

· 综 述 ·

细胞间网络连接在高级别胶质瘤中的作用研究进展

黄露露 张孟贤 于世英

【关键词】高级别胶质瘤;细胞间网络连接;作用机制
【文章编号】1009-153X(2022)01-0051-02 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG; WHO 分级Ⅲ、Ⅳ级),恶性程度高,侵袭性强^[1],即使采用手术、放疗和化疗等综合治疗,但效果仍然不佳^[2],中位生存期不足 15 个月^[3]。研究发现,乳腺癌^[4]、子宫内膜癌^[5]及结直肠癌^[6]等恶性肿瘤广泛存在细胞间网络连接,在肿瘤的侵袭和复发中起着重要作用。胶质瘤也存在类似的网络连接^[7]。本文就细胞网络连接在 HGG 进展中的作用研究进展进行综述。

1 胶质瘤细胞-胶质瘤细胞网络连接

胶质瘤细胞间存在大量的纤毛样结构,参与细胞间的信号传递,影响胶质瘤细胞对放疗的敏感性^[8]。这种纤毛样结构较细,直径在 50~200 nm,存在时间短暂,半衰期不足 1 h。因此,其观察难度大,传递信号的作用有限^[9]。

由于胶质瘤细胞起源于突变的星形胶质细胞,其形态与星形胶质细胞有一定的共同特征,如伪足样细胞膜突起等^[10]。Osswald 等^[11]采用多光子激光扫描显微镜动态观察活体小鼠大脑内移植的胶质瘤细胞,发现肿瘤细胞在生长过程中伸出长达 500 μm 的微管突起(tumor microtubules, TMs),将邻近肿瘤细胞连接形成网络并向正常脑组织内延伸;而且,这种 TMs 主要存在于 HGG 细胞表面,而在少突胶质瘤及低级别星形细胞瘤表面则少有发现;TMs 的形成与 gap43 基因的表达有关,其内含有大量与胞内运输相关的结构蛋白,参与肿瘤细胞增殖过程中细胞核及线粒体的运输和肿瘤细胞在正常脑组织内的侵袭。不同细胞 TMs 之间网络的形成与缝隙连接蛋白 43

的表达有关。小分子物质和 Ca²⁺可以通过缝隙连接在连接的细胞间传递和运输,使肿瘤组织呈现同步化的生物活动。Klumpp 等^[12]发现胶质瘤细胞内适当的 Ca²⁺水平增加可以激活多种信号通路,促进细胞增殖、迁移、有氧代谢、DNA 修复,调节细胞周期等。在放疗过程中,细胞内急剧增加的 Ca²⁺可以发挥致死性的细胞毒性作用,使细胞发生凋亡^[13]。TMs 则可以通过缝隙连接将细胞内升高的 Ca²⁺扩散和传递到与其连接的其他细胞,降低细胞内的 Ca²⁺负荷从而对细胞发挥保护作用。细胞之间还可以通过缝隙连接传递营养因子(如血管内皮生长因子),促进肿瘤生长和侵袭^[14]。Weil 等^[15]发现,TMs 这种介导胶质瘤放疗抵抗的机制同样会增加其对替莫唑胺化疗的耐药性;并且,TMs 对损伤的肿瘤组织的修复作用还是胶质瘤手术后复发的重要因素之一。

2 胶质瘤细胞-神经元网络连接

除了肿瘤细胞间的连接外,研究发现,神经元与 HGG 细胞之间存在着类似兴奋性突触连接的超微结构^[16,17]。这种超微结构与经典的突触结构相似,主要位于肿瘤细胞 TMs 表面。生理情况下,兴奋性突触连接释放谷氨酸递质,激活突触后膜上谷氨酸能受体,如 AMPA 受体和 NMDA 受体。突触后膜离子通道激活并开放后去极化,引起一系列生理效应^[18]。在 HGG 组织中,神经元轴突末梢将囊泡内的兴奋性谷氨酸递质和神经营养因子如神经黏连蛋白释放到突触间隙中,从而激活 TMs 表面表达的谷氨酸受体 AMPA 的亚型,后者可以介导突触后电流,使胶质瘤细胞去极化。胶质瘤细胞浆内钙浓度短暂升高,并通过 TMs 向其他细胞扩散。这种钙电流促进肿瘤细胞的迁移,提高肿瘤细胞的侵袭性。抑制这种胶质瘤细胞特异的 AMPA 受体可以减少钙离子相关的肿瘤侵袭和细胞生长^[17]。

神经元的电活动也激活非突触机制的钾电流,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.01.019
基金项目:国家自然科学基金(81772680)
作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科(黄露露、张孟贤、于世英)
通讯作者:于世英,E-mail:dreamrain_hl@163.com

后者被 HGG 细胞间的缝隙连接所放大,形成电活动网络。HGG 细胞膜的去极化可以促进细胞的增殖。抑制这种去极化可以抑制肿瘤生长,延长 HGG 移植小鼠的生存时间。细胞外基质中钾离子浓度的变化可以使突触前膜去极化而促进神经递质释放。胶质瘤提高神经元的兴奋性,从而反过来促进肿瘤的增殖,这种正反馈机制促进了肿瘤的侵袭^[16]。此外,Venkatesh 等^[19]发现,神经元轴突末梢分泌的可溶性神经黏连蛋白可以通过激活 HGG 细胞内 PI3K/mTOR 通路,促进肿瘤细胞增殖。

3 细胞间网络连接对 HGG 的临床价值

首先,参与细胞间网络连接的 TMs 是导致 HGG 预后不良的重要因素,TMs 定量分析为 HGG 的 WHO 分型和预后判断可提供重要依据^[11]。其次,TMs 延伸距离较长,可能远远超过切除肿瘤实体的范围,残留的 TMs 内含有的细胞核也是术后 HGG 复发的重要因素。因此,术后放疗的范围需要结合病理检查对 TMs 的分析结果^[15]。此外,术中脑电图证实胶质瘤的皮层兴奋性更高,术后新发或加重的癫痫症状和脑电图改变也是判断 HGG 复发的重要征象^[17]。

总之,细胞网络结构为研究 HGG 细胞的行为学提供了新的方向,也为临床开发治疗 HGG 的药物奠定重要理论基础。

【参考文献】

[1] Lara-Velazquez M, Al-Kharboosh R, Jeanneret S, *et al.* Advances in brain tumor surgery for glioblastoma in adults [J]. Brain Sci, 2017, 7(12): 1-16.

[2] 马辉辉,张帆,杨林,等. 高级别胶质瘤术后放疗联合替莫唑胺治疗临床分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24 (18): 1295-1300.

[3] Hatoum A, Mohammed R, Zakieh O. The unique invasiveness of glioblastoma and possible drug targets on extracellular matrix [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11 1843-1855.

[4] Phillips SL, Williams CB, Zambrano JN, *et al.* Connexin 43 in the development and progression of breast cancer: What's the connection (Review) [J]? Int J Oncol, 2017, 51(4): 1005-1013.

[5] Polusani SR, Huang YW, Huang G, *et al.* Adipokines deregulate cellular communication via epigenetic repression of gap junction loci in obese endometrial cancer [J]. Cancer Res, 2019, 79(1): 196-208.

[6] Su M, Zhang Q. Deficiency of gap junction composed of connexin43 contributes to oxaliplatin resistance in colon cancer cells [J]. Oncol Lett, 2017, 14(3): 3669-3674.

[7] Broekman ML, Maas SLN, Abels ER, *et al.* Multidimensional communication in the microenvirons of glioblastoma [J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(8): 482-495.

[8] Carone C, Genedani S, Leo G, *et al.* In vitro effects of cocaine on tunneling nanotube formation and extracellular vesicle release in glioblastoma cell cultures [J]. J Mol Neurosci, 2015, 55(1): 42-50.

[9] Gurke S, Barroso JF, Gerdes HH. The art of cellular communication: tunneling nanotubes bridge the divide [J]. Histochim Cell Biol, 2008, 129(5): 539-550.

[10] Jenkins RB, Kimmel DW, Moertel CA, *et al.* A cytogenetic study of 53 human gliomas [J]. Cancer Genet Cytogenet, 1989, 39(2): 253-279.

[11] Osswald M, Jung E, Sahm F, *et al.* Brain tumour cells interconnect to a functional and resistant network [J]. Nature, 2015, 528(7580): 93-98.

[12] Klumpp L, Sezgin EC, Skardelly M, *et al.* KCa3.1 channels and glioblastoma: in vitro studies [J]. Curr Neuroparmacol, 2018, 16(5): 627-635.

[13] 杜小林,王襄阳,穆军博,等. 胶质瘤大电导钙激活钾通道的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24 (6): 378-380.

[14] Okolie O, Bago JR, Schmid RS, *et al.* Reactive astrocytes potentiate tumor aggressiveness in a murine glioma resection and recurrence model [J]. Neuro Oncol, 2016, 18(12): 1622-1633.

[15] Weil S, Osswald M, Solecki G, *et al.* Tumor microtubules convey resistance to surgical lesions and chemotherapy in gliomas [J]. Neuro Oncol, 2017, 19(10): 1316-1326.

[16] Venkatesh HS, Morishita W, Geraghty AC, *et al.* Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits [J]. Nature, 2019, 573(7775): 539-545.

[17] Venkataramani V, Tanev DI, Strahle C, *et al.* Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression [J]. Nature, 2019, 573(7775): 532-538.

[18] Barria A. Dangerous liaisons as tumour cells form synapses with neurons [J]. Nature, 2019, 573(7775): 499-501.

[19] Venkatesh HS, Johung TB, Caretti V, *et al.* Neuronal activity promotes glioma growth through neuroligin-3 secretion [J]. Cell, 2015, 161(4): 803-816.

(2019-11-05 收稿, 2019-11-29 修回)