

## 造血微环境对造血干细胞的代谢调控机制及其在造血系统疾病中的作用

姚利 阮长耿 陈子兴

**Metabolic regulation of bone marrow microenvironment on hematopoietic stem cells and its role in hematologic diseases** Yao Li, Ruan Changgeng, Chen Zixing

Corresponding author: Chen Zixing, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China. Email: szchenzx@263.net

造血干细胞(HSC)是机体骨髓中一群具有自我更新和多向分化潜能的细胞。其数量(即HSC池的大小)和功能的稳态(homeostasis)对维持机体正常健康的造血系统和生理功能必不可少;因此调节HSC的功能对保持机体在生命周期中有效造血至关重要。

成人HSC存在于骨髓中被称为“龕位”(niche)的微环境中。龕位由多种来源的细胞、细胞外间质及其所分泌的细胞因子组成的网络系统以及某些神经纤维构成。因此,“龕位”不仅代表骨髓腔内的特定解剖学部位,更代表着具有某种造血功能的特定功能性区域<sup>[1-3]</sup>。只有健康完整的龕位内微环境才能保证HSC的归巢(homing),并赋予和维持HSC的上述功能状态。否则将使HSC的数量和功能受损而产生造血系统的病变。近年来的重要动物实验证明造血龕位并非只对HSC起从属和辅助作用,其对健康的造血功能具有关键性的决定作用<sup>[4-5]</sup>。

正常HSC必须定居在骨髓中低氧、低营养物质的环境中来保持静息状态(quiescence)。低氧酵解进行的低水平代谢对其存活和功能最为有利。糖酵解是细胞线粒体利用环境中的葡萄糖为细胞的存活和生长提供能量的不可或缺的基本代谢过程。造血龕位环境中的低氧程度将迫使HSC决定应用何种糖酵解方式进行代谢,HSC内对氧化还原反应(redox)的敏感性也会影响细胞代谢方式的转换。细胞所需能量的合成和供应,环境中的氧含量以及细胞的氧化还原状态之间的相互联系,都不断变化而处于相对动态平衡,这种平衡对HSC保持在最佳功能的静息状态是必不可少的。显

然,细胞环境的改变必然影响HSC的代谢状态,从而改变HSC的行为和命运<sup>[6-7]</sup>。

我们就近期在造血微环境对HSC能量代谢的影响及其对恶性血液病发病中可能作用的研究进展进行综述和展望。

### 一、活性氧和低氧诱导因子

1. 活性氧(reactive oxygen species, ROS):ROS是氧化代谢产生的毒性副产物,是分子组成中含有氧的一类化学性质非常活泼的物质总称,包括超氧自由基、羟自由基和过氧化氢等。作为机体内终生行使功能的HSC,对环境中的氧分压和ROS,以及内生性的ROS水平都特别敏感。异常ROS生成破坏HSC的各种生物学功能,包括静息、自我更新、多向分化潜能。过量的ROS促进细胞衰老、凋亡,削弱自我更新能力和肿瘤形成,因此必须尽可能降低ROS对其损害。而实际上HSC内存在着所谓“ROS变阻器(rheostat)”能监控其自我更新和定向能力而决定细胞的命运<sup>[8-9]</sup>。

2. Foxo3a:转录因子叉头框O(FOXO)亚家族的成员,是ROS变阻器的重要组成部分,它以抑癌基因的作用保护HSC免于被氧化而受损。FOXO蛋白质激活编码过氧化去突变酶(superoxide dismutase)和催化酶基因,以及促进细胞静息的基因表达。与野生型比较,Foxo3a<sup>-/-</sup>小鼠体内的ROS水平显著增高,HSC数目明显下降,提示Foxo3a在HSC池稳态的保持中起重要作用<sup>[10]</sup>。

3. ATM蛋白:ATM(ataxia telangiectasia mutated)蛋白也是“ROS变阻器”的抗氧化效应器,是避免氧化损伤和正常DNA修复所需的蛋白激酶,在DNA损伤后被反应性激活。在ATM缺失的HSC中ROS也会积累而升高。值得重视的是ATM的效应分子BID(BH3-interacting domain death agonist)是一个BCL-2家族成员。BID的磷酸化参与HSC静息状态的维持,意味着某些BCL-2蛋白可通过ROS协调线粒体和核内功能而调控细胞命运<sup>[11]</sup>。

4. 低氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF1 $\alpha$ ):缺氧环境对HSC代谢的调控主要通过低氧诱导因子1(Hypoxia-inducible factors 1, HIF1)这一转录因子实施。HIF1由HIF1 $\alpha$ 和HIF1 $\beta$ (又称ARNT)两个亚单位组成,两者共同形成转录因子,结合到多种参与糖酵解基因的启动子而发挥激活转录的作用<sup>[12]</sup>。观察小鼠胚胎的多能HSC研究显示HIF1结合到一系列下游靶基因启动子或增强子处的共有序列,这些靶基因的功能通常与BM龕位中维持HSC的特性有关,如EPO、VEGFA、SDF-1/CXCL12、ANG-2、PDGFB和KITL/SCF等基因。而ARNT(-/-)的小鼠胚胎出现各种病态造血现象,如造血祖细

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.020

基金项目:科技部重大科研计划“973”计划子课题(2011CB933501);国家自然科学基金面上课题(81070402);江苏省高校优势学科建设工程项目

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所

通信作者:陈子兴,Email:szchenzx@263.net

胞数目减少等<sup>[13]</sup>。

HIF1 $\alpha$ 是细胞对低氧反应的关键转录调节分子,在调节性HIF-1 $\alpha$ 敲除的小鼠骨髓中,LT-HSC从G<sub>0</sub>期进入细胞周期增殖的能力,和对抗5-FLU药物或衰老等压力的耐受性降低<sup>[14]</sup>。在某一特定的范围内,HIF1 $\alpha$ 适度增加有利于HSC保持静息状态;但过量表达HIF1 $\alpha$ 对HSC反而有害,导致HSC不稳定和过早耗竭。可见,精确调控HIF1 $\alpha$ 的表达可以调节HSC的增殖和分化。体外研究显示Meis1对HSC中HIF1 $\alpha$ 的最佳转录活性至关重要。Meis1的缺失使HSC中HIF1 $\alpha$ 和HIF2 $\alpha$ 表达下调,促进线粒体有氧代谢,增加了ROS产物,从而使HSC凋亡<sup>[15]</sup>。此外,另一种 $\beta$ HLH-PAS蛋白,内皮PAS区域蛋白1(EPAS-1),与HIF1 $\alpha$ 48%同源,成为HIF家族的第二个成员。缺乏EPAS1的小鼠呈现全血细胞减少,表明它在骨髓中营造有效造血的功能性微环境是必需的<sup>[16]</sup>。

## 二、糖代谢和三羧酸循环

1. 丙酮酸脱氢酶激酶(PDK):三羧酸(TCA)循环是真核细胞线粒体内普遍进行的有氧代谢形式,是糖、脂肪和氨基酸三大营养物质的最终代谢分解途径并合成细胞所需的能量——ATP。代谢组学研究发现HSC通过PDK依赖机制进行的无氧糖酵解产生ATP。PDK的高表达抑制葡萄糖代谢进入线粒体的过程。在糖酵解缺陷的HSC中PDK的过表达可恢复糖酵解、细胞周期静息状态和HSC的干性,而PDK2和PDK4的缺失则损伤HSC的静息、糖酵解和植入能力。以人工合成的Pdk转入HSC中能促进HSC的生存和植入能力,产生治疗效应。因此,PDK可作为调控HSC静息和功能的一个细胞周期检测点来控制糖代谢的状态<sup>[17]</sup>。

2. 异柠檬酸脱氢酶(IDH1和IDH2):IDH1和IDH2分别形成NADP<sup>+</sup>和NAD<sup>+</sup>依赖性的酶,能将异柠檬酸转变成 $\alpha$ -酮戊二酸(2-OG,即 $\alpha$ -KG)。IDH2的活化在TCA循环中是依赖于ATP浓度的限速步骤,而IDH1在无氧状态中发挥作用。代谢谱显示表达突变型IDH1或IDH2的细胞不生成2-OG,而是产生高水平的2-HG( $\alpha$ -羟戊二酸)。作为致癌代谢物(oncogenic metabolite)的2-HG是一种依赖 $\alpha$ -KG的加双氧酶的竞争性抑制物,抑制包括组蛋白去甲基化酶和5-甲基化胞嘧啶(5-mC)羟化酶中的TET家族。在组蛋白去甲基化中2-HG与 $\alpha$ -KG占用相同的活性空间位置。突变型IDH1或IDH2的表达,或Tet2的缺失都会损害造血细胞的分化,促进HSC的自我更新而产生致白血病的效应<sup>[18-20]</sup>。Wang等<sup>[21]</sup>研制出一种小分子物质——AGI-6780,能有效并选择性抑制肿瘤相关性的IDH2/R140Q突变。AGI-6780与IDH2/R140Q结合的晶体结构揭示,抑制物以变构方式结合在二聚体表面,这种分子能诱导白血病细胞分化。

## 三、骨髓微环境对HSC的各种调控因子和信号通路

1. PI3K-AKT-mTOR作用通路:HSC处在营养物质供应相对减少的环境下。当细胞增殖时,生长刺激因子和营养物质(葡萄糖和氨基酸)激活细胞内的PI3K-AKT-mTOR作用通路。这一通路被看作营养物质传感系统,包括LKB1-AMPK和mTOR,它们连接不同的信号,包括促有丝分裂生

长因子,激素和可利用的营养物质,对保持HSC的稳态起关键作用<sup>[22]</sup>。PI3K活性的升高导致细胞内磷脂酰肌醇水平增高,而3-磷酸肌醇的结合改变AKT的空间构型,使之能将3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK1)募集入AKT活化环。AKT信号的组成性活化加速细胞的增殖而减少HSC<sup>[23]</sup>。此外,磷酸酶Pten基因的缺失会诱导PI3K-AKT信号的持续活化而加速细胞周期的运转,最终使HSC池耗竭<sup>[24]</sup>。mTOR信号也受某些分子的负调控,如条件敲除mTOR的抑制物Tsc1也会使mTOR信号通路被过度激活,使HSC丧失静息状态和重建造血的能力<sup>[25]</sup>。抑癌基因LKB1(又称STK11)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,作用于AMPK-mTOR通路上游,目前被视为掌控细胞代谢的主要调节者,它在能量不敷供应时限制细胞的增殖<sup>[26]</sup>。在细胞内AMP/ATP比例增高时LKB1通过磷酸化提高AMPK活性而抑制mTORC1,从而减缓细胞的增殖<sup>[27]</sup>。LKB1对调控HSC的功能也起非常关键的作用。LKB1条件缺失的小鼠骨髓HSC不能维持静息状态,出现短暂的造血祖细胞数目增高而继之以进行性全血细胞减少。不过这效应似乎并不依赖于AMPK-mTOR和FOXO信号通路,因为AMPK的激活剂和mTOR抑制剂雷帕霉素并不能挽救LKB1缺失的效应<sup>[28-29]</sup>。近期的研究还发现LKB1信号的下游效应还与脂代谢有关。LKB1缺失的HSC发生涉及PPAR(peroxisome proliferator-activating receptor)代谢通路的基因表达态势的改变,例如PCG的下调,提示LKB1可能也作用于PCG-PPAR的脂代谢通路<sup>[30]</sup>。

2. Wnt信号通路:Wnt信号对正常HSC的功能是必需的。动物实验结果显示:在成骨细胞中Wnt3a或 $\beta$ -catenin功能丢失,或Wnt抑制子DKK1的过度表达,都会削弱HSC的自我更新能力,而Wnt的激活,在某种情况下则促进更新。相比之下, $\beta$ -catenin缺陷的成年鼠造血不受影响,活化 $\beta$ -catenin的过表达削弱HSC的重建功能。Wnt- $\beta$ -catenin通路活性的改变能激活下游多种功能完全不同的分子而产生大相径庭的造血细胞表型。例如抑制胶原合成酶激酶3(GSK3)而激活Wnt通路能短暂增加HSC/HPC的数目,但接着丧失LT-HSC,这可能因为除了下游 $\beta$ -catenin外mTOR也被激活。通过抑制mTOR依赖的营养物质传导途径,同时激活经典的Wnt信号(保持HSC的自我更新),使人或鼠的LT-HSC在体外缺乏细胞因子、血浆或支持细胞的条件下得以维持。所以,可以认为低营养供应和Wnt信号通路的活化都有助于维持HSC的自我更新<sup>[31]</sup>。

3. 其他调控因子和信号通路:近年还有多种骨髓微环境对HSC进行调控的分子和信号通路引起关注。

MT1-MMP在血管旁基质重塑中起蛋白水解酶作用,它在HSC和基质/髓细胞中高表达。MT1-MMP缺失小鼠中HSC缺陷导致三系列的造血分化阻滞。髓内细胞的MT1-MMP可能通过对HIF依赖性髓内因子的修饰来调控HSC的造血<sup>[32]</sup>。

核转录因子(the nuclear factor erythroid 2-related factor

2, Nrf2)广泛表达于各种细胞内的抗氧化反应通路,对维持HSC稳态的许多方面发挥调控作用,还调节HSC向龛位中的迁移和停留<sup>[33]</sup>。黏附分子N-cadherin(钙黏蛋白)介导着HSC与龛位组成细胞的相互作用,其细胞黏附功能对调控骨髓龛位中HSC的活性发挥根本作用<sup>[34]</sup>,也对调控HSC在龛位中的植入能力起关键作用。

#### 四、白血病干细胞与微环境的相互作用

1. 白血病干/祖细胞:HSC在发生异常改变的骨髓微环境影响下,细胞内可能发生和逐渐积累一系列分子事件(包括细微而可逆的表观遗传学改变和不可逆的基因组遗传学改变,如基因突变和重排),最终形成克隆性恶性白血病干细胞(LSC)。在此过程中,处于各不同分化阶段的造血祖细胞群体可依赖于不同的微环境支持因子而转化为不同类型的LSC及其子代细胞。一个明显的例子就是相同的LSC克隆通过与不同微环境的相互作用可产生AML或ALL表型<sup>[35]</sup>。另一方面,不断发现新的证据表明LSC克隆一旦形成,对其周围骨髓微环境的龛位也会产生影响。Colmone等<sup>[36]</sup>报道应用动态的体内显影技术发现,在移植白血病小鼠模型中,白血病细胞生长破坏了正常造血祖细胞的骨髓龛而产生异常的恶性造血龛,这些异常恶性龛与正常HPC龛位竞争,并阻隔CD34<sup>+</sup>人类造血祖细胞(HPC)的归巢和植入,异常龛位还会改变进入其中的正常CD34<sup>+</sup>HPC的生物学行为。

2. 骨髓间充质细胞(MSC):最近Passeque研究小组在转基因小鼠模型中发现骨髓增殖性肿瘤(MPN)的发生过程中,进行性地将骨内膜BM龛重塑为自我自主发展的白血病龛,损害正常造血而有利于LSC的功能。骨内膜成骨系列细胞(OBC)具有HSC支持活性;MPN进展中MPN髓细胞可刺激MSC在骨内膜过度增殖OBC成为炎症性骨髓纤维化细胞,并最终形成骨髓纤维化。白血病髓细胞和MSC之间的直接接触和紧密联结信号,以及可溶性分子如TOP和CCL3在驱动OBC大量增殖中也起重要作用<sup>[37]</sup>。有趣的是Medyouf等<sup>[38]</sup>在骨髓增生异常综合征(MDS)中也发现类似情况,MDS患者来源的骨髓间充质细胞(MDS-MSC)呈现紊乱的分化程序,在移植实验中,此种MDS-MSC对抚育MDS起始干细胞(Lin<sup>-</sup>CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>)非常重要;过表达多种龛位中的细胞因子(如N-cadherin, IGFBP2, VEGFA和LIF)与MDS-MSC促进MDS细胞克隆扩增的能力相关。正常MSC暴露于MDS细胞会逐渐出现MDS-MSC的分子特征,提示MDS细胞对其微环境的龛位结构也具有指导性重塑的作用。此外,动物模型和白血病患者骨髓活检显示化疗后残存的白血病细胞会重建其龛位作为庇护所<sup>[39]</sup>。这些最新的实验证据表明HSC与其微环境的作用和影响是双向的,在日益关注造血微环境(龛位)对HSC调控的同时,我们也不应忽视肿瘤细胞(LSC、MDS起始细胞等)对其微环境的重塑作用。

#### 五、小结

综上所述,当前骨髓微环境龛位对HSC干细胞生物学

特性的调控作用已成为研究热点,但其调控机制还有大量具体细节尚不清楚。越来越多的实验证据提示骨髓微环境的各种改变可能通过影响HSC的能量代谢,特别是有氧和无氧糖代谢的平衡而影响HSC的命运<sup>[40]</sup>,而HSC对其周围微环境也有重塑作用。其中存在大量关键的表观遗传学改变,复杂的细胞和细胞间,细胞和基质间的信号通路和关键分子,特别是某些代谢的中间产物有待进一步确认和功能研究。此外,HSC及分化各阶段造血细胞的代谢表型与其分化过程中的基因表达重编程之间的关系都有待阐明,这将开辟新的研究领域。

#### 参考文献

- [1] Huang MM, Zhu J. The regulation of normal and leukemic hematopoietic stem cells by niches [J]. *Cancer Microenviron*, 2012, 5(3):295-305.
- [2] Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2014, 505(7483):327-334.
- [3] Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, et al. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2012, 481(7382):457-462.
- [4] Raaijmakers MH, Mukherjee S, Guo S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia [J]. *Nature*, 2010, 464(7290):852-857.
- [5] Kode A, Manavalan JS, Mosialou I, et al. Leukaemogenesis induced by an activating  $\beta$ -catenin mutation in osteoblasts [J]. *Nature*, 2014, 506(7487):240-244.
- [6] Ito K, Suda T. Metabolic requirements for the maintenance of self-renewing stem cells [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(4):243-256.
- [7] Suda T, Takubo K, Semenza GL. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche [J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 9(4):298-310.
- [8] Jang YY, Sharkis SJ. A low level of reactive oxygen species selects for primitive hematopoietic stem cells that may reside in the low-oxygenic niche [J]. *Blood*, 2007, 110(8):3056-3063.
- [9] Maryanovich M, Gross A. A ROS rheostat for cell fate regulation [J]. *Trends Cell Biol*, 2013, 23(3):129-134.
- [10] Miyamoto K, Araki KY, Naka K, et al. Foxo3a is essential for maintenance of the hematopoietic stem cell pool [J]. *Cell Stem Cell*, 2007, 1(1):101-112.
- [11] Maryanovich M, Oberkovitz G, Niv H, et al. The ATM-BID pathway regulates quiescence and survival of hematopoietic stem cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(5):535-541.
- [12] Wang GL, Jiang BH, Rue EA, et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92(12):5510-5514.
- [13] Adelman DM, Maltepe E, Simon MC. Multilineage embryonic hematopoiesis requires hypoxic ARNT activity [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(19):2478-2483.

- [14] Takubo K, Goda N, Yamada W, et al. Regulation of the HIF-1 $\alpha$  level is essential for hematopoietic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2010,7(3):391-402.
- [15] Kocabas F, Zheng J, Thet S, et al. Meis1 regulates the metabolic phenotype and oxidant defense of hematopoietic stem cells [J]. *Blood*, 2012, 120(25):4963-4972.
- [16] Wiesener MS, Turley H, Allen WE, et al. Induction of endothelial PAS domain protein-1 by hypoxia: characterization and comparison with hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  [J]. *Blood*, 1998, 92(7):2260-2268.
- [17] Takubo K, Nagamatsu G, Kobayashi CI, et al. Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(1):49-61.
- [18] Lu C, Ward PS, Kappor GS, et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation [J]. *Nature*, 2012, 483(7390):474-478.
- [19] Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation [J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(6):553-567.
- [20] Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of  $\alpha$ -ketoglutarate-dependent dioxygenases [J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(1): 17-30.
- [21] Wang F, Travins J, DeLaBarre B, et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation [J]. *Science*, 2013, 340(6132):622-626.
- [22] Kharas MG, Okabe R, Ganis JJ, et al. Constitutively active AKT depletes hematopoietic stem cells and induces leukemia in mice [J]. *Blood*, 2010, 115(7): 1406-1415.
- [23] Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme [J]. *Oncogene*, 2008, 27(41): 5497-5510.
- [24] Lee JY, Nakada D, Yilmaz OH, et al. mTOR activation induces tumor suppressors that inhibit leukemogenesis and deplete hematopoietic stem cells after Pten deletion [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(5):593-605.
- [25] Chen C, Liu Y, Liu R, et al. TSC-mTOR maintains quiescence and function of hematopoietic stem cells by repressing mitochondrial biogenesis and reactive oxygen species [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(10):2397-2408.
- [26] Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1-AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression [J]. *Nature Rev Cancer*, 2009, 9(8):563-575.
- [27] Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: A cancer hallmark even Warburg did not anticipate [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297-308.
- [28] Nakada D, Saunders TL, Morrison SJ. Lkb1 regulates cell cycle and energy metabolism in haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2010, 468(7324):653-658.
- [29] Gan B, Hu J, Jiang S, et al. Lkb1 regulates quiescence and metabolic homeostasis of haematopoietic stem cells [J]. *Nature*, 2010, 468(7324):701-704.
- [30] Wagner KD, Wagner N. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta (PPARbeta/delta) acts as regulator of metabolism linked to multiple cellular functions [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125(3):423-435.
- [31] Huang J, Nguyen-McCarty M, Hexner EO, et al. Maintenance of hematopoietic stem cells through regulation of Wnt and mTOR pathways [J]. *Nat Med*, 2012,18(12):1778-1785.
- [32] Nishida C, Kusubata K, Tashiro Y, et al. MT1-MMP plays a critical role in hematopoiesis by regulating HIF-mediated chemokine/cytokine gene transcription within niche cells [J]. *Blood*, 2012, 119(23):5405-5416.
- [33] Tsai JJ, Dudakov JA, Takahashi K, et al. Nrf2 regulates haematopoietic stem cell function [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(3):309-316.
- [34] Arai F, Hosokawa K, Toyama H, et al. Role of N-cadherin in the regulation of hematopoietic stem cells in the bone marrow niche [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1266: 72-77.
- [35] Wei J, Wunderlich M, Fox C, et al. Microenvironment determines lineage fate in a human model of MLL-AF9 leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(6):483-495.
- [36] Colmone A, Amorim M, Pontier AL, et al. Leukemic cells create bone marrow niches that disrupt the behavior of normal hematopoietic progenitor cells [J]. *Science*, 2008, 322(5909):1861-1865.
- [37] Schepers K, Pietras EM, Reynaud D, et al. Myeloproliferative neoplasia remodels the endosteal bone marrow niche into a self-reinforcing leukemic niche [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 13(3):285-299.
- [38] Medyouf H, Mossner M, Jann JC, et al. Myelodysplastic cells in patients reprogram mesenchymal stromal cells to establish a transplantable stem cell niche disease unit [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(6):824-837.
- [39] Duan CW, Shi J, Chen J, et al. Leukemia propagating cells rebuild an evolving niche in response to therapy [J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(6):778-793.
- [40] Wang YH, Israelsen WJ, Lee D, et al. Cell-state-specific metabolic dependency in hematopoiesis and leukemogenesis [J]. *Cell*, 2014, 158(6):1309-1323.

(收稿日期:2014-07-28)

(本文编辑:董文革)