

胶质细胞专题

神经胶质细胞,是神经组织中除神经元以外的另一大类细胞,神经胶质细胞与神经元的细胞数量比例约为10:1。在中枢神经系统中的胶质细胞主要有星形胶质细胞、少突胶质细胞、小胶质细胞等。近来研究发现,胶质细胞不仅仅起着连接和支持等辅助作用,其还具有营养、调节细胞外离子浓度、修复、协助神经元代谢吞噬、免疫、信息传导等多种功能,是神经系统的重要组成细胞。本期特推荐有关小胶质细胞和星形胶质细胞最新研究进展的综述3篇。

小胶质细胞与肿瘤脑转移

陈朋,喻志源,骆翔

摘要 脑转移瘤是常见的颅内肿瘤,脑转移瘤的微环境形成是一个复杂的过程,存在着多种细胞的作用,小胶质细胞作为中枢神经系统的先天免疫细胞,在脑转移中起着重要的作用。本文将对小胶质细胞在常见肿瘤脑转移中的变化和作用,以及小胶质细胞为靶点的肿瘤脑转移治疗的最新研究进展予以综述。

关键词 脑转移;小胶质细胞;肺癌;乳腺癌;黑色素瘤;微环境

中图分类号 R741;R741.02;R730 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200182

本文引用格式:陈朋,喻志源,骆翔.小胶质细胞与肿瘤脑转移[J].神经损伤与功能重建,2020,15(6):337-339.

实体恶性肿瘤中,转移性传播和全身性疾病导致大约90%的癌症相关死亡。脑转移瘤是最常见的颅内肿瘤,发病率明显高于脑部原发肿瘤,最常转移到脑的原发癌是肺癌、乳腺癌、黑色素瘤^[1-3]。肿瘤细胞首先从原发部位脱离,通过血液循环运输,穿越血-脑屏障,到脑中定植生长^[4]。小胶质细胞作为中枢神经系统的免疫细胞,具有脑内的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)的作用:小胶质细胞可移动到肿瘤转移前位点,诱导局部和全身免疫抑制,促进肿瘤血管形成,重组周围组织,促进基质的重塑和肿瘤的侵袭,在肿瘤脑转移中起着重要的作用^[5]。

1 小胶质细胞在肿瘤脑转移过程中的变化和作用

1.1 小胶质细胞的活化

在正常大脑中,静息的小胶质细胞分布于整个脑组织,受到刺激后小胶质细胞细胞突起数目减少,由高度分枝状态向变形虫样的细胞状态转变,细胞移动能力增强,能迅速向损伤部位移动,并表现出不同基因表达和功能上的变化^[6,7]。

研究显示脑转移瘤相关的小胶质细胞既有典型星状外观的小胶质细胞,也有变形虫细胞形态的反应性小胶质细胞^[8]。在肺癌的中枢神经系统转移灶中Iba1⁺细胞靠近癌细胞,呈变形虫样活化形态^[9]。在乳腺癌脑转移瘤模型中发现小胶质细胞能在肿瘤边界直接与肿瘤细胞接触甚至是浸入转移灶内;不同于远处分枝型细胞,肿瘤周围或者内部的小胶

质细胞表现出变形虫样外观^[10]。在脑转移瘤诱导的各阶段都发现有小胶质细胞的促炎标志物和抗炎标志物的表达。当选择性地消除抗炎型小胶质细胞后,肿瘤体积显著减小^[11]。现有研究提示在肿瘤脑转移中,小胶质细胞可以分化为经典的促炎表型:促炎因子表达增加,诱导诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)合成,促进T细胞免疫反应对抗肿瘤细胞;或是分化为抗炎表型促进血管形成和肿瘤生长^[11]。然而现在人们逐渐认识到巨噬细胞/小胶质细胞功能表型多样,用双极表型划分脑转移瘤中小胶质细胞细胞功能可能过于简单。

小胶质细胞表型变化是一个动态变化的过程,与肿瘤脑转移的阶段、肿瘤的负荷及肿瘤细胞分泌的信号因子密切相关。脑转移瘤的占位生长很可能导致神经元的变性甚至死亡进而激活小胶质细胞^[9]。黑色素瘤细胞培养上清使小胶质细胞形态产生改变,细胞增殖增强,基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinases-2, MMPs-2),细胞迁移增加^[12]。乳腺癌细胞外泌体中miR-503能增加小胶质细胞信号转导子与转录活化子3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)的磷酸化,对小胶质细胞活化通路进行系统的重新编程^[13]。同时乳腺癌细胞也能通过分泌神经营养因子-3(neurotrophin-3, NT-3)来抑制小胶质细胞激活,促进颅内转移性乳腺癌的生长^[14]。肿瘤细胞分泌的多种因子如骨桥蛋白、多功能蛋白聚糖和骨膜蛋白是影响小胶质细胞功能状态、创造肿瘤生长微环境的

作者单位

华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

武汉 430030

基金项目

国家自然科学基金(No. 81771341)

收稿日期

2020-02-27

通讯作者

骆翔

flydottjh@163.com

重要因素;此外,肿瘤细胞分泌的转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 能抑制小胶质细胞增殖,白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-8 和 IL-10 可促进小胶质细胞向抗炎表型分化^[15,16]。

活化小胶质细胞能通过迁移,吞噬及分泌细胞因子等来维护内环境的稳态,这个过程有多种信号通路、细胞因子及其受体参与,如 TLR 通路, NF- κ B 通路,趋化因子配体 2(C-C motif ligand 2, CCL2), C-X-C 趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4)等^[7,17]。现有研究显示这些信号通路的抑制会影响小胶质细胞的活化进而影响脑转移进程。将小胶质细胞与肿瘤细胞共培养发现 TLR 和 Wnt 信号是小胶质细胞中受影响最大的通路,TLR4 通路的刺激能够使小胶质细胞向促炎和抗侵袭表型转变,而 DKK-2(一种分泌的 Wnt 蛋白的拮抗剂)能够完全消除小胶质细胞在体外共培养和活体脑切片中诱导的侵袭^[18]。另一项研究显示编码 CXCR4 基因是小胶质细胞中上调最多的基因之一,而 CXCR4 抑制阻止了转移形成^[19]。将人乳腺癌 MCF-7 细胞在脑切片培养发现小胶质细胞支持乳腺癌细胞的侵袭,DKK-2 和 CXCR4 抑制剂 AMD3100,降低 MCF-7 对全脑切片的侵袭程度相似^[20]。

1.2 小胶质细胞在肿瘤脑转移中的作用

肿瘤脑转移灶周围的小胶质细胞能够直接与肿瘤细胞接触,在肿瘤周围形成一个致密的包膜,作为屏障对肿瘤起保护作用^[9,10]。活化的小胶质细胞能分泌多种细胞因子,是脑转移微环境和脑转移瘤细胞生长增殖的重要调控者。小胶质细胞培养基能诱导黑色素瘤细胞表型改变增加其恶性表型,增加黑色素瘤细胞增殖和活性、MMP-2 活性、细胞迁移及对血脑屏障的穿透力^[12]。小胶质细胞能够分泌免疫抑制细胞因子 PD-L1,抑制局部免疫,促进乳腺癌脑转移瘤细胞生长^[13]。活化的小胶质细胞也可通过释放 TGF β 、IL-10 参与局部免疫抑制和促进转移瘤发展,特别是增强肿瘤细胞的增殖及其向周围正常脑组织的浸润^[9]。此外还有活化小胶质细胞分泌的细胞因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) α , iNOS, IL-1 β , IL-12, 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)对肿瘤细胞生长起抑制作用^[21]。

消除或者抑制小胶质细胞功能可抑制肿瘤脑转移,进一步验证小胶质细胞对肿瘤脑转移的重要作用。在使用甘露糖化氯膦酸二钠脂质体消除极化的小胶质细胞后,在 小鼠脑内注射肿瘤细胞,与对照组相比这些小鼠的颅内肿瘤负担明显减轻^[11]。体外研究发现小胶质细胞与乳腺癌细胞共培养可促进癌细胞对脑组织的侵袭和定植,使用氯膦酸二钠阻断小胶质细胞功能可减少癌细胞侵袭^[18]。在黑色素瘤脑转移模型中,使用集落刺激因子 1 受体的抑制剂 PLX3397 来消除小胶质细胞和巨噬细胞作用,能够降低脑转移的肿瘤数目和大小^[22]。

现有研究提示,小胶质细胞可对脑转移进程起重要作用,但还有很多亟待解决的问题:小胶质细胞对肿瘤的作用是否跟脑转移的阶段和肿瘤类型有关,小胶质细胞对肿瘤作用更系统和确切的机制是什么,脑转移微环境中不同细胞分泌的因子是否起着相同的作用。

2 调控小胶质细胞对脑转移肿瘤进行治疗的方法探究

2.1 靶向激活小胶质细胞减少肿瘤脑转移

TLR-9 表达在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞上,在健康脑功能和神经免疫调节中起关键作用^[23]。TLR-9 的激动剂 CpG-oligodeoxynucleotides(ODNs)在脑内和眶周使用会阻碍胶质瘤和黑色素瘤的生长^[24,25]。在几次 I/II 期复发性和新生胶质母细胞瘤的临床试验中,将 CpG-ODNs 注射到肿瘤切除病变,获得了有希望的初步结果^[26]。一项研究运用多种模型评估了 CpG-C(一种 TLR-9 激动剂)作为预防脑转移的疗效,发现外周给予的 CpG-C 可以穿过脑实质而不影响血脑屏障的通透性,并且可被小胶质细胞吸收。CPG-C 激活初级小胶质细胞细胞与小胶质细胞系,增加了小胶质细胞的细胞毒性和吞噬潜能,在体外能通过直接接触清除肿瘤细胞。同时体内证明,在侵入大脑的早期阶段,经过系统的 CpG-C 治疗后,小胶质细胞能接触、杀死和吞噬肿瘤细胞。阻断或耗竭小胶质细胞,可使 CpG-C 的有益作用消失。CpG-C 是一种重要的通过直接激活小胶质细胞来预防脑转移的治疗方法^[27]。

现在还有很多靶向激活小胶质细胞调控小胶质细胞功能的研究,比如:腺苷酸能通过激活小胶质细胞上的 A1 腺苷酸受体(A1 adenosine receptor, A1AR)促进肿瘤发展^[28];髓样细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells-2, TREM2)的激活能增强小胶质细胞的吞噬能力;米伐木肽(Mifamurtide)能增强巨噬细胞细胞毒性作用;神经酰胺(ceremid)促进小胶质细胞产生脑源性神经营养因子(brain derived neurophic factor, BDNF);神经节苷脂(Ganglioside)能够通过蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)和 NADPH 氧化酶激活小胶质细胞,调节 NF- κ B 通路^[16]。目前这些研究大多仍处于基础研究阶段,但是为靶向激活小胶质细胞治疗肿瘤脑转移的临床运用提供了重要实验基础。

2.2 阻断小胶质细胞信号通路抑制脑转移

Wnt/ β -连环蛋白、CXCR4-SDF1、CCL2-CCR2、STAT3 等信号通路是脑转移中小胶质细胞发挥功能的重要信号通路,信号通路阻断也是现在脑转移治疗的一个重要突破点^[15]。如前所说使用 Wnt 和 CXCR4 抑制剂能阻碍肿瘤细胞侵袭,抑制脑转移^[18-20]。腹腔注射抗 CCL2 单克隆抗体降低了携带肿瘤的 BALB/c 小鼠的 CD11b⁺细胞百分比和 S100A8、S100A9 和 SAA3 的表达^[29]。CCL2-CCR2 信号通路的抑制可阻断活化单核细胞的募集,抑制体内转移,延长小鼠的生存期^[30]。WP1066 阻滞 STAT3 信号通路能够减少小胶质细胞分泌免疫抑制因子如 IL-10 和 IL-6,促进促炎因子 TNF α 的产生^[15]。CSF-1R 的抑制剂能够减少小胶质细胞/巨噬细胞向促肿瘤表型转化,进而阻断肿瘤细胞增殖促进其凋亡^[31]。在肿瘤在脑内定植的过程中,PI3K 信号通路是巨噬细胞/小胶质细胞功能的重要调控者,当使用 BKM120(a pan-PI3K Class I inhibitor)抑制 PI3K 通路,能减少小胶质细胞/巨噬细胞对转移的促进能力^[32]。

目前脑转移的发展仍然是晚期癌症患者整体癌症死亡率

高的一个重要因素,现在有多种治疗方式和系统治疗的进展,包括手术、放疗、化疗、免疫治疗和靶向治疗的组合^[2],但患者的预后依然很差^[33,34]。小胶质细胞作为中枢神经系统的免疫细胞,从小胶质细胞的角度入手调控其功能表达,促进小胶质细胞的抗肿瘤作用抑制其对肿瘤的促进作用,可能有希望找出肿瘤脑转移治疗的突破。

3 问题与展望

小胶质细胞在脑转移的发生中有重要的作用,是肿瘤在脑中定植生长的重要因素。小胶质细胞的作用与小胶质细胞化状态有关,当前迫切需要阐明几个问题:小胶质细胞的状态是由什么因素所决定,这种因素是如何到达脑中并且作用到小胶质细胞上?脑转移的不同阶段小胶质细胞所起的作用是否会有变化?同时对于不同原发肿瘤的脑转移,小胶质细胞在其中所起的作用是否一致,是否存在肿瘤特异性?小胶质细胞及其信号分子与转移瘤细胞之间更具体的作用机制是什么?这些问题的解决是我们从小胶质细胞角度寻求脑转移治疗的一个突破点,对小胶质细胞进行特异调控是否能够影响肿瘤脑转移的发生发展需要进一步研究。

参考文献

- [1] Shah V, Kochar P. Brain Cancer: Implication to Disease, Therapeutic Strategies and Tumor Targeted Drug Delivery Approaches[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2018, 13: 70-85.
- [2] Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5: 5-11.
- [3] Lowery FJ, Yu DH. Brain metastasis: Unique challenges and open opportunities[J]. Biochimica Et Biophysica Acta-Reviews on Cancer, 2017, 1867: 49-57.
- [4] Kienast Y, von Baumgarten L, Fuhrmann M, et al. Real-time imaging reveals the single steps of brain metastasis formation[J]. Nat Med, 2010, 16: 116-122.
- [5] Sanchez LR, Borriello L, Entenberg D, et al. The emerging roles of macrophages in cancer metastasis and response to chemotherapy[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106: 259-274.
- [6] Davis EJ, Foster TD, Thomas WE, et al. Cellular forms and functions of brain microglia[J]. Brain Res Bull, 1994, 34: 73-78.
- [7] Wolf SA, Boddeke HW GM, Kettenmann H, et al. Microglia in Physiology and Disease[J]. Annual Review of Physiology, 2017, 79: 619-643.
- [8] Lörger M, Felding-Habermann B. Capturing changes in the brain microenvironment during initial steps of breast cancer brain metastasis[J]. Am J Pathol, 2010, 176: 2958-2971.
- [9] He BP, Wang JJ, Zhang X, et al. Differential reactions of microglia to brain metastasis of lung cancer[J]. Molecular Medicine, 2006, 12: 161-170.
- [10] Fitzgerald DP, Palmieri D, Hua E, et al. Reactive glia are recruited by highly proliferative brain metastases of breast cancer and promote tumor cell colonization[J]. Clin Exp Metastasis, 2008, 25: 799-810.
- [11] Andreou KE, Soto MS, Allen D, et al. Anti-inflammatory Microglia/Macrophages As a Potential Therapeutic Target in Brain Metastasis[J]. Front Oncol, 2017, 7: 251.
- [12] Izraely S, Ben-Menachem S, Sagi-Assif O, et al. The metastatic microenvironment: Melanoma-microglia cross-talk promotes the malignant phenotype of melanoma cells[J]. Int J Cancer, 2019, 144: 802-817.
- [13] Xing F, Liu Y, Wu SY, et al. Loss of XIST in Breast Cancer Activates

- MSN-c-Met and Reprograms Microglia via Exosomal miRNA to Promote Brain Metastasis[J]. Cancer Res, 2018, 78: 4316-4330.
- [14] Louie E, Chen XF, Coomes A, et al. Neurotrophin-3 modulates breast cancer cells and the microenvironment to promote the growth of breast cancer brain metastasis[J]. Oncogene, 2013, 32: 4064-4077.
- [15] You H, Baluszek S, Kaminska B. Immune Microenvironment of Brain Metastases-Are Microglia and Other Brain Macrophages Little Helpers[J]? Front Immunol, 2019, 10: 1941.
- [16] Wei J, Gabrusiewicz K, Heimberger A. The controversial role of microglia in malignant gliomas[J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013: 285246.
- [17] Colonna M, Butovsky O. Microglia Function in the Central Nervous System During Health and Neurodegeneration[J]. Annu Rev Immunol, 2017, 35: 441-468.
- [18] Pukrop T, Dehghani F, Chuang HN, et al. Microglia Promote Colonization of Brain Tissue by Breast Cancer Cells in a Wnt-Dependent Way[J]. Glia, 2010, 58: 1477-1489.
- [19] Zlotnik A, Burkhardt AM, Homey B. Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11: 597-606.
- [20] Chuang HN, van Rossum D, Sieger D, et al., Carcinoma cells misuse the host tissue damage response to invade the brain[J]. Glia, 2013, 61: 1331-1346.
- [21] Raza M, Prasad P, Gupta P, et al. Perspectives on the role of brain cellular players in cancer-associated brain metastasis: translational approach to understand molecular mechanism of tumor progression[J]. Cancer Metastasis Rev, 2018, 37: 791-804.
- [22] Qiao S, Qian Y, Xu G, et al. Long-term characterization of activated microglia/macrophages facilitating the development of experimental brain metastasis through intravital microscopic imaging[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16: 4.
- [23] Hanke ML, Kielian T. Toll-like receptors in health and disease in the brain: mechanisms and therapeutic potential[J]. Clin Sci (Lond), 2011, 121: 367-387.
- [24] Fan HT, Zhang I, Chen XB, et al. Intracerebral CpG Immunotherapy with Carbon Nanotubes Abrogates Growth of Subcutaneous Melanomas in Mice[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18: 5628-5638.
- [25] El Andaloussi A, Sonabend AM, Han Y, et al., Stimulation of TLR9 with CpG ODN enhances apoptosis of glioma and prolongs the survival of mice with experimental brain tumors[J]. Glia, 2006, 54: 526-535.
- [26] Ursu R, Carpentier A, Metellus P, et al. Intracerebral injection of CpG oligonucleotide for patients with de novo glioblastoma-A phase II multicentric, randomised study[J]. Eur J Cancer, 2017, 73: 30-37.
- [27] Benbenishty A, Gadrich M, Cottarelli A, et al. Prophylactic TLR9 stimulation reduces brain metastasis through microglia activation[J]. PLoS Biol, 2019, 17: e2006859.
- [28] Synowitz M, Glass R, Farber K, et al. A1 Adenosine Receptors in Microglia Control Glioblastoma-Host Interaction[J]. Cancer Res, 2006, 66: 8550-8557.
- [29] Liu Y, Kosaka A, Ikeura M, et al. Premetastatic soil and prevention of breast cancer brain metastasis[J]. Neuro Oncol, 2013, 15: 891-903.
- [30] Qian BZ, Li J, Zhang H, et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis[J]. Nature, 2011, 475: 222-225.
- [31] Pyonteck SM, Akkari L, Schuhmacher AJ, et al. CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression[J]. Nat Med, 2013, 19: 1264-1272.
- [32] Blazquez R, Wlochowitz D, Wolff A, et al. PI3K: A master regulator of brain metastasis-promoting macrophages/microglia[J]. Glia, 2018, 66: 2438-2455.
- [33] Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357: 664-672.
- [34] Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379: 2220-2229.

(本文编辑:唐颖馨)