

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.19.021 [http://www.crter.org]  
蒋雪梅, 李华. 调控癌干细胞凋亡的外来因素[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(19):3551-3557.

## 调控癌干细胞凋亡的外来因素★

蒋雪梅<sup>1</sup>, 李华<sup>2</sup>

1 三峡大学医学院, 湖北省宜昌市 443002

2 三峡大学第一临床学院, 湖北省宜昌市 443002

### 文章亮点:

虽然采用化疗与放射、生物免疫治疗等方法能够杀灭大部分肿瘤细胞,但却无法从根本上治愈肿瘤。20世纪后半叶,分子生物学的飞速发展显著深化了人们对生命本质的理解,也把对肿瘤的认识推进到了前所未有的高度。自从肿瘤干细胞理论的提出,不仅为理解恶性肿瘤的发生、发展和彻底治疗提供了新的思路,并且对理解肿瘤生物学和治疗理论提供了很好的借鉴作用,所以成功的治疗必须清除这些癌干细胞才能达到真正治疗的目的。

### 关键词:

干细胞; 干细胞学术探讨; 癌干细胞; 肿瘤干细胞; 凋亡; 外来因素; 微环境; 可溶性因子; 黏附介导; 缺氧

### 摘要

**背景:** 目前收集的证据表明癌干细胞或肿瘤原始细胞是肿瘤形成和进展的关键驱动程序,这些细胞的高抵抗特性使常规治疗模式被阻碍。迄今为止,只有少量的研究发表癌干细胞死亡定向凋亡疗法的潜能。

**目的:** 综述癌干细胞调节其凋亡的外来因素。

**方法:** 由第一作者采用电子检索的方式在 PubMed 数据及万方数据库中检索 1990 年 1 月至 2011 年 12 月有关肿瘤干细胞和干细胞凋亡的研究。英文检索词为“cancer stem cells, apoptosis, extrinsic factors”,中文关键词为“癌干细胞, 凋亡, 外来因素”。计算机初检得到 120 篇文献,阅读标题和摘要进行初筛,排除与研究目的相关性差及内容陈旧、重复的文献 70 篇,纳入 50 篇符合标准的文献进行综述。

**结果与结论:** 癌干细胞理论在癌症的研究中有重要意义。它不仅在理解恶性肿瘤行为上有重要突破,而且有能力发展新的治疗方法。调节癌干细胞凋亡的外在因素包括微环境提供的外源性因子如分泌存活因子,黏附介导的凋亡抵抗和缺氧条件。潜在调节癌干细胞肿瘤微环境是非常关键的研究领域,并且这领域仍然进一步研究。通过各种已成型的各种机制解释癌干细胞的调控将一定会成为未来的研究趋势。

蒋雪梅★,女,1974年生,湖北省枝江市人,汉族,2009年三峡大学毕业,硕士,讲师,主要从事妇科肿瘤方面的研究。  
jxm9981@sina.com

中图分类号:R318  
文献标识码:B  
文章编号:2095-4344  
(2013)19-03551-07

收稿日期:2012-09-12  
修回日期:2012-10-01  
(20120612005/M·S)

## Extrinsic factors regulating apoptosis in cancer stem cells

Jiang Xue-mei<sup>1</sup>, Li Hua<sup>2</sup>

1 Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China

2 First Clinical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, Hubei Province, China

### Abstract

**BACKGROUND:** Accumulative evidence shows that cancer stem cells or tumor-initiating cells are key drivers of tumor formation and progression. The conventional treatment modalities are hampered by the strong resistance of these cells. There have been a few studies addressing the therapy of oriented apoptosis of cancer stem cells.

**OBJECTIVE:** To review the extrinsic factors regulating apoptosis in cancer stem cells.

**METHODS:** The first author retrieved PubMed database and Wanfang database for papers regarding

Jiang Xue-mei★, Master,  
Lecturer, Medical College,  
China Three Gorges University,  
Yichang 443002, Hubei  
Province, China  
jxm9981@sina.com

Received: 2012-09-12  
Accepted: 2012-10-01

cancer stem cells and stem cell apoptosis published between January 1990 and December 2011 using the key Words "cancer stem cells, apoptosis, extrinsic factors" in English and Chinese. A total of 120 papers were initially retrieved. After excluding papers with independent objective and out-of-date contents, 50 papers were suitable for final analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The cancer stem cell theory has significant implications in cancer research. It is a breakthrough not only in our understanding of the behavior of malignancies but also in our ability to develop new therapeutic approaches. The extrinsic factors regulating apoptosis in cancer stem cells provided by the microenvironment include secreted survival factors, adhesion-mediated apoptosis resistance and hypoxic conditions. The potential microenvironment regulating cancer stem cells is a key field of research and is still in research. Explaining cancer stem cell regulation using various well known mechanisms will be considered in the future study.

**Key Words:** stem cells; stem cell academic discussion; cancer stem cells; tumor stem cells; apoptosis; extrinsic factors; microenvironment; soluble factor; adhesion-mediated; hypoxia

Jiang XM, Li H. Extrinsic factors regulating apoptosis in cancer stem cells. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(19):3551-3557.

---

## 0 引言

---

越来越多的证据支持恶性肿瘤是异形的且包含有启动肿瘤和转移这一相同特征的不同细胞亚群。这个现象可能被所谓的肿瘤干细胞理论解释。目前的观点认为存在于肿瘤中的肿瘤干细胞是恶性肿瘤复发和转移的直接原因。近来技术的发展已经能允许对癌干细胞有更深入的理解和特征描述。靶向癌干细胞群的有效治疗方法应该被开发来克服治疗失败和改善患者的结果。虽然采用化疗与放射、生物免疫治疗等方法能够杀灭大部分肿瘤细胞,但却无法从根本上治愈肿瘤。20世纪后半叶,分子生物学的飞速发展显著深化了人们对生命本质的理解,也把对肿瘤的认识推进到了前所未有的高度。自从肿瘤干细胞理论的提出,不仅为理解恶性肿瘤的发生、发展和彻底治疗提供了新的思路,并且对理解肿瘤生物学和治疗理论提供了很好的借鉴作用。所以,如何控制癌干细胞的增殖和生长是当前面临的重大问题。鉴于此,本文就调节癌干细胞凋亡的外来因素的主要进展及机制问题作一综述。

---

## 1 资料和方法

---

**1.1 资料来源** 由第一作者检索1990年1月至2011年12月PubMed数据库及万方数据库。英文检索词为“cancer stem cells(CSCs), apoptosis, extrinsic factors,”,中文检索词为“癌干细胞, 凋亡, 外来因素”检索文献量总计120篇。

### 1.2 入选标准

**纳入标准:** ①文章所述内容需与肿瘤干细胞凋亡以及调控肿瘤干细胞凋亡的因素如缺氧、微环境的可溶性因子以及黏附等方面的研究密切相关。②同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

**排除标准:** 重复性研究或Meta分析类文章

**1.3 数据提取** 计算机初检得到120篇文献,阅读标题和摘要进行初筛,排除与研究目的相关性差及内容陈旧、重复的文献70篇,纳入50篇符合标准的文献进行综述。

1.4 质量评价 符合纳入标准的50篇文献中, 文献[1-25]综述调控肿瘤干细胞凋亡的细胞微环境中的可溶性因子, 文献[26-39]综述黏附为基础调控肿瘤干细胞凋亡, 文献[40-50]综述缺氧与肿瘤干细胞的凋亡。

## 2 结果

2.1 细胞微环境中的可溶性因子和凋亡 癌干细胞是指肿瘤组织中存在的极少量具有干细胞性质的癌细胞亚群, 其具有多向分化潜能和无限增殖及自我更新能力。重要的是, 癌干细胞群与其他细胞亚群通过启动试验动物肿瘤的生长能力被区分, 即便是单个癌干细胞。相反, 大量移植的非癌干细胞是不能建立肿瘤的, 肿瘤细胞亚群表达确定的标志且在活体内启动肿瘤特性已经被归因于干细胞特性, 包括播种成球形和有关干细胞基因的表达<sup>[1]</sup>。营养干细胞且在稳定的组织内使它们能执行生理功能的微环境构成干细胞的生态位(合适的位置)。

癌干细胞的特性具有可塑性且必须通过非癌干细胞群获得, 从原发肿瘤播散的癌细胞依赖间质的微环境并且它们遇到的第二个位置的微环境决定它们的命运。干细胞需要生态位维持特性以及转移生态位的部件已显示在骨髓播散肿瘤细胞里诱导或保持与干细胞相关的特性<sup>[2]</sup>, 转移生态位也许会促进转移的建立。转移生态位血管周围环境能够启动和保持癌干细胞特性。定位于血管周围的位置使非癌干细胞亚群获得干细胞样特征。血管周围生态位诱导血管内皮生长因子A适应保持皮肤肿瘤的癌干细胞群, 血管周围位置保持胶质瘤的癌干细胞且可能识别其他型别肿瘤的癌干细胞。生态位保护干细胞与环境损伤, 分化诱导物和细胞凋亡刺激物分开<sup>[3]</sup>。尽管已经假设肿瘤干细胞可能比正常干细胞更少依赖生态位, 生态位路径存在可能是因为肿瘤干细胞以相同的方式确定自我更新的特征, 导致内在变异的聚集形成可变非依赖生态位的增殖性质的结果<sup>[4-5]</sup>。

相对有限的研究已经提出了癌干细胞生态位的存在, 特别是白血病干细胞和脑肿瘤干细胞<sup>[6]</sup>。例如, 正常干细胞和白血病干细胞微环境中的骨髓内皮细胞有显示归巢和移植物移入是必需的, 并且发现细胞微环境因素促进引起化疗抵抗急性髓系白血病细胞的存活<sup>[7-8]</sup>。在脑肿瘤里面, CD133<sup>+</sup>肿瘤干细胞集中和固

定在脉管内皮细胞上, 小鼠模型脉管内皮细胞刺激肿瘤的形成, 它已经作为证据证明脉管生态位存在于脑肿瘤干细胞里<sup>[9]</sup>。在结肠癌里观察到的 $\beta$ 连环蛋白颠倒现象指挥不是全部具有抗原递呈细胞诱导的肿瘤细胞具有相同的信号途径活动<sup>[10]</sup>, 这种情况提出一个调控信号激活作用机制问题。由Vermulen等最近的研究表明Wnt信号活动标记结肠癌干细胞并且通过微环境调控。由肌纤维母细胞分泌肝细胞生长因子是针对信号激活的一个重要信号。此研究强调了一个重要的概念就是癌干细胞有可变通特性并且能被特殊的微环境调节<sup>[11]</sup>。脑肿瘤的研究表明血管周围生态位维持了脑肿瘤干细胞池, 然而这个池的破坏协调了脑肿瘤细胞的自我更新的活性, 导致随后的生长停滞<sup>[12]</sup>。

外源性因素如细胞因子、化学增活素和包括细胞黏附的信号通过生态位产生并且伴有发育调控信号分子如Hh, Wnt, Notch和骨形态发生蛋白, 它们已经加入干细胞更新和分化的控制中。例如, 研究发现Notch信号提高小鼠胚胎状态神经前体/干细胞的存活, Bcl-2和Mcl-1的增量调节介导神经前体/干细胞; 抗细胞凋亡基因的RNA干扰沉默阻止了依赖性Notch的存活<sup>[13]</sup>。最近, 通过 $\gamma$ 分泌酶抑制剂Notch信号的靶向治疗显示减少GBSCs并阻止了体外提取的神经生长及在异种嫁接的小鼠里通过一种包含Akt存活信号的机制抑制提取神经的生长<sup>[14]</sup>。Notch信号和肿瘤细胞里的凋亡核心机构之间的更多直接联系也已经被报道了。增加BCL-2、bcl-xl、CIAP-2和cFLIP的表达引起化学和TRAIL抵抗, 在Jurkat T淋巴样干细胞里Notch信号活化显示阻断线粒体以及死亡受体介导的凋亡。在恶性黑色素瘤细胞Notch信号的封闭导致前凋亡BCL-2成员NOXA的蓄积, 在非依赖P53途径里NOXA刺激凋亡的活化<sup>[15]</sup>。

Wnt途径抑制凋亡信号并在不成熟的前B细胞株里Wnt信号的激活能阻断TRAIL诱导的凋亡, 经由一个非完全阐明的机制这种凋亡至少部分包括TRAIL受体下调及ERK1/2和NF- $\kappa$ B信号<sup>[16]</sup>。在人类结肠癌细胞里, TRAIL抵抗与骨保护素依赖Wnt/B蛋白的表达有关, 骨保护素-针对TRAIL可溶性的诱饵受体<sup>[17]</sup>。近来, 抗凋亡BCL-2成员BCL-w被鉴定是与提供线粒体凋亡抑制有联系的Wnt路径的靶基因<sup>[18]</sup>。

其他的分泌因子也被牵涉到肿瘤干细胞的凋亡

抵抗。通过CD133<sup>+</sup>克隆的肿瘤干细胞自分泌产生的白细胞介素4显示促成保护由化疗和TRAIL诱导的凋亡。使用白细胞介素4中和和抗体致敏由CFLIP, PED和BCL-XL下调引起的凋亡<sup>[19]</sup>。癌干细胞、非癌干细胞和微环境之间的动态相互作用最近也已经被阐明。乳腺癌研究通过特异的分泌因子揭示了癌干细胞和非癌干细胞之间的动态平衡的维持。癌干细胞分泌的白细胞介素6促进非癌干细胞向癌干细胞的转变。癌干细胞显示了自我更新能力, 通过分化不断地产生一些非癌干细胞和通过在肿瘤内分泌白细胞介素6使一些非癌干细胞变回成癌干细胞<sup>[20]</sup>。

许多种刺激物能够激活NF- $\kappa$ B途径如细胞因子和压力信号, 它们能控制许多细胞过程包括炎症、免疫反应, 细胞生长和凋亡。存在于细胞微环境的生长因子及细胞因子和含氧量低的条件能够诱导NF- $\kappa$ B, 接着NF- $\kappa$ B能引导它们当中的其他反凋亡靶基因转录子的激活。另外, 在血液和实体肿瘤细胞里NF- $\kappa$ B经常被组成性激活, 在NF- $\kappa$ B或I- $\kappa$ B基因里肿瘤细胞与基因突变有关。后者I- $\kappa$ B基因编码NF- $\kappa$ B特异性抑制剂<sup>[21]</sup>。在正常干细胞和肿瘤干细胞里NF- $\kappa$ B信号的作用特别是在血液系统里已经有相对少的研究。例如, 在白血病干细胞里(AML CD34<sup>+</sup>), 而不是正常的干细胞里(CD34<sup>+</sup>)NF- $\kappa$ B被发现是组成性激活并且促进存活。治疗蛋白体抑制剂 MG-123和倍半萜(烯)内酯银胶菊内酯在AML CD34<sup>+</sup>细胞里诱导凋亡, 它们损害NF- $\kappa$ B信号。事实就是倍半萜(烯)内酯银胶菊内酯损坏了AML CD34<sup>+</sup>细胞的潜在的移植物, 而不是正常的CD34<sup>+</sup>细胞, 这表明不仅白血病的子代后裔而且白血病干细胞也许能被有效的定向使用这种方法<sup>[22]</sup>。近来一种新的氨基银胶菊内酯(DMPAT(LC1))通过它在NF- $\kappa$ B的抑制效应上被鉴定为一种新的抗白血病试剂<sup>[23]</sup>。在白血病干细胞里NF- $\kappa$ B的下游区关键目标介导抗凋亡信号仍需被确定。

**2.2 以黏附为基础的凋亡调控** 细胞微环境支持干细胞及肿瘤生长。近来, 在癌干细胞的调控上通过微环境几个研究已经提供了显著的证据。已经有线索显示癌干细胞性质被特殊的周围微环境影响和诱导<sup>[24-25]</sup>。除可溶性因子外微环境在肿瘤细胞里和/或正常细胞之间也还有直接的交互作用, 而且/或已知细胞外部分/基质促成癌症凋亡抵抗并且也许会妨碍治疗的有效性。

在肿瘤细胞里与黏附介导有关的凋亡抵抗路径显示经常集中在MAPK/ERK和PI3K/Akt路径的激活<sup>[26]</sup>。MAPK/ERK途径能直接调控凋亡的结构, 例如通过磷酸化途径和前凋亡BCL-2家族成员BIM的降解。ERK也影响BCL-2、BCL-XL和MCL-1的表达, BCL-2、BCL-XL和MCL-1在ERK的抑制上引起它们的下调<sup>[27]</sup>。PI3K/Akt信号能够通过前凋亡BAD和caspase-9的依赖磷酸化抑制, 或者间接通过抑制BIM、PUMA和NOXA的转录刺激存活。细胞外基质的结构改变以及其给肿瘤细胞提供酶底物和转移生态位的细胞部件, 细胞外基质改造的增加基质的稳定性的重要结果能深深影响肿瘤细胞的性质。转移生态位的形成与新的细胞外基质成分的沉积及细胞外基质组分重塑有关, 例如纤维连接蛋白、黏蛋白、骨膜蛋白以及多功能蛋白被牵涉到转移生态位的形成。研究报道成纤维细胞和成纤维样细胞产生的纤维样结合蛋白的蓄积决定在哪个部位形成转移生态位, 原发肿瘤里至少发现一些沉积的纤维连接蛋白, 这些纤维蛋白的沉积导致细胞外基质的改造, 正如骨膜蛋白作为桥梁与黏蛋白结合同纤维连接蛋白结合I型胶原一样<sup>[28]</sup>。相反细胞外基质蛋白fibulin-5水平的减少是肝和肺转移形成必需的, 这可能是因为fibulin-5抑制基质金属蛋白酶9的表达, 基质金属蛋白酶9是在转移生态位形成和促进转移生长期间改变细胞外基质的蛋白酶<sup>[29]</sup>。在另一项研究中, 在成胶质细胞瘤细胞株中, 细胞外基质-细胞和细胞-细胞间的相互作用抑制必需被要求致敏其中其他的TRAIL和CD95/FASL-诱导的凋亡<sup>[30]</sup>。在CD133<sup>+</sup>GBSCs细胞中, 包括任何来自患者的标本, RNA介导的干扰下调神经细胞粘连分子L1CAM阻止了核包含体的形成并且诱导凋亡, 在异种嫁接的小鼠模型里与减少肿瘤的形成有关。然而潜在的凋亡激活机制没有被进一步研究<sup>[31]</sup>。针对造血干细胞依赖黏附的凋亡抑制已经被报道过, 由血管细胞黏附分子1引起的白血病和脉管细胞的相互作用的破裂被发现诱导线粒体的凋亡<sup>[32]</sup>。有趣的是, 使用AMD3456抑制CXCR4而靶向非白血性白血病的微环境已经显示出增强了针对FLT3抑制剂——氯化钙脲的敏感性, 表明在白血病干细胞和骨髓生态位之间SDF1a/CXCR4的相互作用能够促成诱导治疗的凋亡<sup>[33]</sup>。

**2.3 缺氧** 最近的研究显示缺氧是一个影响生态位生物学的重要因素。缺氧生态位维持变化的正常干细

胞的相同状态<sup>[34]</sup>。缺氧在原发肿瘤里诱导启动和调节形成转移生态位起很重要的作用。缺氧已经被报道保持癌干细胞的干细胞样特性。转移生态位内的缺氧对促进转移功能也许起一个很重要的作用, 缺氧促进炎症环境的形成<sup>[35]</sup>。转移生态位的缺氧已经表明支持转移生长并通过营养启动转移的癌干细胞群。伴有干细胞生态位的低氧水平(缺氧)在调控分化及正常细胞和癌干细胞的死亡方面已被鉴定为是一个重要因素; 并且在癌症治疗抵抗的方面已经被公认为是一个的主要原因<sup>[6,36]</sup>。低氧诱导的转录因子家族, 最著名的HIF-1 $\alpha$ , 在细胞适应缺氧方面通过调整过程(如血管的发生、能量代谢和细胞的存活)的范围起了一个关键作用<sup>[37]</sup>。LOX和LOX样蛋白(LOXL)在生态位的形成期间归因于交联胶原和弹力蛋白的能力并通过HIF-1 $\alpha$ 的缺氧反应被正调节。原发肿瘤局限在纤维连接蛋白的沉积LOX会产生缺氧有关的反应<sup>[38]</sup>。与干细胞转录因子有关的一个特殊的路径就是通过缺氧被激活的<sup>[39]</sup>。氧的利用率在通过可诱导的缺氧因子HIF-1 $\alpha$ 介导的Wnt/ $\beta$ 连环蛋白信号调节胚胎干细胞和成人神经干细胞上有直接的作用, HIF-1 $\alpha$ 增强 $\beta$ 连环蛋白激活作用以及下游区效应器LEF-1和TCF-1的表达<sup>[40]</sup>。结直肠细胞株衍生的癌干细胞保持了它们干细胞样表型和阻止了肠上皮细胞和杯状细胞在缺氧条件下的分化, 并且这个效应被HIF-1 $\alpha$ 介导<sup>[41]</sup>。神经胶质瘤里, 癌干细胞群保持了未分化表型, 显示了在缺氧条件下的自我更新和增殖。针对缺氧癌干细胞的反应包括对应增强CD133<sup>+</sup>细胞自我更新效能的HIF-1的激活作用, 缺氧也诱导了胶质瘤里非干细胞样表型转移成干细胞样表型<sup>[42]</sup>。

在癌干细胞凋亡的激活方面缺氧的直接效应迄今仍然还没有广泛的研究。在培养的肿瘤细胞模型里癌干细胞里缺氧诱导的凋亡抵抗也许包含了HIF-1 $\alpha$ 靶向基因的增量调节, 靶向基因能调节内在的细胞凋亡途径, 包括抗细胞凋亡MCL-1和BCL-XL<sup>[43-44]</sup>。低氧水平能导致减少细胞内活性氧种类的产生率, 自由基清道夫系统也能平衡活性氧种类。造血干细胞, 神经干细胞以及最近还有乳房上皮的正常的和恶性的干细胞已经显示比他们更成熟的后代包含更低水平的活性氧<sup>[45]</sup>。活性氧在癌症中有双重的作用; 一个方面它们有致癌效应、这个致癌效应与氧化DNA损害活性有关, 另一方面活性氧能调节包括凋亡激活的各种信号级联放大——凋亡激活也许有肿瘤抑制效应。例

如, CD95/FASL死亡受体激活被显示来刺激导致增加活性氧水平的NADPH氧化酶并且随后增强caspase-8的活化以及凋亡<sup>[46]</sup>。被提高水平的活性氧也已经显示通过TRAIL-R2的上调, cFLIP和BCL-2的下调来增强TRAIL诱导的凋亡<sup>[47-48]</sup>。因此癌干细胞里的低水平活性氧也许对激活凋亡有抑制影响。

### 3 结论和展望

肿瘤发生的一个最新的模型假定癌症的起源在于过度的增生和不正常改变的干细胞。在20世纪的60年代, 器官特异性干细胞的存在被证明。癌细胞的染色体序列后来被描述了10年, 仅部分肿瘤细胞能够无限的生长, 虽然大多数细胞有一个限制的复制潜能。通过确保组织的更新使整个机制功能化成为可能。器官特异性干细胞拥有两个固定的特性: 自我更新的能力和分化成其他细胞的能力<sup>[49]</sup>。尽管有一个非常有效的DNA损伤修复系统, 这些细胞也能积聚变异。抑制基因的损伤和原癌基因能启动肿瘤发生的过程。增生和干细胞的分化被肿瘤生态位显著地影响到。肿瘤微环境的变化(例如, 紊乱的信号途径)也能够触发干细胞的过度增生<sup>[50]</sup>。

癌干细胞的一个基本特征就是它们在体外能够形成克隆与体内的实验肿瘤一样(如人细胞被注射到免疫耗竭鼠的实验)。显示争论特征的细胞被发现在很多种类的肿瘤里(肺、前列腺、乳腺和其他器官里)。然而, 癌干细胞群的存在不是一个证据证明癌症来自于癌干细胞。另一个途径导致伴有过度描述特征的细胞的出现能涉及克隆的选择; 作为累积的变异的结果, 部分分化的癌细胞取得连续划分和进一步分化等表现干细胞特性的特征<sup>[49]</sup>。癌干细胞能够作为一个分化的结果出现。上皮间充质转化提供了干细胞运动性和特异性特征的出现。

在构造癌干细胞模型中, 肿瘤治疗新结果迅速出现, 不仅仅必须根除癌干细胞群是成功治疗的概念, 而且必须通过确定肿瘤内细胞异质性及改变与各种治疗敏感性有关的细胞微环境。保持干细胞性质的微环境的作用已经被确定并且发现可溶性因子和细胞黏附通过具有诱导作用的信号来调节凋亡的敏感性, 这些信号能影响细胞凋亡结构里关键蛋白的表达。另外, 在肿瘤的进展期间, 癌干细胞群遇到的不断改变

的微环境和缺氧条件也许导致形成不同的凋亡结构装置以及不同的治疗敏感性。与生俱来的高水平凋亡抵抗癌干细胞群能够产生不同更多分化型先祖肿瘤细胞或转移特性增强的肿瘤细胞谱系, 这些细胞谱系一般来说更具有凋亡敏感性, 尽管在这些肿瘤细胞的不同亚群里细胞微环境的可变性也会影响凋亡的易感性。另外, 随着癌干细胞群的迁移/侵袭后微环境的变化也许会引起癌干细胞群凋亡抵抗的不同水平或机制发生, 这可能与导致使癌干细胞群具有失巢凋亡抵抗的间充质特征的上皮间充质转化相关。

癌干细胞群既有内在的也有外在的凋亡途径, 凋亡易感性的多重复合依赖分化状态及接触来自于微环境的前存活刺激物。因此, 不同的凋亡靶向因子必须有效地根除癌干细胞群及它们更多的分化型先祖, 因此最大的挑战是杀死内在的和被微环境指挥的凋亡抵抗癌干细胞群。另外应用敏化过程策略——使用能够消除凋亡阻断的不同制剂、或在癌干细胞室区里诱导分化产生更多凋亡倾向的原始癌细胞。靶向微环境促进存活机制也是一个有前景的路径, 包括也许会增强治疗/凋亡敏感性的癌干细胞生态位的相互作用的瓦解。最后保持正常的干细胞不会被损害。癌干细胞模型提供了开始探讨癌干细胞群凋亡敏化也许会改变个别肿瘤类型的特殊框架, 持续的考虑正常干细胞内环境保持完好无损的路径和机制是根本的。

**作者贡献:** 论文设计、实施及论文写作由第一作者完成, 资料收集由第二作者完成。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 没有与相关伦理道德冲突的内容。

**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。

#### 4 参考文献

- [1] Lobo NA, Shimono Y, Qian D, et al. The biology of cancer stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2007;23:675-699.
- [2] Borovski T, De Sousa E Melo F, Vermeulen L, et al. Cancer stem cell niche: the place to be. *Cancer Res.* 2011;71(3): 634-649.
- [3] Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science.* 2006;311(5769):1880-1885.
- [4] Li L, Neaves WB. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer Res.* 2006;66(9):4553-4557.
- [5] Sneddon JB, Werb Z. Location, location, location: the cancer stem cell niche. *Cell Stem Cell.* 2007;1(6):607-611.
- [6] Konopleva M, Tabe Y, Zeng Z, et al. Therapeutic targeting of microenvironmental interactions in leukemia: mechanisms and approaches. *Drug Resist Updat.* 2009;12(4-5):103-113.
- [7] Sipkins DA, Wei X, Wu JW, et al. In vivo imaging of specialized bone marrow endothelial microdomains for tumour engraftment. *Nature.* 2005;435(7044):969-973.
- [8] De Toni F, Racaud-Sultan C, Chicanne G, et al. A crosstalk between the Wnt and the adhesion-dependent signaling pathways governs the chemosensitivity of acute myeloid leukemia. *Oncogene.* 2006;25(22):3113-3122.
- [9] Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell.* 2007;11(1): 69-82.
- [10] Brabletz T, Jung A, Reu S, et al. Variable beta-catenin expression in colorectal cancers indicates tumor progression driven by the tumor environment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(18):10356-10361.
- [11] Vermeulen L, De Sousa E Melo F, van der Heijden M, et al. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. *Nat Cell Biol.* 2010;12(5): 468-476.
- [12] Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell.* 2007;11(1): 69-82.
- [13] Oishi K, Kamakura S, Isazawa Y, et al. Notch promotes survival of neural precursor cells via mechanisms distinct from those regulating neurogenesis. *Dev Biol.* 2004;276(1): 172-184.
- [14] 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.
- [15] Qin JZ, Stennett L, Bacon P, et al. p53-independent NOXA induction overcomes apoptotic resistance of malignant melanomas. *Mol Cancer Ther.* 2004;3(8):895-902.
- [16] Doubravská L, Šimová S, Cermak L, et al. Wnt-expressing rat embryonic fibroblasts suppress Apo2L/TRAIL-induced apoptosis of human leukemia cells. *Apoptosis.* 2008;13(4): 573-587.
- [17] De Toni EN, Thieme SE, Herbst A, et al. OPG is regulated by beta-catenin and mediates resistance to TRAIL-induced apoptosis in colon cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14(15): 4713-4718.
- [18] Lapham A, Adams JE, Paterson A, et al. The Bcl-w promoter is activated by beta-catenin/TCF4 in human colorectal carcinoma cells. *Gene.* 2009;432(1-2):112-117.
- [19] Todaro M, Alea MP, Di Stefano AB, et al. Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4. *Cell Stem Cell.* 2007;1(4):389-402.
- [20] Iliopoulos D, Hirsch HA, Wang G, et al. Inducible formation of breast cancer stem cells and their dynamic equilibrium with non-stem cancer cells via IL6 secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(4):1397-1402.
- [21] Prasad S, Ravindran J, Aggarwal BB. NF-kappaB and cancer: how intimate is this relationship. *Mol Cell Biochem.* 2010;336(1-2):25-37.

- [22] Guzman ML, Rossi RM, Karnischky L, et al. The sesquiterpene lactone parthenolide induces apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. *Blood*. 2005;105(11):4163-4169.
- [24] Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*. 2004;432(7015):332-337.
- [25] Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science*. 2006;311(5769):1880-1885.
- [26] Westhoff MA, Fulda S. Adhesion-mediated apoptosis resistance in cancer. *Drug Resist Updat*. 2009;12(4-5):127-136.
- [27] Boucher MJ, Morisset J, Vachon PH, et al. MEK/ERK signaling pathway regulates the expression of Bcl-2, Bcl-X(L), and Mcl-1 and promotes survival of human pancreatic cancer cells. *J Cell Biochem*. 2000;79(3):355-369.
- [28] Erler JT, Bennewith KL, Cox TR, et al. Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche. *Cancer Cell*. 2009;15(1):35-44.
- [29] Møller HD, Ralbkjær U, Cremers N, et al. Role of fibulin-5 in metastatic organ colonization. *Mol Cancer Res*. 2011;9(5):553-563.
- [30] Westhoff MA, Zhou S, Bachem MG, et al. Identification of a novel switch in the dominant forms of cell adhesion-mediated drug resistance in glioblastoma cells. *Oncogene*. 2008;27(39):5169-5181.
- [31] Bao S, Wu Q, Li Z, et al. Targeting cancer stem cells through L1CAM suppresses glioma growth. *Cancer Res*. 2008;68(15):6043-6048.
- [32] Petit I, Karajannis MA, Vincent L, et al. The microtubule-targeting agent CA4P regresses leukemic xenografts by disrupting interaction with vascular cells and mitochondrial-dependent cell death. *Blood*. 2008;111(4):1951-1961.
- [33] Zeng Z, Shi YX, Samudio IJ, et al. Targeting the leukemia microenvironment by CXCR4 inhibition overcomes resistance to kinase inhibitors and chemotherapy in AML. *Blood*. 2009;113(24):6215-6224.
- [34] Mohyeldin A, Garzón-Muvdi T, Quiñones-Hinojosa A. Oxygen in stem cell biology: a critical component of the stem cell niche. *Cell Stem Cell*. 2010;7(2):150-161.
- [35] Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med*. 2011;364(7):656-665.
- [36] Panchision DM. The role of oxygen in regulating neural stem cells in development and disease. *J Cell Physiol*. 2009;220(3):562-568.
- [37] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):721-732.
- [38] Wong CC, Gilkes DM, Zhang H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(39):16369-16374.
- [23] Neelakantan S, Nasim S, Guzman ML, et al. Aminoparthenolides as novel anti-leukemic agents: Discovery of the NF-kappaB inhibitor, DMAPT (LC-1). *Bioorg Med Chem Lett*. 2009;19(15):4346-4349.
- [39] Du R, Lu KV, Petritsch C, et al. HIF1alpha induces the recruitment of bone marrow-derived vascular modulatory cells to regulate tumor angiogenesis and invasion. *Cancer Cell*. 2008;13(3):206-220.
- [40] Mazumdar J, O'Brien WT, Johnson RS, et al. O2 regulates stem cells through Wnt/ $\beta$ -catenin signalling. *Nat Cell Biol*. 2010;12(10):1007-1013.
- [41] Yeung TM, Gandhi SC, Bodmer WF. Hypoxia and lineage specification of cell line-derived colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(11):4382-4387.
- [42] Heddleston JM, Li Z, McLendon RE, et al. The hypoxic microenvironment maintains glioblastoma stem cells and promotes reprogramming towards a cancer stem cell phenotype. *Cell Cycle*. 2009;8(20):3274-3284.
- [43] Shroff EH, Snyder C, Chandel NS. Role of Bcl-2 family members in anoxia induced cell death. *Cell Cycle*. 2007;6(7):807-809.
- [44] Chen N, Chen X, Huang R, et al. BCL-xL is a target gene regulated by hypoxia-inducible factor-1{alpha}. *J Biol Chem*. 2009;284(15):10004-10012.
- [45] Diehn M, Cho RW, Lobo NA, et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. *Nature*. 2009;458(7239):780-783.
- [46] Reinehr R, Becker S, Eberle A, et al. Involvement of NADPH oxidase isoforms and Src family kinases in CD95-dependent hepatocyte apoptosis. *J Biol Chem*. 2005;280(29):27179-27194.
- [47] Kim YH, Jung EM, Lee TJ, et al. Rosiglitazone promotes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by reactive oxygen species-mediated up-regulation of death receptor 5 and down-regulation of c-FLIP. *Free Radic Biol Med*. 2008;44(6):1055-1068.
- [48] Kim S, Lee TJ, Leem J, et al. Sanguinarine-induced apoptosis: generation of ROS, down-regulation of Bcl-2, c-FLIP, and synergy with TRAIL. *J Cell Biochem*. 2008;104(3):895-907.
- [49] Shiozawa Y, Pedersen EA, Patel LR, et al. GAS6/AXL axis regulates prostate cancer invasion, proliferation, and survival in the bone marrow niche. *Neoplasia*. 2010;12(2):116-127.
- [50] Shiozawa Y, Pedersen EA, Havens AM, et al. Human prostate cancer metastases target the hematopoietic stem cell niche to establish footholds in mouse bone marrow. *J Clin Invest*. 2011;121(4):1298-1312.