

干细胞不均匀分裂与肿瘤发生

王启钊¹, 吕颖慧¹, 江楠², 刁勇¹, 许瑞安¹

The asymmetric division and tumorigenesis of stem cells

Qi-Zhao Wang¹, Ying-Hui Lu¹, Nan Jiang², Yong Diao¹, Rui-An Xu¹

1. 华侨大学分子药理学研究所, 福建 泉州 362021
2. 嘉兴市妇幼保健院生殖医学中心, 浙江 嘉兴 314000

1. Institute of Molecular Medicine,
Huaqiao University,
Quanzhou, Fujian 362021,
P. R. China

2. Reproductive Medicine Centre,
Jiaxing Maternal and Child Health
Hospital,
Jiaxing, Zhejiang 314000,
P. R. China

通讯作者: 许瑞安

Correspondence to: Rui-An Xu

Tel.: 86. 595. 22690952

Email: ruianxu@hqu.edu.cn

基金项目: 国家 863 课题
(2008AA02Z135); 国家自然
科学基金(30900822)

Grants: National High-Tech Research
and Development Plan of China
(2008AA02Z135); National
Natural Science Foundation of
China (30900822)

收稿日期: 2009-11-17

接受日期: 2009-12-28

[Abstract] Stem cells use asymmetric and symmetric cell division to generate progeny. Symmetric cell division is defined as the generation of daughter cells that are destined to acquire the same fate. Stem cells divide asymmetrically to generate one daughter with a stem-cell fate and one daughter with different fate. Disruption of the machinery that regulates asymmetric division may be a reason for the generation of cancer. The asymmetric mechanism is maintained by cell polarity factors, cell fate determinants, and the spindle apparatus. The mutation or dysregulation of these factors may change stem cells from asymmetric to symmetric cell division, then leading to tumorigenesis. Therefore, further study is needed on the mechanisms of stem cell control between asymmetric and symmetric cell division, as well as the relationships among stem cells, cancer stem cells, and tumor cells. It may bring us a new approach for the resistance, recurrence, and metastasis of tumors.

Key words: Stem cells, cancer stem cells, asymmetric division, microRNA, tumorigenesis

【摘要】 干细胞可以通过不均匀分裂和均匀分裂两种模式产生后代, 均匀分裂产生两个相同的子代干细胞; 不均匀分裂产生的子代细胞中一个趋向分化, 另一个保持自我更新的能力。干细胞不均匀分裂机制的失调可能导致肿瘤细胞的出现。干细胞的不均匀分裂受细胞极性因子、细胞命运决定因子及纺锤体的调节, 这些因子突变或失调均可导致细胞的恶性转化。因此, 深入探讨干细胞的分裂模式以及干细胞-肿瘤干细胞-肿瘤细胞之间的关系将成为今后肿瘤研究的重要方向。这些领域的深入研究将为肿瘤的耐药性、复发和转移等问题提供新的解决途径。

关键词: 干细胞; 肿瘤干细胞; 不均匀分裂; microRNA; 肿瘤发生

中图分类号: R730.2 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2010)03-0265-07

近几年, 关于肿瘤来源的肿瘤干细胞假说受到极大关注。肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是指在肿瘤组织中存在的小部分具有干细胞性质的细胞, 具自我更新能力, 产生与上一代完全相同的子代细胞, 且具有多种分化潜能和高度增殖能力, 能够产生不同表型的肿瘤细胞^[1]。研究逐渐表明, CSC可能来源于正常干细胞(normal stem cell, NSC)及其具短暂增殖潜能的子代细胞(transit amplifying cell, TAC)^[1]。尽管我们还不确定究竟是NSC自身控制失调导致CSC, 还是TAC异常突变重新获得干细胞特性而导致CSC, 还是两者兼而有之, 但是, CSC的出现终归需具备多个条件, 如细胞分裂模式、细胞周期、细胞信号等细胞相关因素的改变, 干细胞微环境的变化, 发生遗传改变的细胞大量扩增等, 其中细胞分裂模式的失调对肿瘤细

胞的出现产生的影响最早也最为重要^[2-5]。因此, 正确地理解 NSC 自身更新和分化的调节机制将有助于了解肿瘤细胞的来源、繁殖与分化。本文在介绍干细胞分裂模式的基础上, 阐述干细胞分裂模式失调与肿瘤形成之间的关系。

1 干细胞的分裂模式

干细胞维持自我更新和分化的方式有两种^[2,6]: 一种是采取不均匀分裂 (asymmetric division, ASD), 另外一种 是均匀分裂 (symmetric division, SD) (图 1)。在 ASD 模式中, 干细胞只分裂一次即可满足干细胞自我更新和分化的双重需求。目前有两种理论对 ASD 进一步解释, 一种认为是细胞质 ASD 导致细胞命运不同, 称之为内源性不均匀分裂 (intrinsic-ASD); 另外一种认为子代细胞具有相同发育潜能, 因它们各自所处的干细胞微环境 (stem cell microenvironment) 不同导致细胞命运的差别, 称之为外源性不均匀分裂 (extrinsic-ASD) (图 1C)。内源性不均匀分裂又有两种解释: 细胞极性因子 (cell polarity factors, CPF) 调控理论 (图 1A) 和细胞命运决定因子 (cell fate determinants, CFD) 调控理论 (图 1B)。ASD 模式的缺点是干细胞无法增殖, 无法适应胚胎发育和组织损伤、再生等需要大量干细胞的生物发育和生长进程。因此, 干细胞需要另外的分裂模式以适应机体的这些需求。SD 模式产生的子代细胞具有相同命运, 可同为干细胞 (图 1D), 也可同为分化细胞 (图 1E)。SD 模式的优点是可以在短时间内满足机体对某一细胞的大量需求。因此, 干细胞的 SD 模式在胚胎发育过程中较为常见; 在成体中也有证据表明其存在, 特别是在满足机体损伤以及再生重建需求时^[7]。

干细胞本身的维持可以只依靠 ASD 或同时依靠 ASD 和 SD, 两者之间的转换受到发育信号和环境信号的双重调节。一些哺乳动物干细胞可以在 ASD 和 SD 之间来回跳动, 不同的需求、不同的阶段采用不同的分裂模式。例如, 神经干细胞和上皮干细胞在胚胎发育过程中主要采用 SD 以增加干细胞的数量, 而在妊娠的中后期则采用 ASD 以增加各种分化细胞^[6]。在神经干细胞中, 随着分化细胞在前脑的增加, 细胞开始分层, 干细胞此时采取 ASD 模式, 产生的子代细胞一个保留在室层 (ventricular zone), 而另外一个细胞则迁移入由不同分化神经元组成的重叠层 (overlying layer)^[8]。在多层表皮 (stratified epidermis) 的形成过程中, 在胚胎发育至第

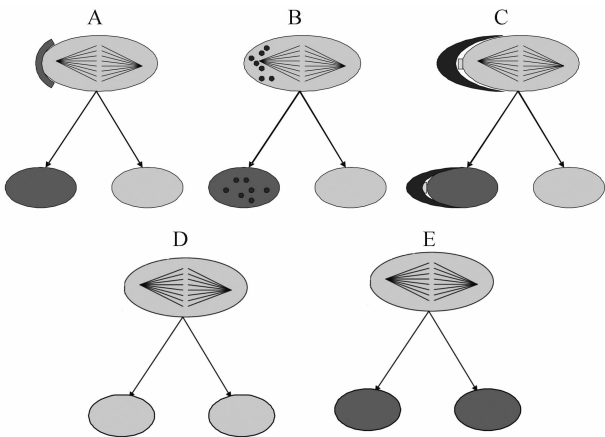


图 1 干细胞的均匀分裂与不均匀分裂模式

Figure 1 Asymmetric and symmetric stem-cell division
Three modes of asymmetric division: A, intrinsic asymmetric division mediated by cell polarity factors; B, intrinsic asymmetric division mediated by cell fate determinants; C, extrinsic asymmetric division. Two modes of symmetric division: D, daughter cells both have self-renewal capacities (the light green ones); E, daughter cells are both differentiated cells (the pink ones).

14.5 天, ASD 开始占主导地位, 干细胞产生的子代细胞一个保留在基底层 (basal layer); 另外一个则迁移入基底上层 (suprabasal layer), 成为定向祖细胞 (committed progenitors), 它在分化之前会以 SD 模式产生有限代数的子代细胞^[9]。对于这些干细胞, 定义 SD 或 ASD 取决于一个或者两个子代细胞是否保留在原始位置以及干细胞相关的一些形态学差别。

多数成体干细胞处于静息状态, 只有少数处于激活状态, 因此对于它们分裂模式的探讨变得较为困难, 体内研究可用的数据也非常有限。在多数组织中, 我们还不知道究竟是 ASD 还是 SD 维系干细胞的动态平衡。然而, 已经开始有证据表明, 部分成体干细胞在静息态下通过 ASD 维持干细胞的数量。位于侧脑室附近的脑室下带神经干细胞, 在静息态下, ASD 模式占主导地位, 但也可以观察到部分的 SD^[10]。另外, 克隆形成试验分析表明, 未分化的神经祖细胞采用 ASD 模式维持细胞数量^[11]。

尽管一些成体干细胞在静息状态采用 ASD 模式, 但是它们仍然具有恢复 SD 模式的能力。在机体遇到损伤或者疾病时, 神经干细胞和造血干细胞可以通过 SD, 弥补由于损伤引起的干细胞库 (stem cell pool) 减少。啮齿动物前脑细胞被破坏能引起脑室下带细胞的分裂能力增强, 其中包括均匀分裂细胞数量的增加, 反过来促进神经形成^[10]。但是脑室下带细胞由不同的细胞组成, 因此细胞数量的增加

是否完全来自于干细胞的分裂还有待于进一步研究。造血干细胞在损伤的情况下,也可以采用 SD,但是它在静息态下采取何种分裂模式我们还不得而知。化疗引起造血系统损伤,造血干细胞开始分裂,并以 SD 模式使干细胞数量增加以弥补损伤导致的干细胞库枯竭。

2 果蝇成神经细胞的不均匀分裂模式

关于干细胞分裂模式的研究主要以果蝇成神经细胞(neuroblasts, NB)为材料^[2,12]。正常情况下,NB 具有顶-基轴(apical-basal axis)结构,在有丝分裂时,mRNA 和蛋白被分为顶部和底部两部分(图2)。细胞分裂之后,顶部的蛋白停留在较大的细胞中,而底部的蛋白进入较小的细胞中。较大的子代细胞保留自我更新的能力;而较小的子代细胞则成为神经节母细胞(ganglion mother cells, GMC),它可以进一步产生一对神经细胞(neurons)或一对神经胶质细胞(neurons glial cells)^[13]。NB 和 GMC 的差别不只体现在大小方面,它们的位置也不相同:NB 处于顶端,并与神经上皮层(胚胎发育阶段)和皮层(幼虫阶段)保持接触;而 GMC 及其子代细胞则迁入底部,到达发育中的中枢神经系统的内部。另外,NB 和 GMC 的基因表达也不相同^[2]。

ASD 机制的维持依赖于细胞极性的维持,细胞极性一方面调控 CFD 的不对称分布,另一方面调控纺锤体的正确定向,纺锤体的定向反过来可以影响细胞极性和 CFD 分布。因此,CPF、CFD 和纺锤体定向三者之间可相互影响,共同维系着果蝇 NB 的 ASD 机制^[2]。

在 NB 顶端有 Baz、DmPar6 和 DaPKC 3 种蛋白形成的 Par 复合体(Par complex)。在 NB 分层过程中,Insc 开始表达。Baz 具有衔接蛋白作用,可与 Insc 蛋白结合,使 Insc 锚定于 NB 顶端,Insc/Par 复合物构成新月形复合物(crescent complex)。Insc 又与其伙伴分子 Pins 结合,Pins 进而与 G 蛋白的 α 亚单元 G α i 结合,从而在 NB 顶端皮层形成顶部复合体(apical complex),确立和维持 NB 极性,并调节 CFD 的定位和纺锤体定向。顶部复合体内各种分子互相依赖,任一分子的功能缺失或变异均会导致顶部复合体不能在 NB 顶部形成、维持和发挥功能(图2)。

NB 的 ASD 由内源性机制控制。CDF 及其衔接蛋白在 NB 胞质分裂前聚集于 NB 底部皮层,其中包括 Mira、Pros、Brat、Numb 和 Pon 等。NB 分裂后这些

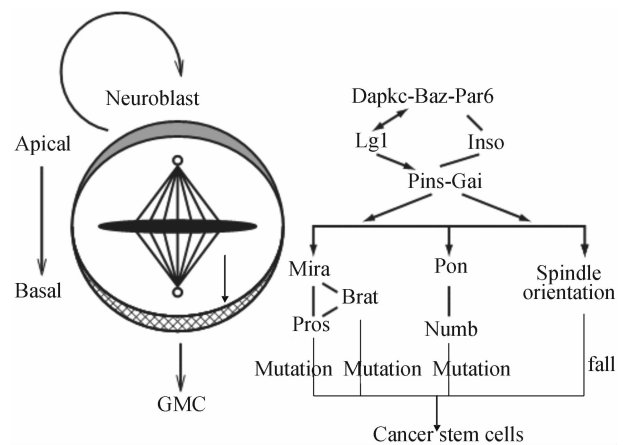


图2 果蝇成神经细胞的不均匀分裂与肿瘤细胞的形成

Figure 2 *Drosophila* neuroblast asymmetric division and cancer cell formation

Lgl, DaPKC, Baz, Par6, INSC, Pins, and G α i form a functional apical complex when wide-type neuroblasts divide. Apical complex formation then enables asymmetric segregation of the basal components Mira/Brat/Pros and Pon/Numb and mitotic spindle orientation, resulting in daughter cell fate determination. The bigger cell has the apical complex and keeps self-renewal capacity, while the GMC keeping cell fate determinants—Pros and Brat becomes differentiated. In GMC, Pros suppresses the transcription of key genes in the cell cycle, leading to a decrease in the biosynthesis of ribosomes and proteins. In the Brat mutated *Drosophila* larva, without Brat and Pros separation into GMCs, the cell cycle did not arrest, so GMCs became self-renewal cells, which keep dividing but not differentiating. Either the apical complex or mutations of cell fate determinants and spindle orientation failure could result in the formation of cancer-like cells. (Modeled after Caussinus et al., 2007^[2])

底部分子被分配到 GMC,并决定 GMC 细胞的进一步分化。Mira 为衔接蛋白,是 Pros 在细胞底部皮层定位所必需的。Pros 可启动 GMC 特异性基因并关闭 NB 特异性基因,是 NB ASD 的决定因子;在 GMC 中,Mira 很快被降解,而 Pros 则进入胞核内调节转录。Brat 也可与 Mira 结合,抑制 GMC 的生长以及 c-Myc 癌基因的表达。Pon 亦为衔接蛋白,是 Numb 正确分布所必需的。CDF 在 NB 中的不对称分布,依赖于顶部 CPF。顶部 CPF 缺失,CDF 不能在细胞底部定位。CPF 调节 CDF 不对称分布的机制尚不完全清楚,目前已知除了顶部复合物外,尚有 3 类分子参与其中,包括衔接蛋白、肿瘤抑制蛋白(Dlg 和 Lgl)及肌球蛋白 II 和 VI^[2]。

NB 起源于神经上皮。上皮细胞的分裂在水平平面上,而 NB 的分裂却沿着与水平平面垂直的方向进行,故有丝分裂纺锤体必须进行旋转^[12,14]。纺锤体旋转定向受顶部极性分子的调节,任一分子功能的缺失均使纺锤体不能正确定向^[15]。Siegrist

等^[16]的研究表明,纺锤体定向与细胞极性的关系由微管介导,具体可能是通过 Pins/G α 1、Dlg 和 Khc73 的相互作用来实现的。顶部极性分子调节纺锤体旋转定向的机制与受体非依赖性 G 蛋白活化信号传导有关^[12,14]。

3 不均匀分裂模式的失调与肿瘤

越来越多的研究认为,干细胞 ASD 模式的失调是肿瘤细胞产生的主要原因。将 ASD 机制相关基因发生突变的 NB 植入野生型果蝇可导致肿瘤的产生^[17]。更重要的是,肿瘤只出现在植入的带有突变的脑干细胞组,而不出现在具有相同突变的翅上皮细胞组^[18]。Dingli 等^[19]利用一个简单的模型证明,干扰干细胞的 ASD 能导致突变干细胞的快速扩增,几个基因的突变就能导致这一进程的发生。干细胞 ASD 模式的失调导致干细胞采取 SD 模式进行分裂,虽然 SD 赋予干细胞发育的可塑性,使之具有促进增殖、加强重建的能力,但同时也给肿瘤的发生提供了内源性的机会。SD 可能是致癌性转化的先决条件,肿瘤的产生是细胞为适应 SD 模式而采取的可能方式之一。

那么不均匀分裂模式的失调是如何导致肿瘤产生的呢? CPF、CFD 突变以及有丝分裂纺锤体的定向失调均可导致肿瘤的发生^[2,17,20]。

DaPKC、Lgl 和 Pins 的功能异常都可影响 NB 细胞自我更新的能力,并导致肿瘤的出现^[21]。缺少 Pins 的 NB 细胞克隆具有致癌性^[17],Lhl 突变的 NB 能产生多种表现的 NB 细胞,而 Pins 和 Lgl 同时突变可导致大量采取 SD 的 NB 出现^[21],而 Lgl 和 Pins 的作用受到 DaPKC 在皮层异常定位的调节。有研究开始表明,细胞极性在肿瘤发生过程中具有重要作用^[22]。果蝇细胞极性蛋白 Scribble 丢失可导致恶性结果的发生,导致细胞变成不受控制地疯狂增殖而促进癌症产生。在哺乳动物中,乳房上皮细胞中的 Scribble 蛋白如果被剔除,将导致细胞三维结构发育不良,抑制细胞凋亡,经过一段时间潜伏之后出现肿瘤。在小鼠和人类自发性乳腺癌病理中,Scribble 不仅表达降低,同时存在 Scribble 定位失调的现象,且两者同时发生可以促进乳腺癌的发生。分子机制研究表明,Scribble 缺失可对 c-Myc 癌基因起作用,通过阻断细胞凋亡途径诱导上皮细胞癌变。

Caussinus 等^[17]的研究表明,Numb、Mira 或 Pros 突变的组织可以生长至正常组织的 100 倍大。当这些组织细胞重新移植入新的宿主体内时再次出现肿

瘤,表明这些细胞已经获得了永生性,且这些细胞染色体不稳定。这些研究表明,如 DaPKC、Lgl 和 Pins 等顶部复合物成员一样,CFD 的异常也可导致 NB 恶性转化。最近,两个独立的研究小组采用不同的方法证明了 Brat 基因在 ASD 以及肿瘤形成中的作用。NB 分裂之后,肿瘤抑制基因 Brat 不均匀地被分割进入 GMC 细胞。Lee 等^[21]证明,Brat 的等位基因突变能影响果蝇幼虫脑中神经细胞的数量。Brat 突变导致具有自我更新能力的子代细胞数量增加伴随分化细胞的减少^[21,23]。Betschinger 等^[24]认为,Brat 能与 Mira 蛋白结合,而 Mira 蛋白在成神经细胞中作为细胞决定因子 Pros 的皮层结合物(cortical adaptor)而发挥作用^[24]。两者的研究都表明,Brat 通过与 Mira 蛋白的结合区域结合而共同定位于正在分裂中的 NB 的底部皮层。在 NB 中,Brat 和 Pros 对于抑制两个子代细胞其中一个细胞的自我更新都是必需的。Pros 调控细胞周期基因的转录,包括 cyclin A、cyclin E 和 string (cdc25)^[25],Brat 作为 Myc 的转录后抑制因子发挥作用^[23,24]。另外,Brat 能与 RNA 结合蛋白通过蛋白-蛋白直接结合的方式抑制特定 mRNAs 的翻译^[26]。Brat 和 Pros 突变都能导致两个子代细胞表现出 NB 特性,并导致脑肿瘤的发生^[23,24]。

促使干细胞采取 ASD 模式的调控因素在抑制肿瘤形成过程中的作用非常保守^[27]。哺乳动物细胞中 Baz、Par6、DaPKC、Lgl 以及 Numb 的同源蛋白已经表明同样具有调节细胞 ASD 以及肿瘤进程的能力。哺乳动物 aPKC、Par3 和 LGN 参与皮肤表皮祖细胞(epidermal progenitor cell) ASD 调控,它们的失调会导致皮肤癌^[28]。另外,已有研究表明,脊椎动物的 Numb 同源物的不均匀分割可以起到 CFD 的作用^[29]。小鼠 Dorsal Forebrain 中 Numb 的缺失导致神经细胞分化受损,神经祖细胞异常增生,并破坏细胞周期^[30]。人类 Lgl 和 HUGL-1 的同源物在肿瘤中也经常缺失^[31]。在小鼠中,这些基因的缺失也会导致中枢神经系统的去极化和异常发育^[32]。在 Notch 信号通路活跃的乳腺癌细胞中发现 Numb 基因缺失^[33]。APC 基因对于果蝇的精原干细胞(spermatogonial stem cells)维持 ASD 是必需的^[24],它在哺乳动物的肠上皮是一个很重要的抑癌基因。尽管我们还不知道 APC 基因是否在肠上皮具有调节干细胞分裂模式的作用,但是结肠癌细胞除了增殖调控缺失之外,其他的特性都和肠上皮干细胞极其相似^[34]。尽管这些基因产物可以通过多种独立

于细胞极化效应的机制抑制肿瘤形成,但是这些基因作为抑癌基因的事实表明,ASD 本身可能具有抑制细胞癌变的作用。另一方面,一些参与 SD 的基因同时也在哺乳动物中起原癌基因的作用。非典型蛋白激酶 aPKC,作为 PAR-aPKC 复合物的一部分,正常情况下定位于成神经细胞的皮质顶部,神经特异性表达 aPKC 能促进 NB 的 SD 分裂^[21]。DaPKC 基因在果蝇中具有促进肿瘤发生的潜能,同时在人类肺癌细胞中作为原癌基因起作用^[35]。而 AurA 通过促使 aPKC 的不均匀定位能抑制肿瘤的形成^[36]。因此我们可以推测,在哺乳动物甚至人类中,ASD 除了维持干细胞自我更新和分化之间的平衡之外,还具有抑制肿瘤发生的作用。

SD 模式也许并不只是促进干细胞的增殖,同时也可能导致非整倍体 (aneuploidy) 的产生^[21]。与此相一致的是,调节 ASD 的机制同样可以调节纺锤体的取向。SD 模式导致非整倍体产生的一个源头是中心体的缺陷,或者是形态上不完整,或者是复制过程中出错,最终导致染色体分离时非整倍体的产生。早在一百多年前,Boveri^[37]就提出了中心体可能导致肿瘤的产生。最近的研究也证实,中心体的异常可通过纺锤体影响染色体的分割,并导致非整倍体的产生^[38]。在果蝇 NB 中,中心体功能混乱可影响 CDF 的不对称分割。将“中心体不足”的 NB 细胞移植入野生型果蝇体内可导致肿瘤的产生,符合肿瘤干细胞理论^[18,39]。在哺乳动物细胞中,抑癌基因对中心体功能的调节对于细胞的遗传稳定性也非常重要。事实上,中心体和纺锤体在 ASD 细胞中受到严密的调控,以保证子代细胞适应不同的命运,而纺锤体趋向的改变能导致果蝇产生肿瘤^[15]。基因突变和非整倍体也许能通过干扰成体干细胞的 ASD 机制而协同促进肿瘤的发生^[40]。

4 前景展望

到目前为止,多数关于干细胞分裂模式与肿瘤产生之间的关系的讨论来源于果蝇幼虫 NB 的研究,少数干细胞 ASD 模式的失调可能导致具有干细胞样特性的肿瘤细胞——肿瘤干细胞——的出现。在哺乳动物(包括人类)中是否同样存在相同或者相似的机理呢?答案似乎是显而易见的。多种恶性肿瘤干细胞的存在已经得到证实,包括脑肿瘤、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌等。然而,干细胞、肿瘤干细胞、肿瘤细胞之间的相互关系还有待于实验数据和临床资料的进一步证实。另外,干细胞如何

调节 SD 和 ASD 模式之间的平衡还不完全清楚,目前研究大多数基于基因的突变,但是这种突变是不可逆的,并且绝大部分是人为导入的突变基因,这可能与体内存在的情况并不完全相符。体内调节 SD 和 ASD 的平衡应该存在其他可灵活控制的手段,比如最近研究的热门技术——RNAi 这一转录后沉默机制。内源性的 microRNA 小分子已经在各个领域被发现具有调控功能^[41],可以相信它也会在干细胞的分裂模式调控中有所作为。此外值得注意的是,细胞极性对细胞的影响可能比预先估计的还要大,传统的细胞贴壁培养方式可能无法模拟体内真实的复杂的三维结构,也就无法正确研究干细胞 ASD 机制。

ASD 与肿瘤形成相关的理论为我们治疗肿瘤提供了新的思路。通过基因修饰(如突变基因或表达异常基因)、转录后调节(如 siRNA 和 microRNA 调节)或者药物(激酶抑制剂等)调节干细胞的分裂模式,修补干细胞 ASD 模式中受损的相关基因,或者抑制干细胞参与 SD 相关基因的功能,也许能在源头上抑制肿瘤细胞的产生。这将为开发克服肿瘤耐药性、抑制恶性肿瘤转移和复发的新型药物提供理论基础和研究的方向。

〔参 考 文 献〕

- [1] 许瑞安,陈凌,肖卫东. 分子基因药理学 [M]. 北京:北京大学出版社 & 北京大学医学出版社, 2008: 629–675.
- [2] Caussinus E, Hirth F. Asymmetric stem cell division in development and cancer [J]. Prog Mol Subcell Biol, 2007,45:205–225.
- [3] Furthauer M, Gonzalez-Gaitan M. Endocytosis, asymmetric cell division, stem cells and cancer; unus pro omnibus, omnes pro uno [J]. Mol Oncol, 2009,3(4): 339–353.
- [4] Chang JT, Reiner SL. Asymmetric division and stem cell renewal without a permanent niche: lessons from lymphocytes [J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2008,73:73–79.
- [5] Coumailleau F, Gonzalez-Gaitan M. From endocytosis to tumors through asymmetric cell division of stem cells [J]. Curr Opin Cell Biol, 2008,20(4): 462–469.
- [6] Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer [J]. Nature, 2006,441(7097):1068–1074.
- [7] Eckfeldt CE, Mendenhall EM, Verfaillie CM. The molecular repertoire of the ‘almighty’ stem cell [J]. Nat

- Rev Mol Cell Bio,2005,6(9):726–837.
- [8] Noctor SC, Martinez-Cerdeno V, Ivic L, et al. Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases [J]. Nat Neurosci, 2004,7(2):136–144.
 - [9] Lechler T, Fuchs E. Asymmetric cell divisions promote stratification and differentiation of mammalian skin [J]. Nature,2005,437(7056):275–280.
 - [10] Zhang R, Zhang Z, Zhang C, et al. Stroke Transiently increases subventricular zone cell division from asymmetric to symmetric and increases neuronal differentiation in the adult rat [J]. J Neurosci,2004,24(25):5810–5815.
 - [11] Zhang F, Yan Q, Yan W, et al. Cancer is a disease of unregulated expansion of somatic stem cells resulting from disrupted asymmetric division [J]. Med Hypotheses, 2008,70(1):208–289.
 - [12] Wu PS, Egger B, Brand AH. Asymmetric stem cell division: lessons from Drosophila [J]. Semin Cell Dev Biol,2008,19(3):283–293.
 - [13] Wodarz A, Huttner WB. Asymmetric cell division during neurogenesis in Drosophila and vertebrates [J]. Mech Dev,2003,120(11):1297–1309.
 - [14] Egger B, Boone JQ, Stevens NR, et al. Regulation of spindle orientation and neural stem cell fate in the Drosophila optic lobe [J]. Neural Dev,2007,2(1):1.
 - [15] Gonzalez C. Spindle orientation, asymmetric division and tumour suppression in Drosophila stem cells [J]. Nat Rev Genet,2007,8(6):462–472.
 - [16] Siegrist SE, Doe CQ. Microtubule-induced Pins/Galphai cortical polarity in Drosophila neuroblasts [J]. Cell, 2005,123(7):1323–1335.
 - [17] Caussinus E, Gonzalez C. Induction of tumor growth by altered stem-cell asymmetric division in Drosophila melanogaster [J]. Nat Genet, 2005,37(10):1125–1129.
 - [18] Castellanos E, Dominguez P, Gonzalez C. Centrosome dysfunction in Drosophila neural stem cells causes tumors that are not due to genome instability [J]. Curr Biol, 2008,18(16):1209–1214.
 - [19] Dingli D, Traulsen A, Michor F. (A) Symmetric stem cell replication and cancer [J]. PLoS Comput Biol, 2007,3(3):e53.
 - [20] Doe CQ, Bowerman B. Asymmetric cell division: fly neuroblast meets worm zygote [J]. Curr Opin Cell Biol, 2001,13(1):68–75.
 - [21] Lee CY, Robinson KJ, Doe CQ. Lgl, Pins and aPKC regulate neuroblast self-renewal versus differentiation [J]. Nature,2006,439(7076):594–598.
 - [22] Zhan L, Rosenberg A, Bergami KC, et al. Deregulation of scribble promotes mammary tumorigenesis and reveals a role for cell polarity in carcinoma [J]. Cell,2008,135(5):865–878.
 - [23] Lee CY, Wilkinson BD, Siegrist SE, et al. Brat is a Miranda cargo protein that promotes neuronal differentiation and inhibits neuroblast self-renewal [J]. Dev Cell,2006,10(4):441–449.
 - [24] Betschinger J, Mechtler K, Knoblich JA. Asymmetric segregation of the tumor suppressor brat regulates self-renewal in Drosophila neural stem cells [J]. Cell,2006,124(6):1241–153.
 - [25] Li L, Vaessin H. Pan-neural Prospero terminates cell proliferation during Drosophila neurogenesis [J]. Genes Dev, 2000,14(2):147–151.
 - [26] Sonoda J, Wharton RP. Drosophila brain tumor is a translational repressor [J]. Genes Dev, 2001,15(6):762–773.
 - [27] Humbert P, Russell S, Richardson H. Dlg, Scribble and Lgl in cell polarity, cell proliferation and cancer [J]. BioEssays,2003,25(6):542–553.
 - [28] Lechler T, Fuchs E. Asymmetric cell divisions promote stratification and differentiation of mammalian skin [J]. Nature, 2005,437(7056):2752–2780.
 - [29] Wodarz A, Huttner WB. Asymmetric cell division during neurogenesis of Drosophila and vertebrates [J]. Mech Dev,2003,120(11):1297–1309.
 - [30] Li HS, Wang D, Shen Q, S et al. Inactivation of numb and numblake in embryonic dorsal forebrain impairs neurogenesis and disrupts cortical morphogenesis [J]. Neuron,2003,40(6):1105–1118.
 - [31] Kuphal S, Wallner S, Schimanski CC, et al. Expression of Hg1-1 is strongly reduced in malignant melanoma [J]. Oncogene,2006,25(1):103–110.
 - [32] Klezovitch O, Fernandez TE, Tapscott SJ, et al. Loss of cell polarity causes severe brain dysplasia in lgl1 knockout mice [J]. Genes Dev,2004,18(5):559–571.
 - [33] Regala RP, Weems C, Jamieson L, et al. Atypical protein kinase C iota is an oncogene in human non-small cell lung cancer [J]. Cancer Res,2005,65(9):8905–8911.
 - [34] Yamashita YM, Jones DL, Fuller MT. Orientation of asymmetric stem cell division by the APC tumor suppressor and centrosome [J]. Science, 2003,301(5639):1547–1550.
 - [35] Zhang JW, Niu C, Ye L, et al. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size [J]. Nature,2003,425(6960):836–841.
 - [36] Wang H, Somers GW, Bashirullah A, et al. Aurora-A

acts as a tumor suppressor and regulates self-renewal of *Drosophila* neuroblasts [J]. *Genes Dev*,2006,20(24):3453–3463.

[37] Boveri T. Concerning the origin of malignant tumours by theodor boveri. translated and annotated by benry Harris [J]. *J Cell Sci*,2008,121 (Suppl 1):1–84.

[38] Ganem NJ, Godinho SA, Pellman D. A mechanism linking extra centrosomes to chromosomal instability [J]. *Nature*,2009,460(7252):278–282.

[39] Basto R, Brunk K, Vinadogrova T, et al. Centrosome amplification can initiate tumorigenesis in flies [J]. *Cell*,2008,133 (6):1032–1042.

[40] Zhang F, Zhao D, Chen G, et al. Gene mutation and aneuploidy might cooperate to carcinogenesis by dysregulation of asymmetric division of adult stem cells [J]. *Med Hypotheses*,2006,67(4):995–996.

[41] Wang Q, Xu W, Habib N, et al. Potential uses of miRNA in lung cancer diagnosis, prognosis, and therapy [J]. *Curr cancer drug targets*,2009,9(4):572–594.

[编辑:阮 继]