

- responsive long noncoding RNA CTBP1 - AS promotes prostate cancer [J]. *EMBO J*, 2013, 32(12):1665 - 1680.
- [24] Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT - 1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression [J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(8):742 - 749.
- [25] Prensner JR, Chen W, Han S, et al. The Long Non - Coding RNA PCAT - 1 Promotes Prostate Cancer Cell Proliferation through cMyc [J]. *Neoplasia*, 2014, 16(11):900 - 908.
- [26] Mourtada - Maarabouni M, Pickard MR, Hedge VL, et al. GAS5, a non - protein - coding RNA, controls apoptosis and is downregulated in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2009, 28(2):195 - 208.
- [27] Kino T, Hurt DE, Ichijo T, et al. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest - and starvation - associated repressor of the glucocorticoid receptor [J]. *Sci Signal*, 2010, 3(107):ra8.
- [28] Hudson RS, Yi M, Volfovsky N, et al. Transcription signatures encoded by ultraconserved genomic regions in human prostate cancer [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12:13.

(本文编辑:彭文忠)

(收稿日期:2015-01-22)

· 前列腺肿瘤专栏 ·

前列腺干细胞在前列腺癌的研究进展

班勇 孙兆林 综述 罗光恒 审校

【摘要】 干细胞维持着组织器官的正常形态和功能,与癌细胞有许多相似点,已有证据显示前列腺存在前列腺干细胞,它与前列腺癌干细胞具有相同的特点,并与前列腺癌相关。本文主要就近年来有关前列腺干细胞与前列腺癌发生发展的相关研究作一综述。

【关键词】 前列腺肿瘤;前列腺/细胞学;干细胞;综述

基金项目: 国家自然科学基金(81260119)

干细胞是一类具有自我复制、分化为其他不同细胞能力的多潜能细胞,在一定条件下,可分化成多种功能细胞,在细胞发育过程中处较原始阶段。目前人们已在个体发育生长的各阶段以及多个成体组织中证实干细胞的存在。前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一,前列腺癌的形成是复杂的过程,前列腺干细胞参与其中,前列腺组织中存在的发挥重要作用的干细胞与前列腺癌的发生发展密切相关。

1 前列腺组织的细胞构成

人类前列腺组织主要由两种主要的细胞组成:上皮细胞和间质细胞。上皮细胞的成分包括基底细胞、一过性增殖细胞、神经内分泌细胞以及最终分化完全的表面分泌上皮细胞。前列腺间质成分在结构上起着支持的作用,间质细胞主要有5种基质细胞:平滑肌细胞、纤维母细胞、免疫细胞、内皮细胞、神经细胞。

2 前列腺干细胞存在的依据及功能

干细胞是一类能自我更新、多向分化以及保持在较原始阶段的细胞。多功能胚胎干细胞具有最强的分化能力,能分化增殖为一个器官的所有组织。

在胚胎发育期,有一个阶段出现了成体干细胞,它丧失了多能性,但是保持了自我更新以及分化为特定组织的能力。成体干细胞通常存在于一个特定的微环境被称为基质。基质提供了一个微环境,保持着干细胞群静止和自我更新之间的平衡。

前列腺上皮干细胞存在于基底层,生成中间放大细胞,最后产生高度分化的腔上皮分泌细胞。前列腺上皮干细胞不依赖激素,对雄激素是敏感的,前列腺间质干细胞存在于前列腺基质,受微环境的影响生成各种前列腺基质细胞,如纤维细胞、肌细胞,前列腺间质干细胞同样也不依赖雄激素存在,但能应答雄激素。

2.1 前列腺上皮干细胞

近年来对鼠的实验研究为前列腺存在前列腺上皮干细胞提供了有力的证据,Isaacs等^[1]研究雄性鼠时发现前列腺在去势后通过再补充睾酮能完全恢复前列腺的生长。前列腺这种卓越的再生能力证明了位于前列腺的这种干细胞具有自我更新能力。前列腺上皮干细胞存在于基质中,位于上皮的基底

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2016.01.006

作者单位:550002 贵州,贵阳 贵州省人民医院泌尿外科

通讯作者:罗光恒 Email:luoquangheng1975@126.cn

层,大约占上皮细胞总数的0.5%~1%。Tsuji-mura等^[2]进一步证实DNA标记的具有长期增殖潜力的前列腺上皮细胞优先存在于成年男性前列腺导管的近端。这些上皮细胞被用作体内移植实验展示了干细胞特征,包括长时间无限增殖的能力以及能够产生更多的分化表型。虽然前列腺干细胞拥有强大的自我更新能力,但它却很少自我更新,它能同时产生两种不同类型的细胞。第一种同时也是较少见的细胞类型是相对较静止的神经内分泌细胞,它能产生一系列多肽生长因子;第二种也是更常见的细胞类型是祖细胞,在它完成最终分化前,它要经历一个有限的增殖性复制时期^[3]。前列腺上皮干细胞不表达雄激素受体蛋白,它依赖雄激素扩增但是不依赖它生存。独特的一过性增幅细胞在没成熟分化为中间细胞前经历了从一个单独的还未分化成熟的前列腺上皮干细胞增殖分裂成有限数量前体细胞。中间细胞的一个典型的特征是它独特的表达前列腺干细胞抗原。这种细胞之所以被称为中间细胞是因为它既表达腔细胞系特异性的CK8和CK18,也表达基底细胞系特异性的CK5和CK15以及雄激素受体mRNA,而不表达雄激素受体蛋白。在中间细胞从基底细胞层向上迁移成为腔上皮细胞层的过程中,它停止表达前列腺特异性膜抗原而表达雄激素受体蛋白^[4,5]。通过腔细胞中的雄激素受体途径,诱导细胞从一个立方形变成一个柱状分泌腔的细胞,它表达前列腺特异性抗原,如PSA。由于前列腺腔分泌细胞是通过不同等级分化成熟的最终站,这些不同等级分化的细胞中包含着独立的干细胞单位,即使它们已经不能再分化,这些腔分泌细胞在数量上仍是腺体中主要的上皮表型。不同于它们增殖的前体细胞,终末分化的腔分泌细胞的生存依赖基质来源的雄激素。因此,雄激素剥夺诱导这些细胞凋亡归因于雄激素水平的降低。腔分泌细胞的死亡占因雄激素剥夺导致前列腺退化的主要部分。

2.2 前列腺间质干细胞

前列腺各种间质成分包括细胞外基质、基础成分以及各种间质细胞如成胶原细胞、血管和淋巴管内皮细胞、平滑肌细胞、神经内分泌细胞和神经突触。它们为各种上皮细胞提供组织结构支持作用。间充质干细胞或多能的基质细胞最初被局限于骨髓的成体器官,现在被证明在大多数器官的结缔组织中存在^[6]。前列腺基质部有间充质干细胞的结论是基于证据:有一种自我更新的来源于良性前列腺增

生组织的前列腺基质细胞亚群,它们具有的特征:①间质干细胞标记物;②巨大的增殖潜力;③有能力分化为成纤维细胞系、肌细胞系、脂肪细胞系、成骨细胞系^[7]。在这些潜在的细胞系中,最有特征的就是前列腺间质干细胞分化为成纤维细胞或者平滑肌细胞。这些特征是由于前列腺上皮细胞旁分泌的影响,这种旁分泌持续地给间质干细胞传递信息使得它产生新的细胞,这些新的细胞能分化成熟为表达平滑肌细胞的雄激素受体^[8]。在成熟期,这些平滑肌组织的成熟需要前列腺上皮细胞旁分泌因子的作用,并引起了5 α 还原酶和雄激素受体蛋白的表达^[9]。尽管基质和上皮的比例从出生时到40岁在非增生的腺体保持不变^[10],但是这一比例从正常时的2:1升至良性前列腺增生时的5:1^[11]。在基质和上皮的这个比例在前列腺腺瘤在有症状和无症状的疾病的男性中分别是4.6和2.7。因为基质的高度增生性活动被认为能促进良性前列腺增生的发展,前列腺基质中的成体干细胞的存在被认为是为应答良性前列腺增生机制中对刺激的反应,这反应导致基质扩大增殖^[12]。

3 前列腺干细胞与前列腺癌干细胞的关系

3.1 前列腺癌干细胞的来源及依据

干细胞对于组织的更新和补充缺损的组织是很有必要的。它们有突出的性质:长期的自我更新,有能力分化成不同的细胞系,具有扩展增殖的潜力。虽然已经在多种肿瘤中证实了肿瘤干细胞的存在,但人们对它们的起源还没有取得统一的认识。很多人认为肿瘤干细胞来源与正常干细胞,癌干细胞的产生是正常干细胞突变积累的结果。

前列腺癌细胞起源目前仍然是有争议的,其中就有一些证据支持前列腺癌干细胞来源于正常的干细胞,一些证据显示前列腺癌干细胞来源于正常的前列腺干细胞^[13]。前列腺癌干细胞和正常的前列腺干细胞一样都是激素非依赖性的,它们都不表达雄激素受体,说明它们表型一致。在基底细胞中,表型为Lin⁻Sca-1⁺CD133⁺CD44⁺CD117⁺细胞能够移植在肾囊上,并重建前列腺管腺样结构^[14];同样,Lin⁻Sca-1⁺CD133⁺CD44⁺CD117⁺表型的前列腺癌细胞也能够体内和体外实验中重建肿瘤^[14]。Lang等^[15]通过分析前列腺癌中各个独立细胞克隆潜力时发现只有最原始的细胞(α 2 β 1/CD133⁺/CD44⁺)能够在体外自我更新,那些是正常前列腺干细胞的表型。有另外的研究支持这一发

现,来源于异种移植肿瘤的细胞群(CD44+)和细胞系相比细胞群(CD44-)来说在体内具有更强的增殖潜力和启动肿瘤的能力^[16]。表达CD44+的细胞同样不表达雄激素受体,并且高表达OCT3和BMI1等基因。使用无性繁殖得到的人类前列腺癌上皮细胞表达人类端粒酶逆转录酶(hTERT),Gu和他的同事^[17]证明了这些癌细胞能在鼠的体内生长,并类似于原患者肿瘤的格里森评分。肿瘤包括前列腺上皮细胞、基底细胞和神经内分泌细胞,这意味着这个克隆的起源能够分化为前列腺上皮细胞系。所以目前认为前列腺癌干细胞来源于前列腺干细胞。前列腺肿瘤细胞不表达AR和P63,表达干细胞基因Oct-3、CD44和CD133。此外,不表达Sca-1的细胞中,仍然有前列腺再生活动,提示前列腺癌的来源也可能也包括非干细胞。

3.2 前列腺癌干细胞的特点

前列腺癌干细胞具有很多类似前列腺干细胞的特点:①无限的自我更新能力;②具有多向分化潜能;③通过多种途径包括抗凋亡途径的激活、膜转运蛋白的增加、DNA修复能力的增强而实现自我保护;④体外移植后可以产生和原发癌相同的癌组织。它们也有许多不同之处:①发生增殖的条件不同,正常前列腺干细胞的增殖通常与组织受损或其他情况有关,但是前列腺癌干细胞的恶性增殖通常与机体失去调控能力有关;②分化成熟的能力不同,正常前列腺干细胞可分化为成熟组织并有相应功能,而前列腺癌干细胞不能分化成熟;③与正常前列腺干细胞相比,前列腺癌干细胞更易累积突变。

3.3 前列腺癌干细胞表达的标志物

特殊的标记物被用来确定和分离干细胞种群。干细胞标记物被认为是高度保守的,前列腺癌干细胞与前列腺基底干细胞表达一些相同的标记物:如CD44、整合素 $\alpha 2\beta 1$ 、CD133。

3.3.1 CD44 人类CD44基因位于11号染色体短臂,全长约50kb,共由20个高度保守的外显子组成,每个外显子长度70~210bp不等,中间由长短不一的内含子分隔。它是一个糖基化的细胞表面粘附分子,广泛表达于一些正常人的上皮细胞、间质细胞或特定的肿瘤细胞表面,接受细胞外基质糖基化、透明质酸化信息的受体,参与免疫识别、淋巴细胞归巢和细胞与细胞、细胞与基质之间的特异性粘连过程及细胞的迁移运动。CD44可以使血液肿瘤干细胞保持与干细胞穴的附并保持其不分化。现已证实CD44为前列腺

干细胞、前列腺癌肿瘤干细胞的表面标志之一。

3.3.2 整合素 $\alpha 2\beta 1$ 整合素是异质二聚体的蛋白中的大家族,它由小链和R链以及这些子单位的不同组合组成,形成的跨膜结构受体包括细胞外各种各样的结构,如基质蛋白、循环因子、潜在的生长因子、蛋白酶,其他细胞表面分子、病毒粒子等,一旦和底物临近,整合素通过由外向内的信号转导信息来调节各种各样应答的过程,例如增殖、基因表达和细胞生存。 $\alpha 2$ 整合素亚单位在人类前列腺上皮细胞中的高表达与集落形成能力和体内完全分化为前列腺上皮细胞的再生潜力相关。 $\alpha 2\beta 1$ 整合素的染色区在基底细胞和平滑肌细胞的胞质、胞核。

3.3.3 CD133 CD133,又名Prominin-1,是一种五次跨膜糖蛋白,其编码基因位于人4号染色体(4p15.33),含有37个外显子,由866个氨基酸组成,相对分子质量约为120000。CD133的生物学功能尚不十分清楚。CD133位于细胞膜突起部,与胞膜胆固醇相结合,可维持细胞膜的脂态结构;在生物体液中(如神经管液、尿液、唾液等),与CD133相关的膜颗粒随微绒毛的退化及胚胎神经上皮细胞多形突起物的形成而脱落,说明CD133维持干细胞特性。CD133是间质干细胞的阳性标记物^[18],同样是造血干细胞标志物,可能是某些肿瘤的肿瘤干细胞标志^[19]。CD133阳性染色区在基底细胞和平滑肌细胞的胞质、胞核,腺体细胞的胞质。

4 展望

我们对正常前列腺干细胞或前列腺癌干细胞的深入研究能为将来根治前列腺癌提供目标与方向,随着技术的进步,我们可以将干细胞用于前列腺癌的基础研究和临床治疗,从发病机制上延缓前列腺癌的发生发展或将其彻底根治,为人类造福。

参 考 文 献

- [1] Isaacs J, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia[J]. Prostate Suppl, 1989, 2: 33-50.
- [2] Tsujimura A, Koikawa Y, Salm S, et al. Proximal location of mouse prostate epithelial stem cells: a model of prostatic homeostasis[J]. J Cell Biol, 2002, 157(7): 1257-1265.
- [3] Litvinov IV, Vander Griend DJ, Xu Y, et al. Low-calcium serum-free medium selects for growth of normal prostate stem cells[J]. Cancer Res, 2006, 66: 8598-8607.
- [4] Dalrymple S, Antony L, Xu Y, et al. Role of notch-1 and E-cadherin in the differential response to calcium in culturing normal versus malignant prostate cells[J]. Cancer Res, 2005, 65: 9269-9279.
- [5] Litvinov IV, De Marzo AM, Isaacs JT. Is the Achilles's heel for prostate cancer therapy a gain of function in androgen receptor sig-

- nalng[J]? J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88:2972-2982.
- [6] Phinney DG, Prockop DJ. Concise review. Mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair - current views[J]. Stem Cells, 2007, 25:2896-2902.
- [7] Lin VK, Wang SY, Vasquez DV, et al. Prostatic stromal cells derived from benign prostatic hyperplasia specimens possess stem cell like property[J]. Prostate, 2007, 67:1265-1276.
- [8] Cunha GR, Hayward SW, Daihiya R, et al. Smooth muscle - epithelial interactions in normal and neoplastic prostate development[J]. Acta Anat, 1996, 155:63-72.
- [9] Bayne CW, Donnelly F, Chapman K, et al. A novel coculture model for benign prostatic hyperplasia expressing both isoforms of 5alpha-reductase[J]. J Endocrinol Metab, 1998, 83:206-213.
- [10] Shapiro E, Hartanto V, Perlman EJ, et al. Morphometric analysis of pediatric and nonhyperplastic prostate glands: evidence that BPH is not a unique stromal process[J]. Prostate, 1997, 33:177-182.
- [11] Bartsch G, Muller HR, Oberholzer M, et al. Light microscopic stereological analysis of the normal human prostate and of benign prostatic hyperplasia[J]. J Urol, 1979, 122:487-491.
- [12] Lin VK, Wang SY, Vasquez DV, et al. Prostatic stromal cells derived from benign prostatic hyperplasia specimens possess stem cell like property[J]. Prostate, 2007, 67:1265-1276.
- [13] Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2001, 1(1):34-45.
- [14] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells[J]. Cancer Res, 2005, 65(23):10946-10951.
- [15] Collins AT, Berry PA, Hyde C, et al. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells[J]. Cancer Res, 2005, 65(23):10946-10951.
- [16] Patrawala L, Calhoun T, Schneider-Broussard R, et al. Highly purified CD44+ prostate cancer cells from xenograft human tumors are enriched in tumorigenic and metastatic progenitor cells[J]. Oncogene, 2006, 25:1696-1708.
- [17] Gu G, Yuan J, Wills ML, et al. Prostate cancer cells with stem cell characteristics reconstitute the original human tumor in vivo[J]. Cancer Res, 2007, 67:4807-4815.
- [18] Attili T, Henning U, Jozsef B. Phenotypes of stem cells from diverse origin[J]. Cytometry, 2010, 77:6-10.
- [19] Sathi GA, Tamamura R, Tsujigiwa H, et al. Analysis of immunoppression of common cancer stem cell markers in ameloblastoma[J]. Exp Ther Med, 2012, 3(3):397-402.

(本文编辑:彭文忠)

(收稿日期:2015-02-16)

· 前列腺肿瘤专栏 ·

PI3K/Akt/mTOR 信号通路与前列腺癌关系的研究进展

吴禹锐 许美年 敖春萍 综述 李明 审校

【摘要】 PI3K/Akt/mTOR 信号通路参与肿瘤增殖、迁移、血管新生等过程,并在前列腺癌的癌前病变,癌症的发生进展中发挥重要作用。靶向此信号通路的药物如 mTOR 抑制剂雷帕霉素在大量前列腺癌体内、外模型中都显示出非常好的前景,并表现出低毒,高选择性的特点,目前处于临床试验阶段。深入研究 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在前列腺癌发生发展中的作用和机制,将为前列腺癌的防治提供更多靶点选择。本文就 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在前列腺癌发生、发展中的作用及其机制研究的最新进展作一综述。

【关键词】 前列腺肿瘤/代谢;信号传导;1-磷脂酰肌醇 3-激酶/代谢;癌基因蛋白质 v-akt/代谢;他克莫司结合蛋白质类/代谢;综述

基金项目: ①国家自然科学基金面上项目(31371186);②广东省自然科学基金(2014A030313296)

前列腺癌是威胁中老年男性健康的常见肿瘤。在美国成年男性人群中,前列腺癌发病率已超过肺癌,成为首位危害男性健康的肿瘤^[1]。全球范围内每年约有 20 万患者死于前列腺癌^[2]。前列腺癌的

发病原因迄今仍不清楚,越来越多的研究发现 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在前列腺癌发生发展中具有非常重要的作用。近些年,研究 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中的重要蛋白成为肿瘤靶向治疗的

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2016.01.007

作者单位:510515 广东,广州 南方医科大学基础医学院细胞生物学教研室

通讯作者:李明 Email:looselm@126.com