

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.01049

表观遗传学与肿瘤干细胞

许力凡, 张记, 田志强, 吴玉章

第三军医大学免疫教研室, 重庆 400038

摘要: 肿瘤干细胞模型是关于肿瘤形成及生物学特征的一种重要观点。该模型认为肿瘤发生的核心是一群类似于成体干细胞的肿瘤细胞, 具有自我增殖和分化潜能, 称为肿瘤干细胞(Cancer stem cells, CSCs)。目前在多种肿瘤中都发现了 CSCs, 其不仅能导致肿瘤发生, 还是引起肿瘤转移、复发、抗药的关键原因。因此, 研究 CSC 的调控机制具有重要意义。近年来的研究发现, 除了基础的遗传学因素外, 表观遗传学在 CSCs 的调控中同样具有重要作用。目前主要的表观遗传学机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色体重塑及 miRNA 等, 能有效调节基因表达及细胞表型, 也是肿瘤研究的新热点。文章主要围绕近几年 CSCs 的特性研究及表观遗传学线索, 阐述表观遗传学机制调控 CSCs 的最新进展。

关键词: 肿瘤干细胞; DNA 甲基化; 组蛋白修饰

Epigenetics in cancer stem cells

XU Li-Fan, ZHANG Ji, TIAN Zhi-Qiang, WU Yu-Zhang

Department of Immunology, The Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: According to the types of stem cells and considering tumor evolution, one of the most significant theories about stem cells is derived from cancer stem cells (CSCs), which, similar to normal adult stem cells, possess the capacity of self-renewal and potential of differentiation. Over the past few years, compelling evidence has emerged in support of the CSC model for many tumors. The CSCs are posited to be responsible not only for tumor initiation but also for tumor metastasis, relapse and therapyresistance. Thus, understanding the mechanisms that govern the generation and maintenance of this special population of cells is of great importance. Despite the current progress in basic genetic research, the latest work implies that epigenetic mechanisms, from DNA methylation, histone modifications and chromatin-remodeling to the wide discovered miRNAs, play critical roles in the regulation of CSC features. This review focuses on the key epigenetic mechanisms that regulate and define the unique CSC properties.

Keywords: cancer stem cells (CSCs); DNA methylation; histone modification

目前, 对于肿瘤的起源主要有两种观点, 即克隆形成学说和肿瘤干细胞模型。后者认为肿瘤是由

收稿日期: 2013-03-13; 修回日期: 2013-05-12

基金项目: 长江学者和创新团队发展计划项目(编号: IRT1052)资助

作者简介: 许力凡, 硕士研究生, 专业方向: 肿瘤表观遗传学。Tel: 023-771965; E-mail: xltofu@sina.com

通讯作者: 吴玉章, 博士, 教授, 研究方向: 肿瘤表观遗传学。E-mail: Wuyuzhang@yahoo.com

网络出版时间: 2013-7-3 17:06:58

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130703.1706.002.html>

一群包含各种表型和生物学特征的细胞组成, 具有很强的异质性^[1], 肿瘤形成的关键在于其中一小部分类似于成体干细胞的肿瘤细胞, 分化程度更低, 致瘤能力更强, 具有自我增殖及多向分化的潜能, 称为肿瘤干细胞(Cancer stem cells, CSCs)^[2]。自 1994 年 Lapidot 等^[3]在慢性髓性白血病中首次鉴定并分离 CSCs 后, 随后许多研究在乳腺、结肠、前列腺、胰腺、肝脏及脑等实体肿瘤中也发现了肿瘤干细胞, 这些结果提示了 CSCs 与肿瘤间的相关性。对此, 肿瘤干细胞模型的观点认为, CSCs 是引起肿瘤发生、进展的根本原因, 也是导致肿瘤转移、复发以及抗药的关键因素^[4]。所以, 解决肿瘤干细胞的产生及维持对攻克肿瘤具有重要意义。CSCs 的特性主要依赖于特定基因表达开放和关闭的调控^[5], 除了基本的遗传学因素研究, 进一步深入分析 CSCs 的分子机制是目前迫切需要解决的问题。

一直以来, 人们都认为肿瘤的发生与进展仅是由基因异常改变引起的, 包括基因突变、易位、染色体插入缺失等。而近年来, 随着基因组测序技术的进步, 表观遗传学迅速发展, 越来越多的研究者意识到, 表观遗传学在肿瘤的调控中也占有一席之地^[6, 7]。目前研究较清楚的表观遗传学机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑及 miRNA 等, 它们在不改变 DNA 序列的情况下调控基因表达及细胞表型。同时, 肿瘤基因组测序结果也显示, 肿瘤具有特异的表观遗传学修饰特点, 是导致细胞生物学特征改变、恶性转化的重要机制。这些结果也为 CSCs 的调控机制提供了线索。深入解析肿瘤干细胞与表观遗传学的关系, 不仅是理解肿瘤生理特性的突破点, 更将是推进肿瘤临床诊治的关键。文章主要围绕近几年肿瘤干细胞的特性研究及表观遗传学线索, 重点阐述表观遗传学对肿瘤干细胞的调控机制。

1 肿瘤干细胞的表观遗传组学(Cancer epigenome)

1.1 表观遗传学修饰基本理论

DNA 甲基化大多发生在富含 CG 的基因区域, 由 DNA 转移酶 1(DNMT1)和 DNA 转移酶 3A、3B(DNMT3A、3B)催化形成^[8], 通过与甲基化结合蛋白(Methyl-binding protein, MBP)识别、结合, 招募转

录共抑制因子, 进而介导转录抑制, 是表观遗传学调控基因表达最常见的机制之一。组蛋白修饰常发生在组蛋白的氨基端, 由于暴露在染色质外面, 可接受各种化学基团的修饰, 目前研究最广的是组蛋白 H3、H4 上赖氨酸 K 的乙酰化和甲基化。当组蛋白高乙酰化时, 基因转录激活; 而组蛋白甲基化修饰, 可根据赖氨酸的位置不同, 产生“基因抑制或激活”的效果^[9]。其中, H3K4me3 是最重要的激活性修饰, H3K27me3 是最重要的抑制性修饰。染色质重塑是另一种重要的表观遗传学调控机制, 主要涉及 4 种 ATP-依赖染色质重塑因子 SWI/SNF、CDH、INO80、IS10I。重塑因子间相互作用, 通过形成重塑复合物, 如 BAF(SWI/SNF)、NURD、ISWI、CDH1 及 Tip60-p400 等, 改变染色质的缠绕密度, 从而影响转录因子与 DNA 序列的结合, 进一步调控基因表达。此外, 非编码 RNA 也属于广义的表观遗传学修饰范畴, 尤其是微 RNA(microRNA, miRNA)在基因表达调控中发挥至关重要的作用。

上述表观遗传学修饰类型即独立发挥作用, 又相互联系共同作用, 产生“协同效应”^[10-12], 通过调节关键基因的表达维持机体稳态, 而当其出现异常改变时, 则会引起多种疾病, 包括肿瘤。

1.2 肿瘤中的表观遗传学修饰

肿瘤细胞的表观遗传学修饰特点包括: (1)整体的 DNA 低甲基化和位点特异的基因启动子高甲基化; (2)H4K20 三甲基化(H4K20me3)和 H4K16 乙酰化(H4K16Ac)的整体下降。其中, 整体的 DNA 低甲基化主要发生在重复序列、转座子和基因内部, 造成染色质不稳定性以及某些基因的激活(如 *Ras*、*Cyclin D2*、*MASPIN*、*MAGE*、*LOI*); 而特定基因启动子的 DNA 高甲基化则主要引起抑癌基因(如 *CDKN2*、*MLH1*、*BRCA1*、*VHL*)及 APC、WNT 通路的基因沉默。此外, 肿瘤细胞还存在其他特殊的表观修饰特点, 如 EZH2 升高, HDAC2 减少; 染色质重塑因子 BAF47、BAF250A 失活, Brm 和 Brg1 杂合性缺失及 miRNA 水平异常^[13]。

目前, 虽然对肿瘤整体的表观遗传修饰特点比较明确, 但对最关键的 CSCs, 表观遗传学是如何调控其表型及特性的, 是目前科学研究的新热点。

2 表观遗传修饰调控 CSCs 的证据

2.1 表观遗传学重编程——细胞分化与增殖的平衡

从现有的研究结果来看,肿瘤干细胞具有可塑性,即CSCs的功能和表型是动态可逆的,其产生和维持依赖于特定基因表达的“on/off”转换^[5],而这一点恰好符合表观遗传学可逆性调节基因表达的特点,为表观遗传学修饰调控CSCs提供了理论上的可行性。此外,在过去几十年的研究过程中,人们逐渐明确了表观遗传学在细胞发育和分化中的重要作用^[14],在细胞发育每一个进程中都伴随有表观遗传修饰的改变,灵活调控着细胞的增殖与分化,使二者处于动态平衡,指导细胞生长。近年来,测序技术的进步及iPS(Induced pluripotent stem cells)细胞的出现,对于表观遗传学调控发育和分化的理解有了革命性进步。最新的观点是:表观重编程可以极大程度上重塑细胞的多能性,是细胞分化的基础^[15]。这些结果为表观遗传学参与正常干细胞的调控特性提供了强有力的依据。

2.2 CSCs 与正常干细胞具有同源性

目前认为CSCs的来源主要有两种可能:一是成体干细胞^[16];二是具有干性特征的祖细胞^[17]。二者经历基因或表观遗传学突变,造成癌基因、抑癌基因及其他细胞关键基因的表达异常,打破了细胞增殖与分化间的平衡,最终产生永生化的致癌性CSCs。近年来,许多研究结果都证实了CSCs与正常干细胞的同源性。Schepers等^[18]通过对小肠干细胞和结肠癌进行转录组检测,发现两群细胞的基因表达具有一定的相似性;类似的,成体干细胞的转录模式在多种上皮癌中也都得到了验证,并发现其参与肿瘤的转移及复发^[19];最重要的是,ESC(Embryonic stem cells)的基因表达模式频繁出现于分化程度低、预后差,即CSC特性显著的肿瘤中,表现为*Oct4*、*Nanog*、*SOX2*、*Klf4*等干性基因高表达,且干性基因*Oct4*、*Nanog*表达上调可进一步引起CSCs比例升高,抗药性及EMT(Epithelial-mesenchymal transition)转换增强^[20]。另一方面,Calvanese等^[21]通过比较人ESC、正常组织和肿瘤细胞系中相同的806个基因DNA甲基化水平,发现肿瘤细胞中高甲基化的基因在ESC中大部分也是高甲基化的;

结合CSCs与ESC的同源性,作者认为,CSCs抑癌基因的DNA高甲基化很有可能是胚胎发育过程中ESC分化时去甲基化受损导致的,而不是成年后额外添加的。这一观点为CSCs的表观遗传学修饰来源提供了一种假说,但ESC分化是早期事件,根据这一观点,抑癌基因的高甲基化状态很早就出现,与肿瘤往往发生在个体发育后期的现象矛盾。

总之,这些结果都表明CSCs与正常干细胞具有同源性,而干细胞的特性在很大程度上受表观遗传学的调控,所以表观遗传学在调节CSCs的功能和表型中也具有重要作用。研究发现,在ESC中规律分布的染色质重塑因子和miRNA在肿瘤中则表达失调,暗示是表观修饰的异常改变使正常干细胞特性紊乱,变为CSCs,从而使肿瘤发生。

2.3 肿瘤微环境是表观遗传学调控 CSCs 的桥梁

肿瘤微环境与CSCs相互作用,对CSCs的调控有很重要的影响。与正常干细胞类似,肿瘤干细胞同样依赖于周围微环境的滋养与刺激,包括血管上皮细胞分泌的VEGF、淋巴细胞分泌的TNF- α 、间质细胞分泌的IL-6/IL-8/SDF-1、细胞外基质分泌的TGF- β /ROS及其他调控因子对CSC信号通路的影响,共同构成一个相对独立的“生态环境”,称为肿瘤干细胞巢(CSC niche)^[22, 23]。肿瘤干细胞巢一方面保护CSCs免受外界刺激因素的损伤(药物、放疗等),另一方面维持CSCs自我增殖和多向分化的潜能。例如,在肝细胞癌中改变宿主的微环境(缺氧),可显著影响肿瘤干细胞的干性基因表达及细胞表型^[24],类似的结果在其他肿瘤中也有报道^[25]。目前研究揭示了许多对CSCs特性有显著影响的微环境因子,如CD44BP^[26]、TLR2^[27]及CCL2^[28]等。由此可见,肿瘤微环境可以在不改变细胞遗传物质的情况下调控CSC的特性,而这一点与表观遗传学的作用方式有共通之处。研究表明,环境(包括微环境)与表观遗传学有非常密切的关系。Feil等^[29]指出,环境往往通过改变表观遗传学修饰来改变基因表达,从而调节细胞行为,而改变微环境中巢细胞的表观遗传学修饰状态可改变各种激素和刺激因子的分泌,从而影响细胞巢的状态。所以肿瘤微环境对CSCs的调节必定也涉及到CSCs表观遗传学的改变。

3 CSCs 的表观遗传学调控

目前,越来越多的研究证实 CSCs 带有异常的表观遗传学修饰,这些修饰通过影响 Wnt/b-catenin、Hedgehog、Notch 和 TGF- β /BMP 信号通路,调控 CSC 的自我更新和分化能力,表现为肿瘤生长、恶性程度、转移、复发及抗药的改变。

3.1 DNA 甲基化与 CSCs

CD133 是 CSCs 的重要标志基因之一,由于高表达于 CSCs,故可将肿瘤细胞区分为 CD133+ 的 CSCs 和 CD133- 的 non-CSCs。CD133 基因在 CSCs 和 non-CSC 之间的表达差异与 DNA 甲基化相关:在 CSCs 中,CD133 基因启动子区 DNA 低甲基化,基因表达激活,而在 non-CSC 中,该基因则呈现出 DNA 高甲基化,表达抑制。最有趣的是,这种由 DNA 甲基化引起的 CD133 表达量的变化是可逆的^[30],也就是说,CD133+ 细胞和 CD133- 细胞之间可以相互转化,而现有的研究也证实,肿瘤中确实存在 CSCs 的动态变化^[31],这就提示我们,CSCs 和 non-CSC 并没有绝对的严格界限,二者都只是肿瘤细胞某种特定的功能状态,而表观遗传学是 CSCs 可塑性动态调控的基础。

目前观点认为,特定基因的 DNA 甲基化在维持祖细胞的增殖、分化中发挥重要作用,也是 CSCs 表达干性的基础,其中, DNMT1 调节 DNA 甲基化从头合成的酶,对于维持 CSCs 的特性最为关键。Sen 等^[32]观察细胞分化的过程,发现 DNMT1 富集在未分化的细胞中,且去除 DNMT1 可导致细胞提前进入分化,脱离祖细胞状态,表明 DNMT1 能保持细胞的增殖能力,同时抑制分化;通过全基因组分析, DNMT1 相关基因 *UHRF1* 及 *Gadd45A/B* 在调节细胞增殖、分化中的关键的作用,使细胞增殖时分化基因的启动子呈 DNA 高甲基化,而当细胞向分化发展时,则伴随着分化基因的 DNA 去甲基化,为 DNMT1 维持细胞增殖、抑制细胞分化提供了强有力的依据。随后, Trowbridge 等^[33]通过条件性敲除 DNMT1 的小鼠模型,发现 DNMT1 单倍剂量不足可阻碍淋巴瘤的进展,指出 DNMT1 表达缺失通过改变淋巴瘤干细胞(LSC)抑癌基因的 DNA 甲基化模式,并抑制相关的染色质共同修饰,损伤 LSC 的增殖,致癌能力

减弱,从而抑制淋巴瘤。另一方面,通过药物抑制 DNMT1 的功能,对肿瘤干细胞特性也产生了相似的效果。Marquardt 等^[34]用 ZEB 处理肝癌细胞后,肿瘤中 CSCs 比例降低,且自我增殖及致瘤能力减弱; Tsai 等^[35]在淋巴瘤和乳腺癌中也得到了相同结果,当给予低剂量 DNA 去甲基化制剂 AZA (Azacitidine) 或 DAC (Decitabine) 后,发现关键调节通路的基因甲基化状态改变, CSCs 数量降低,小鼠存活时间延长,从反面证明 DNMT1 的存在是维持 CSCs 所必须的。

关于 DNMT1 维持 CSCs 干性的机制,目前研究认为, DNMT1 在 CSCs 中作用的靶点主要包括抑癌基因、分化相关基因、干性相关通路基因。其中, BMP 通路是促进干细胞分化、调控细胞干性的关键通路之一,胶质母细胞瘤 CSCs 中, BMP 受体 BMP1B 由于基因启动子区高甲基化而表达沉默,抑制 BMP 通路,从而维持 CSCs 低分化、恶性高、预后差的特性,且 BMP1B 同时受 EZH2 介导的抑制性组蛋白修饰,协同抑制 CSCs 的分化通路^[36]。此外, WNT 通路可体现 CSCs 的功能状态, de Sousa E Melo F 等^[37]发现, WNT 通路靶基因启动子的高甲基化常导致结肠癌的复发,“干性”增强,暗示 WNT 通路参与 DNMT 对 CSCs 的调控。

3.2 组蛋白修饰与 CSCs

PcGs (Polycomb group proteins) 是催化组蛋白抑制性修饰的重要蛋白,主要由 PRC1 和 PRC2 复合物组成, PRC2 的活性亚基 EZH2 催化组蛋白形成 H3K9me 和 H3K27me, 而 PRC1 的活性亚基 BMI1 催化组蛋白形成 H2A Ubiquitination (泛素化),二者同时发挥沉默基因的作用。研究表明, PcG 复合物在维持 CSCs 的干性表型中发挥广泛而重要的作用。在 *EZH2* 基因敲入小鼠模型中,通过诱导造血干细胞的 *EZH2* 表达,促进骨髓增生异常综合征,体现了 *EZH2* 对干细胞增殖能力的影响^[38];在 T 细胞淋巴瘤^[39]、乳腺癌、肝癌、前列腺癌、卵巢癌、结肠癌等多种肿瘤中,上调 *EZH2* 的表达水平,可直接检测到 CSCs 数量的增多^[40-44],而药物阻断或下调 *EZH2*,则会导致 CSCs 自我增殖能力减弱,表面标记减少,致瘤能力受到抑制^[45,46]。类似的, PcG 的另一个亚基 BMI1,其表达水平与 CSCs 的干性也呈正相关。恶性程度高的肿瘤常伴随高水平的 BMI1,可促进

CSCs 的自我增值能力, 而人为敲除 *BMI1* 基因使其表达下调, 则阻碍了 CSC 的克隆形成能力, 使肿瘤的形成受到抑制^[47]。此外, 组蛋白甲基转移酶 MLL1 在 CSCs 中的表达量也远高于 non-CSC, 且当下调 MLL1 时会抑制 *HIF2a* 及其他相关基因表达, 使 CSCs 的自我增值和致瘤能力减弱^[48]。这些结果指出, 抑制性组蛋白修饰与维持 CSCs 干性表型的具有一致性。

另一方面, 调控激活性组蛋白修饰 H3K4me3 也可影响 CSCs 的干性表型。LSD1/KDM1 是组蛋白去甲基化酶, 可消除组蛋白的 H3K4me3 修饰, 使原来活化的基因表达沉默。通过给予 LSD1 抑制剂, 使 H3K4me3 修饰水平升高, 活化基因, 可抑制多能肿瘤细胞的增殖, 表现为 CSCs 干性减弱, 这一结果在畸胎瘤、胚胎癌及精原细胞瘤中都得到了验证^[49]。

组蛋白修饰主要通过调控细胞分化增殖中的重要信号通路, 影响 CSCs 的特性。哺乳动物肿瘤的全基因组测序结果显示, WNT 基因上的 *EZH2* 和 H3K27me3 修饰水平升高^[50], 而 *EZH2* 过表达可使 WNT 拮抗剂 *DACT3* 的基因转录抑制, 激活肿瘤细胞的 WNT/b-catenin 通路, 造成管内上皮增生, 维持 CSCs 的自我更新能力^[51]; 相反, 使用小分子抑制剂阻断 *EZH2* 时, 则可显著抑制肿瘤增殖^[46]。此外, 神经母细胞瘤中 *EZH2* 通过诱导 BMP 受体 *BMPRI1* 表达沉默, 下调 BMP 通路, 抑制 BMP2/4 介导的细胞分化, 从而使 CSCs 维持在低分化水平^[36]。

3.3 CSCs 其他表观遗传学调控

染色质重塑蛋白 *SNF5* 可通过与靶基因启动子区相互作用, 改变 DNA 构象, 从而影响 Hh 通路功能蛋白与启动子的相互作用, 当 *SNF5* 高表达时, Gli 与启动子接近受阻, 抑制 Hh 通路调控干细胞和祖细胞增殖的功能; 人恶性 rhabdiod 肿瘤中, *SNF5* 失活, 表达减少, Gli 与靶基因相互作用增强, 从而促进 CSCs 的增殖^[52]。

此外, miRNA 也是调控 CSCs 特性的重要表观遗传学机制。CSCs 中表达减少的 miRNA 称为抑癌性 miRNA, 可负性调节 CSCs 的自我增值和致瘤能力, 抑制干性。例如, 研究发现, 在多种肿瘤中低水平的 *Let-7* 常与肿瘤的恶性进展相关。前列腺 CSCs

的 *let-7* 水平显著低于 non-CSC, 当人为上调 *let-7* 表达时, 发现细胞分化程度增加, CSCs 的自我增值及致瘤能力减弱; 更有趣的是, 发现 *let-7* 的下降与 *EZH2* 高表达协同出现, 而上调 *let-7* 的表达则会引起 *EZH2* 表达减少, 同时出现 CSCs 自我增值能力被抑制^[53], 表明 *let-7* 的下调和 *EZH2* 的上调共同维持 CSCs 的干性。此外, miR-200b 和 miR-200c 也可负性调节 CSCs 的特性, 乳腺癌中 miR-200b 和 miR-200c 的升高会导致 CSCs 增殖和致瘤能力的减弱, 而下调 miR-200b 和 miR-200c, 则可引起 *BMI1*、*Suz12* 及 H3K27me 的上调, 促进 CSC 的干性功能^[54], 再次证实了 miR 与组蛋白修饰间的协同效应。研究还发现了另一个抑癌性 miRNA—miR-34a, 在前列腺癌、乳腺癌及胰腺癌等恶性肿瘤的 CSCs 中, miR-34a 都呈现为低表达水平^[55,56], 且胰腺癌中低表达的 miR-34a 可以保持 Notch 通路的激活, 从而维持 CSCs 的自我增值; 相反, 过高的 miR-34a 则会诱导细胞凋亡、衰老及细胞周期停滞, 引起 CSCs 的干性减弱, 抑制前列腺癌转移, 促进负瘤小鼠存活。

另一方面, 部分 microRNA 则是 CSCs 维持干性所必须的, 如 miR-380-5p、miR-130b、miR-181 及 miR-371-3 等, 它们在 CSCs 中高表达。其中, miR-371-3 通过靶向作用于 WNT 拮抗因子 *DKK1*, 使 *DKK1* 沉默, 从而激活 WNT 通路, 进一步促进 CSCs 增殖, 增强致瘤能力^[57]。此外, 还可通过 miR-135a/b 与 APC mRNA 作用下调 APC 基因表达, 使 WNT 通路激活, 达到促进 CSCs 致瘤能力的效果。

目前, 有越来越多的 CSC 相关 miRNA 被证实, 如 miR15/16a、miR-145、miR-29、miR-30、miR-146a、miR-324 及 miR-181 等, 它们一方面参与调控 Wnt/b-catenin、Hedgehog、Notch 和 TGF-b/BMP 信号通路, 另一方面还可与 DNA 甲基化和组蛋白修饰相互作用^[40], 在调节 CSCs 干性表型中发挥广泛而重要的作用。

4 结 语

通过上述论证, 本文明确了表观遗传学机制在 CSCs 的产生和调控中发挥非常重要的作用(图 1), 但目前的研究成果并不能使我们对 CSCs 的表现遗

传组学特点有一个全面的了解。随着高通量测序技术的不断发展, 获得了上千种肿瘤的全基因组 DNA 序列, 同时也推动了表观遗传学的全基因组测序, 目前许多肿瘤的表现遗传学图谱已经明确, 下一步,

最需要的就是排除肿瘤中的异质细胞, 对关键的 CSCs 的表现遗传学修饰进行全基因组范围的检测, 明确 CSCs epigenone, 才能真正推动肿瘤的临床诊断、治疗以及预防。

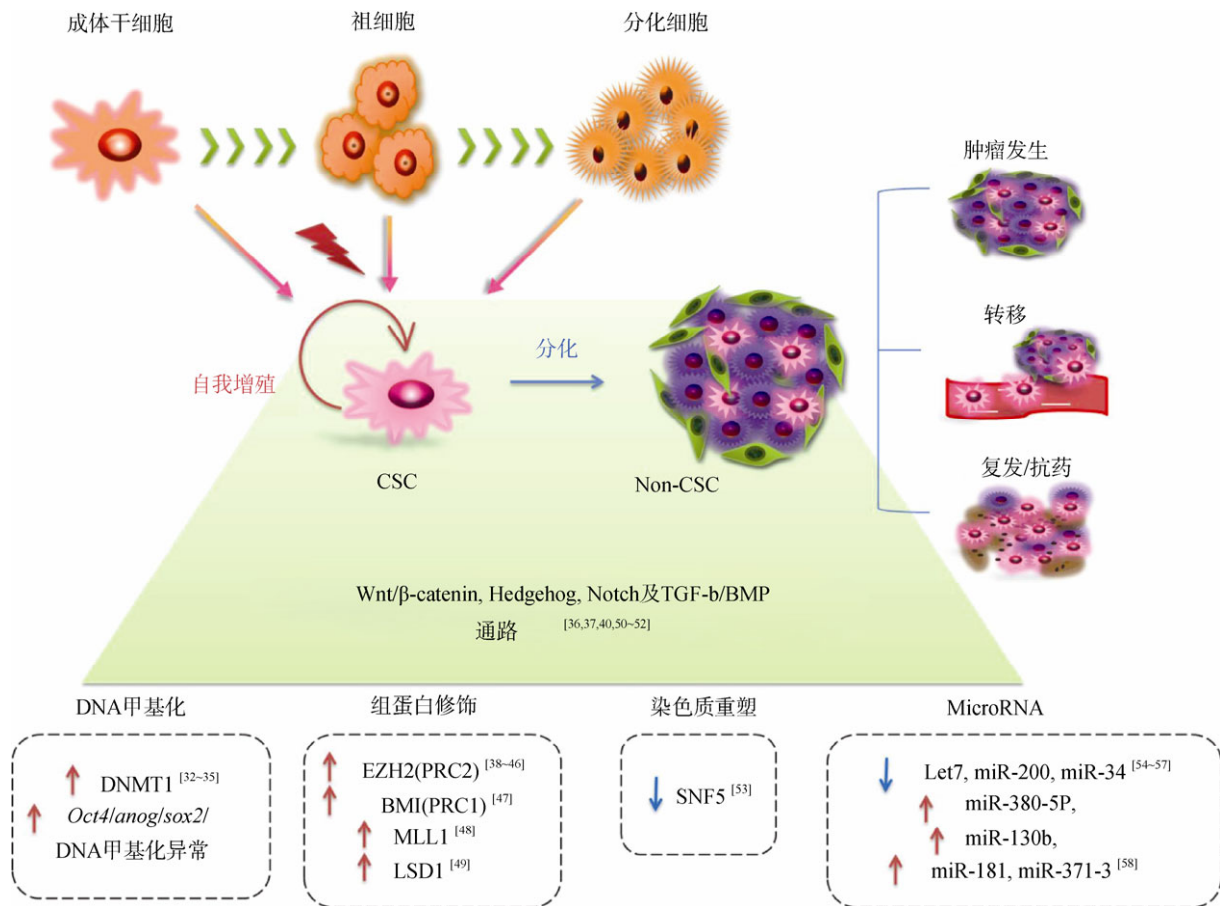


图 1 肿瘤干细胞的特性及其表观遗传学调控

参考文献(References):

[1] 杨壹羚, 褚嘉祐, 王明荣. 肿瘤遗传异质性. 遗传, 2013, 35(1): 1-9.
 [2] Tang DG. Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity. *Cell Res*, 2012, 22(3): 457-472.
 [3] Nguyen LV, Vanner R, Dirks P, Eaves CJ. Cancer stem cells: an evolving concept. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(2): 133-143.
 [4] Visvader JE. Cells of origin in cancer. *Nature*, 2011, 469(7330): 314-322.
 [5] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
 [6] Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*, 2012, 150(1): 12-27.

[7] 张丽丽, 吴建新. DNA 甲基化——肿瘤产生的一种表观遗传学机制. 遗传, 2006, 28(7): 880-885.
 [8] 苏玉, 王溪, 朱卫国. DNA 甲基转移酶的表达调控及主要生物学功能. 遗传, 2009, 31(11): 1087-1093.
 [9] 宋博研, 朱卫国. 组蛋白甲基化修饰效应分子的研究进展. 遗传, 2011, 33(4): 285-292.
 [10] Widschwendter M, Fiegler H, Egle D, Mueller-Holzner E, Spizzo G, Marth C, Weisenberger DJ, Campan M, Young J, Jacobs I, Laird PW. Epigenetic stem cell signature in cancer. *Nat Genet*, 2007, 39(2): 157-158.
 [11] Nan X, Ng HH, Johnson CA, Laherty CD, Turner BM, Eisenman RN, Bird A. Transcriptional repression by the methyl-CpG-binding protein MeCP2 involves a histone deacetylase complex. *Nature*, 1998, 393(6683): 386-389.
 [12] Zhang Y, Ng HH, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Bird

- A, Reinberg D. Analysis of the NuRD subunits reveals a histone deacetylase core complex and a connection with DNA methylation. *Genes Dev*, 1999, 13(15): 1924–1935.
- [13] Rodriguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med*, 2011, 17(3): 330–339.
- [14] Doege CA, Inoue K, Yamashita T, Rhee DB, Travis S, Fujita R, Guarnieri P, Bhagat G, Vanti WB, Shih A, Levine RL, Nik S, Chen EI, Abeliovich A. Early-stage epigenetic modification during somatic cell reprogramming by Pcp1 and Tet2. *Nature*, 2012, 488(7413): 652–655.
- [15] Liang GY, Zhang Y. Embryonic stem cell and induced pluripotent stem cell: an epigenetic perspective. *Cell Res*, 2013, 23(1): 49–69.
- [16] Driessens G, Beck B, Caauwe A, Simons BD, Blanpain C. Defining the mode of tumour growth by clonal analysis. *Nature*, 2012, 488(7412): 527–530.
- [17] Krivtsov AV, Twomey D, Feng ZH, Stubbs MC, Wang YZ, Faber J, Levine JE, Wang J, Hahn WC, Gilliland DG, Golub TR, Armstrong SA. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature*, 2006, 442(7104): 818–822.
- [18] Schepers AG, Snippert HJ, Stange DE, van den Born M, van Es JH, van de Wetering M, Clevers H. Lineage tracing reveals Lgr5⁺ stem cell activity in mouse intestinal adenomas. *Science*, 2012, 337(6095): 730–735.
- [19] Merlos-Suárez A, Barriga FM, Jung P, Iglesias M, Céspedes MV, Rossell D, Sevillano M, Hernando-Mombona X, da Silva-Diz V, Muñoz P, Clevers H, Sancho E, Mangués R, Battle E. The intestinal stem cell signature identifies colorectal cancer stem cells and predicts disease relapse. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(5): 511–524.
- [20] Chiou SH, Wang ML, Chou YT, Chen CJ, Hong CF, Hsieh WJ, Chang HT, Chen YS, Lin TW, Hsu HS, Wu CW. Coexpression of *Oct4* and *Nanog* enhances malignancy in lung adenocarcinoma by inducing cancer stem cell-like properties and epithelial-mesenchymal transdifferentiation. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10433–10444.
- [21] Calvanese V, Horrillo A, Hmadcha A, Suarez-Alvarez B, Fernandez AF, Lara E, Casado S, Menendez P, Bueno C, Garcia-Castro J, Rubio R, Lapunzina P, Alaminos M, Borghese L, Terstegge S, Harrison NJ, Moore HD, Brüstle O, Lopez-Larrea C, Andrews PW, Soria B, Esteller M, Fraga MF. Cancer genes hypermethylated in human embryonic stem cells. *PLoS ONE*, 2008, 3(9): 0003294.
- [22] Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 309–322.
- [23] Yi SY, Hao YB, Nan KJ, Fan TL. Cancer stem cells niche: a target for novel cancer therapeutics. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(3): 290–296.
- [24] Muramatsu S, Tanaka S, Mogushi K, Adikrisna R, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Irie T, Kudo A, Nakamura N, Nakayama K, Tanaka H, Yamaoka S, Arii S. Visualization of stem cell features in human hepatocellular carcinoma reveals *in vivo* significance of tumor-host interaction and clinical course. *Hepatology*, 2013, 58(1): 218–228.
- [25] Liang DM, Ma YY, Liu J, Trope CG, Holm R, Nesland JM, Suo ZH. The hypoxic microenvironment upgrades stem-like properties of ovarian cancer cells. *BMC Cancer*, 2012, 12(201): 1471–2407.
- [26] Yang X, Sarvestani S, Moeinzadeh S, He X, Jabbari E. Effect of CD44 binding peptide conjugated to an engineered inert matrix on maintenance of breast cancer stem cells and tumorsphere formation. *PLoS One*, 2013, 8(3): 18.
- [27] Chefetz I, Alvero A, Holmberg JC, Lebowitz N, Craveiro V, Yang-Hartwich Y, Yin G, Squillace L, Gurra Soteras M, Aldo P, Mor G. TLR2 enhances ovarian cancer stem cell self-renewal and promotes tumor repair and recurrence. *Cell Cycle*, 2013, 12(3): 511–521.
- [28] Tsuyada A, Chow A, Wu J, Somlo G, Chu P, Loera S, Luu T, Li AX, Wu XW, Ye W, Chen S, Zhou WY, Yu Y, Wang YZ, Ren XB, Li H, Scherle P, Kuroki Y, Wang SE. CCL2 mediates cross-talk between cancer cells and stromal fibroblasts that regulates breast cancer stem cells. *Cancer Res*, 2012, 72(11): 2768–2779.
- [29] Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet*, 2011, 13(2): 97–109.
- [30] Baccelli I, Trumpp A. The evolving concept of cancer and metastasis stem cells. *J Cell Biol*, 2012, 198(3): 281–293.
- [31] Medema JP. Cancer stem cells: The challenges ahead. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(4): 338–344.
- [32] Sen GL, Reuter JA, Webster DE, Zhu L, Khavari PA. DNMT1 maintains progenitor function in self-renewing somatic tissue. *Nature*, 2010, 463(7280): 563–567.
- [33] Trowbridge JJ, Sinha AU, Zhu N, Li MJ, Armstrong SA, Orkin SH. Haploinsufficiency of *Dnmt1* impairs leukemia stem cell function through derepression of bivalent chromatin domains. *Genes Dev*, 2012, 26(4): 344–349.
- [34] Marquardt JU, Raggi C, Andersen JB, Seo D, Avital I, Geller D, Lee YH, Kitade M, Holczbauer A, Gillen MC, Conner EA, Factor VM, Thorgeirsson SS. Human hepatic cancer stem cells are characterized by common stemness traits and diverse oncogenic pathways. *Hepatology*, 2011,

- 54(3): 1031–1042.
- [35] Tsai HC, Li HL, Van Neste L, Cai Y, Robert C, Rassool FV, Shin JJ, Harbom KM, Beaty R, Pappou E, Harris J, Yen RW, Ahuja N, Brock MV, Stearns V, Feller-Kopman D, Yarmus LB, Lin YC, Welm AL, Issa JP, Minn I, Matsui W, Jang YY, Sharkis SJ, Baylin SB, Zahnow CA. Transient low doses of DNA-demethylating agents exert durable antitumor effects on hematological and epithelial tumor cells. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 430–446.
- [36] Lee J, Son MJ, Woolard K, Donin NM, Li AG, Cheng CH, Kotliarova S, Kotliarov Y, Walling J, Ahn S, Kim M, Totonchy M, Cusack T, Ene C, Ma H, Su Q, Zenklusen JC, Zhang W, Maric D, Fine HA. Epigenetic-mediated dysfunction of the bone morphogenetic protein pathway inhibits differentiation of glioblastoma-initiating cells. *Cancer Cell*, 2008, 13(1): 69–80.
- [37] de Sousa E Melo F, Colak S, Buikhuizen J, Koster J, Cameron K, de Jong JH, Tuynman JB, Prasetyanti PR, Fessler E, van den Bergh SP, Rodermond H, Dekker E, van der Loos CM, Pals ST, van de Vijver MJ, Versteeg R, Richel DJ, Vermeulen L, Medema J. Methylation of cancer-stem-cell-associated Wnt target genes predicts poor prognosis in colorectal cancer patients. *Cell Stem Cell*, 2011, 9(5): 476–485.
- [38] Herrera-Merchan A, Arranz L, Ligos JM, de Molina A, Dominguez O, Gonzalez S. Ectopic expression of the histone methyltransferase Ezh2 in haematopoietic stem cells causes myeloproliferative disease. *Nat Commun*, 2012, 3(1): 623.
- [39] Simon C, Chagraoui J, Kros J, Gendron P, Wilhelm B, Lemieux S, Boucher G, Chagnon P, Drouin S, Lambert R, Rondeau C, Bilodeau A, Lavalley S, Sauvageau M, Hebert J, Sauvageau G. A key role for *EZH2* and associated genes in mouse and human adult T-cell acute leukemia. *Genes Dev*, 2012, 26(7): 651–656.
- [40] Au SLK, Wong CCL, Lee JMF, Fan DN, Tsang FH, Ng IOL, Wong CM. Enhancer of zeste homolog 2 epigenetically silences multiple tumor suppressor microRNAs to promote liver cancer metastasis. *Hepatology*, 2012, 56(2): 622–631.
- [41] Cai MY, Hou JH, Rao HL, Luo RZ, Li M, Pei XQ, Lin MC, Guan XY, Kung HF, Zeng YX, Xie D. High expression of H3K27me3 in human hepatocellular carcinomas correlates closely with vascular invasion and predicts worse prognosis in patients. *Mol Med*, 2011, 17(1–2): 12–20.
- [42] Clair JMS, Soydaner-Azeloglu R, Lee KE, Taylor L, Livanos A, Pylayeva-Gupta Y, Miller G, Margueron R, Reinberg D, Bar-Sagi D. EZH2 couples pancreatic regeneration to neoplastic progression. *Genes Dev*, 2012, 26(5): 439–444.
- [43] Hu S, Yu LL, Li ZM, Shen Y, Wang J, Cai J, Xiao L, Wang ZH. Overexpression of EZH2 contributes to acquired cisplatin resistance in ovarian cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Biology & Therapy*, 2010, 10(8): 788–795.
- [44] Fussbroich B, Wagener N, Macher-Goeppinger S, Benner A, Falth M, Sultmann H, Holzer A, Hoppe-Seyler K, Hoppe-Seyler F. EZH2 depletion blocks the proliferation of colon cancer cells. *PLoS ONE*, 2011, 6(7): e21651.
- [45] Chase A, Cross NCP. Aberrations of EZH2 in cancer. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9): 2613–2618.
- [46] Qi W, Chan H, Teng L, Li L, Chuai SN, Zhang RP, Zeng J, Li M, Fan H, Lin Y, Gu J, Ardayfio O, Zhang JH, Yan XX, Fang JH, Mi Y, Zhang M, Zhou T, Feng G, Chen ZJ, Li G, Yang T, Zhao KH, Liu XH, Yu ZT, Lu CX, Atadja P, Li E. Selective inhibition of Ezh2 by a small molecule inhibitor blocks tumor cells proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(52): 21360–21365.
- [47] Abdouh M, Facchino S, Chatoo W, Balasingam V, Ferreira J, Bernier G. BMI1 sustains human glioblastoma multi-forme stem cell renewal. *J Neurosci*, 2009, 29(28): 8884–8896.
- [48] Heddleston JM, Wu Q, Rivera M, Minhas S, Lathia JD, Sloan AE, Iliopoulos O, Hjelmeland AB, Rich JN. Hypoxia-induced mixed-lineage leukemia 1 regulates glioma stem cell tumorigenic potential. *Cell Death Differ*, 2012, 19(3): 428–439.
- [49] Wang J, Lu F, Ren Q, Sun H, Xu ZS, Lan RF, Liu YQ, Ward D, Quan JM, Ye T, Zhang H. Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties. *Cancer Res*, 2011, 71(23): 7238–7249.
- [50] Bracken AP, Dietrich N, Pasini D, Hansen KH, Helin K. Genome-wide mapping of Polycomb target genes unravels their roles in cell fate transitions. *Genes Dev*, 2006, 20(9): 1123–1136.
- [51] Aoki R, Chiba T, Miyagi S, Negishi M, Konuma T, Taniguchi H, Ogawa M, Yokosuka O, Iwama A. The polycomb group gene product Ezh2 regulates proliferation and differentiation of murine hepatic stem/progenitor cells. *J Hepatol*, 2010, 52(6): 854–863.
- [52] Jagani Z, Mora-Blanco EL, Sansam CG, McKenna ES, Wilson B, Chen DS, Klekota J, Tamayo P, Nguyen PT, Tolstorukov M, Park PJ, Cho YJ, Hsiao K, Buonamici S, Pomeroy SL, Mesirov JP, Ruffner H, Bouwmeester T,

- Luchansky SJ, Murtie J, Kelleher JF, Warmuth M, Sellers WR, Roberts CW, Dorsch M. Loss of the tumor suppressor Snf5 leads to aberrant activation of the Hedgehog-Gli pathway. *Nat Med*, 2010, 16(12): 1429–1433.
- [53] Kong DJ, Heath E, Chen W, Cher ML, Powell I, Heilbrun L, Li YW, Ali S, Sethi S, Hassan O, Hwang C, Gupta N, Chitale D, Sakr WA, Menon M, Sarkar FH. Loss of Let-7 up-regulates EZH2 in prostate cancer consistent with the acquisition of cancer stem cell signatures that are attenuated by BR-DIM. *PLoS ONE*, 2012, 7(3): e33729.
- [54] Bracken CP, Gregory PA, Kolesnikoff N, Bert AG, Wang J, Shannon MF, Goodall GJ. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 7846–7854.
- [55] Liu C, Kelnar K, Liu BG, Chen X, Calhoun-Davis T, Li HW, Patrawala L, Yan H, Jeter C, Honorio S, Wiggins JF, Bader AG, Fagin R, Brown D, Tang DG. The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. *Nat Med*, 2011, 17(2): 211–215.
- [56] Yang S, Li Y, Gao J, Zhang T, Li S, Luo A, Chen H, Ding F, Wang X, Liu Z. MicroRNA-34 suppresses breast cancer invasion and metastasis by directly targeting Fra-1. *Oncogene*, 2012, 24(10): 432.
- [57] Zhou AD, Diao LT, Xu H, Xiao ZD, Li JH, Zhou H, Qu LH. β -Catenin/LEF1 transactivates the microRNA-371-373 cluster that modulates the Wnt/ β -catenin-signaling pathway. *Oncogene*, 2012, 31(24): 2968–2978.

•综合信息•

2013 年全国“遗传·发育”研究生学术论坛将在北京举行

为增进全国遗传与发育生物学研究领域研究生之间的学术交流,充分展示研究生的科研潜力,激励更多的优秀学子坚定信念、执着前行。由中国科学院遗传与发育生物学研究所和中国科学院大学联合主办的“遗传·发育”研究生学术论坛拟定于 2013 年 10 月 11–13 日在北京举行。论坛将特邀优秀导师介绍相关研究领域的最新研究成果。诚邀全国高校及科研院所相关领域研究生及高年级本科生踊跃参加。

一、主办单位:中国科学院遗传与发育生物学研究所、中国科学院大学

二、承办单位:中国科学院遗传与发育生物学研究所研究生部 研究生会

三、交流内容:

遗传学与基因组学、分子发育与疾病、农艺性状分子机理与品种设计、系统生物学与交叉学科。学术报告时间为 15 分钟,提问 5 分钟。

四、征文评选

经专家评审,选出 20 名口头报告人,40 名墙报报告人。外地院校(所)的墙报第一作者和口头报告人参会期间的食宿和往返交通费(火车二等座)由本论坛组委会统一安排。

论坛设学术报告一等奖(3 名)、二等奖(6 名)、三等奖(11 名)和优秀展板奖(12 名),获奖人员将获得论坛主办方颁发的证书和奖励。

五、会议报到时间与地点

京外参会代表请于 2013 年 10 月 11 日 13:30-18:00 在遗传发育所 1 号楼 109 会议室报到;其他参会代表于 2013 年 10 月 12 日上午 8:00-8:30 之间在遗传发育所 1 号楼大厅报到。

六、联系方式:

联系人:石碧海(遗传与发育生物学研究所研究生会),电话:010-64806272

邮编:100101

地址:北京市朝阳区北辰西路一号院 2 号

E-mail:gsu@genetics.ac.cn