



癌症起源与早期肿瘤发生分子机制研究进展

效心怡,林东昕

(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病因及癌变研究室,北京 100021)



林东昕,中国工程院院士,肿瘤遗传学及基因组学专家,国家杰出青年科学基金获得者,享受国务院政府特殊津贴专家,卫生部有突出贡献中青年专家,北京市先进工作者,国家科技部“973”基础研究先进个人,全国优秀科技工作者,入选国家级百千万人才工程。现任中国医学科学院北京协和医学院终身教授、中山大学华南肿瘤学国家重点实验室研究员、昌平国家实验室领衔科学家、中国医学科学院肿瘤医院病因及癌变研究室主任、癌发生及预防分子机理北京市重点实验室主任;兼任中国病生理学会肿瘤专业委员会主任委员、中国抗癌协会理事、肿瘤病因学专业委员会名誉主任委员、中国医学科学院学术委员会委员、北京大学医学部学术委员会委员,中山大学学术委员会委员、分子肿瘤学国家重点实验室学术委员会副主任。主要研究我国常见恶性肿瘤食管癌和胰腺癌等发生发展的分子机制及其遗传易感性。已在 *Nature*、*Nature genetics* 和 *Cancer cell* 等国际高质量学术期刊发表研究论文 300 余篇,论文被引用 2.3 万余次, H-index 89。研究成果荣获国家自然科学奖二等奖 2 项(2013 年,2006 年)、国家科技进步奖一等奖 1 项(2013 年)、国家科技进步奖二等奖 2 项(2008 年,2019 年)、教育部自然科学奖一等奖 2 项(2011 年,2015 年)等。

摘要 全面理解恶性肿瘤起源和早期演变过程的关键分子事件对于癌症预防、早期诊断和制定干预策略至关重要。长久以来,癌症驱动基因突变被认为是癌症发生与进展的决定性分子事件。然而,近年来一系列研究在形态正常的组织中发现了大量的体细胞突变和肿瘤突变克隆扩张事件,但却很少演变为恶性肿瘤,这提示在癌发生过程中,基因突变并非充分条件,还存在其他关键的驱动事件,共同促进癌变细胞及其局部的微环境演变为不可逆的侵袭性病变。本文旨在对癌变上皮的起源和肿瘤发生早期阶段的转化细胞内外在决定性因素进行简要综述,以期为后续癌发生的机制研究和癌症早诊早治提供线索。

关键词 癌症起源;驱动基因突变;克隆竞争;表观遗传改变;非遗传变异

中图分类号:R730 文献标志码:A 文章编号:1005-930X(2024)11-1449-06

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.001

Advances in molecular mechanisms of cancer origin and early tumorigenesis

XIAO Xinyi, LIN Dongxin. (Department of Etiology and Carcinogenesis, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract A comprehensive understanding of the key molecular events underlying the origin and early evolution of malignant tumors is crucial for cancer prevention, early diagnosis, and the development of intervention strategies. Traditionally, it is considered that driver gene mutations are the decisive drivers in cancer occurrence and progression. However, recent studies have uncovered extensive somatic mutations and clonal expansions in mor-

[基金项目] 国家自然科学基金委基础中心项目(No.81988101);国家重点研发计划(No.2021YFC2501000);中国医学科学院医学与科技健康创新工程项目(No.2021-I2M-1-013;No.2022-I2M-2-003)

[通信作者] 林东昕, E-mail: lindx@cicams.ac.cn

[收稿日期] 2024-09-09

phologically normal tissues, which rarely progress to malignancy. This suggests that genetic mutations alone may not be sufficient for cancer development, and that other critical driver events may contribute to the irreversible transformation of parenchyma cells and their local microenvironment into invasive lesions. This review aims to provide a brief review of the intrinsic and extrinsic determinants of the origin and the early stages of tumorigenesis, in an effort to offer insights into subsequent research on the mechanisms of cancer occurrence as well as the early diagnosis and treatment of cancer.

Keywords cancer origin; driver gene mutations; clonal competition; epigenetic alterations; nongenetic alterations

长久以来,癌症被认为是一种基因疾病,由致癌性基因的突变作为关键起始事件,随着突变克隆扩张,更多的突变被积累,最终形成不可逆、高度异质性和侵袭性的病灶^[1]。以上理论高度强调了突变是癌症发生的基本驱动因素。但随着采样和测序技术的进步,大量正常组织中体细胞突变和克隆扩增事件被捕获,且频率远高于群体中癌症发病率。这促使我们重新思考一个重要的问题:所谓的肿瘤驱动基因突变是否真正推动了癌症的发生与进展,除此之外是否还有其他关键的分子事件参与其中。

理解恶性转化的源头细胞和克隆进化的动态,不能仅局限于转化细胞自身的癌症特征,还要综合考虑克隆外在的选择压力。健康机体进化出了多种避免癌症发生的监督机制,既包括临近健康实质和间质细胞与之的细胞间通讯,又包括微环境内的生物物理信号,同时,机体宏观免疫系统也在起着监视作用,识别全身各处非稳态的改变。因此,只有突破选择压力的克隆才能进行有效扩增和积累癌症表型。但选择压力也不是一成不变的,癌变克隆在积极地“驯服”宿主,使微环境和宏观环境更适合其恶性增殖。同时,随着自然衰老和持续地暴露于环境损伤,机体对于肿瘤的监管能力也在被不同程度地损坏。因此,理解癌变克隆和其选择压力间的动态平衡是癌症发生研究的关键,也是寻找有效早期干预策略的突破点。然而,目前在该领域还存在许多未知。本文通过对癌发生早期的分子机制研究前沿进展进行综述,分别从细胞内在、细胞外在的局部微环境和宏观环境的驱动因素展开论述,以期为后续癌症发生研究提供启发,为开展癌症的预防和早诊早治工作提供线索。

1 细胞内在因素

体细胞突变在生命过程中不断积累。近年来,大量的研究揭示了形态正常组织中的体细胞突变景观,为癌症基因组进化研究提供了基线^[2]。不同组织器官的突变特征具有异质性,我们前期报道了来自相同供者来源的9种正常器官的突变图谱,发现肝脏的突变负荷最高,显著超过其他上皮组织,而胰腺的突变负荷最低。各器官的突变特征分析提示,在各器官广泛分布的突变特征与衰老相关,而外源性致癌物导致的突变特征在肝脏中影响最显著^[3]。在空间分布上,驱动突变克隆扩增也呈现不同的模式,与组织微结构、突变谱和环境因素密切相关^[3]。虽然一些经典的癌基因和抑癌基因突变在肿瘤中会进一步地被正向选择,但在正常组织中,他们也可以在扩增后恢复稳态,例如皮肤和食管组织中的TP53突变和子宫内膜癌的PTEN突变^[2]。还有一些克隆发生频率和克隆规模会在进展为肿瘤时下调,例如食管的NOTCH1和PPM1D失活突变,这提示其可能发挥了抑癌作用。的确,在小鼠食管癌发生模型中,NOTCH1失活突变的抑癌功能已得到了证实^[4]。从癌发生多阶段样本中序贯捕获癌变不同阶段的克隆选择事件,有助于更细致地还原真实的基因组演变进程。基于食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)这一具有显著可区分多阶段病变的癌种,我们重建了从正常、低级别上皮内瘤变、高级别上皮内瘤变到肿瘤的基因组时空进化动态^[5]。在此过程中,TP53双等位突变是低级别上皮内瘤变中转向不可逆恶性进展的最早步骤之一,其导致的基因组不稳定进一步促进了细胞周期、DNA修复和凋亡通路中癌基

因的拷贝数变化^[5]。

表观遗传是另一个可长期在亲子代细胞间遗传的信息,其异常改变在肿瘤中也是非常普遍的事件。通过DNA甲基化和组蛋白的共价修饰等途径,表观遗传信息重塑染色质结构和基因表达模式,促使各式的癌症特征程序的获得。表观遗传异常也可早于组织形态学改变发生,为肿瘤突变携带细胞提供癌变的先决条件,导致肿瘤发病风险上升^[6-7]。以往已有研究证实在结直肠^[8]、皮肤^[9]、肺^[10]等组织的癌前病变中已经可以检测到渐进式发展的表观遗传改变。衰老相关的DNA甲基化改变模式,包括CpG岛的甲基化和全基因组低甲基化,也与肿瘤中的甲基化模式是相同的^[11-12]。虽然目前仍然不清楚表观遗传改变与遗传变异的先后顺序,但已有大量证据提示二者间有着复杂的交互关系。一方面,许多表观遗传调控酶编码基因为常见的肿瘤驱动突变,这些突变在正常组织中也能被检测到,例如克隆造血中的DNMT3A^[13-14],肺组织中的KMT2D^[15-16],他们通过表观遗传重编程导致谱系决定的转录因子表达混乱,从而抑制正常组织分化,增加了肿瘤发生的风险。另一方面,表观遗传异常也增加了DNA不稳定性,表现形式包括DNA甲基化导致的自发脱氨基突变^[17]和DNA低甲基化诱导的染色体不稳定等^[18]。

在基因组和表观遗传异常的影响下,细胞自主改变涉及转录、转录后调控、翻译等多个层面,从而诱导数种癌症标志性特征的获得,包括增殖、抗死亡、细胞分化等。同时,其他层面的改变也可反馈性的作用于遗传和表观遗传调控。例如,N6-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m6A)甲基化修饰作为转录后调控最常见的RNA修饰形式,不仅参与了调控转录本稳定性、翻译和定位;近期,我们与其他研究者的工作均提示,m6A修饰也可通过修饰组蛋白和DNA甲基化,参与表观遗传的调控^[19-22]。综上,转化细胞获得癌症特征是受到遗传和表观遗传组等多维度交互调节的结果。得益于组学的蓬勃发展,我们已经能逐渐明确他们在癌变进程中的变化动态,但仍需要综合考虑各组学间的交互作用,更全面地掌握各阶段的关键分子事件。

2 细胞外在因素

2.1 克隆竞争

在上皮组织中,携带异常突变和表观遗传改变的转化细胞第一时间就可以被周围的正常上皮细胞所感知,与其竞争有限的空间和营养。正常细胞往往在竞争中有相对更强的适应性,淘汰转化细胞,该肿瘤防御机制被称为“抗癌上皮防御”(epithelial defense against cancer, EDAC)^[23]。决定细胞间竞争优势的因素是组织特异的,例如在自我更新的组织中,干细胞命运是突变和野生型细胞间适应性差异的主要来源。具有持久的自我更新能力的细胞获得占据干细胞巢的优势,而分化的细胞从干细胞巢位中被移除,逐步走向终末分化以及被清除。例如,在复层上皮组织中,NOTCH1失活突变的克隆更倾向于对称分裂保留干性,更具有扩增优势^[4]。然而,致癌突变克隆总是能够进化出主动淘汰它们野生型同伴的机制,例如在小鼠结肠上皮中,Apc突变的干细胞分泌WNT信号的拮抗剂NOTUM,抑制野生型结肠干细胞的增殖,促进Apc突变克隆向隐窝固定发展,最终导致肿瘤形成^[24-25]。类似的,携带Pik3ca或Kras突变的结肠干细胞BMP配体的分泌水平上调,介导了野生型结肠干细胞的分化,但自身并不受影响^[26]。在Asxl1克隆造血中也观察到了类似的“超级竞争”现象,突变的造血干/祖细胞产生的成熟后代高表达促炎基因,诱导野生型细胞的分化,但突变克隆则上调了抑制炎症的基因,以保护自己免于分化^[27]。

2.2 肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)

TME,即肿瘤细胞与其局部所有非肿瘤间质细胞、基质和分子构成的小生态,其促癌特性已经在成型和晚期的肿瘤中被广泛解析。而在健康组织中,这些成分的本质是维持稳态、抑制肿瘤发生。由此,癌发生研究中一个即为重要和亟待解决的问题是:TME是如何从正常发挥抑癌作用转向支持恶性进展的?这涉及了其与恶性转换的细胞之间的复杂交互。一方面,正常的微环境对突变携带克隆施加选择压力,能够逃避免疫杀伤和其他稳态维持机制的转化细胞才有存活和扩增潜能;另一方面,转化细胞“驯服”周围生态以支持自身进化。其中

研究最为广泛的领域是免疫监视。机体的固有免疫和适应性免疫系统存在强健的监控机体异常的能力,但目前已经广泛被证实,在各种肿瘤中均存在不同程度的效应免疫细胞的抑制和促癌免疫细胞的募集和激活。该转化过程已经提前在癌前病变阶段中被捕获,例如结肠癌变过程中从促炎的巨噬细胞向免疫抑制的巨噬细胞转化,同步伴随CD47-SIRPa信号的上调^[28-29]。相似的,在肺癌前病灶中,也发生了免疫激活信号的持续下调,更为重要的是,是否发生免疫逃逸事决定原位癌是否进展为侵袭性肺癌的决定性因素。近期,实验模型中也成功验证了癌发生早期的免疫逃逸,Goto等^[30]通过类器官和小鼠模型证实了在结直肠癌发生过程中,SOX17作为肿瘤免疫逃逸的关键,通过下调肿瘤细胞对IFN γ 的反应性和抗原提呈水平,在癌发生早期就可以逃避T细胞的杀伤。除了免疫细胞外,在食管鳞癌变的多阶段进程中,我们还发现癌变上皮能够驯化成纤维细胞,将其转化为癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs),进而推动癌变上皮的进一步恶性进展^[31]。近年来,得益于空间组学技术的蓬勃发展,TME各组分在癌变早期的空间位置和原位基因表达模式也在逐渐被高分辨率的解析。这给研究者们提供了一个新的视角理解癌症发生,更新了以往建立于组织病理图像基础上的癌症发生多阶段演变的认知。例如,我们近期通过空间转录组和功能分析,解析出癌变上皮细胞间的相互作用起始于早期癌前病变的基底层。随着癌症的发展和进展逐渐扩展到整个上皮层,这个过程由TP53突变导致的 Δ NP63拷贝数扩增和过度表达引起的细胞增殖和上皮-间充质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)介导,而不同于传统观念认为的EMT发生于癌症晚期转移阶段^[32]。

2.3 宏观环境

最新的研究理念强调把癌症视为全身性疾病,不仅要关注肿瘤细胞和其局部的微小环境,更要系统性地考虑肿瘤与宿主体内外宏观环境之间的双向串扰。衰老、毒物暴露、不良生活方式、微生物生态紊乱等对肿瘤发展的影响已经被广泛报道,但在癌发生早期,以往对他们的影响多局限在诱导基因组突变。但越来越多的研究证实,这些异常信号更大程度上通过非突变的形式参与肿瘤发生,广泛地

影响表观遗传调控,信号转导和代谢重塑等,协助癌变上皮细胞逐步获得各种肿瘤标志^[33]。经典的“二次打击”学说认为,抑癌基因的两个拷贝均突变才能够导致癌变启动。然而最新的研究提示,第二次改变可能并不需要基因的突变。例如,在糖酵解增强的状态下,细胞累积其代谢产物丙酮酸,导致BRCA2单等位突变细胞的单倍体缺陷和突变积累^[34]。这有机地把饮食、代谢和基因突变联系了起来。肿瘤的其他的代谢重编程特征包括增强的生物合成和抗氧化应激能力、异常的转录调控等,虽然他们的作用还未在癌发生早期被完全阐释清楚,但越来越多的证据提示,异常的代谢改变在新发的转化态细胞的增殖、细胞命运改变和抗凋亡等恶性特征的获得中起到了至关重要的角色,其贡献可能也不逊于基因突变^[1]。另一个决定突变克隆能否癌变的重要因素是慢性炎症,其与组织完整性破坏是多种促癌因素作用于机体的共同表现,可显著改变正常突变上皮的克隆选择,启动致癌突变携带克隆的癌变进程。例如在血液系统和结直肠上皮细胞的TP53突变克隆,只有在炎性条件下才能够获得显著的扩增优势^[35-36]。在PM2.5暴露的肺组织通过招募巨噬细胞和IL-1 β 的分泌,重塑了肺泡上皮细胞的干性状态,从而增加了EGFR突变的上皮细胞的恶变潜能^[37]。综上,特定的组织和机体状态可能是决定突变克隆能否致癌的关键,这些线索也提示靶向这些可逆性的改变可能是肿瘤预防和早期干预有前景的策略。

3 总结和展望

癌发生是由癌变上皮内部遗传、表观遗传异常与特异性环境信号间交互作用的复杂过程。携带驱动突变的克隆不仅受到选择,也能够自主地重塑其生存的环境以便于更适应自身的生长。越来越多的非突变致癌决定因素被发掘,介于其可逆的特性,他们很可能能够被开发为肿瘤早期干预的靶点。目前各种肿瘤筛查和早期诊断方法还多依赖于组织病理学检测,然而组织病理学对于癌前病变的预测价值通常较低,且临床实际中只有部分癌前病变患者最终会进展为侵袭性肿瘤,造成了过度诊断和不必要的临床干预。鉴于一些癌发生早期的

分子变化可以在组织学异常之前出现。因此,识别癌发生早期的关键驱动因子可用于改善已有的风险评估模型,进一步提高靶向监测和早期干预的效率。基于癌发生的分子机制,许多癌症干预策略已经被提出且应用于临床,包括化学药物预防,免疫预防,以及针对生活方式的干预等。但目前针对肿瘤的早期治疗尚无理想的应用范式,更有效且安全的靶点值得科研人员进一步探索。

受限于肿瘤起源细胞的罕见和捕获难度高,以往癌发生研究进展一直较为缓慢。但近年来,二代测序、单细胞测序和空间组学的蓬勃发展,使得癌发生的研究模式得到彻底地革新。这些新技术利用其极高的分辨率,帮助研究人员鉴定出了多种癌前克隆,详细地呈现了恶性转变细胞及其微环境的协同进化动力学,也为突变、表观遗传、转录等各层面驱动因素间如何相互作用推动恶性演变进程提供了新的见解。随着对各种癌症驱动事件的环境特异性的作用更深入的认知,我们将会对癌症发生这一复杂的生物学过程有更为全面的理解,为肿瘤的早期预防和干预提供新的思路和方法。

参考文献:

- [1] BERENBLUM I, SHUBIK P. A new, quantitative, approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse's skin[J]. *British journal of cancer*, 1947, 1(4): 383-391.
- [2] KAKIUCHI N, OGAWA S. Clonal expansion in non-cancer tissues[J]. *Nature reviews cancer*, 2021, 21(4): 239-256.
- [3] LI R Y, DI L, LI J, et al. A body map of somatic mutagenesis in morphologically normal human tissues[J]. *Nature*, 2021, 597(7876): 398-403.
- [4] COLOM B, HERMS A, HALL M W J, et al. Mutant clones in normal epithelium outcompete and eliminate emerging tumours[J]. *Nature*, 2021, 598(7881): 510-514.
- [5] CHANG J, ZHAO X, WANG Y C, et al. Genomic alterations driving precancerous to cancerous lesions in esophageal cancer development[J]. *Cancer cell*, 2023, 41(12): 2038-2050.e5.
- [6] TAKESHIMA H, USHIJIMA T. Accumulation of genetic and epigenetic alterations in normal cells and cancer risk [J]. *NPJ precision oncology*, 2019, 3: 7.
- [7] CHOI C R, BAKIR I A, HART A L, et al. Clonal evolution of colorectal cancer in IBD[J]. *Nature reviews gastroenterology & hepatology*, 2017, 14(4): 218-229.
- [8] LUO Y X, WONG C J, KAZ A M, et al. Differences in DNA methylation signatures reveal multiple pathways of progression from adenoma to colorectal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(2): 418-429.e8.
- [9] RODRÍGUEZ-PAREDES M, BORMANN F, RADDATZ G, et al. Methylation profiling identifies two subclasses of squamous cell carcinoma related to distinct cells of origin [J]. *Nature communications*, 2018, 9(1): 577.
- [10] HU X, ESTECIO M R, CHEN R Z, et al. Evolution of DNA methylome from precancerous lesions to invasive lung adenocarcinomas[J]. *Nature communications*, 2021, 12(1): 687.
- [11] FEINBERG A P, TYCKO B. The history of cancer epigenetics[J]. *Nature reviews cancer*, 2004, 4(2): 143-153.
- [12] BOOTH L N, BRUNET A. The aging epigenome[J]. *Molecular cell*, 2016, 62(5): 728-744.
- [13] YANG L B, RODRIGUEZ B, MAYLE A, et al. DNMT3A loss drives enhancer hypomethylation in FLT3-ITD-associated leukemias[J]. *Cancer cell*, 2016, 30(2): 363-365.
- [14] LU R, WANG P, PARTON T, et al. Epigenetic perturbations by Arg882-mutated DNMT3A potentiate aberrant stem cell gene-expression program and acute leukemia development[J]. *Cancer cell*, 2016, 30(1): 92-107.
- [15] ALAM H, TANG M, MAITITUOHETI M, et al. KMT2D deficiency impairs super-enhancers to confer a glycolytic vulnerability in lung cancer[J]. *Cancer cell*, 2020, 37(4): 599-617.e7.
- [16] PAN Y W, HAN H, HU H, et al. KMT2D deficiency drives lung squamous cell carcinoma and hypersensitivity to RTK-RAS inhibition[J]. *Cancer cell*, 2023, 41(1): 88-105.e8.
- [17] DEGASPERI A, ZOU X Q, AMARANTE T D, et al. Substitution mutational signatures in whole-genome-sequenced cancers in the UK population[J]. *Science*, 2022, 376(6591): 368.
- [18] SHEN L L, KONDO Y, ROSNER G L, et al. MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer[J]. *Journal of the national cancer institute*, 2005, 97(18): 1330-1338.
- [19] XU W Q, LI J H, HE C X, et al. METTL3 regulates heterochromatin in mouse embryonic stem cells[J]. *Nature*,

2021, 591(7849): 317-321.

[20] HUANG H L, WENG H Y, ZHOU K R, et al. Histone H3 trimethylation at lysine 36 guides m⁶A RNA modification co-transcriptionally[J]. *Nature*, 2019, 567(7748): 414-419.

[21] LI Y, XIA L J, TAN K F, et al. N⁶-Methyladenosine co-transcriptionally directs the demethylation of histone H3K9me2[J]. *Nature genetics*, 2020, 52(9): 870-877.

[22] LIU J D, GAO M W, HE J P, et al. The RNA m⁶A reader YTHDC1 silences retrotransposons and guards ES cell identity[J]. *Nature*, 2021, 591(7849): 322-326.

[23] TANIMURA N, FUJITA Y. Epithelial defense against cancer (EDAC)[J]. *Seminars in cancer biology*, 2020, 63: 44-48.

[24] FLANAGAN D J, PENTINMIKKO N, LUOPAJÄRVI K, et al. NOTUM from Apc-mutant cells biases clonal competition to initiate cancer[J]. *Nature*, 2021, 594(7863): 430-435.

[25] VAN NEERVEN S M, DE GROOT N E, NIJMAN L E, et al. Apc-mutant cells act as supercompetitors in intestinal tumour initiation[J]. *Nature*, 2021, 594(7863): 436-441.

[26] YUM M K, HAN S, FINK J, et al. Tracing oncogene-driven remodelling of the intestinal stem cell niche[J]. *Nature*, 2021, 594(7863): 442-447.

[27] AVAGYAN S, HENNINGER J E, MANNHERZ W P, et al. Resistance to inflammation underlies enhanced fitness in clonal hematopoiesis[J]. *Science*, 2021, 374(6568): 768-772.

[28] SHI X L, WANG X Y, YAO W T, et al. Mechanism insights and therapeutic intervention of tumor metastasis: latest developments and perspectives[J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2024, 9(1): 192.

[29] ROELANDS J, PLOEG M V D, IJSSELSTEIJN M E, et al. Transcriptomic and immunophenotypic profiling reveals molecular and immunological hallmarks of colorectal cancer tumourigenesis[J]. *Gut*, 2023, 72(7): 1326-1339.

[30] GOTO N, WESTCOTT P M K, GOTO S, et al. SOX17 enables immune evasion of early colorectal adenomas and cancers[J]. *Nature*, 2024, 627(8004): 636-645.

[31] CHEN Y M, ZHU S H, LIU T Y, et al. Epithelial cells activate fibroblasts to promote esophageal cancer development[J]. *Cancer cell*, 2023, 41(5): 903-918.e8.

[32] CHEN L P, ZHU S H, LIU T Y, et al. Aberrant epithelial cell interaction promotes esophageal squamous-cell carcinoma development and progression[J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2023, 8(1): 453.

[33] ZHANG S S, XIAO X Y, YI Y L, et al. Tumor initiation and early tumorigenesis: molecular mechanisms and interventional targets[J]. *Signal transduction and targeted therapy*, 2024, 9(1): 149.

[34] KONG L R, GUPTA K, WU A J, et al. A glycolytic metabolite bypasses “two-hit” tumor suppression by BRCA2 [J]. *Cell*, 2024, 187(9): 2269-2287.e16.

[35] VERMEULEN L, MORRISSEY E, VAN DER HEIJDEN M, et al. Defining stem cell dynamics in models of intestinal tumor initiation[J]. *Science*, 2013, 342(6161): 995-998.

[36] RODRIGUEZ-MEIRA A, NORFO R, WEN S A, et al. Single-cell multi-omics identifies chronic inflammation as a driver of TP53-mutant leukemic evolution[J]. *Nature genetics*, 2023, 55(9): 1531-1541.

[37] HILL W, LIM E L, WEEDEN C E, et al. Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants[J]. *Nature*, 2023, 616(7955): 159-167.

本文引用格式：

效心怡, 林东昕. 癌症起源与早期肿瘤发生分子机制研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(11): 1449-1454.

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.001

XIAO X Y, LIN D X. Advances in molecular mechanisms of cancer origin and early tumorigenesis[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(11): 1449 -1454.

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.001