

· 综 述 ·

脑胶质瘤化疗耐药机制的研究进展

张 为 综述 李明昌 审校

【关键词】脑胶质瘤;肿瘤耐药性;化疗敏感性

【文章编号】1009-153X(2022)02-0132-03

【文献标志码】A

【中国图书资料分类号】R 739.41

脑胶质瘤是最常见的颅内肿瘤,约占颅内原发性肿瘤的一半,具有起病隐匿、发病率高、病死率高的特点。手术难以彻底切除肿瘤组织,化疗在一定程度上可以改善病人的生存质量,但脑胶质瘤易产生化疗耐药性,严重影响病人的预后。本文综述了近年来脑胶质瘤化疗耐药机制的研究进展,为脑胶质瘤化疗药物的研究提供参考依据。

1 脑胶质瘤的化疗进展

亚硝基脲类药物(洛莫司汀、司莫司汀、福莫司汀、卡莫司汀及尼莫司汀)能透过血脑屏障,最早应用于脑胶质瘤化疗。PCV 联合方案(丙卡巴肼+洛莫司汀+长春新碱),替尼泊苷、依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂或卡铂等细胞毒化疗药物组成的联合方案也偶有应用,但这些化疗方案疗效有限,且细胞毒性作用较大^[1]。

替莫唑胺(temozolomide, TMZ)的临床应用是脑胶质瘤化疗的重大突破。TMZ 是一种新型烷化剂,口服具有良好的中枢神经系统通透性,生物利用度接近 100%。和传统的细胞毒性化疗药物相比,TMZ 副反应轻,耐受性好且服用方便^[2]。2007 年发表的一项 Meta 分析综合了来自 16 项临床研究共 3 000 多例胶质瘤病人的资料,结果发现,与单纯放疗比较,放疗联合 TMZ 化疗使病人的 1 年和 2 年生存率分别提高了 15.0% 和 17.0%^[3]。目前,以 TMZ 为基础的化疗方案已经广泛应用在高级别胶质瘤的辅助治疗和复发胶质瘤的挽救治疗,在具有不良预后因素的低级别胶质瘤中也有应用。

根据目前循证医学证据,化疗在胶质瘤治疗中发挥了重大作用,但临床效果仍欠佳,即使采用目前标准的 TMZ 辅助化疗,新诊断胶质母细胞瘤的 5 年生存率仅 9.8%^[4]。因此,研究脑胶质瘤的耐药机制,并制定合理的化疗方案,提高胶质瘤的化疗效果及预后,是目前亟待解决的问题。

2 脑胶质瘤的耐药性产生机制

肿瘤耐药是指肿瘤细胞对通常情况下能够杀死肿瘤细胞的抗肿瘤药物不敏感或敏感性降低。肿瘤耐药的产生是化疗失败的主要原因。胶质瘤耐药性的产生机制主要有:异质性,超突变,免疫逃避和肿瘤激活的选择性剪接。

2.1 异质性 胶质瘤的异质性可从克隆演化和肿瘤干细胞两个角度共同阐释。根据克隆演化理论,细胞积累的连续突变会导致其克隆外生长,这些克隆外生长物会因微环境的选择性压力而异常增殖。Marjanovic 等^[5]研究发现,在肿瘤进展的晚期,克隆外生长更多,这可能是引起显著的克隆间异质性的原因。这种克隆间异质性有助于胶质瘤在化疗后获得耐药性。在肿瘤内部,有一个能够分化和增殖的细胞池,即肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC),处于肿瘤细胞分化层次的顶端,负责治疗后肿瘤的启动和维持^[6]。研究发现胶质瘤对细胞毒性疗法的抵抗力与 CSC 相关的多个分子机制有关,包括 Notch、NF- κ B、EZH2、PARP、Wnt/ β -catenin 等信号通路^[7-9]。

2.2 超突变基因组 以背景突变率的十万倍到百万倍的高频率发生突变称为超突变。Touat 等^[10]通过化疗人群的基因检测发现,超突变在烷化剂治疗后更多见,而在新诊断的胶质瘤中发生较少。超突变的发生主要与 DNA 聚合酶的组成缺陷和错配修复相关,其中错配修复在胶质瘤烷化剂治疗后更容易发生,且与胶质瘤 TMZ 治疗的获得性耐药相关^[11]。Quick 和 Gewirtz^[12]在体外实验中发现,超突变的发生

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.02.021

基金项目:国家自然科学基金(81971870;82172173)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(张 为、李明昌)

通讯作者:李明昌, E-mail: mingcli@whu.edu.cn

与同步放化疗相关,放疗可以诱导 O-6-甲基鸟嘌呤 DNA 甲基转移酶 (O6methylguanine - DNA methyl-transferase, MGMT) 的表达,导致暂时的生长停滞,可以让胶质瘤细胞系获得对 TMZ 的临时耐药性。但 McFarland 等^[13]在超突变负荷增加的小鼠模型中却观察到胶质瘤的生长受到抑制。因此,超突变与胶质瘤治疗的具体相关性仍有待进一步研究。

2.3 免疫逃逸 机体的免疫系统可以对“非己”的突变细胞发挥监视作用,并通过免疫机制特异性地清除,以维持内环境的稳定。当突变细胞在各种因素的作用下逃脱机体免疫系统的监视时,便可在体内迅速分裂增殖,加速肿瘤的恶化,称为免疫逃逸。脑胶质瘤位于大脑中,过去被认为享有免疫特权,不受免疫监视,但最新研究表明,大脑是免疫监视的主动调节点^[14]。如果血脑屏障不被破坏,外周免疫细胞浸润到脑胶质瘤中是非常有限的;但当血脑屏障被肿瘤增殖或炎症破坏时,脑胶质瘤就会被免疫抑制细胞浸润^[15]。胶质瘤的免疫抑制微环境是由免疫抑制细胞因子和趋化因子,免疫细胞,T/B 调节细胞,肿瘤相关巨噬细胞和髓源性抑制细胞共同组成。在免疫抑制微环境的条件下,免疫检查点受体(包括 CTLA4 和 PD-1)的表达急剧增加,这些免疫检查点受体表达在 T 细胞表面,在 T 细胞活化中发挥负调控作用,避免免疫的过度激活,诱导免疫逃逸和耐药性的产生^[16]。肿瘤抗原是指在肿瘤发生、发展过程中新出现或过度表达的抗原物质,在免疫治疗中起重要作用。研究表明,肿瘤的突变负荷,DNA 错配修复水平或微卫星不稳定性降低,可使肿瘤抗原的产生减少,诱导肿瘤抗原从免疫系统的隔离或全身的免疫抑制,从而导致免疫治疗的失败^[17]。

2.4 肿瘤激活的选择性剪接 选择性剪接是指从一个 mRNA 前体中通过不同的剪接方式产生不同的 mRNA 剪接异构体的过程。这种 RNA 加工的变化有助于肿瘤细胞获得多种表型,从而获得肿瘤耐药性。这可能与 RNA 结合蛋白、剪接位点突变或调控元件的水平有关^[18]。在调整了 RNA 的剪切方式后,胶质瘤获得了对化疗药物的易感性。小核核糖核蛋白多肽 B (small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B, SNRPB) 是剪切体的主要成分,是细胞活力、增殖和凋亡的主要效应物之一。Correa 等^[19]通过检测胶质瘤病人标本 SNRPB 的表达水平,并在胶质瘤细胞系中降低 SNRPB 表达后观察其治疗效果,发现 SNRPB 的增加与胶质瘤的不良预后、TMZ 的耐药密切相关。

3 目前治疗胶质瘤的药物及其耐药机制

3.1 TMZ TMZ 是目前胶质瘤治疗的主要化疗药物。TMZ 是一种前体药物,在鸟嘌呤的 O6 处甲基化 DNA。这些甲基复合物在 S 期诱导鸟嘌呤与胸腺嘧啶的错配,引起基因组不稳定,进而诱导细胞凋亡^[20]。MGMT 的增加可修复 O6-甲基鸟嘌呤的损伤,诱导胶质瘤对 TMZ 的耐药性,是 TMZ 治疗耐药性的潜在标志物^[21]。Chen 等^[22]利用转录组微阵列和生物信息学分析发现,TMZ 通过诱导 CHAC1 的表达降低脑胶质瘤 Notch3 的表达水平,受抑制的 Notch3 信号可影响 TMZ 介导的细胞毒性。miRNA 在 TMZ 治疗中也发挥重要作用。Zhang 等^[23]研究证明可通过靶向 Bcl-2、miR-181b-5p 抑制胶质瘤细胞系 U87MG 的增殖、迁移和侵袭,增强 TMZ 的肿瘤抑制作用。miR-181d 是一种潜在的脑胶质瘤 TMZ 抗性的标记。Zhang 等^[24]发现胶质瘤 miR-181d 表达水平与 MGMT 基因表达密切相关。Guo 等^[25]在胶质瘤细胞系中发现 FAM289 与 Galectin-1 的相互作用可促使 FAM289 进入细胞核,FAM289 在核内激活 ERK 通路,上调 DNA 甲基转移酶 1 的表达,诱导胶质瘤细胞对 TMZ 产生耐药性。

3.2 其他药物 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 激酶抑制剂(厄洛替尼、吉非替尼)在治疗胶质瘤中的效果远不及肺癌,仅有 10%~20% 的胶质瘤病人对该治疗有反应。EGFRv III 可持续激活 PI3K 信号通路,使肿瘤细胞对 EGFR 激酶抑制剂敏感。Mellinghoff 等^[26]发现胶质瘤 EGFR 常发生突变,导致 EGFRv III 的缺失,这可能是 EGFR 激酶抑制剂疗效不佳的原因。脂肪酸氧化在胶质瘤代谢中发挥重要作用。Kant 等^[27]发现脂肪酸氧化抑制剂 Perhexiline 可在体外实验中诱导氧化还原应激和细胞凋亡,联合应用钙通道抑制剂维拉帕米则可通过增强 MAPK、PI3K/AKT 和 NF- κ B 信号通路增强 Perhexiline 的抗肿瘤效果,但维拉帕米对心脏的毒性比对胶质瘤的毒性大 10 倍,目前尚无法应用。病毒样颗粒,如重组脊髓灰质炎病毒/鼻病毒嵌合体是治疗胶质母细胞瘤的可能药物。胶质瘤对病毒治疗的反应取决于抗病毒反应的强弱,主要由 I 型干扰素(type I interferon, IFN- I) 调控。IFN- I 在适应性免疫应答、抗原呈递和 NK 细胞杀伤作用中发挥重要作用^[28]。在胶质母细胞瘤中,IFN- I 也参与了抗原呈递的负调节和免疫逃逸。这可能说明肿瘤已经适应了 IFN- I 甚至主动利用 IFN- I 以逃脱免疫系统

的监视^[29]。目前仍有几种潜在药物在胶质瘤体内外实验中展现了抗肿瘤作用,但机制尚不明确。Fei 等^[30]发现 Eupatiline 可抑制胶质瘤细胞的增殖、侵袭和体内生长,但不促进细胞凋亡。Wu 等^[31]在体外实验中发现萝卜硫素可通过激活 ERK1/2 信号通路诱导胶质瘤细胞凋亡,且将其修饰为萝卜硫素-半胱氨酸以延长其半衰期,增强疗效。

总之,胶质瘤化疗的耐药性与多种因素相关,为了解决胶质瘤耐药问题,必须弄清楚耐药机制,结合临床病人的个体特点,制定合理的治疗方案,综合治疗,进一步提高脑胶质瘤化疗疗效,改善病人预后。

【参考文献】

- [1] Edward GS, Meihua W, Stephen WC, *et al.* Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25): 3065-3070.
- [2] Yung WK, Prados MD, Yaya TR, *et al.* Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse: Temodal Brain Tumor Group [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(9): 2762-2771.
- [3] Spiegel BM, Esrailian E, Laine L, *et al.* Clinical impact of adjuvant chemotherapy in glioblastoma multiforme: a meta analysis [J]. *CNS Drugs*, 2007, 21(9): 775-787.
- [4] 白洁,高晨,何灵,等.高级别胶质瘤临床诊疗进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23(15): 2978-2982.
- [5] Marjanovic ND, Weinberg RA, Chaffer CL. Cell plasticity and heterogeneity in cancer [J]. *Clin Chem*, 2013, 59: 168-179.
- [6] Couturier CP, Ayyadhury S, Le PU, *et al.* Author Correction: Single-cell RNA-seq reveals that glioblastoma recapitulates a normal neurodevelopmental hierarchy [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4041.
- [7] Bazzoni R, Bentivegna A. Role of Notch signaling pathway in glioblastoma multiforme pathogenesis [J]. *Cancers*, 2019, 11(3): 292.
- [8] Shevchenko V, Arnotskaya N, Korneyko M, *et al.* Proteins of the Wnt signaling pathway as targets for the regulation of CD133⁺ cancer stem cells in glioblastoma [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(5): 3080-3088.
- [9] Bhuvanakshmi G, Gamit N, Patil, *et al.* Stemness, pluripotentiality, and Wnt antagonism: sFRP4, a Wnt antagonist mediates pluripotency and stemness in glioblastoma [J]. *Cancers*, 2018, 11(1): 25.
- [10] Touat M, Li YY, Boynton AN, *et al.* Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas [J]. *Nature*, 2020, 580(7804): 517-523.
- [11] Daniel P, Sabri S, Chaddad A, *et al.* Temozolomide induced hypermutation in glioma: evolutionary mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 41.
- [12] Quick QA, Gewirtz DA. An accelerated senescence response to radiation in wild-type p53 glioblastoma multiforme cells [J]. *J Neurosurg*, 2006, 105(1): 111-118.
- [13] McFarland CD, Yaglom JA, Wojtkowiak JW, *et al.* The damaging effect of passenger mutations on cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(18): 4763-4772.
- [14] Negi N, Das BK. CNS: Not an immunoprivileged site anymore but a virtual secondary lymphoid organ [J]. *Int Rev Immunol*, 2018, 37(1): 57-68.
- [15] Goenka A, Tiek D, Song X, *et al.* The many facets of therapy resistance and tumor recurrence in glioblastoma [J]. *Cells*, 2021, 10(3): 484.
- [16] Zhang N, Wei L, Ye M, *et al.* Treatment progress of immune checkpoint blockade therapy for glioblastoma [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 592-612.
- [17] Wang F, Wang S, Zhou Q. The resistance mechanisms of lung cancer immunotherapy [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 568059.
- [18] Darman RB, Seiler M, Agrawal AA, *et al.* Cancer-associated SF3B1 hotspot mutations induce Cryptic 3.0 splice site selection through use of a different branch point [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(5): 1033-1045.
- [19] Correa BR, Araujo PR, Qiao M, *et al.* Functional genomics analyses of RNA-binding proteins reveal the splicing regulator SNRPB as an oncogenic candidate in glioblastoma [J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 125.
- [20] Margison GP, Koref MFS, Povey AC. Mechanisms of carcinogenicity/chemotherapy by O6-methylguanine [J]. *Mutagenesis*, 2002, 17: 483-487.
- [21] Pepponi R, Marra G, Fuggetta MP, *et al.* The effect of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase and mismatch repair activities on the sensitivity of human melanoma cells to temozolomide, 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, and cisplatin [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 304(2): 661-668.