

DOI: 10.13376/j.cblls/2016103

文章编号: 1004-0374(2016)07-0793-06

# Nestin蛋白在白血病及其他恶性血液肿瘤中的研究进展

王艳飞<sup>1,2</sup>, 梅芬<sup>1</sup>, 撒亚莲<sup>2\*</sup>

(1 昆明理工大学医学院, 昆明 650500; 2 云南省第一人民医院临床基础医学研究所, 昆明 650032)

**摘要:** Nestin 蛋白为第VI类中间丝蛋白, 最初被认为是神经干细胞标志物, 表达于神经干/祖细胞、部分成体组织中的前体细胞及细胞修复阶段, 还在多种肿瘤细胞中表达, 并和 P53、Wnt/ $\beta$ -catenin、Akt-GSK3 $\beta$ -Rb 等肿瘤细胞增殖调控信号通路相关。Nestin 蛋白在白血病及其他恶性血液肿瘤中异常表达, 并且参与急性淋巴白血病 (acute lymphoma leukemia, ALL) 细胞抗药性 niche 的形成, 以及急性髓系白血病细胞对骨髓微环境的损伤。目前, 临床阶段已在白血病和多发性骨髓瘤患者中检测到 nestin 蛋白表达, 其可以作为区分髓系和淋巴系白血病的标志物。在 ALL 中, 敲除 nestin 可破坏白血病抗药性 niche, 这可能作为一种治疗 ALL 的新方法。

**关键词:** 巢蛋白; 白血病; 多发性骨髓瘤

**中图分类号:** R730.51      **文献标志码:** A

## Progress on nestin express in leukemia and other hematological malignant tumor

WANG Yan-Fei<sup>1,2</sup>, MEI Fen<sup>1</sup>, SA Ya-Lian<sup>2\*</sup>

(1 Medical College, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; 2 Institute of Clinical and Basic Medical Sciences, Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming 650032, China)

**Abstract:** Nestin is a class VI intermediate filament (IF) protein originally described as a neural stem cell marker. It was expressed in neural stem cells, adult progenitor cells and repaired period of cell damage as well as some types of tumor cells, which is related to P53, Wnt/ $\beta$ -catenin, Akt-GSK3 $\beta$ -Rb and other tumor proliferation signal pathway. It was reported that the expression of nestin has also been detected in leukemia and other hematological malignant tumor. Nestin is involved in the formation of drug resistance niche in acute lymphoblastic leukemia (ALL), and takes part in the bone marrow (BM) microenvironments damage linked to acute myeloid leukemia cell. It has been found that nestin expressed in leukemia and multiple myeloma patients. It might become a useful biomarker for identification of AML and ALL. More importantly, the knockdown of nestin can break the protective resistance niche in response to chemotherapy, and it might be a new target for ALL leukemia patients.

**Key words:** nestin; leukemia; multiple myeloma

Nestin 蛋白又名巢蛋白于 1985 年由 Hockfield 和 McKay<sup>[1]</sup> 首次在大鼠胚胎神经管细胞发现。当神经前体细胞完成分化后, nestin 蛋白才逐渐消失, 于是 nestin 蛋白被认为是神经前体细胞的标志物。1990 年, Lendahl 等<sup>[2]</sup> 克隆出编码 nestin 蛋白的基因, 该基因结构和中间丝蛋白基因具有相似特征, 其编码蛋白的中间段  $\alpha$  螺旋结构和其他五类中间丝蛋白具有 16%~29% 的同源性, 但其蛋白具有较短的 N 端和较长的 C 端以及在细胞的分布明显区别于其他

五类中间丝蛋白, 故命名为第VI类中间丝蛋白。Nestin 蛋白不仅作为神经前体细胞标志物在神经系统表达, 在其他组织和细胞也有表达, 如胚胎形成期胰脏<sup>[3]</sup> 和肝脏<sup>[4]</sup> 形成过程、血管形成<sup>[5]</sup>、内皮细

收稿日期: 2015-11-19; 修回日期: 2016-01-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(31460298, 81460073);  
云南省科技厅-昆明医科大学联合专项应用基础研究项目(2014FZ070, 2014FB092)

\*通信作者: E-mail: sayalian@126.com

胞<sup>[5]</sup>、骨骼肌细胞<sup>[6]</sup>、表皮基底层细胞<sup>[7]</sup>、受损伤的星形细胞<sup>[8]</sup>等,但是当这些细胞完成分化, nestin 蛋白便停止表达。深入研究发现, nestin 蛋白在一些恶性肿瘤中异常表达,例如大脑胶质瘤<sup>[9]</sup>、室管膜瘤<sup>[10]</sup>、恶性黑色素胶质瘤<sup>[11]</sup>和白血病<sup>[12]</sup>等。

## 1 Nestin<sup>+</sup>细胞在正常骨髓微环境中的作用

在骨髓中存在两个分别维持 HSCs 静止状态和增殖分化的 niche, 而具有骨髓间充质干细胞特征的 nestin<sup>+</sup> 血管周皮细胞是组成该 niche 的成分之一。在组成 niche 的细胞中, nestin 高表达的细胞中参与维持 HSCs 功能的相关基因(如 CXCL12、Gjal、Vcaml、Ogn、cdh2、II7、Runx2 等)的表达量明显高于 nestin 低表达或不表达细胞;但是, DNA 复制速度和细胞周期方面, Nestin 高表达细胞却慢于 nestin 低表达细胞, 这一点说明 nestin 高表达细胞和 HSCs 存在联系并且自身增殖速度较慢。nestin 高表达细胞分泌大量参与维持 HSCs 静止状态的干细胞因子(stem cell factor, Scf), 而 nestin 低表达和 nestin 阴性细胞几乎不表达 Scf。不仅如此, 在正常骨髓中, HSCs 和 nestin<sup>+</sup> 细胞分布彼此临近, 但是 HSCs 受到粒细胞刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)刺激后, 可远离 nestin<sup>+</sup> 细胞, 进而脱离静止状态, 进入细胞增殖分化阶段(G-CSF 是一种可以动员粒系祖细胞增殖分化, 并释放入血液胞的药物), 说明 nestin<sup>+</sup> 细胞可能参与维持 HSCs 静止状态。更为重要的是, 小鼠骨髓细胞中约有 30% 的 nestin 高表达细胞呈现硫酸软骨素蛋白(chondroitin sulphate proteoglycan-4, Cspg4)阳性, 消除这些细胞会直接导致 HSCs 脱离静止状态, 但单独消除 NG2<sup>+</sup> 或 nestin<sup>+</sup> 细胞并不能对 HSCs 产生如此明显的影响。由此可以推断, 组成 HSCs niche 的 nestin<sup>+</sup> 细胞在维持 HSCs 静止状态方面可能具有重要作用, 但是, nestin 蛋白在维持 HSCs 静止状态方面并不能单独发挥作用, 可能和 NG2 共同发挥作用<sup>[13-15]</sup>。

## 2 Nestin蛋白在白血病中的作用机制

### 2.1 Nestin<sup>+</sup>细胞参与骨髓病变

Arranz 等<sup>[16]</sup> 研究报道, 在骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms, MPNs) 小鼠模型中, 肿瘤细胞可以破坏骨髓中的神经胶质细胞, 可通过增加其白介素-1分泌量和减少β3-肾上腺素分泌量, 促进 nestin<sup>+</sup>MSCs 凋亡, 并减弱其 Cxcl12 分泌量,

导致造血增殖细胞增加, 引起骨髓细胞纤维化、骨质硬化、嗜中性粒细胞增多、血小板增多和红细胞减少等临床症状。而 Hanoun 等<sup>[17]</sup> 则报道, 在 AML 中, 白血病细胞可以通过破坏骨髓内神经系统, 降低β2-肾上腺素分泌量, 引起保护 HSCs 的 niche 细胞即 nestin<sup>+</sup>MSCs 脱离静止状态, 促进 nestin<sup>+</sup>MSCs 分化为不成熟的成骨细胞, 引起患者造血功能异常和骨内膜发育不良等症状。在正常骨髓中, 神经系统可通过分泌β2-肾上腺素或β3-肾上腺素调节 HSCs 增殖分化, 而骨髓中的肿瘤细胞可破坏神经系统, 导致 HSCs 增殖分化功能紊乱, 进而影响骨髓正常造血能力, 引发患者血细胞异常等临床症状。其中, nestin<sup>+</sup>MSCs 缺失及β2-肾上腺素或β3-肾上腺素分泌量不足是引发这些症状的主要原因, 所以通过保护患者 nestin<sup>+</sup>MSCs 免受肿瘤细胞损伤和提高患者β2-肾上腺素或β3-肾上腺素分泌量也许可以在一定程度上缓解患者造血功能异常等临床症状。

### 2.2 Nestin蛋白参与急性淋巴白血病干细胞保护性 niche 的构建

Wilson 和 Trumpp<sup>[18]</sup> 研究表明, 在骨髓中存在两个 niche, 分别为骨内膜 niche 和血管细胞 niche。骨内膜 niche 由骨内膜细胞构成, 临近于骨内膜, 为处于静止状态的造血干细胞提供聚集场所<sup>[19]</sup>。血管 niche 分为窦血管 niche 和小动脉血管 niche<sup>[20]</sup>, 由窦内皮细胞组成, 位于骨髓内间隙, 是造血干细胞完成增殖分化的场所。参与保护 HSC 的 niche 不仅可以保护正常的造血干细胞, 也参与到白血病增殖细胞(leukemia-propagating C cells, LPCs)的保护机制中;在受到化疗药物刺激后, LPCs 可通过形成抗药性 niche, 进而使 LPCs 免受化疗药物的伤害<sup>[21]</sup>。

在急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 小鼠模型中, 白血病细胞会破坏小鼠骨髓微环境, 并且导致微血管在遭受损伤后无法完成自我修复。当患病小鼠接受阿糖胞苷治疗后, 残余白血病细胞暂时隐藏于正常的血管内皮细胞 niche, 并在周围逐渐聚集一层来源于骨髓窦血管 niche 的 nestin<sup>+</sup> 细胞, 这些 nestin<sup>+</sup> 细胞呈现α-平滑肌蛋白(alpha-smooth muscle actin, α-SMA)阳性、CCR1<sup>+</sup>、CD51<sup>+</sup>、CD29<sup>+</sup>、CD45<sup>-</sup>、Ter119<sup>-</sup>、CD31<sup>-</sup>, 并且这群细胞经体外培养后可分化为间充质细胞, 表明组成 niche 的 nestin<sup>+</sup> 细胞为间充质干细胞。白血病细胞受到阿糖胞苷作用后, 可通过增加趋化因子配体 3 [chemokine (C-C motif) ligand 3, CCL3] 分泌量促

进细胞迁移, 从而促进 nestin<sup>+</sup> 细胞募集至残留 LPCs 周围。当充足的 nestin<sup>+</sup> 细胞募集至 LPCs 周围形成早期 niche 后, LPCs 以及残留的其他白血病细胞通过增加 TGF- $\beta$ 1 分泌量, 促进 nestin 蛋白向  $\alpha$ -SMA 转变, 最终, 该 niche 达到成熟阶段。由于该 niche 在结构、形成过程以及作用上明显区别于其他骨髓内 niche, 学者将该 niche 命名为 NSM niche。NSM niche 并不能直接阻止药物进入 niche, 而是为 LPCs 提供弗林蛋白酶, 促进 LPCs 内 pro-GDF15 转化为 mGDF15。mGDF15 一方面可以激活 Smad3 介导的 TGF- $\beta$  信号通路, 促进 NSM niche 的成熟; 另一方面, mGDF15 可以诱导 LPCs 分泌化学药物抵抗因子 BCL-2, 使得 LPCs 获得抵抗化疗药物的能力<sup>[22]</sup>。NSM niche 并非白血病细胞直接介导形成, 而是在白血病细胞受到化疗药物刺激后, LPCs 才形成 NSM niche。NSM niche 形成机制可能是白血病细胞抗药性产生和病情复发的原因之一, 其中 nestin<sup>+</sup> 细胞向  $\alpha$ -SMA<sup>+</sup> 细胞转变是该 niche 成熟的关键步骤, 如果可以阻止 nestin<sup>+</sup> 细胞的转变, 那么, NSM niche 的形成过程受阻, 残留的 LPCs 将不再受到 NSM niche 的保护, 也将无法分泌 BCL-2 等一系列化学药物抵抗因子, 这将减弱残留的白血病细胞对化疗药物的抵抗能力, 从而使化疗药物可以更大程度地清除 ALL 患者白血病细胞, 并且可以预防患者出现抗药性<sup>[23]</sup>。

### 2.3 Nestin<sup>+</sup>细胞参与AML白血病细胞对骨髓的损伤

患者在受到化疗药物损伤后, 其骨髓内环境的修复依赖于交感神经系统。HSCs 具有  $\beta$ 2 肾上腺素受体, 其 niche 细胞具有  $\beta$ 3 肾上腺素受体, 当骨髓内环境受到破坏, HSCs 及其 niche 细胞接受肾上腺素调节, 完成 niche 修复。对于 AML 患者, 由于受到白血病细胞侵袭, 继而维持骨髓内环境的交感神经系统遭到破坏, 使得骨髓内环境无法自我修复。不仅如此, 白血病细胞可以直接引起骨髓中 niche 细胞异常。在 AML 小鼠骨髓中, 维持 HSCs 稳定的 niche 细胞是 nestin<sup>+</sup> 间充质干细胞, 其所占比例高于正常小鼠 3.8 倍, 经体外培养, 这些 nestin<sup>+</sup> 细胞具有分化为成骨祖细胞的能力, 并且形成成纤维细胞克隆单位的能力是正常细胞的 1.7 倍。但是, 由 nestin<sup>+</sup> 间充质干细胞分化而来的成骨祖细胞不能分化为成熟的骨细胞, 只能分化为骨钙蛋白缺失的未成熟骨细胞, 导致骨内膜层发育不成熟。白血病细胞不仅可以通过募集 nestin<sup>+</sup> 间充质干细胞重塑骨

髓环境, 还可以改变 HSCs niche。白血病细胞可以降低 HSCs 周边 nestin<sup>+</sup> 细胞 Vcam1、Cxcl12、Angpt1 和 Scf 转录水平的, 在一定程度上破坏了维持 HSCs 静止状态的环境, 并提高 Opn 的, 从而促进这些 nestin<sup>+</sup> 细胞向成骨祖细胞分化。2014 年, Hanoun 等<sup>[24]</sup> 研究表明, 白血病细胞可以损伤 HSCs 及其 niche, 导致造血功能障碍, 但是, 白血病细胞改变 HSCs niche 细胞各种细胞因子分泌水平的机制尚未明确。如果可以明确这一机制, 那么就可以为维持 HSCs 内环境稳定性提供理论支持, 使得患者造血功能有所恢复, 在一定程度上缓解 AML 引发的红细胞减少、血红蛋白降低以及血小板减少等临床症状。

## 3 恶性血液肿瘤患者的nestin蛋白表达情况

### 3.1 Nestin蛋白在多发性骨髓瘤患者病情恶化阶段表达

Svachova 等<sup>[25]</sup> 报道, 在多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者的 CD138<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup> 浆细胞中发现有 nestin 蛋白表达。在 163 例 MM 患者中, 50.5% (47/93) 的初发患者和 52.9% (37/70) 的复发患者呈现 nestin 阳性, 并且复发患者的 nestin 蛋白表达量明显高于初发患者 ( $P < 0.001$ )。不仅如此, 在 nestin 阳性患者中, 1q21 染色体异常的患者 nestin 蛋白表达量明显高于 1q21 染色体正常的患者 ( $P = 0.007$ )。当患者接受治疗后, 完全缓解的患者 nestin 蛋白表达量明显低于未缓解和部分缓解的患者 ( $P = 0.015$ )。同时, 当 MM 患者病情转变为浆细胞白血病 (plasma cell leukemia, PLC) 时, nestin<sup>+</sup> 浆细胞比例也明显提高 ( $P < 0.05$ )。由此可见, nestin 蛋白可作为 MM 患者预后的一个判断标志物, 但是, nestin 蛋白在 MM 的作用以及参与 MM 转变为 PLC 的机制仍未有研究报道。

### 3.2 Nestin蛋白可作为诊断急性白血病的标志物

2015 年, Du 等<sup>[26]</sup> 报道, nestin 蛋白在 AML 和 ALL 患者中呈现不同程度的表达。总计 87 例未缓解的急性髓系白血病患者, 其中 39/47 例 AML 和 0/40 例 ALL 患者的原始幼稚细胞表达 nestin 蛋白。Nestin 蛋白在 AML 和 ALL 患者原始幼稚细胞中的表达存在显著性差异 ( $P = 0.004$ ), 由此可见, nestin 蛋白可作为诊断区分 AML 和 ALL 的标志物。但是, nestin 低表达 (包括 nestin 阴性患者) 和高表达患者的生存率以及缓解率并不存在显著性差异 ( $P = 0.953$ ,  $P = 0.445$ ), nestin 蛋白并不对患者生存率

以及缓解率产生影响。由于上述报道并未在 mRNA 水平检测 nestin 表达情况,因此本课题组检测了 20 例未缓解 ALL 患者骨髓样本的 nestin mRNA,其中 14 例呈现阳性,但未检测到 nestin 蛋白表达。而在另外 50 例未缓解 AML 患者骨髓样本中,42 例 nestin mRNA 阳性,6 例 nestin 蛋白阳性。Nestin 蛋白在 ALL 不表达,这一点使得 nestin 蛋白有可能作为区分 AML 和 ALL 的标志物,但无法仅以 nestin 表达情况作为诊断标准,仍需结合其他常规检测指标。由于蛋白质表达受转录、翻译等多个水平的修饰调控,对于 nestin mRNA 与蛋白表达阳性率不一致的原因有待进一步探讨。

目前,尚无关于 nestin 蛋白在骨髓增生异常综合征、慢性淋巴白血血病和慢性髓系白血血病表达的报道。因此,本课题组检测了 11 例未缓解血液肿瘤患者的骨髓样本中 nestin mRNA 的表达情况,其中 5/7 例 CML、2/2 例 CLL、2/2 例 MDS 呈现 nestin mRNA 阳性,并且 CLL 和 MDS 患者 nestin mRNA 表达量明显低于 CML 患者。

#### 4 总结

Nestin 蛋白属于第 VI 类中间丝蛋白,参与细胞骨架的构建,主要表达于分化程度较低的细胞。Nestin 蛋白不仅参与正常细胞的分化增殖,也在多种肿瘤细胞表达,并且参与多个和肿瘤细胞增殖相关的细胞通路,例如 P53 相关信号通路<sup>[27-29]</sup>、Akt-GSK3 $\beta$ -Rb 信号通路<sup>[30]</sup>以及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路<sup>[31,34]</sup>。在乳腺癌<sup>[29]</sup>和肺癌<sup>[32]</sup>中,抑制 nestin 蛋白表达分别可以阻滞肿瘤细胞的细胞周期于 G<sub>2</sub>/M 和 G<sub>1</sub> 期。目前,已有报道称 nestin 蛋白参与 GSK3 $\beta$ 、Akt、Rb 等分子去磷酸化,其中 GSK3 $\beta$  为多种肿瘤细胞信号通路的关键调控因子,如 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路、Akt-GSK3 $\beta$ -Rb 信号通路和 Pten 信号通路等,但是 nestin 蛋白不具有磷酸酶活性,其调控去磷酸化机制可能通过其他途径,而这一点尚未有结论。2015 年, Neradil 等<sup>[35]</sup>研究证明, nestin 蛋白可能作为一种肿瘤干细胞标志物,如能进一步研究 nestin 蛋白在细胞信号通路方面的作用机制,或可为认识肿瘤细胞提供新思路。在恶性血液肿瘤患者中,常伴随着 P53 基因突变或者缺失<sup>[29]</sup>,患者体内的 DNA 修复机制受到抑制,导致无法及时清除癌变细胞,而化疗虽然可以减少肿瘤细胞,但同时伴随巨大副作用,如果能提高患者 P53 基因表达量,促进患者自身癌基因清除机制和免疫系统对肿瘤细

胞的杀伤作用,那么就减少化疗的副作用。体外实验证明,在乳腺癌中,P53 缺失会伴随 nestin 高表达,但是,在恶性血液肿瘤中尚未有相关研究证明 P53 和 nestin 存在直接联系,本课题组希望以此为研究方向在免疫治疗恶性血液肿瘤方面有所进展。除此之外,Akt-GSK3 $\beta$ -Rb 信号通路和 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在多种肿瘤细胞中异常活化,而最近研究表明, nestin 蛋白也参与其中,敲除 nestin 蛋白可降低这些信号通路的活性,降低肿瘤细胞增殖能力。总之,在细胞分子生物学方面,抑制 nestin 蛋白,一方面可能增强患者自身对癌基因的修复能力,另一方面可能减弱肿瘤细胞增殖相关信号通路的活性。

Nestin 蛋白的表达不仅在细胞分子生物学上存在重要理论意义,临床上研究人员也在 ALL 临床患者中检测到了 nestin 蛋白表达<sup>[26]</sup>。在 ALL 患者体内, nestin<sup>+</sup> 细胞参与 LPCs 保护性 niche 的构建,该 niche 可以促使 LPCs 形成抗药性,保护 LPCs 免受化疗药物的杀伤。白血血病细胞残留是患者复发的根源,而白血血病细胞抗药性的产生直接导致化疗药物无法清除肿瘤细胞,其中关于白血血病细胞抗药性形成机制的研究可能成为治疗白血血病的重要方向之一。目前,仅在 ALL 患者中发现存在 LPCs 保护性 niche,而其他恶性血液肿瘤尚无相关报道。其中, nestin 转变为  $\alpha$ -SMA 为该 niche 成熟的关键步骤。体外实验证明,干扰 nestin 蛋白表达可以破坏该 niche 的形成,减弱 LPCs 的抗药性。临床治疗白血血病经常面临患者耐药性产生以及复发等问题,主要原因在于放化疗不能完全清除白血血病细胞,盲目加大药物剂量只会导致患者承受剧烈的副作用,所以清除残留白血血病细胞在治疗白血血病方面具有重要意义。ALL 患者产生抗药性的原因有两方面:第一,存在数目极少的白血血病干细胞,这些细胞具有无限增殖能力且长期处于 G<sub>0</sub> 期,对抑制细胞周期的药物不敏感,因此化疗药物无法清除这些细胞,当体内环境适宜,白血血病干细胞便开始增殖产生大量肿瘤细胞,导致患者复发或者病情加重;第二, ALL 患者在接受药物刺激后, LPCs 可形成抗药性 niche,减弱药物对 LPCs 的杀伤作用,残留的 LPCs 具有类似于白血血病干细胞的无限增殖分化能力,可在短时间内产生大量白血血病细胞。所以,瓦解抗药性 niche 有利于药物更彻底地清除 LPCs,降低白血血病细胞增殖速度,延长 ALL 患者缓解的时间,避免患者在短时间内复发,减少患者化疗次数,有利于

提高患者生存期。然而, 在正常骨髓 niche 中也伴随着 nestin 表达, 而 HSCs 中没有 nestin 表达, 这些 nestin<sup>+</sup> 细胞参与维持 HSCs 静止状态, 但是未发现 nestin 转变为  $\alpha$ -SMA, 如果单一抑制 nestin 蛋白表达, 虽然可以破坏白血病保护性 niche, 同时, 也可能损伤 HSCs, 所以, 以 nestin 为靶点治疗 ALL 仍存在潜在的副作用。白血病细胞抗药性产生是治疗白血病面临的难题之一, 而 nestin<sup>+</sup> 细胞在抗药性 niche 形成中担任重要角色, 研究 nestin 在白血病细胞中的作用可以让人们更进一步认识白血病细胞抗药性形成机制。

在 AML 患者中, nestin<sup>+</sup> 细胞参与肿瘤细胞对骨髓的损伤以及肿瘤细胞的侵袭, 以 nestin 蛋白为靶点也许可以作为减缓 AML 患者病情的治疗手段之一。目前, 关于 nestin 蛋白在白血病、MM、MDS、淋巴瘤等血液肿瘤的临床研究报道较少, 而 nestin 蛋白和患者病情进展的关系仍需要大量的临床研究证明。通过对 50 例髓系白血病患者 nestin 表达情况的研究, 本课题组发现 42 例患者呈现 nestin mRNA 表达, 但仅 6 例患者可检测到 nestin 蛋白表达。本课题组推测, nestin 蛋白仅在患者病变的某些时期表达, 之后 nestin 蛋白发生降解或者转变为其他蛋白, 例如在 ALL 中 nestin 蛋白需要转变为  $\alpha$ -SMA; 而在神经干细胞中, 随着细胞分化成熟, nestin 蛋白会被 vimentin 替代。nestin 蛋白在白血病细胞表达的机制尚未有相关报道, 但是在肝癌、乳腺癌和肺癌中, nestin 蛋白直接参与肿瘤细胞增殖相关的信号通路调控, 已有报道称白血病中 P53、Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路和 Akt-GSK3 $\beta$ -Rb 信号通路都发生不同程度的改变, 并且这些改变可能和白血病发生或患者病情恶化存在联系。在白血病中, nestin 蛋白可能和这些细胞生长调控信号通路相关, 这为研究白血病形成机制及治疗白血病提供了新的方向。Nestin 蛋白作为神经干细胞标志物, 其在肿瘤细胞的表达重新定义了它的身份, 而关于 nestin 蛋白在白血病中的作用仍需要大量研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Hockfield S, McKay RD. Identification of major cell classes in the developing mammalian nervous system. *J Neurosci*, 1985, 5: 3310-28
- [2] Lendahl U, Zimmerman LB, McKay RD. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein. *Cell*, 1990, 60: 585-95
- [3] Lumelsky N, Blondel O, Laeng P, et al. Differentiation of embryonic stem cells to insulin-secreting structures similar to pancreatic islets. *Science*, 2001, 292: 1389-94
- [4] Wiese C, Kania G, Rolletschek A, et al. Pluripotency: capacity for *in vitro* differentiation of undifferentiated embryonic stem cells. *Methods Mol Biol*, 2006, 325: 181-205
- [5] Mokry J, Nemecek S. Angiogenesis of extra- and intraembryonic blood vessels is associated with expression of nestin in endothelial cells. *Folia Biol: Praha*, 1998, 44: 155-61
- [6] Sejersen T, Lendahl U. Transient expression of the intermediate filament nestin during skeletal muscle development. *J Cell Sci*, 1993, 106: 1291-300
- [7] Sahlgren CM, Pallari HM, He T, et al. A nestin scaffold links Cdk5/p35 signaling to oxidant-induced cell death. *EMBO J*, 2006, 25: 4808-19
- [8] Sahin Kaya S, Mahmood A, Li Y, et al. Expression of nestin after traumatic brain injury in rat brain. *Brain Res*, 1999, 840: 153-7
- [9] Veselska R, Kuglik P, Cejpek P, et al. Nestin expression in the cell lines derived from glioblastoma multiforme. *BMC Cancer*, 2006, 6: 32
- [10] Almqvist PM, Mah R, Lendahl U, et al. Immunohistochemical detection of nestin in pediatric brain tumors. *J Histochem Cytochem*, 2002, 50: 147-58
- [11] Ackermann J, Fruttschi M, Kaloulis K, et al. Metastasizing melanoma formation caused by expression of activated N-RasQ61K on an INK4a-deficient background. *Cancer Res*, 2005, 65: 4005-11
- [12] Duan CW, Shi J, Chen J, et al. Leukemia propagating cells rebuild an evolving niche in response to therapy. *Cancer Cell*, 2014, 25: 778-93
- [13] Kunisaki Y, Bruns I, Scheiermann C, et al. Arteriolar niches maintain haematopoietic stem cell quiescence. *Nature*, 2013, 502: 637-43
- [14] Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature*, 2010, 466: 829-34
- [15] Orford KW, Scadden DT. Deconstructing stem cell self-renewal: genetic insights into cell-cycle regulation. *Nat Rev Genet*, 2008, 9: 115-28
- [16] Arranz L, Sánchez-Aguilera A, Martín-Pérez D, et al. Neuropathy of haematopoietic stem cell niche is essential for myeloproliferative neoplasms. *Nature*, 2014, 512: 78-81
- [17] Hanoun M, Zhang D, Mizoguchi T, et al. Acute myelogenous leukemia-induced sympathetic neuropathy promotes malignancy in an altered hematopoietic stem cell niche. *Cell Stem Cell*, 2014, 15: 365-75
- [18] Wilson A, Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niche. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6: 93-106
- [19] Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature*, 2003, 425: 841-6
- [20] Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, et al. SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. *Cell*, 2005, 121: 1109-21

- [21] Hanoun M, Zhang D, Mizoguchi T, et al. Acute myelogenous leukemia-induced sympathetic neuropathy promotes malignancy in an altered hematopoietic stem cell niche. *Cell Stem Cell*, 2014, 15: 365-75
- [22] Corre J, Hebraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med*, 2013, 2: 946-52
- [23] Maude SL, Teachey DT, Porter DL, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2015, 125: 4017-23
- [24] Hanoun M, Zhang D, Mizoguchi T, et al. Acute myelogenous leukemia-induced sympathetic neuropathy promotes malignancy in an altered hematopoietic stem cell niche. *Cell Stem Cell*, 2014, 15: 365-75
- [25] Svachova H, Kryukov F, Kryukova E, et al. Nestin expression throughout multistep pathogenesis of multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2014, 164: 701-9
- [26] Du X, Yang XH, Wu YF, et al. Distribution of the cytoskeletal protein, Nestin, in acute leukemia. *Biotech Histochem*, 2015, 90: 384-94
- [27] Jansson MD, Damas ND, Lees M, et al. miR-339-5p regulates the p53 tumor-suppressor pathway by targeting MDM2. *Oncogene*, 2015, 34: 1908-18
- [28] Tschaharganeh DF, Xue W, Calvisi DF, et al. p53-dependent Nestin regulation links tumor suppression to cellular plasticity in liver cancer. *Cell*, 2014, 158: 579-92
- [29] Zhao Z, Lu P, Zhang H, et al. Nestin positively regulates the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and the proliferation, survival and invasiveness of breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res*, 2014, 16: 408
- [30] Kwok M, Davies N, Agathangelou A, et al. ATR inhibition induces synthetic lethality and overcomes chemoresistance in TP53 or ATM defective chronic lymphocytic leukemia cells. *Blood*, 2016, 127: 582-95
- [31] Zhu X, Wang W, Zhang X, et al. All-trans retinoic acid-induced deficiency of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway enhances hepatic carcinoma stem cell differentiation. *PLoS One*, 2015, 10: e0143255
- [32] Chen Z, Wang J, Cai L, et al. Role of the stem cell-associated intermediate filament nestin in malignant proliferation of non-small cell lung cancer. *PLoS One*, 2014, 9: e85584
- [33] Saba NS, Angelova M, Lobelle-Rich PA, et al. Disruption of pre-B-cell receptor signaling jams the WNT/ $\beta$ -catenin pathway and induces cell death in B-cell acute lymphoblastic leukemia cell lines. *Leuk Res*, 2015, 2126: 30355-6
- [34] Li L, Song H, Zhong L, et al. Lithium chloride promotes apoptosis in human Leukemia NB4 cells by inhibiting glycogen synthase kinase-3  $\beta$ . *Int J Med Sci*, 2015, 12: 805-10
- [35] Neradil J, Veselska R. Nestin as a marker of cancer stem cells. *Cancer Sci*, 2015, 106: 803-11