

# 肿瘤干细胞辐射抵抗机制的研究进展

刘虎 蔡建明

(第二军医大学放射医学教研室 上海 200433)

**摘要** 肿瘤干细胞(Cancer stem cells, CSCs)是肿瘤细胞中呈自我更新、不对称分裂和多向分化潜能的一小部分细胞,被认为是肿瘤复发、肿瘤转移以及肿瘤放疗抵抗的重要原因。CSC概念的提出为肿瘤的放射治疗提供了新的思路,提示在肿瘤治疗的效果评价中除了肿瘤体积的减少,更需要关注“种子”CSC的根除,但CSC比之其已分化的肿瘤细胞具有对辐射更强的抵抗性。对CSCs辐射抵抗机制的研究将有助于肿瘤治疗的进一步发展。

**关键词** 肿瘤干细胞, 辐射抵抗, 微环境, 信号通路, 自身调节

**中图分类号** R730.1

随着对肿瘤研究的深入,发现肿瘤当中含有一小部分有高致瘤性的肿瘤细胞具有正常干细胞特点,如自我更新、不对称分裂和多向分化能力,被称为肿瘤干细胞(Cancer stem cells, CSCs)或肿瘤起始细胞<sup>[1]</sup>。肿瘤干细胞的发现对于肿瘤的放射治疗具有重要的意义。一直以来,放疗作为肿瘤治疗的三大常规手段之一,虽然对许多疾病的治疗显示出其较好的疗效,提高了部分患者的生存率。但是,肿瘤放疗后的复发、转移以及肿瘤多次照射后的放射抵抗仍是肿瘤放射治疗的重要难题。肿瘤干细胞概念的提出为人们理解肿瘤提供了另一种视角,为肿瘤治疗开辟了新的治疗方向。以往治疗肿瘤,虽然大范围杀死了肿瘤细胞,减少肿瘤的体积,但是由于肿瘤干细胞的存在,其本身对放疗具有很强的抵抗性,在一次大范围杀伤存活下来后,凭借其高增殖能力导致了肿瘤的复发。谢玲玲等<sup>[2]</sup>曾以分割剂量照射宫颈癌hela细胞,经过10次4 Gy照射后,将该组细胞注入裸鼠体内发现其致瘤率相比对照组(未照射细胞)高。由此,可以理解肿瘤的治疗除了“全力打击”亦需“斩草除根”。要解决肿瘤复发的问题,除了能大范围消灭肿瘤细胞外更需要对潜伏其中的肿瘤干细胞的杀伤予以特别的对策,而其对放射抵抗机制的探索和解决办法的寻求也为时下肿瘤干细胞研究的热点之一。近年来,CSC放射抵抗的机制研究较多,不仅涉及其自身对放射抵抗的调节,还包括细胞微环境,CSC与Non-CSC之间

双向分化的机制,本文就目前研究较多的方面做一综述。

## 1 CSC自身对辐射的调节

### 1.1 DNA损伤修复与细胞周期阻滞

细胞在接受电离辐射后可造成DNA双链的断裂,此时可激活一系列的信号通路,阻滞细胞周期,促进DNA的修复。如果修复成功则继续存活,否则导致凋亡。其中研究较多的是ATM通路。DNA产生双链断裂,激活ATM进而激活下游的一系列基因如:p53、MDM2、Chk2、NBS1、RAD9和BRCA,这些基因的激活可使损伤细胞产生周期阻滞,增强DNA的修复,而周期的阻滞也为DNA的修复争取了时间<sup>[3]</sup>。因此对于肿瘤细胞,对于CSC,DNA的修复和周期的阻滞是决定其辐射敏感性的重要因素。Bao等<sup>[4]</sup>对胶质瘤研究发现,CD133+的胶质瘤干细胞与CD133-的细胞相比,其在受到辐照后细胞周期检查点相关蛋白Chk1、Chk2活性增强,DNA损伤诱导的修复更加有效。当阻滞了CD133+的胶质瘤干细胞中Chk1、Chk2检查点激酶的活性后,其对电离辐射的敏感性则增加。Wang等<sup>[5]</sup>研究CD133+/CD44+的前列腺癌干细胞,下调Chk1表达后,辐射导致的G2/M期阻滞消失,DNA损伤修复减少,细胞凋亡增加。Yin等<sup>[6]</sup>从乳腺癌MCF-7,MDA-231中分离出CD44+/CD24-的细胞,经照射后ATM信号通路的活性比Non-CD44+/CD24-细胞增

第一作者:刘虎,男,1988年4月出生,2011年毕业于第二军医大学临床医学院,目前就读于第二军医大学放射医学教研室硕士研究生,放射医学专业

通讯作者:蔡建明,博士生导师,教授,E-mail:caijm@163.com

收稿日期:初稿2012-12-19,修回2013-01-27

加, 阻滞 ATM 后这种辐射抗性降低。这些研究从不同的肿瘤和不同的机制反映了细胞周期调控和 DNA 损伤的修复在 CSC 辐射抵抗中确有重要作用。这也为以后放射治疗肿瘤, 消除和减少 CSC 提供了可能得靶点和新的思路。

## 1.2 自身氧化清除

电离辐射可引起靶分子激发产生生物自由基, 还可电离生物分子周围的介质(如水), 产生大量的自由基, 包括氧化活性很强的羟自由基( $\cdot\text{OH}$ )、水合电子和氢原子等反应性很高的自由基, 这些自由基与生物大分子作用可破坏这些生物大分子的结构, 可使细胞质膜破坏, 导致 DNA 的碱基和脱氧核糖发生化学变化, 引起碱基改变、破坏或脱落; 脱氧核糖分解, 磷酸二脂键断裂以及 DNA 核苷酸链的单链和双链断裂等<sup>[7]</sup>, 最终引起细胞死亡或遗传学的改变。氧化损伤是辐射额杀伤肿瘤细胞的重要作用机制。但细胞自身有一套氧化清除的系统, 包括超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽等, 起到清除自由基作用, 可减少氧化损伤。Calabrese 等<sup>[8]</sup>发现, CSC 常位于血管周围, 提示 CSC 在接受照射后会产生更多的活性氧自由基(ROS)。而在活性氧增加的情况下要保存自身, 必须有很强的氧化清除能力。Phillips 等<sup>[9]</sup>发现乳腺癌 MCF-7 细胞中 CSC 细胞活性氧自由基水平比未分离 CSC 的 MCF-7 低, 给与 10 Gy 照射后, MCF-7 细胞系中的 ROS 水平明显增高, 但从 MCF-7 中分离的 CSC 却未见明显改变。提示 CSC 自身可能有很强的氧化清除系统, 因此在经照射后 CSC 比普通的肿瘤细胞更容易在 ROS 引起的损伤中存活。Diehn 等<sup>[10]</sup>在乳腺癌中分离 CSC 后予以 ROS 清除物抑制剂, 发现 CSC 的增殖能力减弱, 对放射敏感性增加。Li 等<sup>[11]</sup>以大黄素作为 ROS 的生成剂, 作用于胆囊癌细胞 SGC-996 细胞系中分离的侧群(SP)细胞, 发现可明显抑制其生长。说明 CSC 内活性氧一清除系统可作为一个靶点, 以来杀伤 CSC 细胞。

## 1.3 自噬与辐射抵抗

自噬(Autophagy), 是细胞内维持自身代谢平衡的重要机制。它对细胞内部错配的蛋白, 衰老的细胞器等通过结合自身溶酶体方式进行消化进而重新供给和利用营养物质。自噬体由一种双层或多层膜结构以封存细胞质, 然后, 空泡结构与溶酶体融合, 并将内容物传递到细胞器的管腔中, 其内容物将被降解, 使大分子物质得以循环利用。自噬可被饥饿<sup>[12]</sup>、内质网应激<sup>[13]</sup>、DNA 损伤<sup>[14]</sup>、ROS 等<sup>[15]</sup>

激活。信号通路主要涉及 PI3K/Akt/mTOR<sup>[16]</sup>, mTOR 的激活可抑制自噬的产生。自噬在生物体的发育、组织重构等方面发挥作用, 更在肿瘤的形成和进展中具有重要意义。自噬与肿瘤的关系颇为复杂, 一般认为在肿瘤的早期形成阶段抑制自噬可对肿瘤造成抑制<sup>[17]</sup>, 而随着肿瘤的生长, 其消耗物质增多, 在供给不平衡的情况下, 自噬可作为一种补偿机制, 使癌细胞通过自噬重新利用其中衰老的细胞器中的营养物质进而维持其生长, 此时认为自噬对肿瘤生长有促进作用<sup>[18]</sup>。特别当癌细胞接受照射后, 自噬可发挥作用清除其中损伤的物质如 DNA、线粒体等, 避免其累积而使细胞免于凋亡<sup>[19]</sup>。而对于 CSC, 自噬在其中的作用可能更为复杂。Alexandre 等<sup>[20]</sup>认为自噬在干细胞的干性维持和分化中起重要作用。自噬可作为一种保护损伤的机制在造血干细胞的干性维持中发挥作用。由此, 可以联想到自噬在 CSC 的干性维持和分化中是否也具有同样的作用。ZHUANG 等<sup>[21]</sup>发现恶性胶质瘤细胞(GBM)经照射后, CD133+的细胞比 CD133-的细胞自噬较少, 用 mTOR 的阻滞剂雷帕霉素作用于 CD133+的细胞后发现其产生分化, 辅以照射后, 比单纯照射 CD133+的细胞放射敏感性增强。提示减少自噬有助于 CSC 维持干性和相对静止的状态, 造成辐射抵抗, 而增强自噬可能引导 CSC 的分化, 增强放射治疗的效果。

## 2 参与 CSC 辐射抵抗的信号通路

### 2.1 JAK/STAT 信号通路

STAT 是一种存在于细胞浆与酪氨酸磷酸化信号通道相偶联的双功能蛋白。JAK-STAT 途径是一条广泛参与细胞的增殖、分化、凋亡, 炎症与肿瘤等多种病理生理过程, 并对机体产生重要影响作用的信号转导途径<sup>[22]</sup>。肿瘤的生长中, 具有内在酪氨酸激酶活性的生长因子受体, 如表皮生长因子受体(EGFR)、血小板源性生长因子受体(PDGFR)等可直接磷酸化 STAT3 蛋白, 促进抗凋亡基因如 Bcl-2 等的转录, 维持肿瘤的生长。JAK-STAT 在 CSC 的干性维持和辐射抵抗中具有重要作用。Hsu 等<sup>[23]</sup>从非小细胞肺癌(NSCLC)中分离得到 CD133+且具有辐射抗性的细胞, 与 CD133-相比, 发现 CD133+细胞高表达 OCT-4, 具有更高水平的磷酸化 STAT3(p-STAT3), 予以 STAT3 的阻滞剂葫芦素 I, CD133+细胞中 p-STAT3 水平降低, 干性减少, 凋亡增加。在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)研究中<sup>[24]</sup>,

用葫芦素 I 阻滞 STAT3，也有效降低 CD44+/ALDH1+细胞对辐射的抗性。

## 2.2 PI3k-mTOR 信号通路

现已有很多研究证明 PI3K/Akt/mTOR 信号通路在肿瘤的发生发展中起重要作用。PI3K 激活后可磷酸化下游分子 Akt、激活后的磷酸化 Akt 蛋白再到胞浆中或者胞核内，将磷酸化一系列底物，进而发挥促进细胞增殖、抗凋亡、放化疗耐受等作用<sup>[25]</sup>。此外，PI3K 还可激活 mTOR，抑制自噬，抑制细胞凋亡，增强辐射的抵抗性<sup>[26]</sup>。Zhan 等<sup>[27]</sup>将经 8 Gy 照射过的 CD44+/CD24- 的 MCF-7 细胞与 CD24+/CD44+ 的 MCF-7 细胞对比，发现 CD24-CD44+ 细胞的 Akt1、Akt2 蛋白和 mRNA 水平明显增加，提示 PI3K/Akt/mTOR 通路在 CSC 辐射抵抗中发挥作用。

## 2.3 Notch 信号通路

Notch 信号是一个在进化过程中高度保守的信号通路，Notch 受体为单链跨膜蛋白，其 C 端裂解产物在 S3 位点被  $\gamma$ -Secretase 蛋白酶复合体作用后释放并以活化形式 NICD 进入胞核发挥作用。在很多组织肿瘤的发生过程中均出现了 Notch 信号通路的异常，在前列腺癌、乳腺癌、子宫颈癌等多种肿瘤细胞及其衍生的细胞系中，均存在 Notch 受体及配体的异常表达，说明肿瘤的发生和发展与 Notch 信号通路的异常关系密切。Notch 信号通路促增殖抑凋亡的分子机制主要涉及激活 PI3K/Akt<sup>[28]</sup>和 NF- $\kappa$ B<sup>[29]</sup>通路以及下调肿瘤抑制基因 p53 的表达等。该信号通路在 CSC 中的作用首先被 Phillips 等报道<sup>[30]</sup>，发现 CD24(-/low)/CD44+ 的乳腺癌起始细胞在被照射后 Notch 活性是增高的。Fan 等<sup>[31]</sup>用  $\gamma$ -分泌酶抑制剂后可抑制 CD133+ 细胞的生长。同样的结果也出现在 Wang 等<sup>[32]</sup>的研究中，他们用  $\gamma$ -分泌酶抑制剂作用胶质瘤，发现增加了胶质瘤干细胞对放射的敏感性。但 Notch 信号通路下游分子繁多，对细胞的作用也复杂，尚需更为明确的实验证实 CSC 辐射抵抗与其信号通路之间的关系。

## 2.4 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

Wnt/ $\beta$  信号转导途径对正常胚胎发育有重要意义，Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活，对于维持多种干细胞的稳定增殖起着重要作用，这已经在人类胚胎干细胞、肠道干细胞、造血干细胞、皮肤干细胞、神经干细胞内观察到<sup>[33]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对于同样具有干性程度的 CSC 也具有重要作用。

Tepera 等<sup>[34]</sup>发现乳腺腺泡祖细胞  $\beta$ -catenin 的表达可阻断乳腺发育和妊娠所致的乳腺增殖，提示  $\beta$ -catenin 是乳腺的一个干细胞存活因子。Khan 等<sup>[35]</sup>对急性淋巴细胞白血病(ALL)的研究表明：白血病 B 细胞祖细胞与正常祖细胞相比，表达 Wnt 分泌蛋白及通路的受体蛋白的范围更广。Wnt/ $\beta$ -catenin 在 CSC 对放射的影响研究中，Woodward 等<sup>[36]</sup>在乳腺癌悬浮培养的微球细胞中发现其具有更强的辐射抗性，这种抗性与 DNA 损伤修复能力的增加密切相关，而 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路正参与了这种 DNA 修复的调节。Kendziorra 等<sup>[37]</sup>报道了在对放化疗抵抗的直肠癌肿瘤细胞中，Wnt 转录因子 T 细胞转录因子 (TCF4) 表达量的升高。沉默 TCF4 后，这种细胞对放射的敏感性增加。这些说明阻滞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可能是一个增加 CSC 放射敏感性的靶点。

## 3 肿瘤细胞微环境与 CSC 辐射抵抗：

一般认为，肿瘤的发生和发展是一个综合和复杂的过程，除了癌细胞本身遗传学的改变和信号通路的异常外，其周围的环境也在其中发挥了重要的作用。肿瘤微环境 (Tumor microenvironment) 与肿瘤辐射抵抗的研究国内外已有众多报道，其中涉及乏氧、细胞因子、细胞外间质 (ECM) 等。但 CSC 的辐射抵抗与肿瘤微环境的关系目前国内外研究还比较少，但不可忽视的一个事实是，CD133+ 的胶质瘤细胞常围绕在肿瘤血管周围<sup>[38]</sup>，且有证据表明肿瘤细胞与血管内皮细胞之间可发生转化<sup>[39]</sup>。这提示，CSC 细胞和正常的干细胞类似，也存在一个适合其生存的“龕”，对其维持干性，保持其特殊的辐射抵抗具有重要意义。

肿瘤微环境的研究中，乏氧与肿瘤细胞辐射抵抗是研究得比较早也比较系统的因素。乏氧可通过降低细胞内外的接受照射后的活性氧自由基<sup>[40]</sup>，诱导乏氧相关的转录因子 HIF 等减少辐射对肿瘤细胞的损伤，促进其存活。Li 等<sup>[41]</sup>对比了胶质瘤 CSC 与 Non-CSC 之间 HIF-2 $\alpha$  和 HIF 转录的相关基因水平，发现 CSC 高出 Non-CSC。而且，干扰了 HIF 表达之后，降低了 CSC 的干性。但乏氧与 CSC 辐射抵抗的直接研究还比较欠缺，其之间的关系还需要更多的实验来证明。

肿瘤微环境中对 CSC 影响较多的是各种细胞外分泌因子，包括血管内皮生长因子 (VEGF)，TGF- $\beta$ ，EGF 等。有研究报道了<sup>[42]</sup>CSC 可通过分泌 VEGF 来促进肿瘤周围血管的生成，而同时，VEGF

也可通过激活 Akt/mTOR 通路促进 CSC 的存活。因此在 CSC 受到照射时,两者可通过相互之间的作用,使 CSC 得以幸存。这个过程中乏氧也可导致 VEGF 的分泌增多,提高 CSC 的抗凋亡能力。

一氧化氮(NO)是人体内活跃的具有多种生物学活性的小分子物质,最早在 20 世纪 80 年代的时候发现其独特的舒张血管作用<sup>[43]</sup>,后来随着对其研究的深入,发现 NO 对于肿瘤的生长也具有重要作用。Doi<sup>[44]</sup>通过电子自旋共振光谱的检测发现,在大鼠种植型肝脏肿瘤(AH 136B)组织中有较高浓度的 NO 产生,运用免疫组织化学方法显示在肿瘤基质细胞中存在一氧化氮合酶(iNOS)。Keklikoglu 等<sup>[45]</sup>的研究表明,在各种肿瘤组织如结肠癌、前列腺癌、肺癌、头颈部癌、乳腺癌、淋巴瘤等中,3 种 iNOS 活性均有特异性升高。NO 可通过促进肿瘤周围血管的生成<sup>[46]</sup>,来调节免疫细胞 Th1/Th2 的比例<sup>[47]</sup>,生成亚硝酸盐<sup>[48]</sup>等发挥促瘤作用。NO 对肿瘤的促进作用还体现在 CSC 的干性诱导和维持上。Charles 等<sup>[49]</sup>用 PDGF 诱导的鼠胶质瘤做实验,发现肿瘤微环境中的 iNOS 增多,NO 可通过 NO/cGMP/PKG 通路诱导出侧群(SP)细胞的表型,并增强其增殖能力。因此对辐射后的 CSC 细胞有促存活的作用。此外,生理浓度的 NO 还具有上调 DNA-PKcs 活性的作用<sup>[50]</sup>,上调的 DNA-PKcs 可提高 DNA 修复的能力,从而造成对辐射抗性的增加。

#### 4 CSC 与 Non-CSC 之间的双向转变。

Ghisolfi 等<sup>[51]</sup>将肝癌细胞 Hu-7、HeG2 中的 Non-CSC 经 4Gy 照射后 7 天,发现微球细胞数增加,SP 细胞群增多,SOX-2、OCT-3/4 等干细胞干性相关因子表达上调,表明辐射促进了 Non-CSC 向 CSC 的转化。类似的, Lee 等<sup>[52]</sup>通过用 TNF- $\alpha$  也诱导出 Non-CSC 向 CSC 的转化。以上的结果对我们理解 CSC 及其辐射抵抗的机制又提供的新的思路。过去,我们认为 CSC 是肿瘤中一群特定的细胞,是 CSC 向 Non-CSC 的不断分化才促使肿瘤的形成。Laura 等<sup>[51]</sup>的研究向我们展示了 Non-CSC 向 CSC 转变的可能性,这样,当我们在用辐射杀伤 Non-CSC 细胞的同时也促使了一部分 CSC 的生成,而这部分转化而来的 CSC 又重新形成肿瘤,这种新形成的肿瘤由于之前已经受照射,具有一定辐射抗性,使得新形成的肿瘤对原剂量的辐射敏感性下降。如此,在这此消彼长之间,两者不断打破平衡又形成新的平衡,最终使得 CSC 以及其构成的肿瘤辐射抗性越来越高,甚至促进了肿瘤的转移。

#### 5 展望

肿瘤干细胞(CSC)是近年来肿瘤领域的研究热点,因为它的提出为人类理解肿瘤,治疗肿瘤提供了新的视角和方向。尤其对目前肿瘤治疗中,肿瘤转移、肿瘤复发、肿瘤辐射抵抗等难题打开了新的思路。近年来,随着对 CSC 研究的深入,CSC 对辐射抵抗机制的研究也日益增多,这些工作为人们揭示 CSC 辐射抵抗规律的同时也尝试出许多新的、有效的降低其辐射抗性的方法。但由于 CSC 是目前较新的研究热点,尚有很多人们未知的方面等待探索。基于目前的研究基础,以后的发展方向主要包括:(1)目前国际上对于 CSC 的界定和定义并不是十分的清晰和准确,仅有少数种类肿瘤的 CSC 有较为明确的表型,如白血病干细胞,乳腺癌干细胞,胶质瘤干细胞。因此,可以预见在今后一段时间里,不同肿瘤干细胞的鉴定将为肿瘤干细胞与辐射研究提供更加可靠的基础。(2)大多数的研究,主要是研究胶质瘤的 CSC,这一方面与目前胶质瘤 CSC 表型的确立有关,另一方面是因为胶质瘤的恶性程度高,放射治疗又是现在常用的治疗手段。因此可靠性高,临床价值大。但也正是因为大多数集中在胶质瘤 CSC 的研究上,使得其他肿瘤的 CSC 研究较少,这不仅不利于其他肿瘤的研究发展,也不利于 CSC 在整个肿瘤学中规律的揭示。随着研究的开展和深入,其他类型肿瘤的 CSC 的鉴定将有助于不同肿瘤类型的 CSC 辐射抵抗机制的研究。(3) CSC 辐射抵抗的机制研究,基本都是在以往已经明确的肿瘤辐射抵抗机制上进行,虽然可发现 CSC 与 Non-CSC 在许多基因表达量上的差异,但至今未发现两者特异性表达区别的基因,而且, CSC 与正常干细胞之间也尚未能在辐射抵抗的机制上找到明显差异。因此,揭示 CSC、Non-CSC、正常组织干细胞三者之间的区别和联系,将对以后临床治疗,尤其是特异性抗 CSC 药物的研发提供重要指导。(4)大多数的研究往往只检测了对 CSC 干扰后经辐射的活力、增殖情况,却极少有涉及对 CSC 导致的肿瘤复发、转移程度的检测,对这两方面的研究则更加贴近于解决临床治疗的实际问题。(5)许多研究只涉及单因素,而肿瘤的发生和发展是许多因素共同作用的结果,而现在还缺乏较为系统和全面的研究。

总之, CSC 辐射抵抗机制的研究对于肿瘤放射治疗无疑将起到巨大推动作用,因此也成为近年来的研究热点。但 CSC 理论的提出时间本身比较短, CSC 与辐射抵抗机制尚有许多未知之处。相信随着

研究手段的创新, 揭示理论的增加, 我们对于 CSC 与辐射抵抗关系的理解将更加深入, 为最终解决 CSC 辐射抵抗, 改善肿瘤放射治疗开辟有效途径。

### 参考文献

- Singh S K, Hawkins C, Clarke I D, *et al.* Identification of human brain tumour initiating Cells [J]. *Nature*, 2004, **432**(7015): 396-401
- 谢玲玲, 卢淮武, 钟沉月, 等. 分割剂量射线照射富集宫颈癌肿瘤干细胞的研究 [J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2012, **33**(3): 330-335  
XIE Lingling, LU Huaiwu, ZHONG Yuanyue, *et al.* Fractionated-dose irradiation enriching cervical cancer stem cells in vitro [J]. *J Sun Yat-Sen Univ (medical sciences)*, 2012, **33**(3): 330-335
- Bakkenist C J, Kastan M B. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation [J]. *Nature*, 2003, **421**(6933): 499-506
- Bao S Q, Wu R E, Hao M Y, *et al.* Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response [J]. *Nature*, 2006, **444**: 756-760
- Wang X, Ma Z, Xiao Z, *et al.* Chk1 knockdown confers radiosensitization in prostate cancer stem cells [J]. *Oncol Rep*, 2012, **28**(6): 2247-2254
- Yin H, Glass J. The phenotypic radiation resistance of CD44+/CD24(-or low) breast cancer cells is mediated through the enhanced activation of ATM signaling, *PLoS ONE* 6, 2011: e24080
- 张德莉, 朱圣姬, 罗光富, 等. 自由基与 DNA 氧化损伤的研究进展 [J]. *三峡大学学报(自然科学版)*, 2004, **26**(6): 564-567  
ZHANG Deli, ZHU Shengji, LUO Guangfu, *et al.* Development of free radical-induced oxidative damage to DNA [J]. *J China Three Gorges Univ (Natural Sciences)*, 2004, **26**(6): 564-567
- Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, *et al.* A perivascular niche for brain tumor stem cells [J]. *Cancer Cell*, 2007, **11**: 69-82
- Phillips T M, McBride W H, Pajonk F. The response of CD24(-/low)/CD44+breast cancer-initiating cells to radiation [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, **98**: 1777-1785
- Diehn M, Cho R W, Lobo N A, *et al.* Association of Reactive Oxygen Species Levels and Radioresistance in Cancer Stem Cells [J]. *Nature*, 2009: 780-783
- Li X X, Dong Y, Wang W, *et al.* Emodin as an effective agent in targeting cancer stem-like side population cells of gallbladder carcinoma [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, **22**(4): 554-566
- Singh R, Cuervo A M. Autophagy in the cellular energetic balance [J]. *Cell Metab*, 2011, **13**: 495-504
- Yorimitsu T, Klionsky D J. Eating the endoplasmic reticulum: quality control by autophagy [J]. *Trends Cell Biol*, 2007, **17**: 279-285
- Katayama M, Kawaguchi T, Berger M S, *et al.* DNA damaging agent-induced autophagy produces a cytoprotective adenosine triphosphate surge in malignant glioma cells [J]. *Cell Death Differ*, 2007, **14**: 548-558
- Chen Y, Azad M B, Gibson S B. Superoxide is the major reactive oxygen species regulating autophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2009, **16**: 1040-1052
- Cantley L C. The phosphoinositide 3-kinase pathway [J]. *Science*, 2002, **296**: 1655-1657
- Yu L, Alva A, Su H, *et al.* Regulation of an ATG7 — beclin 1 program of autophagic cell death by caspase-8 [J]. *Science*, 2004, **304**(5676): 1500-1502
- Raveh T, Droguett G, Horwitz M S, *et al.* DAP kinase activates a p19ARF/p53-mediated apoptotic checkpoint to suppress oncogenic transformation [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, **3**(1): 1-7
- Ogier-Denis E, Codogno P. Autophagy: a barrier or an adaptive response to cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2003, **1603**(2): 113-128
- Alexandre Teixeira Vessoni, Alysson Renato Muotri, Oswaldo Keith Okamoto. Autophagy in Stem Cell Maintenance and Differentiation [J]. *Stem Cells and Development*, 2012: 513-519
- ZHUANG Wenzhuo, LI Bingzong, LIN Meilong, *et al.* Induction of autophagy promotes differentiation of glioma-initiating cells and their radioresistance [J]. *Int J Cancer*, 2010: 2720-2731
- Minakhina S, Tan W, Steward R. JAK/STAT and the GATA factor Pannier control hemocyte maturation and differentiation in *Drosophila* [J]. *Dev Biol*, 2011, **352**(2): 308-316
- Hsu H S, Huang P I, Chang Y L, *et al.* Cucurbitacin I inhibits tumorigenic ability and enhances radiochemosensitivity in non-small cell lung cancer-derived CD133-positive cells [J]. *Cancer*, 2011, **117**: 2970-2985
- Chen W, Chen K H, Huang P I, *et al.* Cucurbitacin I suppressed stem-like property and enhanced radiation-induced apoptosis in head and neck squamous

- carcinoma-derived CD44(+)/ALDH1(+) cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, **11**: 2879-2892
- 25 Martelli A M, Evangelisti C, Chiarini F, *et al*. The phosphatidylnosi-tol 3-kinase/Akt/mTOR signaling network as a therapeutic target in acute myelogenous leukemia patients [J]. *Oncotarget*, 2010, **1**(2): 89-103
- 26 Apel A, Herr I, Schwarz H, *et al*. Blocked autophagy sensitizes resistant carcinoma cells to radiation therapy [J]. *Cancer Res*, 2008, **68**(5):1485-94
- 27 Zhan J F, Wu L P, Chen L H, *et al*. Pharmacological inhibition of AKT sensitizes MCF-7 human breast cancer-initiating cells to radiation [J]. *Cell Oncol*, 2011, **34**: 451-456
- 28 Calzavara E, Chiamonte R, Cesana D, *et al*. Reciprocal regulation of notch and PI3K/Akt signaling in T-ALL cell in vitro [J]. *J Cell Biochem*, 2008, **103**(5): 1405-12
- 29 Shin H M, Minter L M, Cho O H, *et al*. Notch.1 augments NF-KB Activity by facilitating its nuclear retention [J]. *EMBO J*, 2006, **25**(1): 129-138
- 30 Phillips T M, McBride W H, Pajonk F. The response of CD24(-/low)/CD44+breast cancer-initiating cells to radiation [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, **98**: 1777-1785
- 31 Fan X, Matsui W, Khaki L, *et al*. Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors [J]. *Cancer Res*, 2006, **66**: 7445-7452
- 32 Wang J, Wakeman T P, Lathia J D, *et al*. Notch promotes radioresistance of glioma stem cells [J]. *Stem Cells*, 2010, **28**:17-28
- 33 滕颖, 王秀问. Wnt 信号转导途径在肿瘤干细胞中作用的研究进展 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2009, **16**(6): 640-643  
TENG Ying, WANG Xiuwen. Wnt signaling pathway in cancer stem cell [J]. *Chin J Cancer Biothe*, 2009, **16**(6): 640-643
- 34 Tepera S B, Mccrea P D, Rosen J M. A beta-catenin survival signal is required for normal lobular development in the mammary gland [J]. *J Cell Sci*, 2003, **116**(6): 1137-1149
- 35 Khan N I, Bradstock K F, Bendall L J, *et al*. Activation of Wnt/beta-catenin pathway mediates growth and survival in B cell progenitor acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2007, **138**(3): 338-348
- 36 Woodward W A, Chen M S, Behbod F, *et al*. WNT/b-catenin mediates radiation resistance of mouse mammary progenitor cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**: 618-623
- 37 Kendziorra E, Ahlborn K, Spitzner M, *et al*. Silencing of the Wnt transcription factor TCF4 sensitizes colorectal cancer cells to (chemo-) radiotherapy [J]. *Carcinogenesis*, 2011, **32**: 1824-1831
- 38 Christensen K, Schroder H D, Kristensen B W. CD133 identifies perivascular niches in grade II-IV astrocytomas [J]. *J Neuro-Oncol*, 2008, **90**(2):157-170
- 39 Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, *et al*. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells [J]. *Nature*, 2010, **68**(7325), 824- 828
- 40 Horsman M R, Overgaard J. The oxygen effect and tumour microenvironment. In: Steel G G(ED). *Basic Clinical Radiobiology*, Arnold: 2002: 158-168
- 41 Li Z Z, Bao S D, Wu Q L, *et al*. Hypoxia-Inducible factors Regulate tumorigenic Capacity of glioma stem cells [J]. *Cancer Cell*, 2009, **15**(6): 501-513
- 42 Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, *et al*. Stem cell-like glioma cells promote tumourangiogenesis through vascular endothelial growth factor [J]. *Cancer Res*, 2006, **66**(16): 7843-7848
- 43 Furchgott R F, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [J]. *Nature*, 1980, **288**(5789): 373-377
- 44 Doi K, Akaike T, Fujii S, *et al*. Induction of haem oxygenase-1 nitric oxide and ischaemia in experimental solid tumours and implications for tumour growth [J]. *Br J Cancer*, 1999, **80**(12): 1945-1954
- 45 Keklikoglu N, Koray M, Kocaelli H, *et al*. iNOS expression in oral and gastrointestinal tract mucosa [J]. *Dig Dis Sci*, 2008, **53**(6): 1437-1442
- 46 Ahn B, Han B S, Kim D J, *et al*. localization of inducible nitric oxide synthase and 3-nitrotyrosine in rat liver tumors induced by N-nitrosodiethylamine [J]. *Carcinogenesis*, 1999, **20**(7): 1337-1344
- 47 Ustyugova I V, Zeman C, Dhanwada K, *et al*. Nitrates/nitrites alter human lymphocyte proliferation and cytokine production [J]. *Arch Environ Contam Toxicol*, 2002, **43**(3): 270-276
- 48 Losser M R, Payen D. Mechanisms of liver damage [J]. *Semin Liver Dis*, 1996, **16**(4): 357-367
- 49 Charles N, Ozawa T, Squatrito M, *et al*. Perivascular nitric oxide activates notch signaling and promotes stem-like

- character in PDGF-Induced glioma cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, **6**(2): 141-152
- 50 Xu W, Liu L, Smith G C, *et al.* Nitric oxide upregulates expression of DNA-PKcs to protect cells from DNA-damaging anti-tumour agents [J]. *Nat Cell Biol*, 2000, **2**(6): 339-345
- 51 Ghisolfi L, Keates A C, Hu X W, *et al.* Ionizing Radiation Induces Stemness in Cancer Cells [J]. *PLoS ONE*, 2012, **7**(8): e43628
- 52 Lee S H, Hong H S, Liu Z X, *et al.* TNF- $\alpha$  enhances cancer stem cell-like phenotype via Notch-Hes1 activation in oral squamous cell carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, **424**(1): 58-64

## Research progress of radiation resistance mechanism of cancer stem cells

LIU Hu CAI Jianming

(Department of Radiation Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**ABSTRACT** Cancer stem cells (CSCs) are defined as a portion of cancer cells that are characterized by self-renewal, asymmetric division and multipotential differentiation. CSCs are believed to be the main causes of tumor metastasis, neoplasm recurrence and chemoradiotherapy resistance. CSC supports a new view in our understanding of the cancer, which suggests that only when the "seeds" of cancer are cleared, can cancer radioresistance be effectively overcome. Here we take a look at the primary articles in the literature studying the mechanism of cancer radioresistance and CSC and summarize them for review.

**KEYWORDS** Cancer stem cell (CSC), Radioresistance, Cell cycle arrest, Microenvironment, Signaling pathway, Autoregulation

**CLC** R730.1