题目：针对肝癌干细胞的分子靶点

吴健博士

教授

美国加利福尼亚大学戴维斯分校医学中心内科胃肠肝脏专科

美国

摘要

肝细胞癌（HCC）在全球范围内占肿瘤死亡率的第三位，一半HCC病人在中国。大部分HCC对化疗不敏感，尤其是低分化HCC。肿瘤干细胞（CSCs）是引起恶性肿瘤发生、进展、转移和复发最重要的细胞亚群。为寻找HCC组织中肝癌干细胞（LSCS），我们使用免疫组化分别染色肿瘤细胞的醛脱氢酶、CD40、CD133和CD90表面标记，结果在肝结缔组织中和肝血管内发现有CD133+/ALDH+ HCC细胞侵袭。这些标记在HCC、HCC旁和病毒性肝炎（伴/不伴肝纤维化或肝硬化）组织中也呈阳性表达。我们进一步从各种肝癌细胞系中将CD133+/ALDHhigh、CD133+/EpCAM+细胞群分离出来，结果发现CD133+/ALDHhigh，CD133+/EpCAM+ Huh-7和Hep3B细胞群不管是在体外成瘤球试验还是将这些细胞亚群移植到NOD-SCID免疫缺陷小鼠体内，都比它们双阴性同源细胞亚群更易形成肿瘤。然而，CD133-/ALDHlow HLE和HLF细胞群对顺铂、阿霉素和索拉菲尼更具抵抗力。同时这些细胞也更具侵袭性，高表达间叶组织标记，如波形蛋白、1型胶原、转化生长因子β1、Zeb1和Snail，而上皮细胞表面标记E-钙黏蛋白缺失。结论：CSC标记对于区分HCC组织中的LCSC很有价值，但对鉴别肝组织中的恶性细胞作用不大。在高分化的肝癌细胞中，CD133+/ALDHhigh或CD133+/EpCAM+可认为是LCSC或肿瘤起始细胞群；然而对低分化肝癌细胞，上皮间质转化(EMT)和豪猪信号通路活性上调可能是导致这些细胞耐药性和侵袭性的分子机制。调节EMT或豪猪信号通路的转录因子，如snail、Zeb1和Gli2，将成为针对这类细胞亚群的新分子靶点，有助于改善低分化肝癌治疗效果。

个人简介

吴健教授获瑞典乌默尔大学医学博士学位，现为美国加利福尼亚大学戴维斯分校医学院内科胃肠肝病学教授、比较病理学博士生导师，曾任该大学学术联盟职业发展委员会主席等职。荣获“美国肝脏研究基金会”授予的“肝脏学者”称号。2011荣获“千人计划专家”称号,任复旦大学上海医学院特聘教授、博士生导师。在中国、瑞典和美国从事肝病研究长达30年，是肝损伤、肝纤维化、肝癌、肝移植领域的知名专家，在肝靶向药物输送、肝基因、分子和干细胞治疗方面有独特建树。吴博士曾多次获得瑞典、美国和中国国家级研究资助，如：瑞典医学研究会学者奖、美国国家研究服务奖、新颖探索课题研究奖、美国癌症基金会“新颖科研奖”、中科院“海外杰出学者”、国家自然科学基金等。先后在世界权威专业刊物， 如美国胃肠病学期刊(4篇)、美国肝脏病学期刊（5篇）、欧洲肝脏病学期刊（5篇）、美国干细胞、美国生物化学期刊、美国基因治疗、美国移植（２篇）、美国肝移植期刊（2篇）、美国癌症研究、癌症通讯、细胞移植（２篇）、美国生物连接化学（２篇）、高级药物输送等，发表研究论著、应邀评述、专题论著等近80余篇。

注意：全篇文章 是在一页内，中文的文章不能超过1200个字符