

编者语：

“批评的态度可以被看成是有意识地使我们的理论和假说先代替我们经受生存选择。它给了我们一个机会来去掉不合理的假说。”

——卡尔·波普爵士(Sir KARL POPPER)

近五十年来,在癌变机制中占据主导地位的是“体细胞突变理论”,癌被认为是体细胞突变积累的结果。在这一理论指导下,各国政府投入了大量的金钱,科学家们耗费了无穷的精力,然而回报是令人沮丧的。迄今为止,人类常见的癌变如肺癌、乳腺癌、结肠癌和前列腺癌转移患者的治愈率仍然停留在数十年前的水平。这不得不引起人们的反思:“体细胞突变理论”正确吗?为回答这一问题,本刊邀请肿瘤学专家薛开先教授撰写了“癌变的体细胞突变理论回顾与挑战”一文。薛开先教授用他丰富的学识、敏锐的视觉,总结了近年相关领域的最新研究成果,对统治癌变研究数十年的这一基础理论提出了质疑。本刊特向全国读者推荐此文,以期拓宽思路,引起大家的关注和讨论。

癌变的体细胞突变理论回顾与挑战

薛开先

(江苏省肿瘤防治研究所,遗传学研究室,江苏 南京 210009)

【摘要】过去的 50 年,癌变的体细胞突变理论为主流,尽管取得了不少成果,但肿瘤防治未获重大突破,提示该工作假说存在问题,根据肿瘤表遗传学和干细胞的研究进展,至少有如下几个方面:(1) 癌细胞起源基本上错了,不是每个体细胞,很可能仅是干细胞或早期祖细胞;(2) 不是每个癌细胞,很可能仅有癌干细胞才有增殖和转移的能力;(3) 癌变机制对了一半,不仅有突变,而且有表遗传学改变。上述理论上的突破,必将为肿瘤防治的突破带来新的机遇。

【关键词】肿瘤;体细胞突变;癌变机制

中图分类号:R730.231

文献标识码:A

文章编号:1004-616X(2007)01-0001-03

近五十年来癌变的体细胞突变理论占主导地位,认为癌是体细胞突变积累的结果,尽管在理论上取得众多成果,但也暴露出不少问题;另一方面,在这一理论指导下肿瘤临床治疗未能取得重大突破,在过去几十年 4 种常见的癌:肺、乳腺、结肠和前列腺癌转移患者的生存率几乎没有显著改变,反思中不断有作者提出质疑。近十年来随着肿瘤干细胞理论和表遗传学等研究取得重大进展,体细胞突变理论面临严峻的挑战。

1 癌变体细胞突变理论的回溯

1.1 体细胞突变理论的历史贡献

根据肿瘤的体细胞突变理论,肿瘤是从单个体细

胞、经突变积累的多阶段过程而形成,每一个癌细胞均有形成新肿瘤的能力。这一理论在一段时间内所以得到普遍接受,还因为获得了不同方面证据的支持,主要有:① 实验证明,多数肿瘤是单细胞克隆起源;② 肿瘤细胞存在大量的基因突变和染色体畸变,所引起原癌基因的活化和肿瘤抑制基因的灭活,可导致正常细胞周期和凋亡的失控。先后发现了 30 多种肿瘤抑制基因和 100 多种癌基因;③ 家族或遗传性癌综合征多为肿瘤抑制基因种系突变所引起;④ 在一定环境条件下个体肿瘤易感性,是由个体基因型的多态性所决定;⑤ 大部分致癌剂是诱变剂,并发现致癌剂与 DNA 分子结合形成加合物。上述肿瘤分子遗传学的研究促进了整个分子生物学的发展;同

收稿日期:2006-11-28;修订日期:2006-11-30

作者简介:薛开先(1939-)江苏省如皋县人,研究员。1962、1965 年复旦大学本科、武汉大学研究生毕业。曾任江苏省肿瘤防治研究所遗传学研究室主任,中国环境诱变剂学会致突变专业委员会主任委员,江苏省环境诱变剂学会理事长。著述 130 余篇,专著 5 册,获国家、省部级等奖励 14 项。在国内外首先建立人体内微量血微核测试法;在国内外首先发现, β 胡萝卜素立体异构体在其遗传毒性和抗遗传毒性中起关键作用;首次在人群水平证实,大量饮酒可增加吸烟的遗传毒性,长期饮绿茶可拮抗吸烟毒性。上述贡献被“Who's Who”2006-2007 医学卫生版收录。Tel: 86-025-83283482 E-mail: xuekx@yahoo.com.

时还在一定程度上也促成了人类基因组计划和后续计划的提出和实施。科学假说价值的一个重要方面,看是否促进了相关问题的研究和学科发展,因此从这个意义上说,体细胞突变理论对现代分子生物学和肿瘤学的发展作出过重要贡献。

1.2 不符合体细胞突变理论的实验事实积累

随着研究深入,积累了不少实验事实不符合体细胞突变理论,它们结合起来足以对现行理论提出质疑,主要事实有:

(1)化学品的致癌作用与致突变作用一致性的研究结果不稳定,从90%到仅约50%均有报告,其中包括象TCDD(四氯二苯二恶因)这样强的致癌剂,即使用最现代的方法亦不能确证为诱变剂。这明确提示,对于非遗传毒致癌剂存在其他的致癌机制;已有作者提出,它们是对表遗传学机制、间隙连接细胞间通讯(GJIC)等作用的结果。

(2)任何材料的光滑薄片植入小鼠皮下,可诱发肉瘤,如薄片的表面适当地粗糙,就不会有肿瘤形成。显然这一实验事实很难用突变理论解释。有作者认为这是组织结构紊乱,或是创伤、炎症引起表遗传学改变的结果。

(3)应用大鼠乳腺组织重组模型和化学诱变剂处理的研究表明,乳腺上皮细胞的恶性转化仅发生在体内用亚硝基甲基脒(NMU)处理的间质,而与上皮细胞本身是否受处理无关,可见间质是原始的靶,异常的间质与上皮细胞的相互作用是转化的关键;在这个模型中观察到的Ha-ras-1基因突变不是必需的,也不足以起动癌变。

(4)体细胞突变是偶然、频率很低的事件,然而用致癌剂处理组织或培养的正常的细胞时,观察到大部分甚至全部细胞发生改变,使之对致癌剂的转化超敏;进而呈现对致癌剂毒性的耐药性,看来这些是靶细胞的适应性改变。目前已积累了相当多类似观察,故有作者认为癌是从一片发生了适应性改变的组织中起始,而不是由偶发的突变事件引起。

(5)一些癌症在没有治疗的情况下自然消退,这在肿瘤临床是早已有确证的事实,尽管发生率很低;但在小儿IV S期的神经母细胞瘤较为常见,在少数病例经病理研究证实,是神经母细胞自发成熟而出现消退,肿瘤通过分化逆转为正常表型很难用突变理论来解释;另一方面实验研究表明,来自小鼠恶性畸胎瘤的单个癌细胞被注射进胚胎,如此发育而成的嵌合小鼠,来自肿瘤的细胞参与许多正常组织的分化;癌细胞性染色体组成为XY,参与生殖系发育并形成有生殖功能的精子,生出明显正常的第二代。因此,作者认为细胞的恶性转化是通过组织紊乱导致的基因表达异常,而不是基因结构的改变。

2 体细胞突变理论面临的挑战

随着不符合体细胞突变理论事实的增加,近年来已有多组学者提出了不同的癌变机制,现简介其中主要几种。

2.1 癌干细胞理论

癌干细胞理论是近年来的研究热点,随着白血病、乳腺癌和脑肿瘤等癌干细胞的纯化鉴定,日益增多的作者开始接受了这一理论。现作重点简介,并与体细胞突变理论比较。

2.1.1 干细胞

干细胞具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞群体,可分为胚胎干细胞和成体(组织)干细胞。胚胎干细胞起源于胚泡的内细胞群,可无限制地增殖并能分化形成所有三胚层的组织;成体干细胞位于特定器官组织的微环境(niche 微生态龛)中,占组织细胞的很小一部分,可增殖、分化成为所在器官的数种或1种类型的成熟细胞,更新、修复衰老或损伤的组织。干细胞通过对称分裂产生2个相同的干细胞(自我更新),在必要时扩大干细胞库;通过不对称分裂产生1个干细胞和1个祖细胞。祖细胞经有限增殖(失去自我更新能力)最终分化为成熟细胞,在组织中分化和分化中的细胞占绝大多数。

2.1.2 癌干细胞理论

癌干细胞理论包括两个最重要的方面:(1)癌干细胞起源于类似组织干细胞的、具有自我更新能力的一小群细胞,通过遗传学和表遗传学改变获得了致癌性而形成;还可能通过上述改变,增殖祖细胞(progenitor)获得了自我更新和致癌性而成为癌干细胞,两种机制都可能起作用,这取决于器官的位置。自我更新调节过程的失控,导致干细胞的扩增,是癌变过程早期的关键事件。

(2)只有很少量的癌干细胞才具有自我更新能力的,参与肿瘤维持和转移,而其余的大部分癌细胞不具有这一能力。与组织干细胞一样,癌干细胞除可通过对称分裂和不对称分裂,扩增和维持癌干细胞库,和产生不同分化程度的癌细胞(异质性)外,还可通过对称分裂产生2个祖细胞,这可导致癌干细胞的耗尽,促进这类分裂可望成为新的肿瘤治疗策略。

2.1.3 癌变的体细胞突变理论与癌干细胞理论比较

表1比较了癌变的体细胞突变理论与癌干细胞理论,可见从癌变的靶细胞与机制,以及癌的细胞起源与治疗策略均有重大差别,这里仅就目前临床最为关注的转移性肿瘤疗效差的原因是作一简要讨论。

根据体细胞突变理论,每一个癌细胞都具有增殖和转移能力,因此肿瘤治疗应尽量多杀灭癌细胞,但根据几

十年来、大量的临床实践证明这一理论并未奏效。根据肿瘤干细胞理论，所以有如此差的疗效首先是肿瘤药物筛选本身存在问题，在 小鼠模型中只要能使肿瘤缩小就认为有效，此时很可能杀灭的是相对快周期的、不同分化程度的癌细胞，而癌干细胞仍存活，日后引起肿瘤的复发与转移；由于小鼠的生存期不超过 2 年，这一问题不能被发现。其次，正常干细胞比非干细胞有较强的抗细胞毒化疗药、放射线引发的细胞凋亡，而且癌干细胞有

更强的抗凋亡能力，这可能是由于多数癌干细胞处于 G_0 期，对周期特异性药物不敏感；同时提高了转运蛋白、p-糖蛋白和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达等，从而增加了癌干细胞抗凋亡的能力，使之生存而成为复发和转移的“种子”。这样看来，以往肿瘤疗效差根本原因是靶细胞错了，今后应开发癌干细胞特异性的靶向治疗，目前已取得了进展。

2.2 癌变的表遗传学机制 近年来不断增多的

表 1 肿瘤体细胞突变理论与癌干细胞理论的比较

	肿瘤体细胞突变理论	癌干细胞理论
癌变的靶细胞	所有体细胞细胞	很少量的干细胞或祖细胞
癌变的关键机制	增殖、凋亡的失控	干细胞自我更新能力的失控
癌的维持与转移	所有癌细胞	很少量的癌干细胞
肿瘤异质性	癌细胞基因组的异质性	癌干细胞和不同分化程度的癌细胞
癌的治疗策略	杀灭所有癌细胞	特异性地杀灭癌干细胞

资料表明，关于癌变机制不仅有基因突变和染色体畸变，而且有表遗传学改变，后者是没有 DNA 序列变化的可遗传的表达改变，其分子机制有 DNA 甲基化、组蛋白修饰和染色质构型的改变等，它们同样可以引起癌基因的活化和肿瘤抑制基因的灭活。随着研究的迅速进展，癌变的表遗传学机制已得到广泛的承认，并认为癌症是遗传学和表遗传学疾病。肿瘤表遗传学研究不仅为癌变机制、而且为肿瘤风险评价、早期诊断、监测、预后和新药开发等展现了全新的领域。最近提出了肿瘤发生表遗传学祖细胞起源的理论，认为癌变最早阶段不是基因突变引发的起始，而是干细胞/祖细胞的表遗传学改变。

阶段已起始细胞的克隆扩增，是癌变的限速因素，实验证明促进因子作用的重要机制之一就是抑制 GJIC；还发现在人乳房腺癌中失去 GJIC 与其转移能力相关；绿茶通过防止五氯苯酚促进剂引发的 GJIC 下降，从而拮抗其诱发小鼠肝癌的发生。

2.4 组织结构场理论 (tissue organization field theory)

该理论认为，把孟德尔基因简约为 DNA、把肿瘤仅置于复杂的生物学体系的细胞和亚细胞水平是不确切的，癌变是组织结构的问题，致癌剂最初的作用是紊乱器官中实质和间质细胞间的相互作用

科学的发展孕育着突破，从学科发展史看来，上述癌变理论的提出，不过是对癌症如此复杂病理现象认识长河中的几朵浪花，但毕竟使我们更接近真理，在对癌症的攻坚战中又前进了一步，值得我们关注，或许能提供新的工作假说，促进研究的进展。

2.3 细胞间隙连接细胞间通讯

Trosko 等长期从事细胞间隙连接细胞间通讯 (gap junction intercellular communication GJIC) 的研究，认为 GJIC 调节细胞生长、分化和凋亡；癌变是多阶段、多机制的过程，GJIC 参与肿瘤发生的各个阶段，其中在促进

