

· 综 述 ·

间充质干细胞在胶质瘤肿瘤微环境中的作用研究进展

帕孜力亚·艾克拉木 依日扎提·艾力 牛伟伟 姜彦文 王增亮 汪永新

【关键词】胶质瘤;间充质干细胞;肿瘤微环境
【文章编号】1009-153X(2023)10-0661-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质瘤为成人最常见的原发性中枢神经系统肿瘤,预后较差,尤其是胶质母细胞瘤,预后最差。胶质瘤通常呈侵袭性生长,很少可以实现全部切除。近年来,研究表明胶质瘤微环境中多种类型的细胞构成复杂的信号网络。胶质瘤及胶质瘤相关免疫细胞(包括树突细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞和小胶质细胞)分泌的多种细胞因子、趋化因子、生长因子、肿瘤代谢相关产物相互作用,形成了一个特殊的脑肿瘤免疫抑制微环境。这个由多种类型细胞构成的免疫抑制微环境在肿瘤发生、发展以及免疫逃逸治疗反应等方面发挥着重要作用^[1-3]。近年来,许多临床前和临床研究,主动和过继免疫疗法、干细胞疗法和基因疗法代表了巨大的发展^[4]。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)具备肿瘤趋向性生长的特性并能携带外源基因,可以被用作将材料运送到肿瘤部位的运载工具,通过传递肿瘤抑制因子作用于肿瘤微环境或者携带目的基因靶向到达胶质瘤等手段来治疗胶质瘤受到越来越多关注。本文就 MSCs 在胶质瘤微环境中的作用研究进展进行综述。

1 胶质瘤微环境

胶质瘤微环境是指与胶质瘤发生、生长和转移有密切联系的内外环境,包括肿瘤所在组织结构、功能和代谢,以及胶质瘤细胞自身(胞核和胞质)内在环境^[5]。这些细胞及其代谢产物共同构成特殊微环境,在向胶质瘤细胞提供营养物质的同时,还能释放很多因子局部免疫反应^[6]。

1.1 胶质瘤微环境免疫细胞与免疫抑制微环境的形

成 胶质瘤微环境分为抗肿瘤免疫微环境和促肿瘤免疫微环境。胶质瘤微环境中胶质瘤相关小胶质细胞、胶质瘤相关巨噬细胞(glioma-associated microglia and macrophages, GAMs)、调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)的促肿瘤作用和自然杀伤(natural killer, NK)细胞的失活均可使机体的抗肿瘤作用减弱,与胶质瘤免疫抑制微环境的形成有着密切联系^[7]。GAMs 可转化为具有更强促炎症反应的 M1 表型,也可以活化为具有抗炎症反应的 M2 表型^[8]。Pyonteck 等^[9]研究发现主要由 M2 表型的 GAMs 构成胶质瘤微环境。而胶质瘤干细胞所释放的集落刺激因子 1 和 CC 趋化因子配体 2 可以通过趋化 GAMs 而促进肿瘤细胞和肿瘤间质细胞释放促血管生成因子,促进新生血管形成,并形成有效的循环机制,促进免疫抑制微环境的形成^[10]。因此,通过调节 GAMs 中 M1 和 M2 表型细胞的比例有望成为抑制胶质瘤的生长有效手段之一。

此外,胶质瘤微环境中 NK 细胞的激活与抑制信号之间的平衡可因肿瘤微环境中抑制性受体与实体胶质瘤表面的人类白细胞抗原 E 相结合而被打破。研究发现,缺氧微环境促进 ATP 和 AMP 的释放,核苷酸酶 CD39 和 CD73 催化细胞外 ATP 转化为 AMP,AMP 转化为腺苷,其中腺苷 A2A 受体刺激 NK 细胞可以抑制其免疫反应。这表明肿瘤微环境不仅通过细胞因子的分泌参与调控 NK 细胞的代谢,影响其免疫活性,肿瘤微环境中积累的除免疫抑制因子外的大量肿瘤生长过程中的代谢产物,如腺苷和乳酸在 NK 细胞的免疫调节中也发挥重要作用^[11]。也许通过修饰 NK 细胞代谢增强其代谢竞争力、适应性和可塑性,有望改善其在肿瘤微环境中的抗肿瘤效应。

1.2 肿瘤微环境中能量代谢与免疫抑制微环境的形成 胶质瘤微环境中低氧状态促使细胞糖酵解作用的增强,导致其微环境中葡萄糖水平降低,进而间接抑制免疫细胞,影响正常免疫功能。因胶质瘤快速

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.10.017
作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院神经外科中心(帕孜力亚·艾克拉木、依日扎提·艾力、牛伟伟、姜彦文、王增亮、汪永新)
通讯作者:王增亮, E-mail: wzl3ng@126.com

增殖并消耗大量葡萄糖和氧气而造成的局部缺氧微环境会诱导低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)-1 α 、转化生长因子- β 的生成进而抑制NK细胞活性、激活免疫抑制性CD4⁺T细胞,进一步促进肿瘤免疫抑制微环境的形成^[12]。肿瘤微环境中葡萄糖的剥夺也会影响免疫抑制细胞(如Treg细胞)^[13]。研究发现,胶质瘤微环境中因肿瘤细胞消耗营养物质产生的代谢产物会影响免疫细胞的功能和分化,如代谢中产生的乳酸可通过阻断单核细胞和T细胞激活和分化而促进胶质瘤进展与生长,并可通过HIF-1 α 间接促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)分泌和M2型巨噬细胞极化,而由极化的M2型巨噬细胞产生的精氨酸酶1具有促胶质瘤生长的作用^[14]。

2 MSCs在胶质瘤微环境中的作用

2.1 MSCs的生物学功能 神经胶质瘤可分为星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和混合性胶质瘤等,其中星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤往往呈侵袭性生长。胶质瘤形成的占位效应引起的神经功能障碍,更有因其侵袭性生长引起的对神经细胞的破坏作用,尤其是高级别胶质瘤,因其预后差,致残率高,严重影响病人的生存质量。MSCs通过分泌一系列生长因子、细胞因子、趋化因子和各种酶,在细胞迁移和免疫调节中发挥重要作用^[15],还通过旁分泌神经生长因子和脑源性神经营养因子,减少神经元的凋亡^[16]。近几十年来,MSCs对肿瘤的作用,尤其是MSCs本身是支持还是抑制胶质瘤的进展,目前还没有明确的定论。研究表明,MSCs通过影响信号通路促进肿瘤进展和转移^[17],也有研究表明MSCs抑制增殖和凋亡的通路^[18]。Kabat等^[19]总结了500多个基于MSCs的临床试验及超过10个被批准在全球上市的产品,其安全性和有效性逐渐得到认可。但如何规避MSCs的双刃剑作用,Kabat等从静脉注射MSCs的剂量入手,提出最低有效剂量来使更多受试者获益并规范治疗过程。我们认为通过更多中心、大数据可靠来源的临床试验,从治疗方式、剂量、MSCs的获取来源等多个关键因素来控制实验过程以期减少不必要的重复临床试验并规避不良结局。

2.2 MSCs的归巢特性 血脑屏障的存在,使100%的大分子和98%的小分子药物难以跨越这个屏障。MSCs因具有较强的嗜神经性和归巢作用,可以作为神经细胞的可靠来源和载体,用于潜在的细胞替代疗法或再生医学治疗。MSCs有能力在移植后回到

损伤区域,这种当身体受损时,能够自发迁移到受损区域的特征被称为归巢^[20]。这种对损伤和肿瘤的亲和能力使MSCs成为靶向治疗肿瘤的理想载体。目前,MSCs向脑肿瘤部位迁移的机制知之甚少,但MSCs所处的微环境在其迁移过程中起着重要作用。除了某些生长因子如VEGF、血小板衍生生长因子、转化生长因子、胰岛素样生长因子等外,MSCs的迁移还受到机械因素的影响,如机械应变、剪切应力、基质刚度和微重力^[21]。这提示肿瘤微环境在MSCs向胶质瘤迁移过程中具有重要的作用,MSCs迁移诱导因子的明确有望成为精准移植的关键。

3 基于MSCs治疗胶质瘤的理念

MSCs受胶质瘤微环境细胞因子的调控而向胶质瘤细胞募集的特性^[22],启发了临床科研者们以MSCs作为载体运输抗肿瘤细胞因子、抗肿瘤蛋白、自杀性蛋白或抗血管生成因子来抑制肿瘤生长^[23]。

3.1 免疫因子疗法 胶质瘤和许多其他恶性肿瘤一样主要是通过分泌免疫抑制因子和抑制T细胞增殖来逃避免疫^[24]。许多研究利用MSCs来传递编码促炎细胞因子以刺激免疫系统对抗胶质瘤。针对胶质瘤的免疫反应,研究发现,设计过表达白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-7、IL-12和IL-18的MSCs均被发现位于胶质瘤部位,具有抗肿瘤作用,其机制可能包括T细胞肿瘤浸润增加等^[25]。

3.2 自杀蛋白疗法 所谓前药是指高活性化合物,在肿瘤靶点部位被激活从而增加组织选择性,诱导肿瘤细胞的消亡。被广泛用于肿瘤治疗的自杀基因疗法包括单纯疱疹病毒I型胸苷激酶(HSV-TK)和前体药物更昔洛韦。Ryu等^[26]设计MSCs表达HSV-TK联合丙戊酸,该方法克服了单纯自杀基因疗法中感染率低的劣势显著地抑制了胶质瘤细胞的生长并延长了小鼠的生存时间。

3.3 溶瘤病毒疗法 即对病毒进行基因改造,使其在肿瘤细胞中选择性地进行复制。表达透明质酸酶的溶瘤病毒AT-MSC已被证明在治疗胶质瘤方面具有更好的效果(U87-MG、LN308、U138和LN229)^[27]。

3.4 抗血管生成疗法 众所周知,血管生成是肿瘤免疫和侵袭性的重要环节。Wang等^[28]发现表达色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)的MSCs能有效诱导肿瘤细胞凋亡和抑制血管生成,从而减少肿瘤体积,延长胶质瘤小鼠的生存期。然而,PEDF引起胶质瘤细胞凋亡和抗血管生成的分子机制并不完全清楚。因此,通过MSCs作为抑

制性分子载体应用于抑制胶质瘤生长的临床治疗是一潜在的治疗策略。

3.5 外泌体联合疗法 Katakowski 等^[29]用 miR-140b 表达质粒转染骨髓 MSCs, 获得含有功能性 miR-140b 的外泌体, 然后注射到大鼠原发性脑瘤模型后, 发现异种移植胶质瘤的生长受到抑制。这表明, 在 MSCs 外泌体中加入特定的治疗性 miRNAs 可能成为恶性胶质瘤的一种新的治疗策略。

4 展望

MSCs 的嗜神经性和归巢特性为其携带溶瘤病毒或细胞因子靶向治疗胶质瘤起关键作用, 但其在胶质瘤微环境中的作用机制尚不明确。MSCs 的安全性虽然得到大量实验的认可, 但其对于胶质瘤的抑制作用仍然有待验证。现阶段基于 MSCs 对胶质瘤的治疗仍以动物实验为主, 随着对胶质瘤肿瘤微环境中细胞因子、肿瘤代谢及免疫细胞双刃剑作用的逐步明晰及干细胞新技术的发展, 未来可以更加精准的把控 MSCs 向胶质瘤细胞的定向迁移, 并通过结合相关细胞因子或作为基因载体实现靶向抑制胶质瘤, 以求为更多饱受疾病折磨的病人获益。

【参考文献】

[1] BATASH R, ASNA N, SCHAFFER P, *et al.* Glioblastoma multiforme, diagnosis and treatment: recent literature review [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(27): 3002-3009.

[2] MA QQ, LONG WY, XING CS, *et al.* Cancer stem cells and immuno suppressive microenvironment in glioma [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2924.

[3] GIERYNG A, PSZCZOLKOWSKA D, WALENTYNOWICZ KA, *et al.* Immune microenvironment of gliomas [J]. *Lab Invest*, 2017, 97: 498-518.

[4] GIOTTA LUCIFERO A, LUZZI S, BRAMBILLA I, *et al.* Innovative therapies for malignant brain tumors: the road to a tailored cure [J]. *Acta Biomed*, 2020, 91(7-S): 5-17.

[5] REINACAMPOS M, MOSCAT J, DIAZ-MECO M. Metabolism shapes the tumor microenvironment [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 48: 47-53.

[6] CHEN Z, HAMBARDZUMYAN D. Immune microenvironment in glioblastoma subtypes [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1004.

[7] PERNG P, LIM M. Immunosuppressive mechanisms of malignant gliomas: parallel at non-CNS sites [J]. *Front*

Oncol, 2015, 5: 153.

[8] PRINZ M, PRILLER J. The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease [J]. *Nat Neuosci*, 2017, 20: 136-144.

[9] PYONTECK SM, AKKARI L, SCHUHMACHER AJ, *et al.* CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression [J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1264-1272.

[10] BRANDENBURG S, MÜLLER A, TURKOWSKI K, *et al.* Resident microglia rather than peripheral macrophages promote vascularization in brain tumors and are source of alternative pro-angiogenic factors [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(3): 365-378.

[11] TERRÉN I, ORRANTIA A, VITALLÉ J, *et al.* NK cell metabolism and tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2278.

[12] HASMIM M, NOMAN MZ, MESSAI Y, *et al.* Cutting edge: hypoxia-induced nanog favors the intratumoral infiltration of regulatory T cells and macrophages via direct regulation of TGF- β 1 [J]. *J Immunol*, 2013, 191(12): 5802-5806.

[13] ZHAO E, MAJ T, KRYCZEK I, *et al.* Cancer mediates effector T cell dysfunction by targeting microRNAs and EZH2 via glycolysis restriction [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(1): 95-103.

[14] FU X, LIU G, HALIM A, *et al.* Mesenchymal stem cell migration and tissue repair [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 784.

[15] GALIPEAU J, SENSÉBÉ L. Mesenchymal stromal cells: clinical challenges and therapeutic opportunities [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(6): 824-833.

[16] JI M, WANG W, LI S, *et al.* Implantation of bone mesenchymal stem cells overexpressing miRNA-705 mitigated ischemic brain injury [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8323-8328.

[17] ZHONG W, TONG Y, LI Y, *et al.* Mesenchymal stem cells in inflammatory microenvironment potentially promote metastatic growth of cholangiocarcinoma via activating Akt/NF- κ B signaling by paracrine CCL5 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 73693-73704.

[18] LIN HD, FONG CY, BISWAS A, *et al.* Human umbilical cord Wharton's Jelly stem cell conditioned medium induces tumoricidal effects on lymphoma cells through hydrogen peroxide mediation [J]. *J Cell Biochem*, 2016, 117(9): 2045-2055.

干细胞对颅脑损伤大鼠的治疗效果[J]. 西北国防医学杂志, 2020, 41(8): 483-488.

[11] XU C, DIAO YF, WANG J, *et al.* Intravenously infusing the secretome of adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates neuroinflammation and neurological functioning after traumatic brain injury [J]. *Stem Cells Develop*, 2020, 29(4): 222-234.

[12] SHAHROR RA, LINARES GR, WANG Y, *et al.* Transplantation of mesenchymal stem cells overexpressing fibroblast growth factor 21 facilitates cognitive recovery and enhances neurogenesis in a mouse model of traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(1): 14-26.

[13] HU J, CHEN L, HUANG X, *et al.* Calpain inhibitor MDL28170 improves the transplantation-mediated therapeutic effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells following traumatic brain injury [J]. *Stem Cell Res Therapy*, 2019, 10(1): 96.

[14] GUAN F, HUANG T, WANG X, *et al.* The TRIM protein mitsugumin 53 enhances survival and therapeutic efficacy of stem cells in murine traumatic brain injury [J]. *Stem Cell Res Therapy*, 2019, 10(1): 352.

[15] 童亚楠, 高 乐. 高压氧联合神经干细胞移植治疗颅脑损伤的疗效分析[J]. 西南国防医药, 2020, 30(8): 729-732.

[16] LI C, KUSS M, KONG Y, *et al.* 3D printed hydrogels with aligned microchannels to guide neural stem cell migration [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(2): 690-700.

[17] LI J. Dual-enzymatically cross-linked gelatin hydrogel promotes neural differentiation and neurotrophin secretion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of moderate traumatic brain injury [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 187: 200-213.

[18] 张 宇, 薛 茜, 宋笑雨, 等. 壳聚糖包载人脐带间充质干细胞对颅脑损伤大鼠的治疗作用及机制[J]. 解剖学报, 2021, 52(2): 205-209.

[19] COX CS, BAUMGARTNER JE, HARTING MT, *et al.* Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for severe traumatic brain injury in children [J]. *Neurosurgery*, 2011, 68(3): 588-600.

[20] COX CS, HETZ RA, LIAO GP, *et al.* Treatment of severe adult traumatic brain injury using bone marrow mononuclear cells [J]. *Stem Cells*, 2017, 35(4): 1065-1079.

[21] MCCREA MA, CRAMER SC, OKONKWO DO, *et al.* Determining minimally clinically important differences for outcome measures in patients with chronic motor deficits secondary to traumatic brain injury [J]. *Exp Rev Neurotherap*, 2021, 21(9): 1051-1058.

(2022-06-22 收稿, 2022-12-29 修回)

~~~~~

(上接第 663 页)

[19] KABAT M, BOBKOV I, KUMAR S, *et al.* Trends in mesenchymal stem cell clinical trials 2004- 2018: is efficacy optimal in a narrow dose range [J]? *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(1): 17-27.

[20] COLEGIO OR, CHU NQ, SZABO AL, *et al.* Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid [J]. *Nature*, 2014, 513(7519): 559-563.

[21] YAO P, ZHOU L, ZHU L, *et al.* Mesenchymal stem cells: a potential therapeutic strategy for neurodegenerative diseases [J]. *Eur Neurol*, 2020, 83(3): 235-241.

[22] HUSE JT, HOLLAND EC. Targeting brain cancer: advances in the molecular pathology of malignant glioma and medulloblastoma [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(5): 319-331.

[23] ZHANG Q, XIANG W, YI DY, *et al.* Current status and potential challenges of mesenchymal stem cell-based therapy for malignant gliomas [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 228.

[24] RAZAVI SM, LEE KE, JIN BE, *et al.* Immune evasion strategies of glioblastoma [J]. *Front Surg*, 2016, 3: 11.

[25] SHERMAN LS, ROMAGANO MP, WILLIAMS SF, *et al.* Mesenchymal stem cell therapies in brain disease [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 95: 111-119.

[26] BOVENBERG MS, DEGELING MH, TANNOUS BA. Advances in stem cell therapy against gliomas [J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(5): 281-291.

[27] MARTINEZ-QUINTANILLA J, HE D, WAKIMOTO H, *et al.* Encapsulated stem cells loaded with hyaluronidase-expressing oncolytic virus for brain tumor therapy [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(1): 108-118.

[28] WANG Q, ZHANG Z, DING T, *et al.* Mesenchymal stem cells overexpressing PEDF decrease the angiogenesis of gliomas [J]. *Biosci Rep*, 2013, 33(2): e00019.

[29] KATAKOWSKI M, BULLER B, ZHENG X. Exosomes from marrow stromal cells expressing miR- 146b inhibit glioma growth [J]. *Cancer Lett*, 2013, 335(1): 201-204.

(2022-05-10 收稿, 2023-04-09 修回)