肠上皮干细胞研究进展

李叶华, 陈晔光*

清华大学生命科学学院, 北京 100084

* 联系人, E-mail: ygchen@mail.tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2018-05-06; 接受日期: 2018-06-01; 网络版发表日期: 2018-07-10

摘要 肠上皮是人体更新最快的组织, 位于其底部隐窝结构中的干细胞是它快速更新的驱动力所在。Lgr5⁺细胞是最主要的肠上皮干细胞类群, 它可以分化产生所有的肠上皮细胞类群。Lgr5⁺肠干细胞的命运受Wnt, BMP, Notch, EGF和Hippo等生长发育信号通路的调控, 以及肠道微生物和人体代谢水平的影响。肠上皮干细胞的稳态维持与肠道疾病发生紧密相关, 其功能缺失会引起消化吸收功能下降、炎症发生, 而其过度激活导致的增生又会诱发肿瘤, 形成结直肠癌。对肠上皮干细胞的研究既可以加深对于肠上皮快速更新机制的了解, 又可以为治疗结直肠癌等肠道疾病提供新的启示。

关键词 肠上皮、肠干细胞、信号调控、肿瘤

肠道是人体重要的消化器官, 它包含有外部的肌肉层、中间的黏膜下层和覆盖肠腔的上皮层。肠上皮是执行消化吸收功能的主要结构, 它由紧密排列在一起的多种细胞构成, 这些细胞既可以分泌酶类促进消化, 又可以有效地吸收食物中的营养物质进入循环系统, 运输到全身各个组织器官。肠上皮还将食物、废物和肠道微生物与人体分隔开来, 是人体免疫防线的重要组成部分。由于肠上皮对人体健康的维持十分关键, 对于肠上皮的研究具有重大意义。

1 肠上皮概述

肠上皮是人体更新非常迅速的组织, 每3~5天就会完成一次更新。小肠上皮由众多重复的微绒毛结构组成, 每个微绒毛又包含有上部的绒毛(villus)和下部的

隐窝(crypt)结构(图1)。肠上皮分化细胞主要分布于绒毛表面, 包括执行吸收功能的肠壁细胞(enterocyte), 以及执行分泌功能的杯状细胞(goblet cell)和肠内分泌细胞(enteroendocrine cell)^[1,2]。而位于隐窝内部的细胞有肠干细胞(intestinal stem cell)、潘氏细胞(Paneth cell)和快速增殖的前体细胞(TA cell)。肠干细胞一边维持自我更新, 产生新的干细胞来维持数目稳定的干细胞, 一边产生快速增殖的前体细胞, 对分化的细胞进行补充, 它是肠上皮快速更新的根本动力。潘氏细胞是唯一存在于隐窝内的分化细胞与干细胞相间分布, 是肠干细胞微环境的重要组成部分, 它可以分泌多种生长因子促进干细胞的维持, 同时还会分泌多种杀菌素帮助抵御肠道微生物的入侵。快速增殖细胞则可以通过增殖来迅速增加细胞数量, 并且进一步分化成肠上皮的各种功能细胞类群。

引用格式: 李叶华, 陈晔光. 肠上皮干细胞研究进展. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 714–720

Li Y H, Chen Y G. Intestinal stem cells: current understanding of functions and regulation (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 714–720, doi: [10.1360/N052018-00108](https://doi.org/10.1360/N052018-00108)

图 1 肠上皮结构及肠上皮细胞类型

2 肠干细胞

2.1 肠干细胞种类

(1) $Lgr5^+$ 干细胞及其体外培养. 人们很早就意识到了肠上皮干细胞的存在, 但一直没有找到合适的标志物去标记这类干细胞. 2007年, 荷兰科学家Clevers研究组^[3]鉴定出了 $Lgr5$ 可以很好地标记隐窝底部的柱状细胞, 并且这些 $Lgr5^+$ 细胞可以分化产生肠上皮所有的细胞类群, 因此 $Lgr5^+$ 细胞被认为是肠上皮的干细胞类群. 他们利用基因敲入技术在 $Lgr5$ 基因的启动子之后连上EGFP蛋白, 得到了 $Lgr5$ -EGFP的转基因小鼠(*Mus musculus*), 利用这种模式小鼠, 可以对 $Lgr5^+$ 干细胞进行直接观察和分离培养. 随后, Clevers研究组^[4]又建立了体外三维培养系统, 利用这个系统可以在体外培养肠上皮隐窝或者单个 $Lgr5^+$ 干细胞形成类器官, 这些类器官中包含有肠上皮所有类型的分化细胞. $Lgr5^+$ 干细胞的鉴定以及它体外培养系统的建立, 大大促进了肠上皮干细胞的研究发展, 对整个实体组织的成体干细胞研究也起到了很大的推动作用.

$Lgr5^+$ 干细胞是一类快速增殖的干细胞, Tian等人^[5]使用遗传学和组织学的手段对它的生理功能进行了探讨. 他们在 $Lgr5$ 基因的膜定位序列之后敲入白喉毒素受体, 然后通过注射白喉毒素来特异性地杀死 $Lgr5^+$ 细胞. 通过这一方法, 研究发现在正常生理情况下, $Lgr5^+$ 干细胞的功能可以被其他类群的干细胞所取代, $Lgr5^+$ 干细胞的缺失并不会引起肠上皮的生理缺陷. 但是在肠上皮受到损伤之后, 如果使用白喉毒素去除

$Lgr5^+$ 干细胞会导致肠上皮的修复缺陷^[6]. 这些研究表明, $Lgr5^+$ 干细胞在损伤修复过程中可能发挥着比正常生理代谢更重要的作用.

(2) “+4”位干细胞. 在 $Lgr5^+$ 干细胞被鉴定出来之前, 研究发现如果使用BrdU标记小肠上皮中的细胞, 在紧邻潘氏细胞的“+4”位置会有细胞长时间保持BrdU标记, 于是将这类增殖缓慢并能长时间保持标记的细胞定义为+4位的静息态干细胞. 静息态干细胞被认为会在肠上皮受到损伤之后快速增殖, 产生新的快速增殖干细胞, 从而对肠上皮进行修复. Sangiorgi等人^[7]的研究工作发现, 标记静息态造血干细胞的*Bmi1*可以标记隐窝中+4位的细胞, 从而首次鉴定出了+4位干细胞的标记基因. 之后不久, Takeda等人^[8]又鉴定出*Hopx*基因同样可以标记+4位静息态干细胞, 并且这类干细胞可以和快速增殖的 $Lgr5^+$ 干细胞之间相互转换. 但后续的研究却表明, *Bmi1*和*Hopx*除了标记+4位细胞, 也会标记 $Lgr5^+$ 干细胞, 因此, 它们不能作为+4位的静息态干细胞的特异标记基因^[9,10].

除了通过标记基因去寻找肠上皮中的静息态干细胞, 人们还尝试着使用静息态干细胞增殖缓慢并可以长时间保持标记的特征来区分这一类型的干细胞. Buczacki等人^[11]单次诱导*Cyp1a1*-*H2B*-YFP转基因小鼠表达YFP之后, 分离出能长时间保持YFP的细胞进行测序, 结果发现这一类群的细胞仍然表达 $Lgr5$, 并且会表达较高的分泌型细胞的标记基因. 据此, 他们认为这类保持标记的细胞是 $Lgr5^+$ 细胞中朝着分泌型潘氏细胞和肠内分泌细胞分化的细胞亚群. 之后Li等人^[9]使用*TRE*-*H2B*-GFP小鼠进行的研究则表明, 短时间保持标记的细胞是潘氏细胞和肠内分泌细胞, 并保持一定干性, 而长时间保持标记的细胞则只有潘氏细胞.

从这些结果来看, +4位静息态干细胞的存在与否, 以及它的标志物目前都还存在一定争议, 没有得出确切结论, 需要进一步探索.

(3) 其他干性细胞类群. 肠上皮中除了 $Lgr5^+$ 干细胞和可能的+4位静息态干细胞, 在一些特殊的情况下, 如上皮损伤之后, 一部分前体细胞也会经历去分化的过程. 研究发现, *Dll1*标记的分泌型细胞的前体细胞在肠上皮受到损伤之后可以去分化成为干细胞, 促进组织的损伤修复^[12]. 类似地, 肠壁细胞的前体也可以在损伤后去分化形成干细胞, 维持上皮损伤后修复^[13].

2.2 干细胞命运的调控

Lgr5⁺肠干细胞对于肠上皮的稳态及消化吸收功能的维持十分关键, 所以它受到了很严密的调控. 如图2所示, Lgr5⁺肠干细胞受到生长发育信号、代谢产物和肠道微生物等多种调控.

(1) 信号通路对Lgr5⁺干细胞调控. 肠干细胞与多种成体干细胞一样, 处于特定的微环境之中, 在微环境中存在有众多控制生长发育的生长因子, 它们相互协调、分工合作, 一起对干细胞的干性、增殖和分化等命运进行严密地调控.

Wnt信号对于Lgr5⁺肠干细胞的维持是必需的^[14]. Wnt激活因子*R-spondin1*的过表达, Wnt下游转录因子 β -catenin的持续激活, Wnt抑制因子APC或者*RNF43*和*ZNRF3*的缺失^[15,16], 都会导致干细胞的过度增生和隐窝增长, 并最终形成肿瘤. 而如果敲除Wnt下游的核内转录因子*Tcf4*, 或者过表达Wnt胞外抑制蛋白*Dkk1*, 都会导致隐窝和干细胞的消失, 并引起肠上皮功能缺陷^[17,18]. *R-spondin*蛋白在肠上皮类器官体外培养中的关键作用也进一步表明了Wnt信号对于肠上皮干细胞维持的重要作用^[4]. 在生理状态下, Wnt配体主要靠紧邻干细胞的潘氏细胞以及周围的间充质细胞所提供^[12,19].

除Wnt信号之外, BMP也是肠上皮干细胞命运调控的重要信号分子^[20]. BMP会拮抗Wnt信号的功能, 它在肠上皮中从隐窝到绒毛呈现递增的趋势, 绒毛附近的间充质细胞会分泌BMP配体, 而紧邻隐窝的间充质细胞则会分泌BMP的拮抗因子Gremlin和Noggin. 在肠上皮中过表达*Noggin*、敲除BMP信号的受体*Bmpr1a*或者敲除下游转录因子*Smad4*都会导致干细胞增生和肠上皮息肉的形成^[21,22]. 干细胞体外培养时对BMP抑制因子Noggin的依赖进一步证明了BMP信号对干细胞干性的抑制作用^[4]. 本研究组的研究阐释了BMP信号通路对Lgr5⁺干细胞的直接抑制作用, 发现BMP通过直接抑制干性基因表达来抑制干细胞的新机制^[23]. 本研究组还揭示了BMP的靶基因*Myh9*通过Myh9-Rac1-Pak1-Akt信号通路对于Lgr5⁺干细胞的调控作用, 并发现Myh9小分子Blebbistatin可以在体外培养系统中大大促进类器官和干细胞的存活及增殖^[24].

Notch信号是调控肠上皮干细胞分化命运的重要通路^[25,26]. 在肠上皮中, Notch信号的活性主要存在于

图2 Lgr5⁺干细胞命运调控因素

隐窝中, 潘氏细胞会提供Notch信号的配体, 对激活干细胞中的Notch信号十分重要. Notch信号会抑制肠干细胞向分泌型细胞的分化, 如果敲除*Rbpj*, *Notch1*和*Notch2*或者*Dll1*和*Dll4*后, 都会引起隐窝中增殖细胞向分泌型的杯状细胞的转化^[27,28]. 相反地, 如果在肠上皮中过度激活Notch信号, 则会导致隐窝增生, 分泌型细胞的分化产生缺陷^[29].

EGF信号在肠上皮中主要起着促进细胞增殖的作用, 如果在肠上皮中过表达EGF蛋白, 会引起肠上皮的过度增生, 导致肿瘤的形成^[30]. 在Lgr5⁺干细胞的体外培养系统中, EGF也是加入的生长因子之一, 它可以有效地促进体外培养类器官的增殖^[4].

Hippo信号通路在肠上皮干细胞的命运调控中也发挥着重要的功能, 它下游的转录因子YAP1受到APC的调控, 如果在APC失活的情况下敲除YAP1, 会明显抑制肿瘤的发生, 这就表明YAP1是介导肿瘤发生的重要因子^[31]. 同时Hippo-YAP信号对于肠上皮的损伤后修复也十分关键, YAP1缺失会诱发修复缺陷^[32].

(2) 微生物与干细胞命运调控. 肠道中存在着大量的微生物(microbiota), 而肠上皮细胞直接和这些微生物相互作用. 一方面肠上皮细胞会影响肠道微生物, 例如, 潘氏细胞会分泌一些杀菌素来调控肠道中的微生物; 另一方面肠道微生物本身, 以及它们的代谢产物也会对肠上皮细胞的命运产生影响. 有研究表明, 乳酸杆菌的侵染可以激活肠干细胞中的JNK信号通路, 从而促进肠上皮干细胞的增殖, 加速肠上皮的更新以及损伤后修复. 用沙门氏菌感染培养的肠上皮类器官会明显抑制其中干细胞的干性基因表达, 并且促进干细胞向肠壁细胞和潘氏细胞分化, 激活肠上皮的抗菌机制^[33]. 多形螺旋线虫侵染培养类器官则会促进杯状细胞的分化^[34]. 除了肠道微生物本身, 一些肠道

微生物的代谢产物也会对肠上皮干细胞产生影响, Kaiko 等人^[35]筛选发现微生物的代谢产物丁酸会明显抑制肠上皮干细胞的干性和增殖, 而肠上皮的致密结构可以有效保护干细胞免受丁酸等代谢产物的损害。

(3) 代谢与干细胞命运调控. 肠道是人体消化吸收的主要器官, 一个很重要的问题就是人体的营养代谢水平会对肠上皮及干细胞产生怎样的影响. Yilmaz 等人^[36]对这一问题进行了探究, 他们观察了能量限制 (calorie restriction) 对肠上皮干细胞命运的影响. 他们的研究表明, 能量限制会激活潘氏细胞里的 mTORC1 信号通路, 进而影响潘氏细胞的功能, 实现对肠上皮干细胞干性和增殖的促进. Beyaz 等人^[37]的研究显示, 长时间的高脂食物 (high fat diet) 摄入同样会促进小鼠肠上皮干细胞数量的增加, 在肿瘤模型中会增加肿瘤的数量. 这些研究很好地阐释了肠干细胞对个体代谢的反应, 让人们更好地了解食物摄入和代谢水平对肠上皮干细胞命运的调控。

2.3 干细胞与肠道疾病

(1) 干细胞与肠炎. 由于肠上皮细胞面对的环境十分复杂, 经常会受到一些损伤, 而如果损伤比较严重就会诱发肠炎, 急性肠炎会诱发干细胞增生对肠上皮损伤进行修复^[38]. 但是一些遗传因素和环境因素会诱发持续的炎症反应, 导致干细胞功能缺陷, 引起肠上皮发生病变. 肠炎发生过程中, 一些炎症因子的表达会发生改变, 而这些炎症因子会对肠上皮干细胞产生调控作用. 例如, 先天淋巴细胞可以分泌白细胞介素 22, 促进肠上皮干细胞的增殖, 从而促进肠上皮的损伤后修复^[39].

(2) 干细胞与结直肠癌发生. 结直肠癌是人类健康的一大杀手, 而肠干细胞的功能异常与结直肠癌的发生发展密切相关. 肠干细胞与结直肠癌肿瘤干细胞共享多种分子标志物, 表明了它们在分子水平的相似性, 而肿瘤干细胞与癌症复发、恶化和致死等紧密相连. 在 Lgr5⁺干细胞被鉴定出来之后, Barker 等人^[40]就研究发现, 在隐窝的 Lgr5⁺干细胞中缺失抑癌基因 APC 比在绒毛细胞中缺失 APC 更容易形成肿瘤. 这一研究结果就表明, 干细胞中的突变积累比分化细胞中的突变积累更容易导致肿瘤的发生. 而去除肿瘤中的 Lgr5⁺细胞

会明显抑制肿瘤的发生发展, 并且 Lgr5⁺的肿瘤干细胞更容易发生转移^[41,42]. 这一系列结果都显示了干细胞与肿瘤密切相关, 加深对肠上皮干细胞的了解会给治疗结直肠癌提供很大帮助。

(3) 体外培养系统的意义. 类器官的培养推动了对肠上皮及其干细胞的研究, 为器官再生提供支持, 在疾病治疗方面有着巨大潜力. 目前结直肠癌以及其他癌症治疗的一个重大问题就是不同病人对于不同药物的反应差异, 而体外培养的人肠上皮肿瘤组织及其他癌组织类器官可以很好地模拟病人对药物的反应^[43,44]. 通过体外培养病人组织类器官可以更有效地检测药物敏感性, 为病人的个性化治疗提供借鉴, 将大大节省治疗的成本和时间. 体外培养的类器官能比肿瘤细胞系等其他体外系统更好地模拟体内的病理情况, 可以成为新的药物筛选模型, 为新药筛选研发提供重要模型. 另外, 包括本研究组在内的几个研究组独立建立了肠上皮的二维培养方法, 培养的上皮细胞中含有肠干细胞、肠壁细胞、潘氏细胞、杯状细胞和肠内分泌细胞^[45-47]. 肠上皮的二维培养系统将更好地将影像手段引入干细胞的研究之中, 并便于细胞极性和细胞共培养的研究, 为研究者们更好地了解肠上皮及干细胞提供帮助。

3 讨论与展望

在 Lgr5⁺肠干细胞被鉴定出来的这十来年里, 对于肠干细胞的了解大大加深了, 很多重要的问题也都得到了阐释. 但是, 还有一系列的问题有待解决, 例如, 每个隐窝中肠干细胞数目相对稳定, 其调控机制并不清楚; 干细胞分化的调控机制也不十分明白; 分化细胞逆转为干细胞的机制也不了解. 另外, 对于肠上皮干细胞的研究大多是基于小鼠的肠上皮, 人类的肠道上皮及其干细胞与小鼠的细胞仍存在一些差异, 在体内调控和体外培养时所需要的条件也更复杂, 这就预示着两者的调控存在着一定差异, 因此更清楚地揭示人肠上皮及其干细胞调控具有很重要的意义. 类器官培养系统的建立对于疾病治疗有着十分重大的意义, 可以利用类器官培养更清楚地阐释疾病发生的机制并利用其进行药物筛选, 为人类疾病治疗提供借鉴。

参考文献

- 1 Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 19–33
- 2 Clevers H, Loh K M, Nusse R. An integral program for tissue renewal and regeneration: Wnt signaling and stem cell control. *Science*, 2014, 346: 1248012
- 3 Barker N, van Es J H, Kuipers J, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature*, 2007, 449: 1003–1007
- 4 Sato T, Vries R G, Snippert H J, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures *in vitro* without a mesenchymal niche. *Nature*, 2009, 459: 262–265
- 5 Tian H, Biehs B, Warming S, et al. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable. *Nature*, 2011, 478: 255–259
- 6 Metcalfe C, Kljavin N M, Ybarra R, et al. Lgr5⁺ stem cells are indispensable for radiation-induced intestinal regeneration. *Cell Stem Cell*, 2014, 14: 149–159
- 7 Sangiorgi E, Capecchi M R. Bmi1 is expressed *in vivo* in intestinal stem cells. *Nat Genet*, 2008, 40: 915–920
- 8 Takeda N, Jain R, LeBoeuf M R, et al. Interconversion between intestinal stem cell populations in distinct niches. *Science*, 2011, 334: 1420–1424
- 9 Li N, Nakauka-Ddamba A, Tobias J, et al. Mouse label-retaining cells are molecularly and functionally distinct from reserve intestinal stem cells. *Gastroenterology*, 2006, 151: 298–310.e7
- 10 Muñoz J, Stange D E, Schepers A G, et al. The Lgr5 intestinal stem cell signature: robust expression of proposed quiescent ‘+4’ cell markers. *EMBO J*, 2012, 31: 3079–3091
- 11 Buczacki S J A, Zecchini H I, Nicholson A M, et al. Intestinal label-retaining cells are secretory precursors expressing Lgr5. *Nature*, 2013, 495: 65–69
- 12 Farin H F, Van Es J H, Clevers H. Redundant sources of Wnt regulate intestinal stem cells and promote formation of paneth cells. *Gastroenterology*, 2012, 143: 1518–1529.e7
- 13 Tetteh P W, Basak O, Farin H F, et al. Replacement of lost Lgr5-positive stem cells through plasticity of their enterocyte-lineage daughters. *Cell Stem Cell*, 2016, 18: 203–213
- 14 Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 2017, 169: 985–999
- 15 Kim K A, Kakitani M, Zhao J, et al. Mitogenic influence of human R-spondin1 on the intestinal epithelium. *Science*, 2005, 309: 1256–1259
- 16 Koo B K, van Es J H, van den Born M, et al. Porcupine inhibitor suppresses paracrine Wnt-driven growth of *Rnf43;Znrf3*-mutant neoplasia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 7548–7550
- 17 Korinek V, Barker N, Moerer P, et al. Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4. *Nat Genet*, 1998, 19: 379–383
- 18 Kuhnert F, Davis C R, Wang H T, et al. Essential requirement for Wnt signaling in proliferation of adult small intestine and colon revealed by adenoviral expression of Dickkopf-1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 266–271
- 19 Sato T, van Es J H, Snippert H J, et al. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature*, 2011, 469: 415–418
- 20 Hardwick J C, Kodach L L, Offerhaus G J, et al. Bone morphogenetic protein signalling in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 806–812
- 21 Haramis A P G, Begthel H, van den Born M, et al. *De novo* crypt formation and juvenile polyposis on BMP inhibition in mouse intestine. *Science*, 2004, 303: 1684–1686
- 22 He X C, Zhang J, Tong W G, et al. BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt- β -catenin signaling. *Nat Genet*, 2004, 36: 1117–1121
- 23 Qi Z, Li Y, Zhao B, et al. BMP restricts stemness of intestinal Lgr5⁺ stem cells by directly suppressing their signature genes. *Nat Commun*, 2017, 8: 13824
- 24 Zhao B, Qi Z, Li Y, et al. The non-muscle-myosin-II heavy chain Myh9 mediates colitis-induced epithelium injury by restricting Lgr5⁺ stem cells. *Nat Commun*, 2015, 6: 7166
- 25 Penton A L, Leonard L D, Spinner N B. Notch signaling in human development and disease. *Semin Cell Dev Biol*, 2012, 23: 450–457
- 26 VanDussen K L, Carulli A J, Keeley T M, et al. Notch signaling modulates proliferation and differentiation of intestinal crypt base columnar stem cells. *Development*, 2012, 139: 488–497

- 27 Pellegrinet L, Rodilla V, Liu Z, et al. Dll1- and Dll4-mediated notch signaling are required for homeostasis of intestinal stem cells. *Gastroenterology*, 2011, 140: 1230–1240.e7
- 28 van Es J H, van Gijn M E, Riccio O, et al. Notch/ γ -secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells. *Nature*, 2015, 435: 959–963
- 29 Fre S, Huyghe M, Mourikis P, et al. Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine. *Nature*, 2005, 435: 964–968
- 30 Bongers G, Muniz L R, Pacer M E, et al. A role for the epidermal growth factor receptor signaling in development of intestinal serrated polyps in mice and humans. *Gastroenterology*, 2012, 143: 730–740
- 31 Cai J, Maitra A, Anders R A, et al. β -Catenin destruction complex-independent regulation of Hippo-YAP signaling by APC in intestinal tumorigenesis. *Genes Dev*, 2015, 29: 1493–1506
- 32 Gregorieff A, Liu Y, Inanlou M R, et al. Yap-dependent reprogramming of Lgr5⁺ stem cells drives intestinal regeneration and cancer. *Nature*, 2015, 526: 715–718
- 33 Hou Q, Ye L, Huang L, et al. The research progress on intestinal stem cells and its relationship with intestinal microbiota. *Front Immunol*, 2017, 8: 599
- 34 Haber A L, Biton M, Rogel N, et al. A single-cell survey of the small intestinal epithelium. *Nature*, 2017, 551: 333–339
- 35 Kaiko G E, Ryu S H, Koues O I, et al. The colonic crypt protects stem cells from microbiota-derived metabolites. *Cell*, 2016, 165: 1708–1720
- 36 Yilmaz Ö H, Katajisto P, Lamming D W, et al. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake. *Nature*, 2018, 486: 490–495
- 37 Beyaz S, Mana M D, Roper J, et al. High-fat diet enhances stemness and tumorigenicity of intestinal progenitors. *Nature*, 2016, 531: 53–58
- 38 Barker N, van Oudenaarden A, Clevers H. Identifying the stem cell of the intestinal crypt: strategies and pitfalls. *Cell Stem Cell*, 2012, 11: 452–460
- 39 Lindemans C A, Calafiore M, Mertelsmann A M, et al. Interleukin-22 promotes intestinal-stem-cell-mediated epithelial regeneration. *Nature*, 2015, 528: 560–564
- 40 Barker N, Ridgway R A, van Es J H, et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature*, 2009, 457: 608–611
- 41 de Sousa e Melo F, Kurtova A V, Harnoss J M, et al. A distinct role for Lgr5⁺ stem cells in primary and metastatic colon cancer. *Nature*, 2017, 543: 676–680
- 42 Farin H F, Jordens I, Mosa M H, et al. Visualization of a short-range Wnt gradient in the intestinal stem-cell niche. *Nature*, 2016, 530: 340–343
- 43 Bartfeld S, Clevers H. Stem cell-derived organoids and their application for medical research and patient treatment. *J Mol Med*, 2017, 95: 729–738
- 44 Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science*, 2018, 359: 920–926
- 45 Kozuka K, He Y, Koo-McCoy S, et al. Development and characterization of a human and mouse intestinal epithelial cell monolayer platform. *Stem Cell Rep*, 2017, 9: 1976–1990
- 46 Liu Y, Qi Z, Li X, et al. Monolayer culture of intestinal epithelium sustains Lgr5⁺ intestinal stem cells. *Cell Discov*, 2018, in press
- 47 Thorne C A, Chen I W, Sanman L E, et al. Enteroid monolayers reveal an autonomous WNT and BMP circuit controlling intestinal epithelial growth and organization. *Dev Cell*, 2018, 44: 624–633.e4

Intestinal stem cells: current understanding of functions and regulation

LI YeHua & CHEN YeGuang

School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Lgr5⁺ intestinal stem cells (ISCs) residing at the intestinal crypt bottom give rise to all types of cells in intestinal epithelium and drive its fast renewal. Their fates are determined by environmental cues, including Wnt, BMP, Notch, EGF and Hippo signaling, as well as microbiota and metabolism. ISCs play a crucial role in intestinal disease development. Their degeneration leads to colitis, while their over-growth drives tumor formation. Therefore, the investigation of the mechanisms underlying ISCs self-renewal and differentiation is critical to understand the homeostatic maintenance of intestinal epithelium and facilitate the treatment of intestinal diseases.

intestinal epithelium, intestinal stem cells, cell signaling, cancer

doi: [10.1360/N052018-00108](https://doi.org/10.1360/N052018-00108)