

- ality Environment: Technique and Outcome Analysis. World Neurosurg, 2016,96: 489-499.
- [29] Karmonik C, Elias SN, Zhang JY, et al. Augmented Reality with Virtual Cerebral Aneurysms: A Feasibility Study. World Neurosurg, 2018,119: e617-e622.
- [30] Marcus HJ, Pratt P, Hughes-Hallett A, et al. Comparative effectiveness and safety of image guidance systems in neurosurgery: a preclinical randomized study. J Neurosurg, 2015, 123(2): 307-313.
- [31] Davis MC, Can DD, Pindrik J, et al. Virtual interactive presence in global surgical education: international collaboration through augmented reality. World Neurosurg, 2016, 86: 103-111.
- [32] de Ribaupierre S, Eagleson R. Editorial: Challenges for the usability of AR and VR for clinical neurosurgical procedures. Healthc Technol Lett, 2017,4(5): 151.
- [33] Gerard IJ, Kersten-Oertel M, Drouin S, et al. Combining intraoperative ultrasound brain shift correction and augmented reality visualizations: a pilot study of eight cases. J Med Imaging (Bellingham), 2018,5(2): 021210.
- [34] Tonutti, M, Gras G, Yang GZ. A machine learning approach for real-time modelling of tissue deformation in image-guided neurosurgery. Artif Intell Med, 2017,80: 39-47.
- [35] Zeng B, Meng F, Ding H, et al. A surgical robot with augmented reality visualization for stereoelectroencephalography electrode implantation. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2017,12(8): 1355-1368.

高迁移率族蛋白 B1 在胶质瘤发生发展中的作用及其机制研究

胡建宏¹, 王茂林¹ 综述 潘亚文² 审校

1. 兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730030

2. 兰州大学第二医院神经外科, 甘肃 兰州 730030

摘要: 胶质瘤是最常见的原发性脑肿瘤, 其发生机制复杂且由多种相关因子参与。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种高度保守的核蛋白, 与胶质瘤的形成和进展有关。HMGB1 与其受体结合能引起参与调控细胞分化、生长、迁移和凋亡的关键信号传导途径的活化, 促进肿瘤细胞的增殖和侵袭。本文通过检索关于 HMGB1 与胶质瘤相关的现有文献来分析和总结 HMGB1 在胶质瘤发生发展中的作用和机制。就 HMGB1 与胶质瘤细胞增殖和迁移, 并在胶质瘤坏死和恶性度中发挥的作用进行综述。

关键词: 胶质瘤; HMGB1

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.024

胶质瘤是成人中最常见的原发性脑肿瘤, 约占原发性脑恶性肿瘤的 80%^[1]。通过手术及放、化疗等常规治疗后, 其预后仍不理想。目前, 针对其病因、发病机制及新的靶向治疗方法一直是研究领域的难点和热点。

高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box 1, HMGB1) 是一种非组蛋白染色质相关蛋白。在细胞内, HMGB1 参与多种功能, 如 DNA 修复、重组、自噬、坏死和细胞凋亡^[2]。在细胞外, 与晚期糖化终产物的受体 (Receptors for Advanced Glycation End

products, RAGE) 和 Toll 样受体 (Toll Like Receptors, TLR) 结合, 激活下游信号传导途径来启动功能性应答^[3]。引起免疫细胞激活, 促进细胞炎症因子释放, 刺激细胞粘附和迁移, 促进细胞增殖和血管生成及诱导细胞自噬。由于 HMGB1 参与维持基因组稳定性, 而基因组不稳定是癌症的一个重要标志, 因此 HMGB1 在癌症进展中的作用非常关键。尽管之前有研究提出 HMGB1 的表达上调与胶质瘤相关, 但 HMGB1 与胶质瘤发生和发展的关系及潜在机制仍有待完全阐明。本文旨在总结 HMGB1 的受体和信

基金项目: 国家自然科学基金 (81771297); 甘肃省自然科学基金重点项目 (18JR3RA365)。

收稿日期: 2019-01-16; **修回日期:** 2019-04-14

作者简介: 胡建宏 (1991-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事神经胶质瘤的基础与临床研究。

通信作者: 潘亚文 (1966-), 男, 医学博士, 教授, 博士生导师, 主要从事颅底肿瘤的基础及显微外科治疗。E-mail: panyawen666@sohu.com。

号通路,与胶质瘤发生发展之间的关系。揭示影响胶质瘤发生发展的机制特点和潜在的治疗靶点。

1 HMGB1 在肿瘤发生中的生物学效应

1.1 HMGB1 及其受体

现已发现多种 HMGB1 受体,其中 RAGE、TLR 2、TLR 4 和 TIM3 与 HMGB1 直接结合参与 HMGB1 的胞内信号转导,同时 TLR9、CXCR4 也间接参与 HMGB1 相关信号传导,发挥生物学效应。

1.1.1 HMGB1 和 RAGE 晚期糖化终产物的受体(RAGE)是细胞表面跨膜多配体受体,为 HMGB1 的主要受体。研究表明, HMGB1 和 RAGE 在肿瘤中的异常表达与肿瘤的生长及恶性程度相关^[4], HMGB1 与 RAGE 结合,能够促进细胞增殖及再生,诱导迁移、自噬及损伤^[5]。利用特异性 siRNA 或 RAGE 配体敲低 RAGE 能够增加癌细胞增殖^[6]。细胞外 HMGB1 与 RAGE 结合,随后激活细胞内信号通路,通过这种方式调节肿瘤生长和转移^[7]。已经被证实和 HMGB1/RAGE 相关的信号通路分别是 Rac/Cdc42 途径和 MAPK/NF- κ B 途径^[8]。HMGB1 / RAGE 复合物可通过激活 p38, JNK, MAPK 和 p42 / p44 MAPK 途径影响肿瘤细胞的侵袭。此外, HMGB1 与 RAGE 结合,能够调控肿瘤细胞中线体功能,促进 ATP 的生成,有利于肿瘤细胞的增殖和迁移。而阻断 HMGB1-RAGE 轴的作用,则显著降低肿瘤的生长及 ATP 产生^[7]。提示 HMGB1-RAGE 可作为癌症早期干预治疗的潜在靶点。

1.1.2 HMGB1 与 TLR Toll 样受体(TLR)是进化上保守的 I 型跨膜蛋白超家族,属固有免疫中的模式识别受体。TLR 识别的危险信号包括 PAMP 和 DAMP,激活非特异性免疫反应以防御感染和损伤。TLR 信号传导途径可分类为 MyD88 依赖性和 MyD88 非依赖性途径。与单个配体结合后,TLR 募集 MyD88 或其他衔接分子,导致下游因子的激活,如 NF- κ B、丝裂原相关蛋白激酶(MAPK)和干扰素(IFN)调节因子^[9]。Toll 样受体在 HMGB1 信号传导途径中也很重要,TLR2, TLR4 和 TLR9 都是 HMGB1 的受体。HMGB1 激活 TLR 最终可激活 NF- κ B 和 MAPK 信号传导途径,从而影响肿瘤细胞的生长、迁移和侵袭^[10]。

1.1.3 HMGB1 与 TIM-3 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3(T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3)是 TIM 基因家族的一员,其家族包括人体中表达的 TIM-1, TIM-3, TIM-4 和小鼠中

表达 Tim-1 - 8。TIM-3 可在不同类型的免疫细胞中被检测到,包括 T 细胞,调节性 T 细胞(Tregs), B 细胞,巨噬细胞,自然杀伤(NK)细胞以及肥大细胞^[11],同时,在多种肿瘤细胞如胃癌细胞、B 细胞淋巴瘤、黑色素瘤等细胞中亦有表达^[12]。树突状细胞分泌的 TIM3 可与 HMGB1 相互作用并抑制核内向核内体的募集,从而减弱 DNA 疫苗和化学疗法的抗肿瘤效力^[13],这是核酸介导的抗肿瘤免疫的关键一步。

1.1.4 HMGB1 与 CXCR4 靶向趋化因子受体 4(Chemokine receptor 4, CXCR4)属于 G 蛋白偶联受体超家族,在多种肿瘤组织和正常组织中均有表达,且其在肿瘤组织中的表达明显高于正常组织^[14],表明其在肿瘤生物学中起重要作用。CXCR4 通过与其配体(如 CXCL12 / SDF-1)结合激活下游信号传导途径(如 RAS / MAPK, AKT / PI3K 和 JAK / STAT)来促进细胞迁移和侵袭。最近的证据表明 HMGB1 和 CXCL12 形成的异源复合物可以与 CXCR4 结合并促进炎症细胞向受损组织的募集^[15]。NF- κ B 信号通路对于维持 CXCL12 / SDF-1 产生以使细胞向 HMGB1 迁移至关重要,表明 HMGB1 介导的细胞迁移受 NF- κ B 信号通路的调节^[16]。

2 HMGB1 在胶质瘤中的作用

2.1 HMGB1

在胶质瘤组织中的表达 作为广谱肿瘤标志物, HMGB1 的异常表达调节多种类型肿瘤的生长及恶性进展。有研究表明 HMGB1 在胶质瘤肿瘤中上调表达,提示高表达的 HMGB1 可能影响胶质瘤的发生和发展。HMGB1 的表达量也与胶质瘤的病理性别显著相关。提示 HMGB1 的高表达可预测胶质瘤患者预后不良。因此,可以认为 HMGB1 是神经胶质瘤病人诊断和预后的潜在生物标记物^[17]。

2.2 HMGB1 与胶质瘤细胞增殖

HMGB1 在促进胶质瘤细胞的增殖中起着重要的作用。Zhang 等研究表明,抑制 HMGB1 基因表达可抑制胶质瘤细胞生长和增殖;过表达 HMGB1 则可促进其生长和增殖^[18]。另一项研究报道, HMGB1 可通过 HMGB1-RAGE 信号通路促进胶质瘤增殖^[19]。Bassi 等研究发现,细胞外 HMGB1 能促进胶质瘤细胞的增殖,并且呈剂量依赖性,随着 HMGB1 剂量增高,细胞增殖越明显^[20]。这种效应是通过 RAGE 介导 MAPK/ERK 信号通路发挥作用。而 MAPK/ERK 信号通路在细胞生长和增殖的

信号传导中起重要作用。因此, HMGB1 促进胶质瘤细胞增殖的分子机制可能是通过与 RAGE 结合, 激活 ERK1/2 MAP 激酶途径调控细胞增殖。

2.3 HMGB1 与胶质瘤细胞侵袭和迁移

侵袭和迁移是恶性肿瘤的重要特征, 也是导致恶性肿瘤难以治愈和高死亡率的主要原因。HMGB1 在包括肝细胞癌、肺癌、胃癌等多种肿瘤中显示出抑制侵袭和迁移作用。Zhang 等人研究发现 HMGB1 的敲低抑制了体外胶质瘤细胞的迁移和侵袭, 这种抑制肿瘤侵袭和迁移的功能通过下调细胞中 MMP-9 的表达实现^[18]。Bassi 等人研究发现 HMGB1 通过激活 RAGE/Rac1 相关信号通路来增加胶质瘤细胞的运动性。Rac1 是 Rho 家族的一种 gtp 酶, 可通过重排细胞骨架和促进细胞膜皱褶的形成来促进胶质瘤细胞的侵袭和迁移, 而抑制 RAGE 则可抑制 Rac1 和 HMGB1 诱导的胶质瘤细胞迁移作用^[20]。除 RAGE 外, HMGB1 可与 TLRs 结合调控胶质瘤细胞的侵袭和迁移。研究表明, HMGB1 通过与 TLR-2、TLR-4 和 TLR-9 结合发挥促瘤作用^[21]。另有研究发现, HMGB1 与 TLR-2 结合可诱导膜 1 型基质金属蛋白酶 (MT1-MMP) 的表达, 而 MT1-MMP 可降解细胞外基质, 从而促进胶质瘤细胞的侵袭^[22]。因此, HMGB1 促进胶质瘤细胞侵袭和迁移的分子机制可能是通过 RAGE 和 TLRs 相关信号通路实现的。

2.4 HMGB1 与胶质瘤细胞凋亡

HMGB1 在细胞凋亡中起着重要作用, 这种作用依不同的细胞而不同。在胶质瘤中, 通过 siRNA 抑制 HMGB1 表达, 可增强促凋亡蛋白 Bax 的表达和降低抗凋亡蛋白 bcl-2 的表达, 显著增加凋亡胶质瘤细胞的数量, 表明 HMGB1 可以抑制胶质瘤细胞的凋亡^[18]。有趣的是, Zhao 等人的研究指出, 当外源 HMGB1 基因导入 CD133 胶质瘤细胞后, 凋亡细胞百分比明显升高, 提示 HMGB1 处于调节通路上游, 其激活或过表达可促进胶质瘤细胞凋亡^[23]。这一截然相反的结果需要更进一步的研究来阐明。

2.5 HMGB1 与胶质瘤化疗耐药

在胶质瘤的治疗方案中, 替莫唑胺化疗往往是高级别胶质瘤患者的一线治疗方案, 然而, 包括抗细胞凋亡、耐药性和免疫防御在内的几种机制导致肿瘤细胞对化疗药物产生了抵抗性。研究表明, HMGB1 与肿瘤耐药性密切相关。淋巴瘤、乳腺癌和结肠癌细胞释放的 HMGB1 通过激活 TLR4 增强

了标准化疗药物诱导的肿瘤消退。除 TLR4 外, HMGB1 还可以激活 TLR2。HMGB1 可以介导内源性 TLR2 激活从而促进脑肿瘤消退^[24]。然而, HMGB1 与神经胶质瘤化疗耐药性之间关系的研究甚少, 需要更进一步的研究来阐明。

3 HMGB1 潜在的靶向治疗策略

目前, 针对胶质瘤的治疗措施主要为手术切除联合术后同步放、化疗。尽管如此, 大多数患者的临床结局仍然很差。因此寻找安全有效的基因和分子靶点, 建立新的治疗策略势在必行。

HMGB1 可能主要通过其与 RAGE 和 TLRs 的相互作用参与胶质瘤的发生和发展。因此, 针对 HMGB1 及其受体的靶向治疗方法有望成为胶质瘤治疗的新方法。研究表明, 一个 S100P 衍生的 RAGE 拮抗肽在体外能抑制 HMGB1 和其他 RAGE 配体 (如 S100P) 的结合, 从而在体内能抑制胶质瘤的生长^[25]。

另外, 针对 HMGB1 的产生或释放也可能是胶质瘤治疗的潜在方法。丙酮酸乙酯是 HMGB1 释放的抑制剂^[26], 在胃癌、肝癌和胆囊癌中具有已知的抗肿瘤作用^[27], 在胶质瘤中的作用尚未明确。甘草甜素是另一种直接结合并抑制 HMGB1 的药物, 已被证实可阻断几种肿瘤的增殖、迁移和血管生成^[28]。关于 HMGB1 与 TLRs 的相互作用, 另有研究发现, 在胶质母细胞瘤中发现上调的宿主防御肽 β -防御素-3^[29] 可以抑制 IL-1 β 诱导的 HMGB1、TLR-4 和 HLA-G 的表达。因此, 在胶质瘤中靶向 HMGB1/TLR-4 相互作用可能成为一种潜在的治疗策略, 以克服其免疫逃逸行为, 并且在联合免疫治疗或细胞毒治疗方法中可能更加有效。

4 结论及展望

本文总结了 HMGB1 与胶质瘤的发生和发展之间的关系。不仅阐明了 HMGB1 与 RAGE 和 TLR 等受体结合激活相关信号通路促进肿瘤进展的分子机制。同时阐明 HMGB1 能促进胶质瘤细胞增殖、侵袭、迁移和凋亡, 并在胶质瘤耐药和恶性度中发挥重要作用。HMGB1 可能是胶质瘤早期诊断和治疗的潜在靶点, 因此值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010 - 2014 [J]. Neuro Oncol. 2017, 19 (suppl_5): v1-88.

- [2] Richard S A, Jiang Y, Xiang LH, et al. Post-translational modifications of high mobility group box 1 and cancer[J]. American Journal of Translational Research, 2017, 9 (12) : 5181-5196.
- [3] Hong B, Muili K, Bolyard C, et al. Suppression of HMGB1 Released in the Glioblastoma Tumor Microenvironment Reduces Tumoral Edema[J]. Mol Ther Oncolytics, 2018, 12, 93-102.
- [4] Tripathi A, Shriner K, Kumar A. HMGB1 protein as a novel target for cancer[J]. Toxicol Rep, 2019, 6, 253-261.
- [5] Sohun M, Shen H. The implication and potential applications of high-mobility group box 1 protein in breast cancer[J]. Annals of translational medicine, 2016, 4 (11) : 217.
- [6] Yaser AM, Huang Y, Zhou RR, et al. The Role of Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) in the Proliferation of Hepatocellular Carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13 (5) : 5982-5997.
- [7] Kang R, Tang D, Schapiro NE, et al. The HMGB1/RAGE inflammatory pathway promotes pancreatic tumor growth by regulating mitochondrial bioenergetics [J]. Oncogene, 2014, 33 (5) : 567-577.
- [8] He Q, You H, Li XM, et al. HMGB1 Promotes the Synthesis of Pro-IL-1 β and Pro-IL-18 by Activation of p38 MAPK and NF- κ B Through Receptors for Advanced Glycation End-products in Macrophages [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13 (4) : 1365-1370.
- [9] Pradere JP, Dapito DH, Schwabe RF. The Yin and Yang of Toll-like receptors in cancer [J]. Oncogene, 2014, 33 (27) : 3485-3495.
- [10] Conti L, Lanzardo S, Arigoni M, et al. The noninflammatory role of high mobility group box 1/toll-like receptor; 2 axis in the self-renewal of mammary cancer stem cells[J]. FASEB J, 2013, 27 (12) : 4731-4744.
- [11] Tang D, Lotze MT. Tumor immunity times out: TIM-3 and HMGB1 [J]. Nature Immunology, 2012, 13 (9) : 808-810.
- [12] Sakuishi K, Jayaraman P, Behar SM, et al. Emerging Tim-3 functions in antimicrobial and tumor immunity [J]. Trends Immunol, 2011, 32 (8) : 345-349.
- [13] Chiba S, Baghdadi M, Akiba H, et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1 [J]. Nat Immunol, 2012, 13 (9) : 832-842.
- [14] Kircher M, Herhaus P, Schottli M, et al. CXCR4-directed theranostics in oncology and inflammation[J]. Annals of Nuclear Medicine, 2018, 32 (8) : 503-511.
- [15] Schiraldi M, Raucci A, Munoz LM, et al. HMGB1 promotes recruitment of inflammatory cells to damaged tissues by forming a complex with CXCL12 and signaling via CXCR4 [J]. J Exp Med, 2012, 209 (3) : 551-563.
- [16] Kew RR, Penzo M, Habel DM, et al. The IKK α -dependent NF- κ B p52/RelB non-canonical pathway is essential to sustain a CXCL12 autocrine loop in cells migrating in response to HMGB1 [J]. J Immunol, 2012, 188 (5) : 2380-2386.
- [17] Cheng P, Ma Y, Gao Z, et al. High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Predicts Invasion and Poor Prognosis of Glioblastoma Multiforme via Activating AKT Signaling in an Autocrine Pathway [J]. Med Sci Monit, 2018, 9 (24) : 8916-8924.
- [18] Zhang J, Liu C, Hou R. Knockdown of HMGB1 improves apoptosis and suppresses proliferation and invasion of glioma cells [J]. Chin J Cancer Res, 2014, 26 (6) : 658-668.
- [19] Zhang R, Jin H, Lou F. The long non-coding RNA TP73-AS1 interacted with miR-142 to modulate brain glioma growth through HMGB1/RAGE pathway [J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (4) : 3007-3016.
- [20] Bassi R, Giussani P, Anelli V, et al. HMGB1 as an autocrine stimulus in human T98G glioblastoma cells: role in cell growth and migration [J]. J Neurooncol, 2008, 87 (1) : 23-33.
- [21] Deng S, Zhu S, Qiao Y, et al. Recent advances in the role of toll-like receptors and TLR agonists in immunotherapy for human glioma [J]. Protein Cell, 2014, 5 (12) : 899-911.
- [22] Vinnakota K, Hu F, Ku MC, et al. Toll-like receptor 2 mediates microglia/brain macrophage MT1-MMP expression and glioma expansion [J]. Neuro-oncology, 2013, 15 (11) : 1457-1468.
- [23] Zhao WP, Chen QX. Effects of HMGB1 on proliferation and apoptosis of human brain glioma CD133 cells [J]. Bratisl Lek Listy, 2015, 116 (8) : 480-485.
- [24] Seidu RA, Wu M, Su Z, et al. Paradoxical role of high mobility group box 1 in glioma: a suppressor or a promoter? [J]. Oncol Rev, 2017, 11 (1) : 325.
- [25] Arumugam T, Ramachandran V, Gomez SB, et al. S100P-Derived RAGE Antagonistic Peptide Reduces Tumor Growth and Metastasis [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18 (16) : 4356-4364.
- [26] Pellegrini L, Xue J, Larson D, et al. Oncotarget, Advance Publications 2017; HMGB1 targeting by ethyl pyruvate suppresses malignant phenotype of human mesothelioma [J]. Oncotarget, 2017, 8 (14) : 22649-22661.
- [27] Wang Y, Jiang Z, Yan J, et al. HMGB1 as a potential biomarker and therapeutic target for malignant mesothelioma [J]. Dis Markers, 2019, 2019 : 4183157.
- [28] Li J, Shi J, Sun Y, et al. Glycyrrhizin, a potential drug for autoimmune encephalomyelitis by inhibiting high-mobility group box 1 [J]. DNA Cell Biol, 2018, 37 (12) : 941-946.
- [29] Gupta P, Ghosh S, Nagarajan A, et al. β -defensin-3 negatively regulates TLR4-HMGB1 axis mediated HLA-G expression in IL-1 β treated glioma cells [J]. Cell Signal, 2013, 25 (3) : 682-689.