

本刊记者/李娜

癌症干细胞之争到底在争什么

一件非常可怕的事情是,通过化疗和放疗杀死所有癌细胞后,癌症仍有可能会卷土重来。因此学术界有观点认为,这是癌症干细胞在作怪。不过该说法多年来一直存有争议。最近3个独立科研团队的研究结果为癌症干细胞理论增添了新证据,同时也让争议重提。这3篇文章能提供有力的证据吗?癌症干细胞的理论能成立吗?专家们表示,争议还将在很长一段时间内存在。

3篇文章指向同一结论

8月1日,3个独立研究团队发表在 *Science*、*Nature* 网络版上的3篇论文同时指向了一个结论:在某些脑、皮肤和肠道肿瘤中,癌症干细胞确实是肿瘤生长的源头。

在最新的研究中,3个研究组都利用了遗传细胞标记技术追踪了特定细胞在生长的肿瘤内部的增殖情况。

比利时布鲁塞尔自由大学研究组报告说,在小鼠的乳头状瘤中,大部分的肿瘤生长来自于一些细胞,后者在某些方面类似于保持皮肤健康的干细胞。美国达拉斯市得克萨斯大学西南医学中心(UTSMC)的发育生物学家 Luis Parada 及其同事报告说,在生有神经胶质瘤(脑癌的一种形式)的小鼠中,一小部分细胞在化疗过程中保持了休眠状态,一旦药物治疗停止,便能够引发新的肿瘤。荷兰乌得勒支市 Hubrecht 研究所 Hugo Snippert 等人在8月1日在线发表于 *Science* 杂志的第三篇论文中,利用具有多色肠道小鼠研究了能够形成肠腺瘤(肠癌前兆)的细胞类型。结果显示,肠腺瘤由一种表达了名为 *Lgr5+* 基因的细胞发展而来,而这种基因也活跃于普通的肠道干细胞中。

同一天,3个独立的研究团队发表在不同刊物的研究报告同时指向了一个结论:癌症干细胞非常有可能存在于他们所研究的肿瘤里。这为肿瘤是由癌症干细胞分裂而来的理论增添了新证据。

不断发展的争议

据悉,早在一百多年前,密西根州立

大学癌症中心就已提出假设,癌症可能是来自于干细胞。理由是干细胞是癌变基因的理想萌生处和持久载体。首先,发生癌变的细胞需要具有不断分裂的能力,而且该细胞的基因突变不会因为组织更新而丢失,才能形成肿瘤;其次,发生基因突变的肿瘤细胞必须能保持在体内,因为高度分化的组织特异性细胞终究会走向凋亡,而具有长久活力的干细胞很可能是肿瘤发生的元凶。

但是长久以来癌症干细胞都只是一个推测,“肿瘤学界一直没有很好的方法来分离出肿瘤干细胞。最近二三十年,随着细胞表面标志物的建立和分类技术的发展,不同的细胞被分离出来,肿瘤学家才有机会通过动物实验来验证已提出很久的关于癌症干细胞的设想”。中国科学院生物物理研究所范祖森研究员告诉《科技导报》。

争议并没有因为细胞技术的发展而终止。有关癌症干细胞的最早证据源于上世纪90年代进行的白血病研究,科学家当时发现,只有一小部分癌变的血液细胞能够在小鼠中传播疾病。但是很难确定癌症干细胞是否在其他组织中激发了肿瘤的生长。换句话说就是,人们对于肿瘤是由癌症干细胞分裂而来,还是所有癌细胞共同分裂而来存在分歧。因此,是否所有肿瘤都是源自癌症干细胞就成为一项持久争议。

“存在”已解决, 普适性仍面长期争议

对于新发现的3项证据,独立于上述3个研究团队之外,在UTSMC从事干细胞与癌症研究的 Sean Morrison 表示,可以相当肯定该模式至少能够解释某些类型的癌症。但是 Morrison 指出,这些关于乳头状瘤和肠腺瘤的研究着眼于癌症前期的肿瘤。事实上,当 Blanpain 和同事研究患有鳞状细胞癌的小鼠时,他们发现大部分细胞都在积极地分裂,而非仅仅是小一部分类似于干细胞类的细胞。正如国内一位不愿透露姓名的专家所说,这3篇文

章有一定参考意义,但是远不足以作为有力证据。癌症干细胞的理论到目前为止仍然看不出能覆盖所有癌症的迹象。

但是值得注意的是,目前国内媒体对于这件事情的解读口径非常一致:癌症干细胞可能存在。这种观点本身存在了一种被掩盖的偏差:癌症干细胞是否存在,与所有癌症是否都源自癌症干细胞并非同一问题。科学家表示,关于癌症干细胞是否存在的问题其实早已解决。

“关于癌症干细胞,现在大部分肿瘤研究者基本已达成共识——癌症干细胞确实是存在的。所谓肿瘤干细胞就是肿瘤起始细胞,具有自我更新的潜能,发挥‘种子’的作用。只不过癌症干细胞与胚胎干细胞存在差别,胚胎干细胞是全能性的,而肿瘤干细胞则是维持分化为肿瘤细胞,因此,肿瘤起始细胞的称谓更为恰当。近年来因为干细胞研究比较热,所以不少人也开始将肿瘤起始细胞称为癌症干细胞。”范祖森告诉《科技导报》。

据范祖森介绍,在肿瘤学界,目前已经报道的至少有超过10种肿瘤发现了肿瘤起始细胞。找到肿瘤起始细胞就意味着找到了治疗肿瘤的有效靶点,摧毁肿瘤起始细胞,就像消灭植物的种子一样,肿瘤就没有机会再生长了。

“不过目前通过摧毁肿瘤起始细胞治疗癌症还主要停留在基础研究阶段,进入临床应用还需要一段时间。我们的研究组最近5年也一直在寻找和鉴定膀胱癌的肿瘤干细胞标志物,最近找到了一个具有潜在应用价值的标志物,与生物毒素偶联制备成‘免疫毒素导弹’,对原位接种的膀胱癌具有很好的治疗作用。”

而在未来很长一段时间内还会存在的争议则是,癌症干细胞的理论是否能覆盖所有的肿瘤发生机制。“从目前的研究来看,发生机制不符合癌症干细胞理论的肿瘤也是存在的,比如黑色素瘤”,上述不愿透露姓名的专家认为,肿瘤细胞的发展变化非常动态,“也许将来癌症干细胞的理论会被全部肿瘤证实,也许不会,现在保持开放的心态,避免用一种思路去分析全部肿瘤应该更为合适”。■