

## · 综述 ·

# CXCR4-CXCL12 生物学轴在神经母细胞瘤发生发展中的作用研究

陈 鑫 综述 董 蓓 审校

神经母细胞瘤 (Neuroblastoma, NB) 是小儿常见的恶性实体瘤之一, 恶性程度高, 早期即发生转移, 是神经母细胞瘤患儿的主要死因, 也是神经母细胞瘤在整个恶性肿瘤疾病中极具特点的现象<sup>[1-3]</sup>。近年来研究发现, CXCR4 (孤儿受体 LESTR) 与其配体 CXCL12 (又称基质细胞衍生因子-1, stromal Cell-derived factor-1, SDF-1) 所构成的 CXCR4-CXCL12 轴在肿瘤的发生、发展、侵袭和器官特异性转移中发挥着重要的作用<sup>[4]</sup>。可作为一种新的肿瘤标记物和肿瘤治疗的新靶点。本文对 CXCR4-CXCL12 生物学轴在神经母细胞瘤发生发展中的作用及相关信号转导作一综述。

## 一、CXCR4-CXCL12 轴的生物学特性

趋化因子 (chemokines) 是一类可诱导的促炎细胞因子, 可由多种细胞产生, 最初因其可以趋化白细胞而命名, 后来发现趋化因子也参与免疫、造血、器官发育、炎症、艾滋病、肿瘤等生理病理过程。

CXCL12 又称基质细胞衍生因子-1 (SDF-1, stromal Cell-derived factor-1) 或前 B 细胞刺激因子 (PBSF, pre-B cell stimulatory factor), CXCL12 基因位于第 10 号染色体长臂, 广泛表达于多种细胞和组织中, 包括免疫细胞、脑、心脏、肾、肝、肺和脾。CXCL12 有在调节表达和功能方面均相同的两个异构体  $\alpha$  和  $\beta$ 。新近发现的另一种异构体  $\gamma$  主要表达在神经系统。CXCL12 由基质细胞持续分泌, 而不是由炎症等因素诱导表达。在肿瘤中趋化因子发挥多种作用, 包括控制白细胞浸润至肿瘤、调节肿瘤相关的血管生成、激活宿主对肿瘤的特异性免疫应答、以自分泌或旁分泌方式刺激肿瘤细胞增殖、控制肿瘤细胞运动等<sup>[5]</sup>。

CXCR4 又称 CD184, 为孤儿受体 LESTR (白细胞表达的 7 次跨膜受体), 其配体是 CXCL12, 属于 G

-蛋白偶联 7 次跨膜的趋化因子受体, 定位于 4 号染色体。目前已知超过 23 种人类恶性肿瘤包括乳腺癌、卵巢癌、神经母细胞瘤、黑色素瘤和前列腺癌等均有 CXCR4 表达。很多学者认为 CXCR4 为 CXCL12 特异性受体, 其相互作用而引起靶细胞支架重构, 使靶细胞牢固地粘附于内皮细胞和定向迁移。

## 二、CXCR4-CXCL12 轴在神经母细胞瘤细胞增殖中的作用

传统理论认为肿瘤是均一肿瘤细胞生长的结果, 而通过学者们对造血系统肿瘤的研究发现, 肿瘤中其实只有一小部分细胞移植后具有干细胞特性, 能够重新形成肿瘤, 由此提出了肿瘤干细胞的概念, 即存在于肿瘤组织内的一部分具有自我更新和不断分化潜能的细胞群体。目前已成功分离鉴定的有白血病、乳腺癌、脑肿瘤等的干细胞。肿瘤干细胞的调节机制和正常干细胞有许多相似之处<sup>[6]</sup>。CXCR4-CXCL12 生物学轴对正常干细胞有诱导、促进增殖的作用, 但对肿瘤干细胞的作用认识很少。Kucia 等<sup>[7]</sup>研究发现与正常干细胞类似, CXCR4-CXCL12 生物学轴在恶性肿瘤干细胞中同样起关键性作用。

有关 CXCL12 对细胞增殖的作用一直存有争议, CXCL12 对人类 CD34<sup>+</sup> 原始细胞以及 26 种 T、B 淋巴细胞和骨髓细胞不引起增殖, 而在一些 CD34<sup>+</sup> 细胞中, CXCL12 虽然可激活 MAPK p42/44 和丝氨酸-苏氨酸激酶 AKT, 但不引起细胞增殖、生存。在许多实体肿瘤中, CXCL12 及 CXCR4 信号途径可刺激前列腺癌、神经胶质瘤、星形胶质瘤、卵巢上皮性癌等细胞增殖。

CXCL12 与 CXCR4 通路介导结直肠癌细胞增生是通过其信号转导机制实现的<sup>[8]</sup>。CXCL12 与 CXCR4 结合导致 G 蛋白结构改变, 激活 MAPK、ERK1/2 和 SAPK/JNK 通路, 其中 MEK-1 是激活 ERK1/2 的上游信号转导通路, MAP 激酶和 PI-3 激酶 (PI-3K) 通路都与 NF- $\kappa$ B 活化有关。CXCR4 活化后还可以激活 Akt 转导途径。ERK-1/2 和 Akt 激活导致细胞抗凋亡, 并促进增生。

### 三、CXCR4-CXCL12 轴在神经母细胞瘤新生血管形成中的作用

血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 是许多恶性肿瘤发生、发展及转移的重要因子。VEGF 是高度特异的血管内皮细胞有丝分裂素。近年来研究表明在神经母细胞瘤的血管生成及神经母细胞瘤细胞的增殖过程中, VEGF 发挥着重要作用, 与肿瘤的生长、侵袭和转移相关<sup>[9]</sup>。

Bachelder RE 等研究发现 VEGF 与 NRP-1 结合, 可能通过自分泌信号途径增强肿瘤的存活能力和侵袭活性<sup>[10]</sup>。在肿瘤细胞表面, NRP-1 与 VEGF 结合后促使 CXCR4 表达, CXCR4 与其配体 CXCL12 结合引起肿瘤恶性行为发生。

Kijowski 等<sup>[11]</sup>通过对骨髓造血微环境的研究证实, CXCL12 与 CXCR4 交联后可以产生一种多信号途径促进造血形成, 在实现造血过程中, SDF-1/CXCR4 可以通过促进 VEGF 的分泌影响造血微环境, 发挥造血功能, 从而 CXCR4-CXCL12 轴和 VEGF 之间可能形成一条旁分泌环路, 两者互相影响, 对各自的生物学功能起到加强作用。Ombretta 等<sup>[12]</sup>研究表明, CXCR4-CXCL12 轴通过 VEGF 和 bFGF 对其自分泌信号系统的调节参与血管新生和重铸过程。

Langer 等<sup>[13]</sup>用 RT-PCR 的方法研究了 5 例神经母细胞瘤细胞株和 25 例患者肿瘤组织的 VEGF 表达, 发现所有细胞株均表达 VEGF mRNA, 肿瘤组织表达 VEGF 的高低与肿瘤分级有关, 高分化肿瘤组织表达 VEGF 高, 可能机制是高分化的肿瘤具有高度血管依赖性, 从而上调 VEGF 的表达, 提示 VEGF 可能通过上调血管新生及促进肿瘤细胞生长等机制在肿瘤预后中发挥作用。

### 四、CXCR4-CXCL12 轴在神经母细胞瘤转移中的作用

很多细胞内信号分子与细胞迁移有关, CXCL12 可以调节细胞形态和细胞运动。CXCL12 激活 CXCR4 后, 刺激细胞内骨架结构重排, 促使肿瘤细胞发生浸润。肿瘤细胞经 CXCL12 刺激后, 细胞前行方向上可见 F-肌动蛋白重新分布, 并有伪足形成, 而后者是恶性细胞侵犯组织及形成转移的必要条件。

有研究发现, CXCL12 能使瘤细胞膜整合素表达增加, 并由此增强了细胞的黏附能力, 促进肿瘤细胞向组织中迁入及在组织中的生长<sup>[14-15]</sup>。CXCL12 可能通过整合素相关途径影响细胞黏附和增殖, 整合素在神经母细胞瘤细胞中高表达, 抗整合素单克隆抗体 anti- $\alpha 2$  和 anti- $\beta 1$  能显著阻断神经母细胞

黏附于 I 型胶原蛋白, 提示  $\alpha 2 \beta 1$  整合素在神经母细胞与胶原蛋白的黏附中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。

CXCR4 与其他信号通路之间的互相作用也对肿瘤细胞产生重要影响。表皮细胞生长因子受体 EGFR 家族 (HER-1 和 HER-2) 可以激活多种不同的细胞传导通路影响肿瘤的增殖、转移以及对化、放疗的抵抗。

### 五、展望

神经母细胞瘤早期即发生骨髓转移, 是神经母细胞瘤治疗面临的最具挑战性的问题。CXCR4-CXCL12 作为一种与肿瘤侵袭、转移密切相关的因子, 可作为一种新的肿瘤标记物和肿瘤治疗的新靶点, 其在神经母细胞瘤发生发展中所发挥的作用、可能的分子机制及采取相应的干预措施成为我们下一步研究的重点, 也为其他肿瘤的相关研究提供重要的指导作用。

### 参考文献

- 1 Ara T, DeClerck YA. Mechanisms of invasion and metastasis in human neuroblastoma [J]. Cancer Metastasis, 2006, 25 (4): 645-657.
- 2 Zhang L, Yeger H, Das B. Tissue microenvironment modulates CXCR4 expression and tumor metastasis in neuroblastoma [J]. Neoplasia, 2007, 9 (1): 36-46.
- 3 王忠荣, 刘胜勇. 儿童神经母细胞瘤的治疗 [J]. 临床小儿外科杂志, 2009, 8 (4): 62-63.
- 4 Scotton CJ, Wilson JL, Scott K, et al. Multiple actions of the chemokine CXCL12 on epithelial tumor cells in human ovarian cancer [J]. Cancer Res, 2002, 62 (20): 5930-5938.
- 5 Balkwill F. Chemokine biology in cancer [J]. Semin Immunol, 2003, 15 (1): 49-55.
- 6 Naser Ahmadbeigi, Ehsan Seyedjafari, Yousof Gheisari, et al. Surface expression of CXCR4 in unrestricted somatic stem cells and its regulation by growth factors [J]. Cell Biology International, 2010, 02 (3): 56-61.
- 7 Kucia Metal. The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4 [J]. Stem Cells, 2005, 23: 879-894.
- 8 Rommel C, Clarkes BA, Meyer J, et al. Differentiation stage specific inhibition of the Raf2/MEK2/ERK pathway by Akt [J]. Science, 1999, 286: 173-174.
- 9 Meister B, Grunebach F, Bautz F, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human neuroblastoma [J]. Eur J Cancer, 1999, 35 (3): 445-449.
- 10 Bachelder RE, Wendt MA, Mercurio (下转第 141 页)