

胶质瘤干细胞表面标志物的研究进展

陈名宇 吴婷婷 任振华

【关键词】胶质瘤;胶质瘤干细胞;细胞表面标志物
【文章编号】1009-153X(2018)04-0299-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)的存在使得胶质瘤,尤其是恶性胶质瘤,临床治疗变得困难,手术、放疗及化疗等一系列传统治疗正在面临挑战。因此,寻求优于现有疗法的有效安全的分子靶向治疗是必要的。GSCs 表面标志物相对于其它类型标志物更有优势是由于前者暴露在细胞表面而更容易与抗胶质瘤分子结合,从而获得特异疗效,因此表面标志物最适于作为治疗靶点,为 GSCs 的鉴定、治疗提供便利。

1 CD133 作为 GSCs 表面标志物的局限性

CD133 也称为 Prominin-1, 是一种细胞表面受体,被作为脑肿瘤干细胞的标志物。Wang 等^[1]研究认为致瘤性人胶质瘤细胞系并不表达 CD133,其不是恶性脑肿瘤起源所必需的。早先的研究认为 CD133⁺细胞没有增殖产生脑肿瘤的能力。不过随着研究深入,大量的证据表明 CD133⁺细胞能在体内形成肿瘤。Joo 等^[2]发现由胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)病人体内分离纯化的 CD133⁺和 CD133⁻细胞在免疫缺陷小鼠脑中均可产生典型 GBM 肿瘤块,而含有 CD133⁺细胞相对于 CD133⁻细胞产生的脑肿瘤块表现出更高的增殖性和血管形成能力。临床数据表明 CD133 细胞含量低比 CD133 细胞含量高的 GBM 病人放、化疗后复发率更高。因此,CD133 作为 GSCs 表面标志物备受质疑。

2 经验证潜在的 GSCs 表面标志物

2.1 CD9 是四次跨膜蛋白家族的一种细胞表面糖蛋

白,在肿瘤细胞侵袭、凋亡和化疗抵抗中起重要作用,并且具有抵抗胶质瘤细胞增殖的效应。这种效应与表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路有关,具体机制可能为抑制 PI3K/Akt 的磷酸化和 MAPK/Erk 的活化。CD9 还可影响 EGFR 配体结合活化的转化生长因子(transforming growth factor, TGF)-α 的膜结合形式和可与肝素结合的 EGF 样生长因子,如此可能导致人恶性胶质瘤的增殖。此外,与正常脑组织相比,CD9 在 GBM 中显著升高^[3]。Podergajs 等^[4]研究发现 CD9 涉及 GSCs 生存率、侵袭性、化疗抵抗、凋亡、自我更新和干性的调节,同时确认了 CD9 对 GSCs 恶性程度的作用,即高表达与低生存率直接相关。GSCs 中 CD9 表达水平较高,然而其神经干细胞神经球中表达量甚少,因此,CD9 被认为是一种新晋的选择性 GSCs 标志物,可作为治疗靶点。

2.2 L1 细胞粘附分子(L1 cell adhesion molecule, L1CAM) 是免疫球蛋白超家族成员,包括一个较大的细胞外部分,即含有 6 个 Ig 样和 5 个纤维连接蛋白重复 III 区,通过一个单独的跨膜序列连接到胞内区。其与纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor receptor, FGFR)的相互作用在胶质瘤细胞的增殖和迁移中起到关键作用。L1CAM 在 GSCs 的水平高于正常神经祖细胞及非干细胞肿瘤细胞,可通过与整合素受体连接增强胶质瘤细胞迁移和侵袭性。此外,GBM 细胞 TGF-β1 依赖的 L1CAM 表达上调可引起 caspase-8 水平的下调和凋亡抵抗,说明 L1CAM 是提高 GBM 疗效的潜在靶点^[5,6]。L1CAM 抑制剂通过 RNA 干扰或抗体介导的阻滞降低体外肿瘤细胞的增殖和迁移并增加肿瘤细胞的化疗敏感性。患有肿瘤的小鼠可使用 L1CAM 抗体治疗从而减少肿瘤的扩散。因此,L1CAM 在肿瘤生成和作为抗癌治疗靶点上都有重要意义^[7]。

2.3 CD44 一种细胞粘附分子,透明质酸的主要跨膜

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2018.04.027
基金项目:国家自然科学基金(81372693);安徽省自然科学基金(1308085MH119)
作者单位:230032 合肥,安徽医科大学神经生物学教研室(陈名宇、吴婷婷、任振华)
通讯作者:任振华,E-mail:renzhenhua1975@163.com

表面受体,已被确认为一个典型的肿瘤干细胞表面标志物,标准的分子构成包括10个外显子和透明质酸区、多变叠连区、跨膜序列、细胞间骨架信号域4个主要区域,正常组织和肿瘤中均有表达,与胶质瘤的侵袭性生长和预后不良有关^[8]。CD44可上调Erk和Akt水平从而促进GBM的进展^[9]。此外,CD44⁺肿瘤细胞在高级别星型胶质瘤中的比例和密度高于低级别胶质瘤,其表达水平与胶质瘤的组织病理学级别有关,抗CD44单抗可抑制GBM细胞的迁移,因此,CD44可作为GBM的潜在治疗靶点^[10]。

2.4 CD90 也称为胸腺细胞分化抗原-1,是一种细胞粘附分子,是最小的免疫球蛋白超家族成员,在炎症、创伤愈合、细胞粘附、神经生长和干细胞分化中起到重要作用。研究发现,未分化的GBM干细胞样神经球细胞系引入分化的细胞系后,分化的GBM中CD90的表达严重下调,同时损失了形成神经球的干细胞样特性,因此,CD90⁺细胞在肿瘤干细胞中起到调节肿瘤细胞增殖和自我更新上具有高度潜力,显著表达于高级别胶质瘤中。这反映CD90可能作为高级别胶质瘤特定的表面标志物。此外,CD90⁺细胞相比于CD90⁻细胞具有更强的致瘤性,原发高级别胶质瘤CD90⁺/CD133⁺和CD90⁺/CD133⁻两组神经球形成能力明显高于CD90⁻/CD133⁻组。因此,CD90作为一个候选的标志物也可作为一个潜在的针对肿瘤干细胞的治疗靶点^[11,12]。

2.5 A2B5 被认为是神经祖细胞的标志物,故可用来标记胶质祖细胞。Tehoghandjian等^[13]从3个GBM样本中分离出表达A2B5的细胞并移入裸鼠,这些细胞可产生密集的、高度浸润性的肿瘤;进一步从11个GBM样本中分离A2B5⁺细胞,这些细胞显示出不对称分裂、神经球样、具有自我更新能力、多能性的特性。流式细胞仪分类显示,A2B5⁺/CD133⁺和A2B5⁺/CD133⁻细胞群体现出高度的增殖能力、潜在产生神经球、裸鼠中产生肿瘤的现象。这些实验均表明A2B5⁺细胞对于GBM的维持和起源至关重要,而且A2B5⁺细胞可潜在分裂、分化、迁移成少突胶质细胞瘤和I型、II型星型胶质瘤。与A2B5⁺细胞表现相反,A2B5⁻细胞在异种移植后并不能产生神经球和肿瘤。由此来看,A2B5可作为GSCs的标志物并可作为治疗的靶点。

2.6 CD15 一种细胞表面聚糖,可表达于神经干/祖细胞,CD15在多种正常组织和包括胶质瘤的不同类型肿瘤中都有表达,此外,CD15⁺胶质瘤细胞移植入鼠脑可产生新的肿瘤显示CD15是髓质母细胞瘤的

肿瘤干细胞标志物^[14,15]。相似的是,Mao等^[16]将CD15⁺、CD15⁻细胞分别植入裸鼠脑内,结果CD15⁺组全部形成肿瘤,而CD15⁻组均无肿瘤形成。CD15⁺细胞显示出相对于CD15⁻细胞至少100倍的致瘤性、自我更新能力及多向分化潜能。CD15存在贯穿中枢神经系统的主要发展阶段,其相对丰度与神经干/祖细胞的数量密切相关。为此,CD15临床治疗中可用于作为靶点。

2.7 整合素 $\alpha 6$ 也称为ITGA6,一种跨膜糖蛋白粘附受体,也是一种单通道I型膜蛋白,可与整合素 $\beta 1$ 和整合素 $\beta 4$ 形成功能性异二聚体,与整合素 $\beta 1$ 起到层粘连蛋白受体的作用,此外还可增强肿瘤细胞的侵袭、迁移、自我更新和体外生长,并可通过PI3K/Akt和MEK/Erk信号通路增强肿瘤细胞的放疗抵抗,GSCs Erk水平下调降低整合素 $\alpha 6$ 的表达^[17,18]。整合素 $\alpha 6$ 高度表达于多种干细胞中,在GSCs细胞表面表达丰富,被当作GBM干细胞中与增殖、自我更新和肿瘤形成相关的标志物^[19]。

2.8 ABCG2 也称作乳腺癌耐药蛋白,是一种ATP结合盒G亚群的半转运体,过度表达在肿瘤耐药上起到重要作用。Jin等^[20]证实ABCG2⁺细胞存在于不同级别的胶质瘤、神经干细胞、GSCs中,且其表达水平与胶质瘤的病理分级呈正相关。ABCG2主要在膜中表达,部分在细胞浆中表达。同时,ABCG2可很好地驱动胶质瘤细胞中干细胞标志物的表达和自我更新,因此作为一种胶质瘤干性的潜在调节物,这种效应依赖于Notch通路^[21]。ABCG2⁺细胞可形成初级和次级神经球,也能进一步分化为其它细胞系,Notch通路可与ABCG2共表达,后者也被当作是Notch直接作用的靶点,Akt也在血脑屏障中调节ABCG2活性,因此可通过抑制Akt使化疗药物更易进入脑内^[22]。

3 展望

本文介绍了几个最主要的GSCs表面标志物,但均不是GSCs特异性标志物,只有特异性标志物对于GSCs的筛选鉴定和临床靶向治疗才最具意义。可是,迄今仍未发现GSCs的特异性标志物,需要更加先进的检测手段和更深入的专业背景才可能发现其特异性的标志物。由于早期诊断困难、外科手术切除不完全、放化疗抵抗、易复发等导致恶性胶质瘤的治疗及预后效果仍不够理想,因此,如果能从胶质瘤的发病机制出发,控制或干预其起源细胞—GSCs,可能会获得更为满意的疗效。作为胶质瘤定位的依

据,明确表面标志物的特征和定位才可能最终根除 GSCs 乃至胶质瘤,达到理想的临床预后。GSCs 的定位、分离、筛选、鉴定以及治疗应更多关注与这些标志物相关的信号通路和特异性抑制剂这 2 个方面,通过调控如 Notch、PI3K/Akt、MAPK/Erk 等信号通路和特异性抑制这些标志物分子的表达从而干扰肿瘤的代谢、分化和增殖。

【参考文献】

[1] Wang J, Sakariassen PO, Tsinkalovsky O, *et al.* CD133 negative glioma cells form tumors in nude rats and give rise to CD133 positive cells [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(4): 761–768.

[2] Joo KM, Kim SY, Jin X, *et al.* Clinical and biological implications of CD133-positive and CD133-negative cells in glioblastomas [J]. *Lab Invest*, 2008, 88(8): 808–815.

[3] Wang GP, Han XF. CD9 modulates proliferation of human glioblastoma cells via epidermal growth factor receptor signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1): 1381–1386.

[4] Podergajs N, Motaln H, Rajcevic U, *et al.* Transmembrane protein CD9 is glioblastoma biomarker, relevant for maintenance of glioblastoma stem cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 593–609.

[5] Mohanan V, Temburni MK, Kappes JC, *et al.* L1CAM stimulates glioma cell motility and proliferation through the fibroblast growth factor receptor [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(4): 507–520.

[6] Held-Feindt J, Schmelz S, Hattermann K, *et al.* The neural adhesion molecule L1CAM confers chemoresistance in human glioblastomas [J]. *Neurochem Int*, 2012, 61(7): 1183–1191.

[7] Schafer H, Dieckmann C, Korniienko O, *et al.* Combined treatment of L1CAM antibodies and cytostatic drugs improve the therapeutic response of pancreatic and ovarian carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2012, 319(1): 66–82.

[8] Pietras A, Katz AM, Ekstrom EJ, *et al.* Osteopontin-CD44 signaling in the glioma perivascular niche enhances cancer stem cell phenotypes and promotes aggressive tumor growth [J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 14(3): 357–369.

[9] Mooney KL, Choy W, Sidhu S, *et al.* The role of CD44 in glioblastoma multiforme [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 34: 1–5.

[10] Yoshida T, Matsuda Y, Naito Z, *et al.* CD44 in human glioma correlates with histopathological grade and cell

migration [J]. *Pathol Int*, 2012, 62(7): 463–470.

[11] Parry PV, Engh JA. CD90 is identified as a marker for cancer stem cells in high-grade gliomas using tissue microarrays [J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(4): N23–24.

[12] Shaikh MV, Kala M, Nivsarkar M. CD90 a potential cancer stem cell marker and a therapeutic target [J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(3): 301–307.

[13] Tchoghandjian A, Baeza N, Colin C, *et al.* A2B5 cells from human glioblastoma have cancer stem cell properties [J]. *Brain Pathol*, 2010, 20(1): 211–221.

[14] Dahlrot RH, Hermansen SK, Hansen S, *et al.* What is the clinical value of cancer stem cell markers in gliomas [J]? *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(3): 334–348.

[15] Andolfo I, Liguori L, De Antonellis P, *et al.* The micro-RNA 199b-5p regulatory circuit involves Hes1, CD15, and epigenetic modifications in medulloblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(5): 596–612.

[16] Mao XG, Zhang X, Xue XY, *et al.* Brain tumor stem-like cells identified by neural stem cell marker CD15 [J]. *Transl Oncol*, 2009, 2(4): 247–257.

[17] Hu T, Zhou R, Zhao Y, *et al.* Integrin alpha6/Akt/Erk signaling is essential for human breast cancer resistance to radiotherapy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33376.

[18] Velpula KK, Rehman AA, Chelluboina B, *et al.* Glioma stem cell invasion through regulation of the nterconnected ERK, integrin alpha6 and N-cadherin signaling pathway [J]. *Cell Signal*, 2012, 24(11): 2076–2084.

[19] Ying M, Tilghman J, Wei Y, *et al.* Kruppel-like factor-9 (KLF9) inhibits glioblastoma stemness through global transcription repression and integrin alpha6 inhibition [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(47): 32742–32756.

[20] Jin Y, Bin ZQ, Qiang H, *et al.* ABCG2 is related with the grade of glioma and resistance to mitoxantone, a chemotherapeutic drug for glioma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(10): 1369–1376.

[21] Wee B, Pietras A, Ozawa T, *et al.* ABCG2 regulates self-renewal and stem cell marker expression but not tumorigenicity or radiation resistance of glioma cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25956.

[22] Bleau AM, Huse JT, Holland EC. The ABCG2 resistance network of glioblastoma [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(18): 2936–2944.

(2017-06-21 收稿, 2017-11-20 修回)