

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.36.032 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]
于鸿. 肺癌肿瘤干细胞表面标志物的研究[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(36):6827-6833.

肺癌肿瘤干细胞表面标志物的研究

于 鸿

文章亮点: 肿瘤已经成为常见的疾病之一, 其发病率及死亡率不断上升, 恶性肿瘤成为目前常见的死亡原因之一, 严重危害人类的健康, 检测肿瘤干细胞表面标志物用于研究肿瘤发生、发展、更新繁殖、及侵袭、维持等过程机制, 从而对肿瘤进行有效的免疫抑制治疗, 改善患者的生活质量, 延长生存时间。

关键词: 肿瘤干细胞; 肺癌; 肺腺癌; 非小细胞肺癌; 靶向治疗; 半乳糖-3; 巢蛋白; CD133; 肿瘤标记物; 肿瘤

摘要

背景: 对肿瘤干细胞表面标志物进行检测及跟踪监测研究, 可为肿瘤的诊断及生物治疗如免疫治疗等提供重要的帮助。

目的: 对肺癌的肿瘤干细胞表面标志物的研究进行文献检索分析, 为提高肿瘤的诊断率、改善治疗方法、提高患者的生活质量提供可借鉴的理论依据。

方法: 检索 SCI 数据库 2002/2011 肺癌肿瘤干细胞表面标志物研究相关文献, 采用检索词为“肿瘤干细胞(cancer stem cell); 肺癌(lung cancer)”, 共检索 110 篇文献, 选取符合标准的 18 篇文献进行数据分析。

结果与结论: 肺癌是目前世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一, 检测肺癌肿瘤干细胞表面标志物 CD133 可深入研究肿瘤发生、发展及增殖、维持过程, 同时 CD133 可以为肺癌的靶向生物治疗提供相关信息。随着研究的不断深入, 肿瘤干细胞表面标志物不仅可以应用于肿瘤的早期诊断, 还将应用于肿瘤的生物治疗。

Surface markers of lung cancer stem cells

Yu Hong

Abstract

BACKGROUND: Detecting, tracking and monitoring the surface markers of cancer stem cells can provide important help for tumor diagnosis and biological treatments, such as immunotherapy.

OBJECTIVE: To review the articles on the surface markers of cancer stem cells in order to provide the reference theoretical basis for tumor diagnosis and improving the treatment methods and life quality.

METHODS: The SCI database was searched for the articles on the surface markers of cancer stem cells published from 2002 to 2011. The key words were “cancer stem cell, lung cancer” in English and Chinese. A total of 110 articles were screened out and finally 18 articles were included to review according to the inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Lung cancer is one of the malignant tumors with highest morbidity and mortality in the world. Detection of lung cancer stem cell surface marker, CD133, can help to study the occurrence, development and proliferation and maintaining process of tumors, and CD133 can provide relevant information for targeted biological treatments of lung cancer. With the deepening of the study, the cancer stem cell surface markers cannot only be applied for the early diagnosis of the tumor, but also be applied for the biological treatment of the tumor.

Yu H. Surface markers of lung cancer stem cells. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(36): 6827-6833.

吉林省肿瘤防治研究所, 吉林省长春市 130012

于鸿, 女, 1969年生, 长春市人, 汉族, 东北师范大学毕业, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事肿瘤免疫研究。
yuhongnew@yahoo.com.cn

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:2095-4344
(2012)36-06827-07

收稿日期:2012-05-15
修回日期:2012-07-10
(20120329013/SJ·C)

Tumor Prevention and Cure Institute of Jilin Province, Changchun 130012, Jilin Province, China

Yu Hong, Associate researcher, Master's supervisor, Tumor Prevention and Cure Institute of Jilin Province, Changchun 130012, Jilin Province, China
yuhongnew@yahoo.com.cn

Received:2012-05-15
Accepted:2012-07-10

0 引言

随着肿瘤发病率和死亡率的上升, 恶性肿瘤成为常见的死亡原因之一。不仅如此, 恶性肿瘤的患者身心健康及生活质量均受到了极大的损害。目前肿瘤的检测诊断及治疗成为研究的难题之一。

经过不断的实验研究, 1958年从系列稀释的小鼠白血病细胞移植到同品系的动物体内, 移植细胞仅有1%-4%能形成脾脏克隆, 1971年从小鼠腹水中分离骨髓瘤细胞, 体外集落培养仅1/10 000-1/1 000 癌细胞能形成集落, 而且与在体内利用脾脏培养的克隆形成率一致。1997年从白血病患者血液中分离出不同种类的白血病细胞, 表面标记为CD34⁺CD38⁻的细胞移植到NOD/SCID小鼠后能够形成克隆, 而其他细胞都不具有肿瘤源性。2001年正式提出肿瘤干细胞的概念。2003年从乳腺癌患者分离CD44⁺CD22⁻的癌细胞200个, 然后移植于小鼠身上形成乳腺癌, 再从小鼠乳腺癌内分离癌细胞200个, 又可以形成肿瘤。

肿瘤干细胞学说认为干细胞是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的原始细胞, 恶性肿瘤进行性生长、转移和复发的特点与干细胞的基本特征十分相似, 推测肿瘤是干细胞分化增殖失调而产生的异常组织。肿瘤干细胞理论的提出, 为肿瘤的治疗和发病机制的研究提供新的视野, 正常干细胞和其它细胞突变后成为肿瘤干细胞, 从而导致肿瘤的发生。根治肿瘤, 即要靶向性清除肿瘤干细胞, 又不影响正常干细胞的存活。

癌症细胞来自正常细胞的恶变, 但是正常细胞处于分化的哪一阶段能发生癌变尚不明确。原则上, 终末分化的细胞很难发生癌变, 分化程度愈低的细胞更易于发生癌变。所以干细胞可能是最易发生恶变的起始细胞。实验研究证实至少一部分正常干细胞在体内特定环境下可以直接分化为癌细胞, 如异源性骨髓移植实验中, 小鼠幽门螺杆菌感染合并溃疡的模型, 用致死剂量的放射线完全破坏受体骨髓的情况下移植供体骨髓干细胞可以直接恶性转化成癌细胞形成胃癌, 此外, 小鼠正常支气管肺泡上皮干细胞可转化为肺腺癌。

肿瘤的检测诊断及免疫治疗依靠肿瘤干细胞本身所产生的或者是机体对肿瘤干细胞引起的免疫系统反应所产生的蛋白质、激素、酶类、多胺及癌基

因产物等, 这些物质即是肿瘤标记物, 能够反映肿瘤的存在和生长的一类物质。

1845年 Bence-Jones 发现了本周蛋白^[1]。

1930年 Zondek 发现了人绒毛膜促性腺激素^[2]。

1959年 Markert 发现了同工酶^[3]。

1963年 Abelev 发现了甲胎蛋白^[4]。

1965年 Gold 和 Freeman 发现了癌胚抗原^[5]。

1969年 Hubner 和 Todaro 发现了癌基因^[6]。

1975年 Kohler 和 Milstein 发现了单克隆抗体^[7]。

1978年 Herberman 提出肿瘤标志物概念^[8]。

1979年英国第7届肿瘤发生生物学和医学会议: 肿瘤标志物被确认并应用临床。

1980年 Koprowski 发现了糖类抗原 CA19-9^[9]。

1981年 Bast 等人发现了糖类抗原 CA125^[10]。

1981年 Colcher 等人发现了糖类抗原 CA72-4^[11]。

1984年 Kufe 等人发现了 CA15-3^[12]。

经过不断的基础研究与临床应用实验, 目前已经发现众多的肿瘤标志物并应用于临床的检测诊断及生物治疗。1984年, 美国国立卫生研究院正式把肿瘤生物治疗和外科治疗、放射治疗和化学治疗一起作为治疗肿瘤的主要疗法之一。肿瘤免疫治疗是通过增加肿瘤细胞的免疫原性或激发、调动宿主的免疫系统抗肿瘤免疫力, 从而控制和杀伤肿瘤细胞。临床上先用常规治疗方法清除大部分肿瘤细胞, 再使用生物学治疗方法清除、杀伤少量的残留或扩散的肿瘤细胞, 以提高、巩固肿瘤治疗的效果, 减少肿瘤的复发。

肺癌是当今世界上发病率和死亡率最高的肿瘤之一。文章通过检索 SCI 数据库收录 2002/2011 肺癌肿瘤干细胞表面标志物研究的文献分析, 为肺癌的诊断、治疗以及基础实验研究提供重要的理论信息。

1 资料和方法

1.1 资料来源

检索数据库: SCI 数据库(<https://anulib.anu.edu.au/online/eresources/>)。

检索时间范围: 2002-01/2011-12。

检索关键词: 肿瘤干细胞; 肺癌。

检索文献量: 共检索文献 110 篇。

筛选文献量: 选取分析文献 18 篇。

1.2 入选标准

纳入标准: ①确诊为肺癌患者。②肺腺癌患者。

③非小细胞肺癌患者。

排除标准：①其它类肿瘤。②其他类肿瘤转移至继发性肺癌患者。③呼吸系统其它疾病。

1.3 资料提取 基于 SCI 数据库检索到的文献进行分析。

1.4 分析指标 ①肺癌肿瘤干细胞表面标志物 CD133 检测的研究文献分析。②肺癌肿瘤干细胞其它表面标志物检测的研究文献分析。

2 结果

2.1 SCI 数据库 2002/2011 收录肺癌肿瘤干细胞表面标志物 CD133 检测的研究文献分析

2.1.1 SCI 数据库 2002/2011 收录肺癌肿瘤干细胞表面标志物 CD133 检测的研究文献 见表 1。

表 1 SCI 数据库 2002/2011 收录肺癌肿瘤干细胞表面标志物 CD133 检测的研究文献

第一作者	文题	来源期刊	发表时间
Eramo A ^[13]	Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population	<i>Cell Death and Differentiation</i>	2008
Salnikov Alexei V ^[14]	CD133 is indicative for a resistance phenotype but does not represent a prognostic marker for survival of non-small cell lung cancer patients	<i>International Journal of Cancer</i>	2010
Meng Xiangjiao ^[15]	Both CD133(+) and CD133(-) subpopulations of A549 and H446 cells contain cancer-initiating cells	<i>Cancer Science</i>	2009
Pine Sharon R ^[16]	Microenvironmental modulation of asymmetric cell division in human lung cancer cells	<i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i>	2010
Cui Fei ^[17]	CD133 is a temporary marker of cancer stem cells in small cell lung cancer, but not in non-small cell lung cancer	<i>Oncology Reports</i>	2011
Janikova Maria ^[18]	Identification of CD133(+)/NESTIN+ putative cancer stem cells in non-small cell lung cancer	<i>Biomedical Papers-Olomouc</i>	2010
Zhou Xuefeng ^[19]	Knockdown of Mgat5 inhibits CD133(+) human pulmonary adenocarcinoma cell growth <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	<i>Clinical and Investigative Medicine</i>	2011
Li Wan ^[20]	CD133+ human pulmonary adenocarcinoma cells induce apoptosis of CD8+ T cells by highly expressed galectin-3	<i>Clinical and Investigative Medicine</i>	2010

SCI 数据库收录 2002/2011 肺癌肿瘤干细胞表面标志物 CD133 检测的研究文献有 Eramo A 等人发表的“Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population”，发表时间 2008 年，发表期刊 *Cell Death and Differentiation* 《细胞死亡和分化》；Salnikov Alexei V 等人发表的“CD133 is indicative for a resistance phenotype but does not represent a prognostic marker for survival of non-small cell lung cancer patients”，发表时间 2010 年，发表期刊 *International Journal of Cancer* 《国际癌症杂志》；Meng Xiangjiao 等人发表的“Both CD133(+) and CD133(-) subpopulations of A549 and H446 cells contain cancer-initiating cells”，发表时间 2009 年，发表期刊 *Cancer Science* 《癌症科学》；Pine Sharon R 等人发表的“Microenvironmental modulation of asymmetric cell division in human lung cancer cells”，发表时间 2010 年，发表期刊 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 《美国国家科学院学报》；Cui Fei 等人发表的“CD133 is a temporary marker of cancer stem cells in small cell lung cancer, but not in non-small cell lung cancer”，发表时间 2011 年，发表期刊 *Oncology Reports* 《肿瘤学报告》；Janikova Maria 等人发表的“Identification of CD133(+)/NESTIN+ putative cancer stem cells in non-small cell lung cancer”，发表时间 2010 年，发表期刊 *Biomedical Papers-Olomouc* 《生物医学论文-奥洛穆茨》；Zhou Xuefeng 等人发表的“Knockdown of Mgat5 inhibits CD133(+) human pulmonary adenocarcinoma cell growth *in vitro* and *in vivo*”，发表时间 2011 年，发表期刊 *Clinical and Investigative Medicine* 《医学临床和调查杂志》；Li Wan 等人发表的“CD133+ human pulmonary adenocarcinoma cells induce apoptosis of CD8+ T cells by highly expressed galectin-3”，发表时间 2010 年，发表期刊 *Clinical and Investigative Medicine* 《医学临床和调查杂志》。

2.1.2 SCI 数据库 2002/2011 收录肺癌肿瘤干细胞表面标志物 CD133 检测的研究文献实验分析 Eramo A 等、Salnikov Alexei V 等和 Pine Sharon R 等通过实验研究得出肺癌肿瘤干细胞表面标志物 CD133 与肺癌肿瘤发生的相关性，可应用于临床进行深入的研究分析。具体实验方法及实验结果见表 2。而 Meng

Xiangjiao 等及 Cui Fei 等通过进一步研究发现 CD133 阳性肺癌肿瘤干细胞的自身特点, 见表 3。

表 2 Eramo A 等、Salnikov Alexei V 等和 Pine Sharon R 等对肺癌肿瘤干细胞表面标志物研究分析的实验结果

作者	实验方法	实验结论
Eramo A ^[13]	对免疫能力低下的小鼠注射肺癌 CD133 阳性干细胞, 产生与原始肿瘤表型相同的异体移植肿瘤, 分化后, 肺癌 CD133 阳性干细胞获得特异的细胞标记, 而失去了 CD133 细胞表达的致癌性	肺癌中有一种罕见的 CD133 阳性肿瘤干细胞, 能够自我更新及产生一个无限的子代细胞, 肿瘤干细胞分子及功能特性能够被临床应用
Salnikov Alexei V ^[14]	回顾性研究 88 例非小细胞癌的免疫组织化学分析, 未发现 CD133 阳性与患者的生存、原癌基因表达、血管因子、组织因子等的增殖及凋亡的相关性。CD133 的表达与谷胱甘肽转移酶、过氧化氢酶、甲基转移酶等耐药相关蛋白有着密切的联系	CD133 的表达与耐药表型相关, 检测 CD133 阳性细胞可预测细胞毒性治疗的疗效, 但 CD133 不是非小细胞肺癌患者预后预测强有力的参数
Pine Sharon R ^[16]	确定小量的肺癌细胞株和原始的肿瘤细胞不对称分化它们的 DNA 模板, 模板共分离, 提高了细胞间的联系, 分化频率依赖于密度及培养环境的变化。孤立的 CD133 阳性细胞有使肿瘤细胞复制的能力。	肺癌肿瘤细胞的致死性可能在细胞分化的过程中产生, 肺癌中肿瘤干细胞不对称分化的特征可以深入的了解肿瘤发生、繁殖及维持。

表 3 Meng Xiangjiao 等及 Cui Fei 等研究发现 CD133 阳性肺癌肿瘤干细胞自身特点的实验

作者	实验目的	实验结果	实验结论
Meng Xiangjiao ^[15]	确定 CD133 阳性肿瘤干细胞是否是肺癌 A549 株和 H446 株细胞的持续	CD133 阳性细胞和 CD133 阴性细胞在群落的形成、自我更新、分化、增殖、侵袭及化疗药物的抵抗方面具有类似的特征和能力	CD133 不能单独用作肺癌细胞株 A549 和 H446 的标记, CD133 阳性亚群及 CD133 阴性亚群含有相似数量的肿瘤干细胞
Cui Fei ^[17]	调查研究 CD133 在肺癌 A549、H157、H226 及 H292 和 H446 株细胞的标记	CD133 仅在小细胞肺癌 H446 株显示标记, CD133 阳性细胞显示了干细胞的特征包括自我更新、分化、增殖及致癌性, 一定比例的 CD133 阳性细胞具有保持稳定的倾向	CD133 阳性群落在 H446 株细胞提供了丰富的肿瘤启动资源, 此外, 其抗原可作为肺癌肿瘤进程的一种侦查标记, 并且可以用于有效治疗非小细胞肺癌

Eramo A 等、Salnikov Alexei V 等和 Pine Sharon R 等通过实验研究肿瘤干细胞表面标志物 CD133 与肺癌肿瘤发生的相关性可以得出结论: CD133 可以作为肺癌肿瘤干细胞检测的标志物之一, 但是不能用于肺癌尤其是非小细胞肺癌的预后预测。并且 CD133 可用于肺癌肿瘤干细胞的分子特性、功能特性、不对称分化特征以及细胞分化过程中致死性的研究, 深入了解肺癌肿瘤发生发展、繁殖及维持的过程机制, 并能够应用于临床肺癌患者的检测及治疗。

Meng Xiangjiao 等及 Cui Fei 等通过实验研究发现 CD133 阳性细胞具有肿瘤干细胞的特性, 具有自我更新、分化、增殖、侵袭及致瘤性和药物的抵抗性, CD133 可以用于某些肺癌肿瘤细胞株的标记以及肺癌肿瘤进程的跟踪监测, 还可以应用于治疗非小细胞肺癌。CD133 对于肺癌治疗的影响及关系实验研究, Janikova Maria 等、Zhou Xuefeng 等和 Li Wan 等通过对 CD133 在肺癌治疗中的应用研究得出实验结论, 见表 4。

表 4 Janikova Maria 等、Zhou Xuefeng 等及 Li Wan 等对 CD133 在肺癌治疗中的作用的实验结论

作者	实验结论
Janikova Maria ^[18]	研究认为 CD133 阳性/巢蛋白阳性细胞为肺癌肿瘤干细胞新的潜在肿瘤标记物
Zhou Xuefeng ^[19]	Mgat5 在 CD133 阳性的肺腺癌细胞高水平表达, 并且抑制肿瘤细胞在体外的生长, 表明 Mgat5 在肺腺癌的靶向治疗中可能发挥重要的作用
Li Wan ^[20]	半乳糖-3 在 CD133 阳性肺腺癌细胞高水平的表达并且诱导 CD8 阳性 T 细胞的凋亡, 两者可能能够下调半乳糖-3 的表达, 表明半乳糖-3 在肺腺癌的靶向治疗中发挥重要的作用

Janikova Maria 等对 CD133 在肺癌治疗中应用研究的实验结论为: 认为 CD133 阳性/巢蛋白阳性细胞为肺癌肿瘤干细胞新的潜在肿瘤标记物。Zhou Xuefeng 等对 CD133 在肺癌治疗中应用研究的实验结论为: Mgat5 在 CD133 阳性的肺腺癌细胞高水平表达, 并且抑制肿瘤细胞在体内外生长, 表明 Mgat5 在肺腺癌的靶向治疗中可能发挥重要的作用。Li Wan 等对 CD133 在肺癌治疗中应用研究的实验结论为: 半乳糖-3 在 CD133 阳性肺腺癌细胞高水平表达并且诱导 CD8 阳性 T 细胞的凋亡, 并且能够下调半乳糖-3 的表达, 表明半乳糖-3 在肺腺癌的靶向治疗中发挥重要的作用。

上述三组实验结论表明无论哪一种途径在 CD133 阳性肺腺癌细胞中高水平表达, 都可以被抑制调节, 从而抑制肺癌肿瘤细胞的生长, 对肺腺癌的靶向治疗发挥重要作用。可以看出 CD133 与肺腺癌靶向治疗的密切联系以及在肺腺癌靶向治疗应用中发挥的重要作用。

Janikova Maria 等、Zhou Xuefeng 等和 Li Wan 等通过采用流式细胞仪、荧光定量 RT-PCR 以及免疫印记等检测方法和检测技术对 CD133 与肺癌治疗的相关性以及 CD133 在肺癌治疗中的应用研究, 具体实验方法及实验结果见表 5。

2.2 SCI数据库收录2002/2011肺癌肿瘤干细胞其它表面标志物的研究文献分析 SCI数据库收录2002/ 2011

肺癌肿瘤干细胞其它表面标志物研究的文献共10篇, 举例见表6。

表5 Janikova Maria 等、Zhou Xuefeng 等及 Li Wan 等对 CD133 在肺癌治疗中的作用的研究实验

作者	实验目的	实验方法	实验结果
Janikova Maria ^[18]	121 例非小细胞癌患者样本的肿瘤干细胞检测 CD133 和巢蛋白的表达	间接免疫组织化学染色确定 CD133 和巢蛋白的表达水平, 双重免疫荧光染色用于调查标记的共同表达, 用 Kaplan-meyer 分析巢蛋白和 CD133 的表达与患者无症状期及生存期之间的相关性	22 例(19%)CD133 表达被检测; 74 例(66%)巢蛋白在上皮细胞表达被检测; 78 例(70%)巢蛋白在血管表达被检测。这些标记的共同表达在 21 例(17%)病人中被检测到, 不到 1%的病例阳性细胞对生存无影响
Zhou Xuefeng ^[19]	肺腺癌细胞中, Mgat5 在 CD133 中的表达及功能特征	CD133 阳性肺腺癌 10 例, 采用荧光定量 RT-PCR 检测 Mgat5 在 CD133 阳性细胞的表达, 评估 CD133 阳性转染特异性表达的 Mgat5 在体内外抑制肿瘤细胞生长	Mgat5 在 CD133 阳性细胞表达 1.2 倍印记, 在 CD133 阴性细胞表达 1.4 倍印记; Mgat5 基因在 CD133 阳性细胞高效表达, 下调 Mgat5 使肿瘤细胞的体内外生长受到明显的抑制
Li Wan ^[20]	半乳糖-3 在肺腺癌 CD133 阳性细胞中的表达及功能	CD133 阳性肺腺癌 11 例, 流式细胞仪检测不同细胞数量中 CD133 阳性细胞的比例; 荧光定量 RT-PCR 和免疫印记检测半乳糖-3 在肿瘤细胞的表达, ELISA 检测细胞外表达; CD133 阳性转染特异性表达的半乳糖-3 抑制肿瘤细胞生长及诱导 CD8 阳性 T 细胞的凋亡	CD133 表达的细胞占分化后 CD133 阳性细胞亚群的 90%, 仅占未分化的 1.2%; 半乳糖-3 的表达用荧光定量 RT-PCR 检测为 1.24 倍, 免疫印记 1.5 倍, ELISA 为 2 倍。CD133 阳性细胞诱导 CD8 阳性 T 细胞凋亡的级别程度更高, 并能够下调乳糖-半乳糖-3 多克隆抗体, 半乳糖-3 的下调明显抑制肿瘤细胞的生长

表6 SCI 数据库收录 2002/2011 肺癌肿瘤干细胞其它表面标志物研究的文献

文题	作者	来源期刊	发表时间
Identification of uPAR-positive Chemoresistant Cells in Small Cell Lung Cancer ^[21]	Gutova M, Najbauer J, Gevorgyan A, <i>et al.</i>	<i>PLoS One</i>	2007
Phosphatidylinositol 3-Kinase Mediates Bronchioalveolar Stem Cell Expansion in Mouse Models of Oncogenic K-ras-Induced Lung Cancer ^[22]	Yang Y, Iwanaga K, Raso MG, <i>et al.</i>	<i>PLoS One</i>	2008
Aldehyde dehydrogenase activity as a functional marker for lung cancer ^[23]	Ucar D, Cogle CR, Zucali JR, <i>et al.</i>	<i>Chem Biol Interact</i>	2009
Aldehyde Dehydrogenase Activity Selects for Lung Adenocarcinoma Stem Cells Dependent on Notch Signaling ^[24]	Sullivan JP, Spinola M, Dodge M, <i>et al.</i>	<i>Cancer Res</i>	2010
Wnt/beta-catenin signaling regulates cancer stem cells in lung cancer A549 cells ^[25]	Teng Y, Wang X, Wang Y, <i>et al.</i>	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	2010
Molecular characterisation of side population cells with cancer stem cell-like characteristics in small-cell lung cancer ^[26]	Salcido CD, Larochelle A, Taylor BJ, <i>et al.</i>	<i>Br J Cancer</i>	2010
Notch-1 stimulates survival of lung adenocarcinoma cells during hypoxia by activating the IGF-1R pathway ^[27]	Eliasz S, Liang S, Chen Y, <i>et al.</i>	<i>Oncogene</i>	2010
Cancer stem cells and escape from drug-induced premature senescence in human lung tumor cells Implications for drug resistance and in vitro drug screening models ^[28]	Sabisz M, Skladanowski A	<i>Cell Cycle</i>	2009
Non-Small Cell Lung Cancer Cells Expressing CD44 Are Enriched for Stem Cell-Like Properties ^[29]	Leung EL, Fiscus RR, Tung JW, <i>et al.</i>	<i>PLoS One</i>	2010
Effects of Salinomycin on Cancer Stem Cell in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells ^[30]	Wang Y	<i>Med Chem</i>	2011

3 讨论

CD133 基因位于人类 4 号染色体上, 约 152 kb, 包含至少 37 个外显子^[31-32]。CD133 蛋白为细胞膜蛋白超家族成员, 为一个含有 865 个氨基酸、分子质量约为 120 ku 的糖蛋白^[33]。CD133 存在 2 种亚型,

CD133-1 亚型和 CD133-2 亚型, CD133-1 mRNA 在胎儿脑组织和成人骨骼肌占主导, 在胎儿肝脏、肾脏、成人胰腺等器官组织未检测出表达; CD133-2 mRNA 在多种胎儿组织和成人组织占主导。

Singh 等^[34-35]首次报道 CD133 作为脑肿瘤干细胞表面特征标记分子。他们从患者脑瘤中利用 CD133 抗体筛选出阳性细胞, 观察发现这些 CD133 阳性细

胞具有很强的增殖、自我更新和分化的能力,同时这些细胞分化成为与患者脑肿瘤具有相同表型的肿瘤。

CD133 是一种分子量较大的跨膜蛋白,是传统的造血干细胞、血液肿瘤和内皮祖细胞的标志物^[36]。Sussman 等^[37]发现 CD133 表达阳性细胞与实体瘤的发生、发展有关。人们已经发现 CD133 可以在肝癌、肺癌及结肠癌的肿瘤干细胞中表达。文章研究显示 CD133 不仅可以用于肺癌的检测及跟踪监测研究,还可以应用于肺癌的靶向生物治疗。

由于肿瘤细胞具有具有类干细胞的特点,对目前的化疗或放疗表现出不同程度的敏感性,绝大多数表现为不敏感。在肿瘤治疗过程中,总有小部分肿瘤细胞可以逃逸抗肿瘤药物,并且可能随即形成新的肿瘤,新生肿瘤会对原有的治疗产生更强的耐受。CD133 阳性肿瘤干细胞具有干细胞的特性,并且对放疗和化疗均不敏感。随着实验研究的不断深入和研究方法的不断进步,特异的 CD133 靶向生物治疗将成为最终治疗肿瘤的研究方向。新的研究治疗方法包括特异性的针对肿瘤干细胞的经典信号通路^[38-39]、细胞周期的特异性阻断^[40]、转录机制中干扰 RNA 的应用^[41]、针对线粒体的特异降解和相关免疫治疗^[42-43]。

除了对肺癌肿瘤干细胞表面标志物 CD133 的深入研究,人们还发现肺癌肿瘤干细胞其它表面标志物如乙醛脱氢酶、端粒酶及信号通路等,这些肿瘤干细胞表面标志物也可以应用于肺癌的检测诊断。而理想的肿瘤表面标志物应具备以下特点:敏感性高、能够早期检测出肿瘤;特异性强,能够准确鉴别肿瘤患者;具有器官特异性,能够对肿瘤进行定位;血清中的水平与肿瘤体积大小、临床分期相关,可以用于判断预后;半衰期短,能够反映肿瘤的动态变化;可以用于监测治疗效果、肿瘤复发和转移;测定方法精密度和准确性高,操作方便。目前尚无理想的肿瘤标记物可以被应用,因此仍需进一步深入的研究寻找理想的肿瘤标记物。

肿瘤尤其是恶性肿瘤严重危害人类的健康,因此确定肿瘤干细胞检测鉴定有效的方法,对肿瘤的临床治疗尤其是免疫生物治疗有重要的意义。

4 参考文献

[1] Black CA. A brief history of the discovery of the immunoglobulins and the origin of the modern immunoglobulin nomenclature. *Immunol Cell Biol.* 1997;75(1): 65-68.

[2] Evans HM, Simpson ME. Aschheim-zondek test for pregnancy-its present status. *Cal West Med.* 1930;32(3): 145-148.

[3] Markert CL, Møller F. Multiple forms of enzymes: tissue, ontogenetic, and species specific patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1959;45(5):753-763.

[4] Abelev GI. Study of the antigenic structure of tumors. *Acta Unio Int Contra Cancrum.* 1963;19:80-82.

[5] Gold AP, Freeman JM. Depigmented nevi: the earliest sign of tuberous sclerosis. *Pediatrics.* 1965;35:1003-1005.

[6] Huebner RJ, Todaro GJ. Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1969;64(3): 1087-1094.

[7] An Z. Monoclonal antibodies - a proven and rapidly expanding therapeutic modality for human diseases. *Protein Cell.* 2010; 1(4):319-330.

[8] Herberman RB. Overview on new immunologic markers for diagnosis of cancer. *Cancer.* 1978;42(3):1595-1600.

[9] Koprowski H, Croce C. Hybridomas revisited. *Science.* 1980;210(4467):248.

[10] Durdević S, Stojanović S, Marijana BN, et al. Rational application of tumor marker CA 125 in gynecological oncology. *Med Pregl.* 2010;63(3-4)195-199.

[11] Colcher D, Horan Hand P, Teramoto YA, et al. Use of monoclonal antibodies to define the diversity of mammary tumor viral gene products in virions and mammary tumors of the genus Mus. *Cancer Res.* 1981;41(4):1451-1459.

[12] Sandlund JT, Neckers LM, Schneller HE, et al. Theophylline induced differentiation provides direct evidence for the deregulation of c-myc in Burkitt's lymphoma and suggests participation of immunoglobulin enhancer sequences. *Cancer Res.* 1993;53(1):127-132.

[13] Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ.* 2008;15(3):504-514.

[14] Salnikov AV, Gladkikh J, Moldenhauer G, et al. CD133 is indicative for a resistance phenotype but does not represent a prognostic marker for survival of non-small cell lung cancer patients. *Int J Cancer.* 2010;126(4):950-958.

[15] Meng X, Li M, Wang X, et al. Both CD133(+) and CD133(-) subpopulations of A549 and H446 cells contain cancer-initiating cells. *Cancer Sci.* 2009;100(6):1040-1046.

[16] Pine SR, Ryan BM, Varticovski L, et al. Microenvironmental modulation of asymmetric cell division in human lung cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(5):2195-2200.

[17] Cui F, Wang J, Chen D, et al. CD133 is a temporary marker of cancer stem cells in small cell lung cancer, but not in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep.* 2011;25(3):701-708.

[18] Janikova M, Skarda J, Dziechciarkova M, et al. Identification of CD133(+)/nestin+ putative cancer stem cells in non-small cell lung cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010;154(4):321-326.

[19] Zhou X, Chen H, Wang Q, et al. Knockdown of Mgat5 inhibits CD133(+) human pulmonary adenocarcinoma cell growth in vitro and in vivo. *Clin Invest Med.* 2011;34(3):155-162.

[20] Li W, Jian-jun W, Xue-Feng Z, et al. CD133+ human pulmonary adenocarcinoma cells induce apoptosis of CD8+ T cells by highly expressed galectin-3. *Clin Invest Med.* 2010; 33(1):44-53.

- [21] Gutova M, Najbauer J, Gevorgyan A, et al. Identification of uPAR-positive Chemoresistant Cells in Small Cell Lung Cancer. PLoS One. 2007;2(2):243.
- [22] Yang Y, Iwanaga K, Raso MG, et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase Mediates Bronchioalveolar Stem Cell Expansion in Mouse Models of Oncogenic K-ras-Induced Lung Cancer. PLoS One. 2008;3(5):2220.
- [23] Ucar D, Cogle CR, Zucali JR, et al. Aldehyde dehydrogenase activity as a functional marker for lung cancer. Chem Biol Interact. 2009;178(1-3):48-55.
- [24] Sullivan JP, Spinola M, Dodge M, et al. Aldehyde Dehydrogenase Activity Selects for Lung Adenocarcinoma Stem Cells Dependent on Notch Signaling. Cancer Res. 2010;70(23):9937-9948.
- [25] Teng Y, Wang X, Wang Y, et al. Wnt/beta-catenin signaling regulates cancer stem cells in lung cancer A549 cells. Biochem Biophys Res Commun. 2010;392(3):373-379.
- [26] Salcido CD, Larochelle A, Taylor BJ, et al. Molecular characterisation of side population cells with cancer stem cell-like characteristics in small-cell lung cancer. Br J Cancer. 2010;102(11):1636-1644.
- [27] Elias S, Liang S, Chen Y, et al. Notch-1 stimulates survival of lung adenocarcinoma cells during hypoxia by activating the IGF-1R pathway. Oncogene. 2010;29(17):2488-2498.
- [28] Sabisz M, Skladanowski A. Cancer stem cells and escape from drug-induced premature senescence in human lung tumor cells Implications for drug resistance and in vitro drug screening models. Cell Cycle. 2009;8(19):3208-3217.
- [29] Leung EL, Fiscus RR, Tung JW, et al. Non-Small Cell Lung Cancer Cells Expressing CD44 Are Enriched for Stem Cell-Like Properties. PLoS One. 2010;5(11):e14062.
- [30] Wang Y. Effects of Salinomycin on Cancer Stem Cell in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells. Med Chem. 2011;7(2):106-111.
- [31] Shmelkov SV, Jun L, St Clair R, et al. Alternative promoters regulate transcription of the gene that encodes stem cell surface protein AC133. Blood. 2004;103(6):2055-2061.
- [32] Yu Y, Flint A, Dvorin EL, et al. AC133-2, a novel isoform of human AC133 stem cell antigen. J Biol Chem. 2002;277(23):20711-20716.
- [33] Yin AH, Miraglia S, Zanjani ED, et al. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. Blood. 1997;90(12):5002-5012.
- [34] Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. Cancer Res. 2003;63(18):5821-5828.
- [35] Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumor initiating cells. Nature. 2004;432(7015):396-401.
- [36] McLachlin CM. Human papillomavirus in cervical neoplasia. Role, risk factors, and implications. Clin Lab Med. 2000;20(2):257-270.
- [37] Cogliano V, Bann R, Stralf K, et al. Carcinogenicity of human papillomavirus. Lancet Oncol. 2005;6(4):204.
- [38] Fan X, Matsui W, Khaki L, et al. Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors. Cancer Res. 2006;66(15):7445-7452.
- [39] Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, et al. HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity. Curr Biol. 2007;17(2):165-172.
- [40] Bao S, Wu Q, McLendon RE, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. Nature. 2006;444(7120):756-760.
- [41] Thomas M, Gessner A, Vornlocher HP, et al. Targeting MLL-AF4 with short interfering RNAs inhibits clonogenicity and engraftment of t(4;11)-positive human leukemic cells. Blood. 2005;106(10):3559-3566.
- [42] Neuzil J, Tomasetti M, Zhao Y, et al. Vitamin E analogs, a novel group of "mitocans," as anticancer agents: the importance of being redox-silent. Mol Pharmacol. 2007;71(5):1185-1199.
- [43] Wu A, Wiesner S, Xiao J, et al. Expression of MHC I and NK ligands on human CD133+ glioma cells: possible targets of immunotherapy. J Neurooncol. 2007;83(2):121-131.

来自本文课题的更多信息—

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。