

# 胶质瘤生物力学的研究进展

阙中有 综述 刘 胜 审校

【关键词】胶质瘤;生物力学;分子机制  
【文章编号】1009-153X(2023)02-0129-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质瘤是最常见的原发性中枢神经系统肿瘤,占中枢神经系统肿瘤的一半<sup>[1]</sup>。研究发现,胶质瘤的生物力学特性在基础研究与临床诊疗中有重要价值,为理解胶质瘤迁移、侵袭等恶性生物学行为提供了新的维度<sup>[2]</sup>。目前,胶质瘤细胞力学研究主要分为生物力学及材料性质的研究和生物力学传导的分子机制研究两方面。本文就胶质瘤生物力学的研究进展进行综述。

## 1 胶质瘤的生物力学及材料性质研究

1.1 力学环境对胶质瘤的影响 胶质瘤的力学环境主要分为固体力学环境、流体力学环境和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的微观力学环境三个方面。Calhoun 等<sup>[3]</sup>使用 LN229 和 U251 胶质瘤细胞模型模拟固体压缩力(compressive solid stress, CCS)对于胶质瘤细胞迁移的影响,发现低水平 CCS 能够提高胶质瘤细胞迁移速度,而高水平 CCS 则降低迁移速度;表达基因差异分析发现低氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)和 miR-548 家族是可能是 CCS 的下游靶点。

在胶质瘤的流体力学环境研究中,组织间液压(interstitial fluid pressure, IFP)备受关注。Pu 等<sup>[4]</sup>研究发现 IFP 可以上调胶质瘤细胞基质金属蛋白酶,促进上皮间质转化及迁移、侵袭活动。这可能与 cavelin-1 蛋白特有的膜储备、膜修复、介导信号等功能有关<sup>[5]</sup>。IFP 不仅促进胶质瘤细胞迁移、侵袭等恶性生物学行为,也阻碍化疗药物摄取。研究证实,抗分泌因子能够通过调控离子通道降低 IFP,进而提高

胶质瘤对化疗药物的摄取<sup>[6]</sup>。

胶质瘤为一种 ECM 敏感性的肿瘤,ECM 硬度提高能够刺激胶质瘤的迁移、侵袭,“硬基质,软肿瘤”是胶质瘤的常见模式<sup>[7]</sup>。Miroshnikova 等<sup>[8]</sup>发现 IDH 野生型胶质瘤 ECM 硬度与 HIF-1 依赖的腱生蛋白 C(tension C, TNC)相关;由于抑癌因子 miR-203 被抑制, TNC 与 HIF-1 形成正反馈,促进胶质瘤的进展。Barnes 等<sup>[9]</sup>报道胶质瘤细胞整合素生物力学信号通路与 ECM 糖蛋白的正反馈关系,能够促进胶质瘤向间充质、干细胞样表型转化,有利于胶质瘤的迁移。来自 ECM 的机械力对胶质瘤细胞产生重要影响。体外研究发现,在胶质瘤细胞系 G55 细胞迁移过程中所受的 ECM 压力可以增强其迁移能力、维持干细胞特征甚至提高耐药能力<sup>[10]</sup>。

1.2 胶质瘤的材料力学性质 胶质瘤组织的刚度,即“软硬”,是最早被关注的材料属性。研究证实,相较于健康脑组织,胶质瘤组织刚度增加,且与病理级别呈正相关,即宏观表现为组织变硬。ECM 在其中发挥了决定性作用<sup>[11]</sup>。随着实验技术的提高,目前包括原子力显微镜、超声弹性成像、磁共振弹性成像等多种技术可以在宏观和微观不同尺度上研究胶质瘤的材料学特征<sup>[12]</sup>。

在宏观组织器官层面, Schregel 等<sup>[13]</sup>使用磁共振弹性成像对小鼠的颅内移植胶质瘤的材料学特征进行测量并与组织病理学进行比照,发现裸鼠移植瘤内胶质瘤的粘弹性、横波速度及相角均低于周围健康脑组织,并且随着肿瘤的进展明显下降;随胶质瘤进展,胶质瘤组织内部也出现材料性质的分化;肿瘤中心含有坏死组织的区域,粘弹性和横波速度更低,而富含更多肿瘤细胞和微血管增生的其他区域,则具有更高的粘弹性和横波速度;但相角则是一个独立于病理分级的参数。

在微观水平, Khan 等<sup>[14]</sup>使用微流体平台研究单个胶质瘤细胞在迁移活动中的刚度变化,发现迁移

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.02.023  
基金项目:深圳市科创委基础研究(自由探索)(JCYJ20180307155043326)  
作者单位:518118 广东,深圳市萨米医疗中心神经外科(阙中有、刘 胜)

的细胞较静止的细胞具有更强的刚度,这与细胞内极化的肌动蛋白和肌凝蛋白有关。研究发现,由于细胞核骨架的作用,高级别胶质瘤细胞整体更加柔软但是其细胞内部则更硬,这反映了细胞骨架空间组织的复杂性<sup>[15]</sup>。

理论和计算模型研究可从定量角度分析胶质瘤的材料力学性质。Rey 等<sup>[16]</sup>使用一个将非线性组织变形和空隙率相结合的双相计算模型研究血管化的胶质瘤组织的特殊性质,由于胶质瘤微血管的渗漏以及缺乏淋巴引流,在胶质瘤中的 IFP 可以产生一个拉伸作用,提高肿瘤边缘组织的刚度,并降低肿瘤边缘的孔隙率。这一模型很好地模拟了胶质瘤抗血管新生治疗及放疗后的情况。

2 胶质瘤细胞力学传导信号通路的分子机制

细胞膜表面的黏着斑、糖蛋白、离子通道以及胞内细胞骨架系统构成了力学传导通路的主体。

黏着斑是细胞膜与 ECM 间力学信号传导的枢纽。Sen 等<sup>[17]</sup>研究发现黏着斑成分 talin-1 对维持胶质瘤细胞张力稳态有关键作用,抑制 U373 细胞 talin-1 能够降低细胞的运动能力,不影响黏着斑的形成;但 talin-1 缺陷的胶质瘤细胞失去对 ECM 刚度的适应能力。

胶质瘤细胞表面的糖蛋白在力学传导中也发挥了重要作用。Kim 和 Kumar<sup>[18]</sup>研究发现糖胺聚糖透明质酸与其受体跨膜糖蛋白 CD44 能通过机械敏感作用来参与胶质瘤迁移、侵袭活动。CD-44 还介导了肿瘤间质流体对胶质瘤细胞的迁移的促进作用<sup>[19]</sup>。

细胞膜表面机械敏感离子通道蛋白 Piezo1 也参与力学信号传导<sup>[20]</sup>。Chen 等<sup>[21]</sup>研究发现胶质瘤 Piezo1 呈高表达,与病人预后呈负相关,硬化胶质瘤 ECM 能够增加细胞膜表面张力,激活 Piezo1 引起钙离子内流,从而激活黏着斑复合体和上调 Piezo1 的表达,形成正反馈回路,最终促进胶质瘤细胞的增殖、迁移、侵袭。

RhoA/ROCK 是细胞骨架的重要调节因子。Wong 等<sup>[22]</sup>研究发现缺乏 RhoA/ROCK 的激活,胶质瘤干细胞的机械敏感性下降从而逃避 ECM 对其迁移活动的限制,携带激活型 RhoA/ROCK 的胶质瘤细胞侵袭活动被抑制,明显延长胶质瘤模型的生存时间。另外,BEX1/4 能够调节细胞骨架<sup>[23]</sup>。Monzo 等<sup>[24]</sup>发现 FMN-1 作为肌动蛋白的成核剂促进细胞骨架网络的装配,因此能特异性地参与调控一种被称为

“跨栏”的迁移侵袭模式。Khoonkari 等<sup>[25]</sup>研究发现,蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase,PERK)能够作为纤维蛋白的支架来调节微丝的重塑,在 PERK 缺乏的胶质瘤细胞中,机械依赖性细胞骨架重塑被破坏,影响细胞的运动能力。

“分子离合器模型”更系统地解释了细胞骨架与黏着斑-整合素两个系统协同以介导细胞力学传导的机制。Prahl 等<sup>[26]</sup>研究发现,抗微管类药物紫杉醇和长春新碱影响胶质瘤细胞牵引力的方式是改变分子离合器的参数而非直接解聚微丝与黏着点。Isomursu 等<sup>[27]</sup>使用分子离合器模型研究 U251 胶质瘤细胞趋软性的机制,发现肿瘤细胞倾向于向更有利于产生牵引力的 ECM 迁移,缺乏粘附作用的胶质瘤 U251 细胞更倾向于转移向中等硬度的 ECM。

总之,胶质瘤生物力学的研究已经取得了长足的发展,但也面临诸多的挑战。在方法学层面,生物力学研究具有明显的学科交叉特征,不仅涉及到定性的分子生物学技术,还涉及到定量数学模型的应用。将来,实验技术和计算模型的融合发展会成为未来胶质瘤生物力学研究的核心驱动力。在研究内容方面,目前核骨架在胶质瘤细胞力学传导中的作用研究较少,力学的传导与胶质瘤基因组调控的深层关系尚需进一步研究。

【参考文献】

[1] 陈 操,陈 铎. lncRNA 在胶质瘤放化疗中作用的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志,2022,27(7):610-613.

[2] Rao J, Lim CT, Hu T, *et al.* Cancer cell mechanobiology—a new frontier for cancer invasion and metastasis research [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 775012.

[3] Calhoun MA, Cui Y, Elliott EE, *et al.* MicroRNA-mRNA interactions at low levels of compressive solid stress implicate mir-548 in increased glioblastoma cell motility [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 311.

[4] Pu W, Qiu J, Riggins GJ, *et al.* Matrix protease production, epithelial-to-mesenchymal transition marker expression and invasion of glioblastoma cells in response to osmotic or hydrostatic pressure [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2634.

[5] Pu W, Qiu J, Nassar ZD, *et al.* A role for caveola-forming proteins caveolin-1 and CAVIN1 in the pro-invasive response of glioblastoma to osmotic and hydrostatic pressure [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3724-3738.

[6] Ilkhanizadeh S, Sabelström H, Miroshnikova YA, *et al.*

- Antisecretory factor-mediated inhibition of cell volume dynamics produces antitumor activity in glioblastoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2018, 16(5): 777-790.
- [7] Kalinin V. Extracellular matrix interaction in glioma growth: in silico model [J]. *J Integr Bioinform*, 2020, 17(4): 20200027.
- [8] Miroshnikova YA, Mouw JK, Barnes JM, *et al.* Tissue mechanics promote IDH1-dependent HIF1 $\alpha$ -tenascin C feedback to regulate glioblastoma aggression [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(12): 1336-1345.
- [9] Barnes JM, Kaushik S, Bainer RO, *et al.* A Tension-mediated glycocalyx-integrin feedback loop promotes mesenchymal-like glioblastoma [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(10): 1203-1214.
- [10] Shen Q, Hill T, Cai X, *et al.* Physical confinement during cancer cell migration triggers therapeutic resistance and cancer stem cell-like behavior [J]. *Cancer Lett*, 2021, 506: 142-151.
- [11] Barnes JM, Przybyla L, Weaver VM. Tissue mechanics regulate brain development, homeostasis and disease [J]. *J Cell Sci*, 2017, 130(1): 71-82.
- [12] Tsiotakidis A, Aifantis EC, Kritis A, *et al.* Mechanical properties of human glioma [J]. *Neurol Res*, 2020, 42(12): 1018-1026.
- [13] Schregel K, Nazari N, Nowicki MO, *et al.* Characterization of glioblastoma in an orthotopic mouse model with magnetic resonance elastography [J]. *NMR Biomed*, 2017, 31(10): e3840.
- [14] Khan I, Bui L, Bachoo R, *et al.* Differences in creep response of GBM cells migrating in confinement [J]. *Int Biomech*, 2020, 7(1): 44-57.
- [15] Alibert C, Pereira D, Lardier N, *et al.* Multiscale rheology of glioma cells [J]. *Biomaterials*, 2021, 275: 120903.
- [16] Rey JA, Ewing JR, Sarntinoranont M. A computational model of glioma reveals opposing, stiffness-sensitive effects of leaky vasculature and tumor growth on tissue mechanical stress and porosity [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2021, 20(5): 1981-2000.
- [17] Sen S, Ng WP, Kumar S. Contributions of talin-1 to glioma cell-matrix tensional homeostasis [J]. *J R Soc Interface*, 2011, 9(71): 1311-1317.
- [18] Kim Y, Kumar S. CD44-mediated adhesion to hyaluronic acid contributes to mechanosensing and invasive motility [J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(10): 1416-1429.
- [19] Kingsmore KM, Logsdon DK, Floyd DH, *et al.* Interstitial flow differentially increases patient-derived glioblastoma stem cell invasion via CXCR4, CXCL12, and CD44-mediated mechanisms [J]. *Integr Biol (Camb)*, 2016, 8(12): 1246-1260.
- [20] Atcha H, Jairaman A, Holt JR, *et al.* Mechanically activated ion channel piezo1 modulates macrophage polarization and stiffness sensing [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3256.
- [21] Chen X, Wangou S, Bodalia A, *et al.* A feedforward mechanism mediated by mechanosensitive ion channel PIEZO1 and tissue mechanics promotes glioma aggression [J]. *Neuron*, 2018, 100(4): 799-815.
- [22] Wong SY, Ulrich TA, Deleyrolle LP, *et al.* Constitutive activation of myosin-dependent contractility sensitizes glioma tumor-initiating cells to mechanical inputs and reduces tissue invasion [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(6): 1113-1122.
- [23] Lee S, Kang H, Shin E, *et al.* BEX1 and BEX4 induce GBM progression through regulation of actin polymerization and activation of YAP/TAZ signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 9845.
- [24] Monzo P, Crestani M, Chong YK, *et al.* Adaptive mechanical properties mediated by the formin FMN1 characterize glioblastoma fitness for invasion [J]. *Dev Cel*, 2021, 56(20): 2841-2855.
- [25] Khoonkari M, Liang D, Lima MT, *et al.* The unfolded protein response sensor PERK mediates stiffness-dependent adaptation in glioblastoma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6520.
- [26] Pahl LS, Bangasser PF, Stopfer LE, *et al.* Microtubule-based control of motor-clutch system mechanics in glioma cell migration [J]. *Cel Rep*, 2018, 25(9): 2591-2604.
- [27] Isomursu A, Park KY, Hou J, *et al.* Directed cell migration towards softer environments [J]. *Nat Mater*, 2022, 21(9): 1081-1090.

(2022-11-08 收稿, 2022-12-14 修回)