

· 综 述 ·

BTPCs 在胶质母细胞瘤治疗中的研究进展

乐利明 荔志云 周 杰 李 贺 耿毛毛 梁松林 孙启皓

【关键词】胶质母细胞瘤;脑肿瘤繁殖细胞;室管膜下区;治疗

【文章编号】1009-153X(2021)03-0214-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)是成人神经上皮性肿瘤中恶性程度最高、最具侵袭性、预后最差的肿瘤^[1],中位生存期仅 12~18.5 个月^[2]。脑胶质瘤的细胞来源仍众说纷纭,星形胶质细胞、神经干细胞和少突胶质前体细胞等均有可能是胶质瘤的起源细胞^[3]。研究表明,高级别胶质瘤更有可能起源于神经干细胞(neural stem cell, NSCs)^[4]。在成人哺乳动物大脑中,室管膜下区(subventricular zone, SVZ)与海马齿状回颗粒下层(subgranular zone, SGZ)均可产生 NSCs^[5]。NSCs 的增殖受细胞本身、邻近细胞以及相邻血管的内在和外在因素的严格调节^[6]。这些调节机制的破坏可产生脑肿瘤繁殖细胞(brain tumor propagating cells, BTPCs)^[7],其中 SVZ 的星形细胞样神经干细胞(astrocytic-like NSCs, AL-NSCs)比其他有丝分裂后的神经细胞更容易、更快速地转化为 BTPCs^[8]。BTPCs 在 GBM 的发生、发展及肿瘤复发等过程中都起着极其重要的作用。本文就 BTPCs 的特征及其在 GBM 治疗中的研究进展做一综述。

1 BTPCs 的特征

BTPCs 的特征包括细胞缓慢的分裂速度、持续的自我更新特性、极强的 DNA 修复能力和药物转运蛋白高表达^[9]。目前,主要挑战是识别及定位这个细胞群。BTPCs 能够通过多种方式获得耐药性。ATP 结合盒药物转运体的高表达可阻止细胞毒性药物进入细胞,导致 BTPCs 对包括替莫唑胺在内的烷基化剂类化疗药物耐药,并增加肿瘤复发的风险^[10]。除了化疗药物抵抗外,BTPCs 还能够通过激活 DNA 修

复机制,促进干细胞标志物 CD133 的表达,使肿瘤细胞产生抗放疗的能力^[11]。这种化学和放射性抗性严重阻碍了肿瘤治疗的成功率,因此许多 GBM 病人需要采用综合治疗的策略提高生存率。此外,BTPCs 通过肿瘤微管进行迁移,因此有学者建议使用新型抗肿瘤微管抑制剂 IG-105 治疗 GBM^[12]。

2 BTPCs 作为 GBM 的治疗靶点

多年来,多种方法被尝试用于针对 BTPCs 的靶向治疗,其中绝大多数是与传统治疗相结合,并且取得了一定的成功^[13]。

2.1 靶向特异性细胞表面标志物、信号通路或 BTPCs 微环境

2.1.1 针对 BTPCs 的特异性细胞表面标志物 细胞表面标志物最经典的是 CD133。CD133 单独或与增殖标志物 Ki67 联合表达往往提示 GBM 病人预后较差^[14]。然而与 CD133⁺细胞相比,CD133⁻且增殖率较低的 BTPCs 群体具有相同的致癌特性^[15]。此外,表皮细胞生长因子受体 V III (epidermal growth factor receptor, EGFRv III)仅表达于高级别胶质瘤^[16],其抑制剂 AG1478 和吉非替尼不仅可以降低细胞增殖,还可以诱导 BTPCs 凋亡。研究发现酸性神经酰胺酶抑制剂卡莫氟增加肿瘤干细胞对放、化疗更加敏感,促使细胞内神经酰胺累积,诱导细胞凋亡^[17]。

2.1.2 针对异常信号传导途径 多种肿瘤细胞 Notch 信号传导、Wnt/ β -catenin 通路和 PI3K/Akt 级联途径都显著上调,这是靶向治疗 GBM 中 BTPCs 的焦点^[18]。例如,NSCs 中 Notch 途径上调促使细胞增殖和存活,从而在肿瘤发生中起重要作用^[19],还直接调节 BTPCs 的维持和细胞分化。 γ -分泌酶抑制剂抑制 Notch 信号传导通路,减缓胶质瘤的生长,同时也会诱导干细胞壁龛中神经元和星形胶质细胞分化,从而减少 CD133 阳性 BTPCs 的数量^[20]。

2.1.3 针对 BTPCs 的微环境 肿瘤微环境存在维持细

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.03.026

基金项目:甘肃省科技重点研发专项(17YF1FA136)

作者单位:730050 兰州,中国人民解放军联勤保障部队第 940 医院神经外科(乐利明、荔志云、周 杰、梁松林 孙启皓);750004 银川,宁夏医科大学研究生院(李 贺、耿毛毛);

通讯作者:荔志云, E-mail: lizhiyun456@163.com

胞生长所必需的基本信号通路,通过缺氧调节肿瘤血管生成。缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)影响着许多基因的表达,其中包括 VEGF^[21]。HIF-1 α 和 HIF-2 α 过度表达与肿瘤病人预后不良有关。HIF-2 α 阳性细胞与 BTPC 密切接触,表明 BTPCs 可能通过与周围细胞的联系,促使血管生成,维持自我调节^[22]。研究表明,贝伐单抗(VEGF 抗体)可以特异性地抑制 BTPCs 的促血管生成作用^[23]。因此,针对肿瘤细胞和血管生成的联合治疗可能是消灭 BTPCs 的一种重要治疗策略。

2.2 诱导细胞凋亡、自噬或干细胞分化 诱导细胞凋亡是减少 BTPCs 数量和消除肿瘤起源的一种有效方法^[24]。自噬是一种细胞成分的降解和循环过程^[25]。抑制自噬降低 BTPCs 的自我更新能力。有报道显示化疗增加肿瘤细胞的自噬,抑制自噬增加 BTPCs 化疗敏感性^[26,27]。此外,替莫唑胺可将烷基基团转移至 DNA,若没有及时的损伤修复,可直接导致 DNA 损伤,最终引起细胞死亡^[28]。

干细胞分化也是一种很有前景的治疗方向,能限制具有致癌潜力细胞的数量,并产生对放射性和化学疗法具有更高敏感性的细胞。影响细胞分化的抗癌药物可通过影响子代干细胞的有丝分裂细胞周期,阻止胶质瘤的发展和减少 CD133 阳性细胞^[29,30]。

2.3 疫苗或表观遗传药物的应用 组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂属于表观遗传药物,作用于可逆组蛋白乙酰化和甲基化的过程。HDAC 抑制剂伏立诺他(Vorinostat)能阻断沉默信息调节因子 HDAC SirT1,增加 CD133 阳性胶质瘤细胞的凋亡和细胞分化^[31]。

免疫细胞疗法潜力巨大,受到越来越多的关注。树突细胞疫苗 ICT-107 由 AIM-2, MAGE1, TRP-2, gp100, HER2/neu 和 IL-13R α 2 等六种合成肽组成,这些多肽来自肿瘤相关和神经胶质瘤 BTPCs 过表达的抗原。ICT-107 的 III 期临床试验发现,ICT-107 治疗可降低 CD133 阳性细胞数并延长病人的生存期^[32]。研究发现,GBM 中 BRAF 基因的热点密码子会错义突变为 V600E, BRAF 抑制剂维莫非尼治疗小儿 GBM 能使 BRAF V600E 突变恢复^[33]。因此,对 BRAF 突变进行分子检测或 DNA 测序并对 BRAF V600E 特异性抗体进行免疫组织化学检测等方法,或许为研发消除 BTPCs 的靶向药物极有价值。

综上所述,目前 GBM 的传统治疗方法成功率很低,这可能是由于具有侵袭性的肿瘤细胞浸润邻近的脑组织、肿瘤细胞的异质性和不同肿瘤细胞群体

产生治疗抗性所致。研究发现,BTPCs 是导致 GBM 复发的主要原因,它们通常不受传统治疗手段的影响。BTPCs 可分化成肿瘤细胞或分裂成新的 BTPCs,为 GBM 细胞库提供源源不断的储备。此外,BTPCs 的化学和放射抵抗性反过来导致复发性 GBM 对传统治疗方法出现抵抗性。如何将针对 GBM 中的 BTPCs 治疗方法与传统疗法相结合,这对于彻底消除肿瘤干细胞,减少 GBM 复发,尤为重要。虽然,一些药物已经进入了临床试验阶段,但这仍需要进一步研究加以验证以及研发出更多的 BTPCs 靶向治疗药物,消灭肿瘤干细胞增殖,增加 GBM 病人的存活率。总之,BTPCs 为 GBM 的治疗研究提供了一个行之有效的突破口。

【参考文献】

[1] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, *et al.* CBTRUS Statistical Report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010~2014 [J]. *Neuro Oncol*, 2017, 19(5): 1-88.

[2] Raj S, Pandit PN, Kishor K. A retrospective comparative study of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone in newly diagnosed glioblastoma multiforme—an experience at radium institute, patna medical college and hospital, India [J]. *Gulf Oncolog*, 2016, 1(20): 6-11.

[3] 沈亦雯,朱剑虹. 胶质瘤的细胞起源[J]. *中国临床神经科学*, 2016, 24(4): 462-469.

[4] 罗林明,姜懿纳,陈乃宏. 神经干细胞对胶质瘤发生发展影响的研究进展[J]. *神经药理学报*, 2015, 5(5): 28-33.

[5] Capilla-Gonzalez V, Lavell E, Quinones-Hinojosa A, *et al.* Regulation of subventricular zone-derived cells migration in the adult brain [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 853(1): 1-21.

[6] Homem C, Repic M, Knoblich JA. Proliferation control in neural stem and progenitor cells [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(3): 647-659.

[7] Macas J, Ku MC, Nern C, *et al.* Generation of neuronal progenitor cells in response to tumors in the human brain [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(2): 244-257.

[8] Bardella C, Al-Shammari AR, Soares L, *et al.* The role of inflammation in subventricular zone cancer [J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 170(1): 37-52.

[9] Sharma A, Shiras A. Cancer stem cell-vascular endothelial

- cell interactions in glioblastoma [J]. *Biophys*, 2016, 473(7): 688–692.
- [10] Chen J, Li Y, Burns DK, *et al*. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy [J]. *Nature*, 2012, 488(4): 521–522.
- [11] Bao S, Wu Q, McLendon RE, *et al*. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response [J]. *Nature*, 2006, 444(6): 756–760.
- [12] 庞 晶, 胡欣欣, 王跃明, 等. 新型抗肿瘤微管抑制剂 IG-105 的体外代谢及药物相互作用的研究[J]. *药学学报*, 2017, 52(6): 921–927.
- [13] Dragu DL, Necula LG, Bleotu C, *et al*. Therapies targeting cancer stem cells: current trends and future challenges [J]. *Stem Cells*, 2015, 7(11): 1182–1185.
- [14] 陈名宇, 吴婷婷, 任振华. 胶质瘤干细胞表面标志物的研究进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2018, 23(4): 299–301.
- [15] Beier D, Hau P, Proescholdt M, *et al*. CD133⁺ and CD133⁻ glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 4010–4015.
- [16] 孙连杰, 麦麦提依明·托合提, 杨小鹏. 与胶质瘤诊断及预后相关的分子标记物的研究进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2018, 23(9): 633–635.
- [17] 刘梦昱, 谢 飞, 张 鑫, 等. 胶质母细胞瘤相关分子标志物研究进展[J]. *生物技术进展*, 2019, 9(2): 129–138.
- [18] Rheinbay E, Wakimoto H, Shahid M, *et al*. An aberrant transcription factor network essential for Wnt signaling and stem cell maintenance in glioblastoma [J]. *Cell Rep*, 2013, 3(7): 1567–1579.
- [19] 杨仁松, 胡海燕. 神经干细胞增殖与分化的主要调控信号通路研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2016, 32(2): 272–276.
- [20] Saito N, Fu J, Zheng S, Yao J, *et al*. A high notch pathway activation predicts response to γ secretase inhibitors in proneural subtype of glioma tumorinitiating cells [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(2): 301–312.
- [21] 罗斌华, 荔志云. 血管生成拟态在胶质瘤中的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(5): 510–515.
- [22] Filatova A, Seidel S, Bogurcu N, *et al*. Acidosis acts through HSP90 in a PHD/VHL-independent manner to promote HIF function and stem cell maintenance in glioma [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(5): 5845–5856.
- [23] Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, *et al*. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8): 7843–7848.
- [24] Unterkircher T, Cristofanon S, Wirtz C, *et al*. Bortezomib primes glioblastoma including glioblastoma stem cells for TRAIL by increasing tBid stability and mitochondrial apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(12): 4019–4030.
- [25] Nazio F, Bordi M, Cianfanelli V, *et al*. Autophagy and cancer stem cells: Molecular mechanisms and therapeutic applications [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(3): 690–702.
- [26] Sun R, Shen S, Wang J, *et al*. Nanoparticle-facilitated autophagy inhibition promotes the efficacy of chemotherapeutics against breast cancer stem cells [J]. *Biomaterials*, 2016, 103(1): 44–55.
- [27] Buccarelli M, Marconi M, Pacioni S, *et al*. Inhibition of autophagy increases susceptibility of glioblastoma stem cells to temozolomide by igniting ferroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8): 838–841.
- [28] Hayes J, Thygesen H, Tumilson C, *et al*. Prediction of clinical outcome in glioblastoma using a biologically relevant nine-micro RNA signature [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(3): 704–714.
- [29] 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(1): 17–24.
- [30] Piccirillo S, Zanetti N, Binda E, *et al*. Bone morphogenetic proteins inhibit the tumorigenic potential of human brain tumourinitiating cells [J]. *Nature*, 2006, 444(6): 758–761.
- [31] Bezacny P. Histone deacetylase inhibitors in glioblastoma: pre-clinical and clinical experience [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(7): 982–985.
- [32] Phuphanich S, Wheeler CJ, Mazer M, *et al*. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma [J]. *Cancer Immunol*, 2013, 62(1): 125–135.
- [33] Johanns TM, Ferguson CJ, Grierson PM, *et al*. Rapid clinical and radiographic response with combined dabrafenib and trametinib in adults with BRAF-mutated high-grade glioma [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(1): 4–10.

(2019-04-17 收稿, 2019-05-15 修回)