

脑室下区与胶质母细胞瘤关系的研究进展

高 论 综述 刘骏辉 邓 钢 张申起 陈谦学 审校

【关键词】胶质母细胞瘤;脑室下区;神经干细胞
【文章编号】1009-153X(2022)07-0619-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质瘤是成人最常见的原发性脑肿瘤之一,占恶性脑肿瘤的 70% 以上,其中,以胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)最为常见,恶性程度最高(WHO 分级Ⅳ级),发病率约为 3.2/100 000,即使以安全前提下最大程度手术切除后用替莫唑胺进行联合放化疗,中位生存期仍旧不足 2 年^[1]。临床治疗缺乏进展的原因之一是 GBM 细胞起源尚不清楚。虽然,早期认为 GBM 起源于正常的胶质细胞,但最近的研究表明,胶质瘤可能起源于脑室下区(subventricular zone, SVZ)的神经干细胞(neural stem cell, NSC)^[2]。并且,研究还发现起源于 SVZ 的胶质瘤侵袭性更强,复发率更高,累及 SVZ 的胶质瘤病人表现出更快的肿瘤进展和更短的生存时间^[3,4]。因此,本文将对目前 SVZ 与 GBM 的基础与临床研究进展进行综述,为胶质瘤的预防和治疗提供参考。

1 人 SVZ 的概述

SVZ 为胼胝体以下环绕侧脑室外侧壁的薄层条带状结构,厚度 3~5 mm。SVZ 的组织学分为四层:邻近侧脑室的第一层是呈放射状的多纤毛室管膜细胞层;第二层,也称亚细胞层,拥有一些星形细胞和神经元细胞胞体,第一层的部分室管膜细胞的胞质扩张和星形细胞分支交错,这可能有助于维持 SVZ 的代谢稳态和神经元功能;第三层,是增殖性星形细胞胞体的带状结构,这层内还发现一些少突胶质样前体细胞和移位的室管膜细胞簇,其中含有丰富的微绒毛、纤毛和连接复合体;最内层(第四层)是星形胶质细胞带和脑实质之间的过渡区,主要由许多髓

鞘束和神经元小体组成^[5]。

2 SVZ 与 GBM 起源相关

SVZ 是一个有丝分裂活跃的细胞层,终生保持产生神经元和胶质细胞的能力,是 NSC 的来源地之一^[6]。胶质瘤的起源问题一直难有定论,之前的研究认为胶质瘤起源于正常的胶质细胞。不过,最近的研究发现,可能起源于 SVZ 的 NSC,将靶向过表达的 Akt1 和 Kras 基因转染到带有胶质纤维酸性蛋白标记的细胞中,并注射到鼠 SVZ 和其他脑区,结果 SVZ 发生高级别胶质瘤,但其他脑区没有诱发肿瘤^[7]。Smith 等^[8]认为,NSC 和恶性胶质瘤细胞具有共同的行为和动力模式,在特定的环境下,NSC 经过一系列的原癌基因和抑癌基因突变,可以转化为胶质瘤干细胞(glioma stem cell, GSC),从而促进肿瘤的形成。研究发现,小鼠 SVZ 的 NSC 癌基因的激活会导致 NSC 大量增殖及迁移增加,进而导致小鼠大脑皮层形成浸润性胶质瘤^[9]。Lee 等^[10]研究发现,人类 SVZ 组织的 NSC 是含有 GBM 驱动突变的起源细胞。

3 SVZ 受累与 GBM 复发的相关性

大多数 GBM 经过规范化治疗后依旧会复发,即使在初始病灶得到良好控制的情况下,仍有远处肿瘤复发的风险^[11]。为了预测 GBM 的临床预后,我们需要对影响局部复发和远处复发的因素有更清晰的认识。研究发现,GBM 的复发及复发模式和 SVZ 受累存在关联,SVZ 受累的 GBM 复发风险更高,且伴随更多的远端复发^[12-14]。尽管,这些文献表明 SVZ 在部分 GBM 复发中起重要作用,但作用机制尚不明确,与 SVZ 接触的肿瘤更具侵袭性的临床行为,例如多灶性和远处复发,这可能是由于靠近 SVZ 的 GBM 细胞更具有侵袭和迁移性^[15]。另外,SVZ 有可能吸引和庇护 GBM 细胞或者 GSC 细胞,然后通过与神经前体细胞相同的迁移途径,在局部和远处驱动复

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.07.032
基金项目:国家自然科学基金(81572489)
作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(高 论、刘骏辉、邓 钢、张申起、陈谦学)
通讯作者:陈谦学, E-mail: chenqx666@whu.edu.cn

发。此外,SVZ 环境可能为 GBM/GSC 细胞提供一个安全的环境,避免放疗/化疗导致的细胞损伤,从而在 GBM 复发中发挥关键作用^[16]。

4 SVZ 受累是 GBM 独立不良预后因素

临床研究表明,累及 SVZ 的胶质瘤伴随着更差的预后,未累及 SVZ 的胶质瘤病人生存期明显延长^[12, 17, 18]。原发肿瘤位于 SVZ 的肿瘤比未累及 SVZ 的肿瘤更有可能伴随着远处和多发转移^[14]。Adeberg 等^[17]回顾性分析 207 例 GBM 的临床资料,结果显示累及 SVZ 的 GBM 伴随着更多的早期复发和更低的生存率,同时还伴有更大的肿瘤体积。这些研究表明,肿瘤累及 SVZ 预示 GBM 拥有更差的预后,这可能是 GBM 累及 SVZ 时,更容易发生复发和转移。这也为通过对 SVZ 的放疗来提高病人生存率提供依据。

5 GBM 细胞特异性入侵 SVZ

GBM 是恶性程度最高的胶质瘤,病死率高。为了进一步改善 GBM 预后,提高生存质量,更加深入的探索 GBM 的生物学特性是必须的。研究发现,小鼠 GBM 细胞特异性入侵 SVZ,原因是 SVZ 分泌趋化因子 CXCL2,并沿浓度梯度递减地向纹状体扩散;而 GBM 细胞存在 CXCL2 受体--CXCR4;敲除 CXCR4 可抑制这种入侵;CXCR4 拮抗剂可阻止 GBM 细胞向 SVZ 侵袭^[19]。另外,Qin 等^[20]报道人和鼠的 SVZ 神经前体细胞分泌 PTN、HSP90B 和 SPARC/SPARCL1,形成一个蛋白复合体,激活胶质瘤细胞 RhoA/ROCK 信号,促进胶质瘤细胞向 SVZ 入侵。

6 SVZ 与 GBM 的放疗及放疗抵抗

基于 SVZ 与 GBM 细胞起源和复发等关系的研究结果,通过靶向 SVZ 放疗消除 GBM/GSC 细胞是治疗 GBM 的潜在策略。研究表明,SVZ 的放疗剂量与 GBM 病人的生存有关,大剂量 SVZ 放疗明显改善 GBM 生存预后^[15, 21, 22]。对于累及 SVZ 的 GBM,大剂量放疗改善病人预后^[23]。

研究表明,从人 SVZ 分离出来的 GSC 对放疗和化疗均有抵抗性,这可能是因为 SVZ 对 GBM/GSC 提供对放射/化学的保护作用,SVZ 释放的 CXCL12 是参与 GBM 放疗防护的关键介质,CXCL2 促进 SVZ 肿瘤的间充质转化,促进肿瘤复发和远处转移,而大剂量 SVZ 照射明显改善 GBM 病人预后^[24]。

综上所述,SVZ 是 GBM 的起源地,SVZ 能够吸引

GBM 细胞特异入侵,并为肿瘤细胞提供辐射保护。SVZ 分泌的物质还能促进 GBM 细胞的间充质特征增强,使肿瘤细胞侵袭和迁移能力更强,导致累及 SVZ 的肿瘤伴随着更多的多灶性复发和远处转移。累及 SVZ 的 GBM 往往伴随着更差的预后。靶向 SVZ 可能是改善 GBM 预后的治疗方向。

【参考文献】

- [1] Gusyatiner O, Hegi ME. Glioma epigenetics: from subclassification to novel treatment options [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51: 50-58.
- [2] Capdevila C, Rodríguez Vázquez L, Martí J. Glioblastoma multiforme and adult neurogenesis in the ventricular-subventricular zone: a review [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(7): 1596-1601.
- [3] Kimura M, Lee Y, Miller R, *et al*. Glioblastoma multiforme: relationship to subventricular zone and recurrence [J]. *Neuroradiol J*, 2013, 26(5): 542-547.
- [4] Jafri NF, Clarke JL, Weinberg V, *et al*. Relationship of glioblastoma multiforme to the subventricular zone is associated with survival [J]. *Neuro Oncol*, 2013, 15(1): 91-96.
- [5] Gonzalez-Perez O. Neural stem cells in the adult human brain [J]. *Biol Biomed Rep*, 2012, 2(1): 59-69.
- [6] Glantz M, Kesari S, Recht L, *et al*. Understanding the origins of gliomas and developing novel therapies: cerebrospinal fluid and subventricular zone interplay [J]. *Semin Oncol*, 2009, 36(4 Suppl 2): S17-24.
- [7] Bardella C, Al-Shammari AR, Soares L, *et al*. The role of inflammation in subventricular zone cancer [J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 170: 37-52.
- [8] Smith AW, Mehta MP, Wernicke AG. Neural stem cells, the subventricular zone and radiotherapy: implications for treating glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2016, 128(2): 207-216.
- [9] Abel TW, Clark C, Bieri B, *et al*. GFAP-Cre-mediated activation of oncogenic K-ras results in expansion of the subventricular zone and infiltrating glioma [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(5): 645-653.
- [10] Lee JH, Lee JE, Kahng JY, *et al*. Human glioblastoma arises from subventricular zone cells with low-level driver mutations [J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 243-247.
- [11] Yamaki T, Shibahra I, Matsuda KI, *et al*. Relationships between recurrence patterns and subventricular zone invo-

lvement or CD133 expression in glioblastoma [J]. J Neuro-oncol, 2020, 146(3): 489–499.

[12] Khalifa J, Tensaouti F, Lusque A, *et al.* Subventricular zones: new key targets for glioblastoma treatment [J]. Radiat Oncol, 2017, 12(1): 67.

[13] Sonoda Y, Saito R, Kanamori M, *et al.* The association of subventricular zone involvement at recurrence with survival after repeat surgery in patients with recurrent glioblastoma [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2014, 54(4): 302–309.

[14] Adeberg S, König L, Bostel T, *et al.* Glioblastoma recurrence patterns after radiation therapy with regard to the subventricular zone [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 90(4): 886–893.

[15] Nourallah B, Digpal R, Jena R, *et al.* Irradiating the subventricular zone in glioblastoma patients: is there a case for a clinical trial [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017, 29(1): 26–33.

[16] Goffart N, Kroonen J, Di Valentin E, *et al.* Adult mouse subventricular zones stimulate glioblastoma stem cells specific invasion through CXCL12/CXCR4 signaling [J]. Neuro Oncol, 2015, 17(1): 81–94.

[17] Adeberg S, Bostel T, König L, *et al.* A comparison of long-term survivors and short-term survivors with glioblastoma, subventricular zone involvement: a predictive factor for survival [J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 95.

[18] Mistry AM, Dewan MC, White–Dzuro GA, *et al.* Decreased survival in glioblastomas is specific to contact with the ventricular–subventricular zone, not subgranular zone or corpus callosum [J]. J Neurooncol, 2017, 132(2): 341–349.

[19] Goffart N, Kroonen J, Di Valentin E, *et al.* Adult mouse subventricular zones stimulate glioblastoma stem cells specific invasion through CXCL12/CXCR4 signaling [J]. Neuro Oncol, 2015, 17(1): 81–94.

[20] Qin EY, Cooper DD, Abbott KL, *et al.* Neural precursor–derived pleiotrophin mediates subventricular zone invasion by glioma [J]. Cell, 2017, 170(5): 845–859.

[21] Attal J, Chaltiel L, Lubrano V, *et al.* Subventricular zone involvement at recurrence is a strong predictive factor of outcome following high grade glioma reirradiation [J]. J Neurooncol, 2018, 136(2): 413–419.

[22] Susman S, Leucuta DC, Kacso G, *et al.* High dose vs low dose irradiation of the subventricular zone in patients with glioblastoma– a systematic review and meta– analysis [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 6741–6753.

[23] Malik M, Akram KS, Joseph D, *et al.* Prospective study of irradiation of potential stem cell niches in glioblastoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 3: S111.

[24] Goffart N, Lombard A, Lallemand F, *et al.* CXCL12 mediates glioblastoma resistance to radiotherapy in the subventricular zone [J]. Neuro Oncol, 2017, 19(1): 66–77.

(2020–07–22 收稿, 2020–09–04 修回)

(上接第 618 页)

[8] Vikkath N, Ariyannur P, Menon Kn, *et al.* Exploring the role of defective fibronectin matrix assembly in the VHL-associated CNS hemangioblastoma [J]. Drug Metab Pers Ther, 2018, 33(3): 127–134.

[9] Chen Z, Trotman LC, Shaffer D, *et al.* Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis [J]. Nature, 2005, 436(7051): 725–730.

[10] Young AP, Schlisio S, MinamishimaYA, *et al.* VHL loss actuates a HIF-independent senescence programme mediated by Rb and p400 [J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(3): 361–369.

[11] Guo Y, Schoell MC, Freeman RS. The von Hippel–Lindau protein sensitizes renal carcinoma cells to apoptotic stimuli through stabilization of BIM (EL) [J]. Oncogene, 2009, 28(16): 1864–1874.

[12] Li S, Rodriguez J, Li W, *et al.* EglN3 hydroxylase stabilizes BIM–EL linking VHL type 2C mutations to pheochromocytoma pathogenesis and chemotherapy resistance [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(34): 16997–17006.

[13] Kang HM, Noh KH, Chang TK, *et al.* Ubiquitination of MAP1LC3B by pVHL is associated with autophagy and cell death in renal cell carcinoma [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(4): 279–287.

[14] Datta K, Mondal S, Sinha S, *et al.* Role of elongin-binding domain of von Hippel Lindau gene product on HuR-mediated VPF/VEGF mRNA stability in renal cell carcinoma [J]. Oncogene, 2005, 24(53): 7850–7858.

[15] Xin H, Brown JA, Gong C, *et al.* Association of the von Hippel–Lindau protein with AUF1 and posttranscriptional regulation of VEGFA mRNA [J]. Mol Cancer Res, 2012, 10(1): 108–120.

(2020–06–07 收稿, 2020–07–12 修回)