用益母草注射液联合缩宫素预防产后出血的临床分析[J].中国计划生育和妇产科,2012, 04(2):56-58.

- [9]董莺,郑晓骏,马骏,等.卡前列甲酯栓、缩宫素分别用于剖宫产术后产妇的临床效果对比研究[J].现代妇产科进展,2016, 25(7).

- [10]张淑婷.产科分娩中静脉滴注缩宫素的护理体会[J].医学美容旬刊,2014(8):401-401.

- [11]袁雪梅.米索前列醇在妇产科临床的应用[J].实用妇科内分泌电子杂志,2016, 3(7):1-2.

- [12]罗芸.前列腺素类药物在妇产科临床中的应用[J].现代诊断与治疗,2013, 24(5):1074-1074.

- [13]吴雅琴,殷灯明.无痛分娩在妇产科的临床应用效果[J].当

代临床医刊,2017(2):2965-2966.

- [14]Fischer C. Oxytocin administration during spontaneous labor: Guidelines for clinical practice. Chapter 7: Epidural analgesia and use of oxytocin during spontaneous labor[J]. Journal of Gynecology Obstetrics & Human Reproduction, 2017.

- [15]邹海燕,刘青萍.米索前列醇在妇产科的临床应用[J].医药卫生:全文版,2017(2):00276-00276.

- [16]Dupont C, Carayol M, Le R C, et al. Oxytocin administration during spontaneous labor: Guidelines for clinical practice. Introduction and methodology[J]. Journal of Gynecology Obstetrics & Human Reproduction, 2017, 45(1):1-7.

- [17]刘晶,金子玉,孟涛.剖宫产术中缩宫素不同用法的临床疗效比较[J].实用妇产科杂志,2014, 30(4):310-311.

- [18]易翠兰,种翠宁,韦珍.应用缩宫素及米索前列醇预防产后出血的观察[J].临床护理杂志,2011, 10(3):7-8.

- [19]王丽芳.米索前列醇和缩宫素联合预防产后出血的临床研究[J].河南外科学杂志,2014, 35(5):15-16.

- [20]郭智勇,彭萍.宫缩抑制剂的临床应用进展[J].广东医学,2015, 36(17):2761-2763.