

干细胞标记物 Musashi-1 与子宫内膜异位症关系的研究进展

李跃飞¹, 郑晶晶², 于聪祥²

(1. 内蒙古妇幼保健院妇产科, 内蒙古 呼和浩特 010050;

2. 内蒙古医科大学附属医院妇产科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要: 子宫内膜异位症是雌激素依赖的多因素疾病。干细胞是机体内具有自我更新及多向分化潜能的未分化细胞群, 能无限增殖分裂。EMs 确切发病机制尚不完全清楚。近年国内外研究发现, 子宫内膜干细胞的异常增殖、分化将导致 EMs 的发生, 因此提出 EMs 可能是一种干细胞疾病。Musashi-1 是最新发现的肿瘤干细胞标志物之一, 其在 Wnt/ β -catenin 等信号转导通路中发挥着重要作用, 与 EMs 的发生、发展密切相关。现就干细胞标志物 Musashi-1 与子宫内膜异位症发病关系进行综述。

关键词: 子宫内膜异位症; 干细胞; Musashi-1

中图分类号: R711.71

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.23.014

文章编号: 1006-1959(2018)23-0048-03

Advances in Research on the Relationship between Cell Marker Musashi-1 and Endometriosis

LI Yue-fei¹, ZHENG Jing-jing², YU Cong-xiang²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Inner Mongolia Maternal and Child Health Hospital, Hohhot 010050, Inner Mongolia, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, Inner Mongolia, China)

Abstract: Endometriosis is a multifactorial disease of estrogen dependence. Stem cells are undifferentiated cells with self-renewal and multiple differentiation potentials within the body. It can multiply and divide indefinitely. The exact pathogenesis of EMs is not fully understood. In recent years, domestic and international studies have found that, abnormal proliferation and differentiation of endometrial stem cells will result in EMs, so it may be a stem cell disease. Musashi-1 is one of the most recently discovered tumor stem cell markers, which plays an important role in the signal transduction pathway of Wnt/ β -catenin, which is closely related to the occurrence and development of EMs. The relationship between stem cell marker Musashi-1 and endometriosis is summarized as follows.

Key words: Endometriosis; Stem cells; Musashi-1

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是雌激素依赖的多因素疾病, 指具有活性的子宫内膜组织(腺体和间质)出现在子宫腔被覆黏膜以外的身体其他部位所引起的疾病, 育龄期妇女 EMs 发生率为 10%~15%^[1]。EMs 是具有侵袭性的良性疾病, 其病变广泛、形态多样, 有浸润、转移及复发等恶性生物学行为, 被形象地称为“良性癌”, 可引起痛经、慢性盆腔痛、生育能力低下及月经失调等症状^[2], 确切发病机制尚不完全清楚。近年研究发现, 子宫内膜干细胞参与子宫内膜的生理性修复, 且子宫内膜干细胞的异常增殖、分化将导致 EMs 的发生, 并提出 EMs 可能是一种干细胞疾病^[3]。本文就干细胞标志物 Musashi-1 与子宫内膜异位症发病关系综述如下。

1 干细胞

干细胞(stem cell, SC)是机体内具有自我更新、
作者简介: 李跃飞(1984.1-), 男, 内蒙古呼和浩特人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 妇科肿瘤、围产期疾病
通讯作者: 于聪祥(1986.12-), 女, 内蒙古呼和浩特人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 子宫内膜异位症、宫颈病变

无限增殖和多向分化潜能的未分化细胞群, 能无限增殖分裂, 亦可长期处于静止状态。按其来源和分化潜能不同分为胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)、诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, IPS)和成体干细胞(adult stem cell, ASCs)。ASCs 由 ESCs 分化而来, 为定向未分化细胞, 可分化成为一种特定的细胞株, 也可以分化为原先组织中不存在的细胞类型, 广泛存在于多种组织, 通过自我更新长期存在, 甚至伴随生命的整个过程, 是目前国内外的研究热点。

2 干细胞与子宫内膜异位症

“经血逆流与种植学说”是 EMs 发病机制的经典学说, 但无法解释育龄期妇女普遍存在经血逆流, 而只有少数人发病的现象, 更无法解释临床上行子宫切除术后仍有发病, 甚至男性前列腺癌患者长期服用雌激素治疗后出现类似 EMs 的表现^[4]。张继雯等^[5]从 EMs 患者在位内膜中成功分离出具有强克隆形成能力的子宫内膜 SC, 经过冻存及传代培

养具有干细胞无限增殖、自我更新、定向分化及异位病灶形成能力,佐证了 SC 参与子宫内膜异位症的形成^[6]。Musashi-1 是最新发现的肿瘤 SC 标志物之一,与 EMs 的发生、发展密切相关。

3 Musashi

3.1 概述 2011 年学者提出^[7],Musashi 家族是一种进化保守的 RNA 结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)-Drosophila 蛋白的同源蛋白,Musashi 蛋白表达于肠道、胃、乳腺等组织中,最早发现于果蝇,为果蝇感觉器官前体细胞不对称分裂所必须。人 Musashi-1 由 362 个氨基酸组成,N 端含有 2 个保守的 RRM 结构域(RNA Recognize Domain)。研究发现 Musashi-1 在血液、消化、呼吸、泌尿等肿瘤中表达升高,在恶性肿瘤中表达的阳性率明显高于良性病变,而其来源的正常组织均呈阴性表达,Musashi-1 可通过调节 Wnt/-catenin、Hedgehog、Notch 等多条信号转导通路影响肿瘤的发生发展,与肿瘤预后相关,可作为肿瘤干细胞的标记物^[8,9]。

3.2 Musashi-1 与胆总管腺癌 Musashi-1 可能是胃肠道 SC 的标记物^[10],ALDH1A1 是乳酸脱氢酶(aldehyde dehydrogenase,ALDH)家族重要成员之一,是催化细胞内乙醛氧化为乙酸的细胞溶质酶,参与多种组织的分化与基因表达,也是正常 SC 和肿瘤 SC 生长分化的必需物质,可作为两者重要的生物学标记物之一^[11]。黄江生研究发现^[12],胆总管腺癌 Musashi-1 和 ALDH1 表达的阳性率明显高于癌旁组织,且恶性程度越高二者的表达量越高,提示 Musashi-1 和(或)ALDH1 可能与胆总管腺癌的发生发展及预后密切相关。Liu DC 等^[13]也提出 Musashi-1 与胆管癌病理分期、肿瘤大小及淋巴结转移密切相关。因此,推测 Musashi-1 可作为胆总管腺癌早期诊断及判断预后的重要指标。

3.3 Musashi-1 与乳腺癌 SC 对乳腺癌的复发和转移与至关重要,SC 是造成肿瘤转移、复发和产生耐药性的主要原因^[14]。乳腺上皮细胞中,Musashi-1 可通过增加生长因子 PLFI 水平以及对 Wnt 信号通路抑制因子 DKK3 的抑制,参与乳腺癌的发生及发展^[15]。Jang GB 等^[16]研究发现,乳腺癌肿瘤 SC 中 Wnt/ β -catenin 的表达水平高于实体肿瘤组织,Wnt/ β -catenin 小分子抑制剂 CWP232228 通过减弱 IGF-1 的活性,可抑制 β -catenin 调控的转录,而减少干细胞的数目。因此,推测 Musashi-1 可以作为乳腺癌疾病诊断及预后监测指标。

3.4 Musashi-1 与子宫内膜癌 Musashi-1 通过调节转录后的翻译过程以保持 SC 处于未分化的状态,其在维持 SC 状态和肿瘤发生方面起到重要作用。丁文婧等^[17]发现,Musashi-1 在子宫内膜癌组织中呈高表达,而且分期越高、分化越低的子宫内膜腺癌中 Musashi-1 阳性表达率越高。Gotte M 等^[18]证实,子宫内膜癌细胞中存在着 Musashi-1 高表达且具有 SC 特性的细胞亚群,Musashi-1 通过 SC 相关因子 Notch-1、Hes-1 及 P21(WAF1/CIP1)来调控子宫内膜癌细胞的周期及凋亡。由此说明,SC 参与子宫内膜癌的发生、发展,并与其预后密切相关。

4 Musashi-1 与子宫内膜异位症

Deane JA 等^[19]提出由 SC 表达的端粒酶逆转录酶(telomerase reverse transcriptase,TERT)可使细胞多次分裂,避免因端粒丢失导致细胞衰老,可作为子宫内膜 SC 标志物,Musashi-1 的表达模式与 TERT 在表达部位、数量及月经周期等方面呈一致性。这表明 Musashi-1 阳性细胞具有高增殖潜能的 SC 特性。Yu CX 等^[20]通过研究 EMs 患者月经第 1 天脱落及未脱落子宫内膜 Musashi-1 和 β -catenin 的表达水平,并观察其月经第 1 天及第 5 天子宫内膜超微结构变化,发现 Musashi-1 及 β -catenin 在实验组脱落内膜、未脱落内膜的相对表达量均高于对照组脱落内膜和未脱落内膜,差异有统计学意义。而且实验组脱落内膜及未脱落内膜中 Musashi-1 和 β -catenin 的相对表达量呈正相关,而对照组中二者无相关性。与对照组各组子宫内膜超微结构相比,EMs 患者月经第 1 天未脱落内膜腺上皮分泌细胞形态大小不一,排列紊乱,细胞浆内线粒体、核糖体等细胞器丰富,核异型明显,见大量胶原原纤维;月经第 1 天脱落内膜胞浆内粗面内质网发达,线粒体等细胞器丰富;月经第 5 天在位内膜分泌细胞的纤毛和微绒毛异常增多、变长;胞质内线粒体、粗面内质网等细胞器异常丰富,常见核异型。因此提出干细胞因子 Musashi-1 可能通过激活 Wnt 信号转导通路,参与子宫内膜异位病灶的形成;而且 EMs 超微结构的改变导致其功能变化,以致其具有“干性”的子宫内膜在“异域”局部微环境作用下形成异位病灶。目前在子宫内膜、羊水及胎盘等组织中均已发现间充质干细胞^[21],这表明子宫内膜是多潜能 SC 来源之一。Musashi-1 可能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号转导通路,导致细胞器超微结构及数量的改变,使 EMs 患者脱落、未脱落子宫内膜腺上皮细胞抑制了细胞

复制性衰老,使其具有较强的增殖、分裂活性,是子宫内膜异位囊肿形成的基础^[2]。

国内外学者从分子生物学水平及细胞超微结构改变的研究,提出干细胞因子 Musashi-1 可能通过激活 Wnt 信号转导通路,参与子宫内膜异位病灶的形成;并通过改变细胞器超微结构及数量,使 EMs 患者脱落、未脱落子宫内膜腺上皮细胞抑制了细胞复制性衰老,使其具有较强的增殖、分裂活性,以致其具有“干性”的子宫内膜在“异域”局部微环境作用下形成异位病灶^[2,20,22]。佐证了子宫内膜 SC 参与 EMs 的形成,但关于子宫内膜 SC 起源及 SC 微环境是如何通过信号途径调节其分化为子宫内膜细胞的过程,在 EMs 形成过程中除了 Musashi-1 外,有哪些干细胞相关因子发挥作用还有待进一步研究。

综上所述,子宫内膜干细胞理论开始从源头探寻子宫内膜的正常生理及异位内膜的病理起因,这一崭新思路将对 EMs 病因、诊断及治疗产生深远的影响。

参考文献:

- [1]Fuentes A,Escalona J,Céspedes P,et al.Prevalence of endometriosis in 287 women undergoing surgical sterilization in Santiago Chile[J].Rev Med Chil,2014,142(1):16-19.
- [2]郎景和.以转化医学的观点促进子宫内膜异位症的研究[J].国际妇产科学杂志,2011,38(4):261-270.
- [3]Dhesi AS,Morelli SS.Endometriosis:a role for stem cells[J].Womens Health(Lond),2015,11(1):35-49.
- [4]Hufnagel D,Li F,Cosar E,et al.The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis[J].Semin Reprod Med,2015,33(5):333-340.
- [5]张继雯,宋殿荣,张威,等.人子宫内膜异位症在位子宫内膜干细胞的分离和鉴定[J].国际妇产科学杂志,2017,44(1):113-117.
- [6]彭艳,何援利,刘芳,等.骨髓间充质干细胞参与子宫内膜异位症形成的实验研究[J].实用妇产科杂志,2014,26(07):517-518.
- [7]Cervelló I,Mirantes C,Santamaria X,et al.Stem cells in human endometrium and endometrial carcinoma [J].Int J Gynecol Pathol,2011,30(4):317-327.
- [8]Sutherland JM,Mclaughlin EA,Hime GR,et al.The musashi family of RNA binding proteins:master regulators of multiple stem cell populations[J].Adv Exp Med Biol,2013,786(13):233-245.
- [9]苏克举,王旭,何华,等.肿瘤干细胞标志物 Musashi1 与实体肿瘤关系的研究进展[J].吉林大学学报(医学版),2015,41(2):429-432.
- [10]李玲,赵治国,郑鹏远,等.Musashi-1 和尾侧型同源转录因子 2 在肠上皮化生及胃癌组织中的表达及意义[J].广东医学,2015(2):269-272.
- [11]Tanaka K,Tomita H,Hisamatsu K,et al.ALDH1A1-overexpressing cells are differentiated cells but not cancer stem or progenitor cells in human hepatocellular carcinoma[J].Oncotarget,2015,6(28):24722-24732.
- [12]黄江生.胆总管腺癌 Musashi-1 和 ALDH1 表达及其临床病理意义[J].中国现代医学杂志,2011,21(35):4409-4413.
- [13]Liu DC,Yang ZL,Jiang S.Identification of musashi-1 and ALDH1 as carcinogenesis,progression,and poor-prognosis related biomarkers for gallbladder adenocarcinoma [J].Cancer Biomark,2010,8(3):113-121.
- [14]Dandawate PR,Subramaniam D,Jensen RA,et al.Targeting cancer stem cells and signaling pathways by phytochemicals: novel approach for breast cancer therapy [J].Semin Cancer Biol,2016,40(41):192-208.
- [15]Wang XY,Penalva LO,Yuan H,et al.Musashi1 regulates breast tumor cell proliferation and is a prognostic indicator of poor survival[J].Molecular Cancer,2010,9(1):221.
- [16]Jang GB,Hong IS,Kim RJ,et al.Wnt/ β -Catenin small-molecule inhibitor cwp232228 preferentially inhibits the growth of breast cancer stem-like cells[J].Cancer Res,2015,75(8):1691-1702.
- [17]丁文婧,马莉,滕银成,等.Musashi-1 在子宫内膜腺癌中的表达及其评估预后的价值 [J].上海交通大学学报(医学版),2015,35(7):1028-1033.
- [18]Gotte M,Greve B,Kelsch R,et al.The adult stem cell marker Musashi-1 modulates endometrial carcinoma cell cycle progression and apoptosis via Notch-1 and p21 WAF1/CIP[J].International Journal of Cancer,2011,129(8):2042-2049.
- [19]Deane JA,Ong YR,Cain JE,et al.The mouse endometrium contains epithelial,endothelial and leucocyte populations expressing the stem cell marker telomerase reverse transcriptase [J].Mol Hum Reprod,2016,22(4):272-284.
- [20]Yu CX,Song JH,Liang L,Correlation of changes of (non)exfoliated endometrial organelles and expressions of Musashi-1 and β -catenin with endometriosis in menstrual period [J].Gynecol Endocrinol,2014,30(12):861-867.
- [21]Ulrich D,Muralitharan R,Gargett CE.Toward the use of endometrial and menstrual blood mesenchymal stem cells for cell-based therapies[J].Expert Opin Biol Ther,2013,13(10):1387-1400.
- [22]Yu CX,Song JH,Li YF,et al.Correlation between replicative senescence of endometrial gland epithelial cells in shedding and non-shedding endometria and endometriosis cyst during menstruation[J].Gynecol Endocrinol,2018(25):1-6.

收稿日期:2018-9-23;修回日期:2018-10-5

编辑/杨倩