

# 细胞竞争和肿瘤

袁嘉玮 李雨辰 唐楷杰 侯妮\*

(西安交通大学医学部基础医学院, 细胞生物学与遗传学系, 西安 710061)

**摘要** “细胞竞争”是使细胞在组织内竞争生存及其空间, 导致“优势细胞取代劣势细胞”的一系列细胞相互作用。一些细胞竞争促进肿瘤的进展, 而另一些会抑制肿瘤的发生和发展, 比如“上皮抗癌”。对具体肿瘤细胞竞争及其调节机制的研究, 将为预防和治疗肿瘤提供新策略。该文针对目前细胞竞争对肿瘤发生发展的主要作用和影响因素的研究现状予以回顾, 并基于此提出了防治肿瘤的新展望, 以期对肿瘤的预防和治疗提供借鉴。

**关键词** 细胞竞争; 肿瘤; 上皮抗癌

## Cell Competition and Tumour

YUAN Jiawei, LI Yuchen, TANG Kaijie, HOU Ni\*

(Department of Cell Biology and Genetics, School of Basic Medical Sciences,  
Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China)

**Abstract** “Cell competition” is a series of cell interactions that make cells compete for survival and space in tissues, leading to “winner cells replacing loser cells”. Some promote tumour development, while others inhibit carcinogenesis and cancer progression, such as EDAC (epithelial defense against cancer). Through researches of cell competition and its regulatory mechanism in specific tumour, new strategies for cancer prevention and treatment would be provided. This paper reviews the current research status of the effects and influencing factors of cell competition on carcinogenesis and cancer progression, and puts forward new prospects for tumour prevention and treatment, to provide support for tumour prevention and treatment.

**Keywords** cell competition; tumour; EDAC

恶性肿瘤的发生和发展是由单克隆性增生的转化细胞起始, 在机体内、外环境的影响下以多克隆形式逐渐演化和进展形成异质性肿瘤细胞群体, 进而逐步转变成恶性的多阶段过程<sup>[1]</sup>。在表型各异的肿瘤细胞混合群体中, 一个肿瘤细胞群通过自然选择不断演化, 它们不再听从环境中的生长抑制信号的指令且不再分化, 并且以各种方式逃避免疫细胞对它们的攻击, 从而在多克隆肿瘤群体竞争中形成优势, 朝着有利于肿瘤生长的方向发展<sup>[2]</sup>。与此同时, 肿瘤细胞和

周围正常组织之间亦存在着细胞竞争。在临床病理标本中我们经常观察到肿瘤细胞侵入周围正常组织、淋巴管、血管和神经, 浸润并破坏其邻近结构, 而且肿瘤组织往往没有包膜或包膜不完整, 与周围分界不明显, 并且在肿瘤发生的早期阶段, 亦存在正常细胞对转化细胞的抑制现象<sup>[3-4]</sup>。这些都是细胞竞争行为。

## 1 细胞竞争

“细胞竞争”是使细胞在组织内竞争生存及其

收稿日期: 2021-04-06 接受日期: 2021-07-27

西安交通大学大学生创新训练项目(批准号: SJ202010698348、SJ202110698375)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 15191868522, E-mail: houni@xjtu.edu.cn

Received: April 6, 2021 Accepted: July 27, 2021

This work was supported by the College Students' Innovative Entrepreneurial Training Program of Xi'an Jiaotong University (Grant No.SJ202010698348, SJ202110698375)

\*Corresponding author. Tel: +86-15191868522, E-mail: houni@xjtu.edu.cn

空间的一系列细胞相互作用; 通过细胞竞争, 分化正确或相对合适的细胞成为“优势”细胞, 而那些分化错误或相对不合适的细胞成为“劣势”细胞, “劣势”细胞逐渐被“优势”细胞所替换和消除, 进而“优势”细胞占据其生存空间<sup>[5]</sup>。细胞竞争行为的研究起始于对果蝇上皮细胞发育的研究过程, 细胞竞争行为随后在鸟类、爬行类和哺乳动物的胚胎发育过程中相继被发现。果蝇上皮组织中核糖体基因*Minute*杂合性突变细胞与野生型细胞共同存在时, 杂合细胞会出现凋亡并被野生型细胞竞争性清除, 因此携带*Minute*杂合性突变的果蝇发育大致正常。随着研究的深入, 越来越多的基因突变, 例如导致*Myc*、*Scribble*、*Ras*、*Src*、*Mahjong*、*Rab5*、*JAK-STAT*、*Wnt*、*p53*或*Hippo*途径组件活性差异的突变等<sup>[6-10]</sup>被发现会导致细胞竞争。这些能够影响基本细胞生物学功能(如细胞信号、细胞生长、合成代谢、细胞极性和细胞胞吞)的突变均可以成为细胞竞争的触发因素, 携带这些基因突变的细胞对野生型细胞表现为“劣势”或者“优势”。“劣势”细胞的消除方式有多种类型: 细胞凋亡、被挤出、诱导分化、坏死性凋亡和细胞吞食甚至吞食性死亡等<sup>[3,11-18]</sup>。携带突变的细胞表现为“劣势”或者“优势”以及“劣势”细胞的消除方式取决于细胞所处的具体情况。

## 2 细胞竞争促进肿瘤的进展

异常细胞可能以有害的方式利用细胞竞争消除健康的野生型细胞。在人类癌症中经常观察到*Myc*过表达和YAP核聚集现象<sup>[19-20]</sup>, 这提示癌细胞可能通过这两种蛋白的活性升高而成为“优势”竞争者。通过在表达高YAP水平的神经胶质瘤细胞(表现为“优势”)和表达低YAP水平的神经胶质瘤细胞(表现为“劣势”)之间引起竞争, 可以促进神经胶质瘤小鼠模型中的肿瘤生长<sup>[21]</sup>。*Wnt*信号失调会导致细胞增殖失控和癌症发生<sup>[22]</sup>。*Axn*或*Apc*的功能丧失型突变可以使细胞诱导其周围野生型细胞出现凋亡而被消除, 进而形成肿瘤; 并且使周围组织免于细胞竞争所诱导细胞死亡的保护措施可以抑制*Apc*<sup>-/-</sup>驱动的果蝇肠道肿瘤生长<sup>[3]</sup>。与果蝇类似, 克隆动力学定量分析证实了*Kras*<sup>[23]</sup>或*Apc*<sup>[24]</sup>的突变能够赋予小鼠肠道细胞形成肿瘤的竞争优势, 但尚未分析肿瘤抑制蛋白*p53*参与长期照射紫外线引发的人类鳞

状细胞皮肤癌的形成过程。紫外线可以激活*p53*而诱导正常鳞状细胞出现凋亡, 却对*p53*突变的皮肤细胞无作用。因此, 与未突变的正常细胞相比, 携带突变*p53*的皮肤细胞在持续紫外线暴露下具有生长优势; 并且使经历紫外线照射引起的*p53*活性升高的野生型细胞出现死亡或者分化<sup>[25-26]</sup>。因此, 携带基因突变的细胞不仅可以提高细胞自主的生长速度, 而且能够消除邻近野生型细胞并占领其空间。尽管目前分子机制尚未清晰, 局部细胞的相互作用, 细胞竞争, 在肿瘤的发生和发展中起着重要作用(图1A)。

## 3 抑制肿瘤的细胞竞争

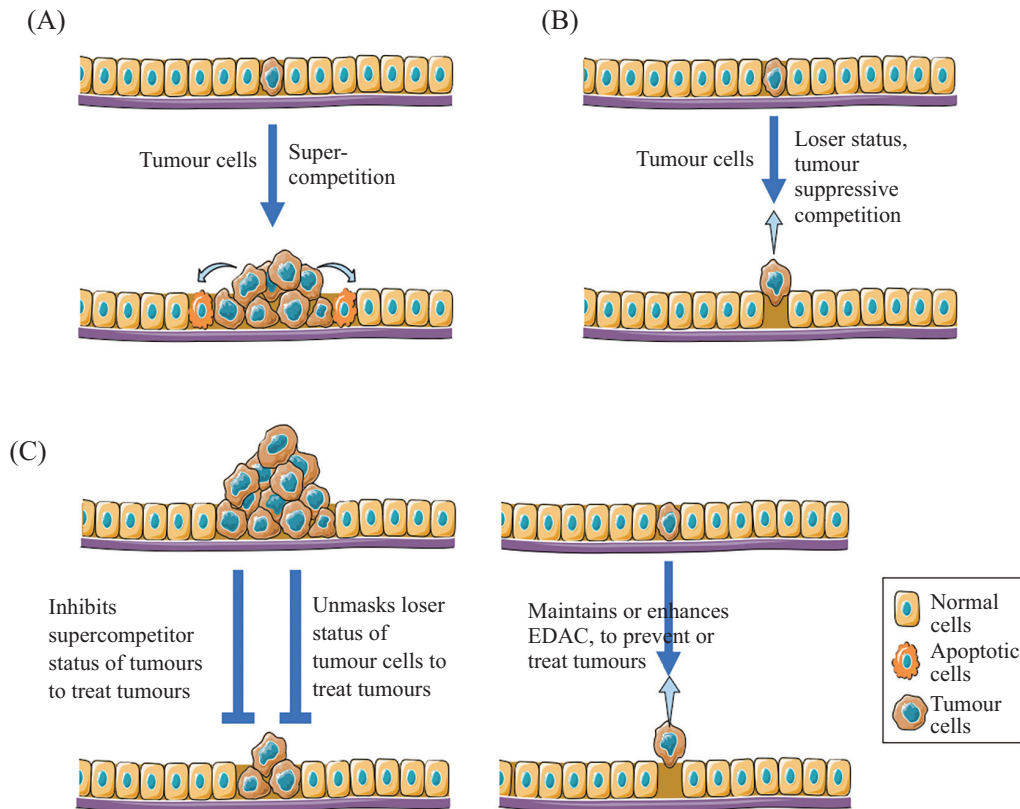
肿瘤发生的潜伏期很长。在周围肿瘤微环境的抑癌作用下, 原发性肿瘤可以长时间处于休眠状态。这些抑癌作用与肿瘤类型以及周围环境和组织有关, 主要由胞间连接、间质细胞, 是否存在特定生长因子, 以及起到抑制肿瘤作用的细胞竞争而引起<sup>[27]</sup>。

### 3.1 正常上皮细胞清除转化细胞

携带致癌基因或肿瘤抑制基因突变的细胞可以被野生型单层上皮细胞挤出并消除, 这个过程称为“上皮抗癌”(EDAC)<sup>[28]</sup>。EDAC既是包括哺乳动物在内的生物有机体上皮组织的普遍特性, 也是在癌变初期阶段, 正常上皮细胞所具有的不涉及免疫系统的抗肿瘤活性<sup>[9]</sup>(图1B)。

早期对果蝇的研究发现, *l(2)gl*、*dlg1*、*Scrib*或*Csk*突变的细胞, 如果它们占据整个组织, 就会出现肿瘤过度生长的现象; 但如果它们只以克隆的形式出现在野生型细胞旁边, 则会通过各种机制, 比如依赖JNK的凋亡和*Sas-Ptp10D*配体-受体对的激活机制<sup>[16,29]</sup>等被消除。

哺乳动物中, 正常上皮细胞和转化细胞之间细胞竞争的研究起始于体外细胞培养实验。在单层上皮组织内诱导癌蛋白*RasV12*镶嵌式表达, 表达*RasV12*的细胞从上皮的顶端被挤出<sup>[30]</sup>。同样, 当表达*Src*或*ErbB2*的转化细胞被正常上皮细胞包围时, 转化细胞从上皮顶端被清除<sup>[31]</sup>。表达持续活化的YAP或*Cdc42*的转化细胞也从正常上皮顶端被挤出<sup>[32-33]</sup>。表达突变型*p53*的细胞单独存在时, 既不能观察到顶端挤出现象也没有细胞凋亡发生, 但当其被正常上皮包围时会发生坏死性凋亡<sup>[15,34]</sup>。这些证据说明转化细胞被正常上皮顶端挤出现象是由其在与邻近正常细胞的竞争中成为“劣势”细胞而造成的。癌蛋白*c-Myc*的不同



A: 肿瘤细胞的优势竞争促进肿瘤的进展; B: 抑制肿瘤的细胞竞争, 如上皮抗癌; C: 潜在的基于细胞竞争的预防和治疗肿瘤的策略。

A: the super competition of tumor cells promotes the progress of tumour; B: tumour suppressive cell competition, such as EDAC; C: potential strategies for tumour prevention and treatment based on cell competition.

图1 细胞竞争和肿瘤

Fig.1 Cell competition and tumours

表达水平可在人类癌细胞中诱导细胞竞争,但在未转化的上皮细胞中不诱导细胞竞争, c-Myc所介导的细胞竞争与细胞的本身状态相关联<sup>[35-36]</sup>。研究人员亦建立了细胞竞争的小鼠在体模型,已经证实表达 Ras-G12V的转化细胞在小鼠的肠腔和胰腺中可以从上皮组织顶端被挤出<sup>[4,37]</sup>。

除上皮组织外,其他组织中也发现了正常细胞和转化细胞间的细胞竞争现象。在小剂量电离辐射作用下,骨髓中p53活性较低的造血干/祖细胞(haematopoietic stem and progenitor cells, HSPCs)会战胜p53野生型HSPCs;在更替过程中, p53野生型HSPCs出现衰老现象。这说明辐射诱导的细胞应激可以在造血系统中导致p53介导的细胞竞争,且胸腺中骨髓源性T祖细胞不断取代胸腺本身的T祖细胞,两种细胞之间存在细胞竞争。当阻止骨髓源性T祖细胞进入胸腺而抑制细胞竞争时,胸腺本身的T祖细胞会发生转化,小鼠进而出现急性T淋巴细胞白血病症状<sup>[38]</sup>。因此通过细胞竞争实现祖细胞的替换可以防止造血系

统肿瘤的发生。

### 3.2 EDAC的分子机制

那么正常细胞和转化细胞如何识别彼此的差异并做出应对呢?在RasV12或Src转化细胞的边界,细丝蛋白和波形蛋白在周围正常细胞中积聚于两种细胞的交界面处簇拥着转化细胞。细丝蛋白似乎在波形蛋白的上游起作用,并受Rho/Rho激酶通路的调节。积聚的下游波形蛋白丝以某种方式产生张力,促进转化细胞的顶端挤出<sup>[39]</sup>。因此正常上皮细胞能够感觉到邻近转化细胞的存在,并以动态调节细胞骨架蛋白的方式主动消除它们。

同样,在两种细胞的交界,转化细胞也出现改变。在被正常细胞包围的RasV12转化细胞中,线粒体膜电位降低,糖酵解途径以非细胞自主的方式上调。敲除丙酮酸脱氢酶激酶4(pyruvate dehydrogenase kinase isozyme 4, PDK4)或添加PDK4抑制剂,不仅可以减轻这些代谢变化,而且会抑制转化细胞的顶端挤出现象<sup>[37]</sup>。因此,转化细胞中由PDK4升高



而引起的类似Warburg效应的代谢改变在其和正常细胞之间的细胞竞争中起到至关重要的作用。传统的Warburg效应通常出现在癌症进展晚期,起到促进肿瘤的作用。而EDAC相关的类Warburg效应的代谢变化发生在癌变早期,通过使正常细胞主动清除转化细胞而发挥抑制肿瘤的作用。此外,在被正常细胞包围的Ras或Src转化细胞中,各种细胞骨架蛋白或衔接蛋白出现积聚,如恶性肿瘤丢失蛋白(epithelial protein lost in neoplasm, EPLIN)、网蛋白、微管蛋白、桩蛋白、肌球蛋白II和血影蛋白等<sup>[40-43]</sup>。这些蛋白质相互作用,形成细胞骨架网络。每一种蛋白质水平的改变都会减少其他成分的积聚,从而抑制类Warburg效应的代谢变化和转化细胞的顶端挤出。因此,转化细胞中的细胞骨架复合体在正常细胞和转化细胞的细胞竞争中起着至关重要的作用。

此外,在正常细胞中敲除细丝蛋白可减少转化细胞中EPLIN的积聚和类似Warburg效应的代谢变化;反之,在转化细胞中敲除EPLIN可抑制正常细胞中细丝蛋白的积聚<sup>[37,40]</sup>。正常细胞和转化细胞在两者交界面上相互影响对方的胞内信号传导和代谢途径,进而影响它们之间细胞竞争的结果。

另外,磷酸化上皮细胞激酶2被报道参与了胰腺上皮KRASG12D突变细胞的EDAC<sup>[44]</sup>。基因突变导致LRR-1表达降低会导致秀丽隐杆线虫的胚胎细胞复制受阻,由此形成的复制压力通过应激激活反应使CDK1失活,进而出现细胞分裂停止和胞间黏附减少,从而被正常的胚胎细胞挤出;并且复制压力在哺乳动物犬肾细胞中也可以触发p53依赖性的上皮细胞被挤出<sup>[45]</sup>。

总而言之,细胞竞争可以作为一种质量控制机制从组织中去除错误或损坏的细胞,发挥肿瘤抑制作用,在组织的分化和维持中起到积极的作用<sup>[8]</sup>。

### 3.3 细胞竞争(如EDAC)的影响因素

大量研究结果表明,细胞竞争受到环境中多种因素的影响<sup>[46-48]</sup>,这些因素往往存在于肿瘤微环境(tumour microenvironment, TME)中,并且它们已被证明参与了肿瘤的发生和进展。因此,TME在肿瘤的发生和进展中可以调节细胞间的竞争。

环境因素,如肥胖、高脂饮食(high-fat diet, HFD)、吸烟和饮酒等,可以增加癌症的发病和转移风险。它们诱导组织局部呈现纤维化或炎症状态,从而影响肿瘤的休眠、进展和转移<sup>[49-51]</sup>。近期研究

提出高脂饮食和高糖饮食通过影响抑制性细胞竞争而调节肿瘤的发生。在高脂饮食饲养的肥胖小鼠中诱导RasV12表达,RasV12转化细胞的EDAC受到抑制,这在肠道和胰腺上皮组织中尤为明显。运用阿司匹林可以明显促进HFD肥胖小鼠体内RasV12转化细胞的EDAC,说明HFD肥胖可以引发脂质代谢改变和慢性炎症,进而抑制正常上皮细胞对转化细胞的EDAC。因此,HFD肥胖可以通过影响癌变初期转化细胞和正常细胞之间的抑制性细胞竞争来促进肿瘤的发生<sup>[4]</sup>。在果蝇肿瘤模型的研究中,通过稳定转染和条件性表达的方法使部分细胞的Src和Ras癌基因表达升高(在大多数人类肿瘤中,两者常同时过度活化)。当幼虫接受正常饮食时,过表达癌基因的细胞出现凋亡而被清除;但如果幼虫接受高糖饮食,则过表达癌基因的细胞能够生长并发展为转移性肿瘤。高糖饮食导致血糖升高和血胰岛素水平升高。正常细胞和过表达癌基因的细胞对于高血糖和高胰岛素的反应不同。正常细胞会出现胰岛素抵抗。而过表达Src和Ras的细胞中胰岛素样受体的表达升高,进而上调死亡相关凋亡抑制因子1,从而抑制了这些细胞的清除。因此高糖饮食可以通过抑制两种细胞之间的抑制性细胞竞争而增加成瘤风险<sup>[46]</sup>。

EDAC还会受到细胞密度、细胞黏附以及正常细胞和转化细胞的混合比例等因素的影响。当RasV12转化细胞与敲除E-cadherin的细胞混合培养时,EDAC显著减少,且其发生频率随着转化细胞比例的增加而降低<sup>[33]</sup>,并且尽管目前尚不清楚决定转化细胞命运的潜在分子机制,RasV12转化细胞的EDAC频率在小鼠不同的上皮组织中表现各异。在肠道和胰腺上皮,大多数RasV12转化细胞最终会被清除,而在肺和乳腺上皮,部分RasV12转化细胞不能被清除反而持续存留在上皮组织内<sup>[4]</sup>。

总之,我们推测存在于TME中的环境因素可能在调节细胞竞争的强度、方向和决定宿主细胞是否杀死肿瘤细胞或肿瘤细胞是否杀死宿主细胞方面具有关键作用。这可能会影响肿瘤的形成和进展,从而为肿瘤治疗提供了新的视角。

## 4 基于细胞竞争的预防和治疗肿瘤的潜在策略

肿瘤的发生和进展不仅仅是细胞自主增殖的结果,还需要新生肿瘤组织和周围正常组织之间的

细胞竞争。正常组织可以抑制肿瘤细胞的生长,或者被扩张的肿瘤取代。因此,利用正常组织抑制肿瘤的作用并增强这种能力也许会带来全新的预防肿瘤的方法;抑制肿瘤的优势竞争状态,或揭开肿瘤的劣势竞争本相,有望阻碍肿瘤的进展<sup>[52]</sup>(图1C)。

#### 4.1 维持和增强EDAC, 预防和治疗肿瘤

高脂饮食、高糖饮食和肥胖可以通过抑制细胞竞争,使转化细胞摆脱EDAC而形成肿瘤<sup>[4,46]</sup>。因此控制这些因素的存在有潜力起到预防肿瘤发生的作用,比如控制热量的摄入<sup>[53]</sup>。探讨EDAC的具体发生机制和感知转化细胞的关键分子将有利于肿瘤的早期诊断。另外,科学家在*APC*<sup>-/-</sup>驱动的果蝇肠道肿瘤模型中发现,降低正常细胞的Hippo通路活性,可以阻止*APC*<sup>-/-</sup>驱动的肿瘤生长,可能是抑制Hippo通路可以保护正常细胞免于被肿瘤细胞所消除,并且形成阻碍肿瘤生长的屏障,成为“优势”细胞<sup>[3]</sup>。最近针对小鼠肝癌模型的研究也得出类似结论,即抑制肝癌细胞周围正常细胞的Hippo通路,通过使其成为相对于肿瘤细胞的赢家来抑制肿瘤的生长<sup>[54]</sup>。在治疗过程中抑制Hippo通路有望使正常细胞抑制肿瘤的生长。

#### 4.2 抑制肿瘤细胞的优势竞争, 预防和治疗肿瘤

果蝇肠道肿瘤模型中发现,*APC*<sup>-/-</sup>细胞需要杀死正常组织才能生长<sup>[3]</sup>。*APC*<sup>-/-</sup>细胞杀死正常细胞机制的研究,以及保护正常细胞免受肿瘤所致细胞死亡干预措施发现,将为遏制肠道肿瘤的生长提供新策略。尽管目前还没有实验证明,但这些将有利于家族性腺瘤性息肉病患者的预防和遏制*APC*<sup>-/-</sup>息肉和肿瘤的进展<sup>[55]</sup>。

#### 4.3 揭开肿瘤细胞的劣势本相, 从而治疗肿瘤

恶性肿瘤往往携带多种基因的突变。癌细胞在许多情况下很可能是隐藏的“劣势”细胞(即它们携带着“劣势”突变,但这些突变被其他突变的效应所掩盖)。例如,肿瘤细胞的非整倍体状态可以诱导“劣势”竞争,但其经常被*TP53*突变(癌症中的常见突变<sup>[25]</sup>)所掩盖<sup>[56]</sup>;反过来,激活*TP53*,会导致非整倍体的肿瘤细胞呈现“劣势”,而在体外被野生型细胞消除<sup>[15]</sup>。因此癌细胞中各突变以及它们的出现顺序可能会影响细胞竞争的结果,或者癌症中某些突变的出现顺序可能在一定程度上由细胞竞争来决定。探讨具体肿瘤中诱导“劣势”的机制细节和关键掩盖分子,将有助于使肿瘤细胞处于“劣势”,助力正常细胞

通过细胞竞争战胜肿瘤。

总而言之,肿瘤细胞和周围正常细胞之间的细胞竞争存在于肿瘤的发生和进展过程中。肿瘤微环境中的各种因素可以调节细胞竞争的强度和方向。探索具体肿瘤中细胞竞争及其调节机制的研究,将为预防和治疗肿瘤提供新策略。

### 参考文献 (References)

- [1] 左伋. 医学遗传学. 7版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018, 197.
- [2] 郑杰. 肿瘤的细胞和分子生物学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011, 165.
- [3] SUIJKERBUIJK S J E, KOLAHGAR G, KUCINSKI I, et al. Cell competition drives the growth of intestinal adenomas in drosophila [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(4): 428-38.
- [4] SASAKI A, NAGATAKE T, EGAMI R, et al. Obesity suppresses cell-competition-mediated apical elimination of rasV12-transformed cells from epithelial tissues [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(4): 974-82.
- [5] BAKER N E. Cell competition [J]. *Curr Biol*, 2011, 21(1): R11-5.
- [6] PARKER T, MADAD E, GUPTA K, et al. Cell competition spurs selection of aggressive cancer cells [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(9): 732-6.
- [7] DI GREGORIO A, BOWLING S, RODRIGUEZ T A. Cell competition and its role in the regulation of cell fitness from development to cancer [J]. *Dev Cell*, 2016, 38(6): 621-34.
- [8] CLAVERIA C, TORRES M. Cell competition: mechanisms and physiological roles [J]. *Annu Rev Cell Dev Bi*, 2016, 32: 411-39.
- [9] MARUYAMA T, FUJITA Y. Cell competition in mammals-novel homeostatic machinery for embryonic development and cancer prevention [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 48: 106-12.
- [10] GUTIERREZ-MARTINEZ A, SEW W Q G, MOLANO-FERNANDEZ M, et al. Mechanisms of oncogenic cell competition-paths of victory [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 63: 27-35.
- [11] BROWN S, PINEDA C M, XIN T, et al. Correction of aberrant growth preserves tissue homeostasis [J]. *Nature*, 2017, 548(7667): 334-7.
- [12] OHSAWA S, VAUGHEN J, IGAKI T. Cell extrusion: a stress-responsive force for good or evil in epithelial homeostasis [J]. *Dev Cell*, 2018, 44(3): 284-96.
- [13] ELLIS S J, GOMEZ N C, LEVORSE J, et al. Distinct modes of cell competition shape mammalian tissue morphogenesis [J]. *Nature*, 2019, 569(7757): 497-502.
- [14] KOLAHGAR G, SUIJKERBUIJK S J E, KUCINSKI I, et al. Cell competition modifies adult stem cell and tissue population dynamics in a JAK-STAT-dependent manner [J]. *Dev Cell*, 2015, 34(3): 297-309.
- [15] WATANABE H, ISHIBASHI K, MANO H, et al. Mutant p53-expressing cells undergo necroptosis via cell competition with the neighboring normal epithelial cells [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(13): 3721-9.
- [16] OHSAWA S, SUGIMURA K, TAKINO K, et al. Elimination of oncogenic neighbors by JNK-mediated engulfment in Drosophila [J]. *Dev Cell*, 2011, 20(3): 315-28.

- [17] SUN Q, LUO T, REN Y, et al. Competition between human cells by entosis [J]. *Cell Res*, 2014, 24(11): 1299-310.
- [18] HAMANN J C, SURCEL A, CHEN R, et al. Entosis is induced by glucose starvation [J]. *Cell Rep*, 2017, 20(1): 201-10.
- [19] KALKAT M, DE MELO J, HICKMAN K A, et al. MYC deregulation in primary human cancers [J]. *Genes-BASEL*, 2017, 8(6): 2-30.
- [20] HARVEY K F, ZHANG X, THOMAS D M. The Hippo pathway and human cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(4): 246-57.
- [21] LIU Z, YEE P P, WEI Y, et al. Differential YAP expression in glioma cells induces cell competition and promotes tumorigenesis [J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(5): jcs225714.
- [22] ZHAN T, RINDTORFF N, BOUTROS M. Wnt signaling in cancer [J]. *Oncogene*, 2017, 36(11): 1461-73.
- [23] SNIPPERT H J, SCHEPERS A G, VAN ES J H, et al. Biased competition between Lgr5 intestinal stem cells driven by oncogenic mutation induces clonal expansion [J]. *Embo Rep*, 2014, 15(1): 62-9.
- [24] 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): 995-8.
- [25] MARTINCORENA I, ROSHAN A, GERSTUNG M, et al. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin [J]. *Science*, 2015, 348(6237): 880-6.
- [26] LYNCH M D, LYNCH C N S, CRAYTHORNE E, et al. Spatial constraints govern competition of mutant clones in human epidermis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 1119.
- [27] LEVAYER R. Solid stress, competition for space and cancer: The opposing roles of mechanical cell competition in tumour initiation and growth [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 63: 69-80.
- [28] KON S, FUJITA Y. Cell competition-induced apical elimination of transformed cells, EDAC, orchesytates the cellular homeostasis [J]. *Dev Biol*, 2021, 476: 112-6.
- [29] YAMAMOTO M, OHSAWA S, KUNIMASA K, et al. The ligand Sas and its receptor PTP10D drive tumour-suppressive cell competition [J]. *Nature*, 2017, 542(7640): 246-50.
- [30] WU S K, GOMEZ G A, MICHAEL M, et al. Cortical F-actin stabilization generates apical-lateral patterns of junctional contractility that integrate cells into epithelia [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(2): 167-78.
- [31] LEUNG C T, BRUGGE J S. Outgrowth of single oncogene-expressing cells from suppressive epithelial environments [J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 410-3.
- [32] CHIBA T, ISHIHARA E, MIYAMURA N, et al. MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status [J]. *Sci Rep-UK*, 2016, 6: 28383.
- [33] GRIEVE A G, RABOUILLE C. Extracellular cleavage of E-cadherin promotes epithelial cell extrusion [J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(15): 3331-46.
- [34] WAGSTAFF L, GOSCHORSKA M, KOZYRSKA K, et al. Mechanical cell competition kills cells via induction of lethal p53 levels [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11373.
- [35] PATEL M S, SHAH H S, SHRIVASTAVA N. c-Myc-dependent cell competition in human cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(7): 1782-91.
- [36] DI GIACOMO S, SOLLAZZO M, DE BIASE D, et al. Human cancer cells signal their competitive fitness through MYC activity [J]. *Sci Rep-UK*, 2017, 7: 12568.
- [37] KON S, ISHIBASHI K, KATO H, et al. Cell competition with normal epithelial cells promotes apical extrusion of transformed cells through metabolic changes [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5): 530-41.
- [38] MARTINS V C, BUSCH K, JURAEVA D, et al. Cell competition is a tumour suppressor mechanism in the thymus [J]. *Nature*, 2014, 509(7501): 465-70.
- [39] KAJITA M, SUGIMURA K, OHOKA A, et al. Filamin acts as a key regulator in epithelial defence against transformed cells [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4428.
- [40] OHOKA A, KAJITA M, IKENOUCI J, et al. EPLIN is a crucial regulator for extrusion of RasV12-transformed cells [J]. *J Cell Sci*, 2015, 128(4): 781-9.
- [41] KADEER A, MARUYAMA T, KAJITA M, et al. Plectin is a novel regulator for apical extrusion of RasV12-transformed cells [J]. *Sci Rep-UK*, 2017, 7: 44328.
- [42] KASAI N, KADEER A, KAJITA M, et al. The paxillin-plectin-EPLIN complex promotes apical elimination of RasV12-transformed cells by modulating HDAC6-regulated tubulin acetylation [J]. *Sci Rep-UK*, 2018, 8: 2097.
- [43] TAKAGI M, IKEGAWA M, SHIMADA T, et al. Accumulation of the myosin-II-spectrin complex plays a positive role in apical extrusion of Src-transformed epithelial cells [J]. *Genes Cells*, 2018, 23(11): 974-81.
- [44] HILL W, ZARAGKOUILAS A, SALVADOR-BARBERO B, et al. EPHA2-dependent outcompetition of KRASG12D mutant cells by wild-type neighbors in the adult pancreas [J]. *Mol Cell Biol*, 2021, 31(12): 2550-60.
- [45] DWIVEDI V K, PARDO-PASTOR C, DROSTE R, et al. Replication stress promotes cell elimination by extrusion [J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 591-6.
- [46] HIRABAYASHI S, BARANSKI T J, CAGAN R L. Transformed Drosophila cells evade diet-mediated insulin resistance through Wingless signaling [J]. *Cell*, 2013, 154(3): 664-75.
- [47] TAMORI Y, SUZUKI E, DENG W M. Epithelial tumors originate in tumor hotspots, a tissue-intrinsic microenvironment [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(9): e1002537.
- [48] KUCINSKI I, DINAN M, KOLAHGAR G, et al. Chronic activation of JNK/JAK/STAT and oxidative stress signalling causes the loser cell status [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 136.
- [49] FONT-BURGADA J, SUN B, KARIN M. Obesity and cancer: the oil that feeds the flame [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 48-62.
- [50] ALTORKI N K, MARKOWITZ G J, GAO D, et al. The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(1): 9-31.
- [51] GRZELAK C A, GHAJAR C M. Metastasis 'systems' biology: how are macro-environmental signals transmitted into microenvironmental cues for disseminated tumor cells [J]? *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 48: 79-86.
- [52] VISHWAKARMA M, PIDDINI E. Outcompeting cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 187-98.
- [53] BRUENS L, ELLENBROEK S I J, SUIJKERBUIJK S J E, et al. Calorie restriction increases the number of competing stem cells and decreases mutation retention in the intestine [J]. *Cell Rep*, 2021, 32(3): 107937.

- [54] MOYA I M, CASTALDO S A, VAN DEN MOOTER L, et al. Peritumoral activation of the Hippo pathway effectors YAP and TAZ suppresses liver cancer in mice [J]. *Science*, 2019, 366(6468): 1029-34.
- [55] RONCUCCI L, MARIANI F. Prevention of colorectal cancer: how many tools do we have in our basket [J]? *Eur J Intern Med*, 2015, 26(10): 752-6.
- [56] AJORE R, RAISER D, MCCONKEY M, et al. Deletion of ribosomal protein genes is a common vulnerability in human cancer, especially in concert with TP53 mutations [J]. *Embo Mol Med*, 2017, 9(4): 498-507.