

星形胶质细胞高表达基因-1在中枢神经系统肿瘤中的应用价值

叶翔,邢惠琴,许奇平,吴小艳

摘要 中枢神经系统(CNS)由大量的神经细胞组成,星形胶质细胞是其中分布最广的一类神经胶质细胞,具有营养支持、调节神经递质及影响突触功能等多种生理功能。星形胶质细胞高表达基因-1(AEG-1)是一种原癌基因,对多种CNS肿瘤细胞的增殖、发展及转移有重要影响。本文从AEG-1对CNS肿瘤的诊断、治疗和预后评估方面的作用进行综述,寻找新的标志物用于CNS肿瘤的诊断和治疗。

关键词 星形胶质细胞高表达基因-1;中枢神经系统肿瘤;应用价值

中图分类号 R741;R7439.4 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2017.04.018

中枢神经系统(central nervous system, CNS)主要由大量的神经细胞规律性地组成网络或回路^[1]。神经细胞由于受到致癌因子的作用出现过度增殖的现象,临床表现为CNS肿瘤。临床上多采用病理学及影像学等辅助检查进行确诊,通过手术、放疗进行治疗。但对于恶性肿瘤的效果较差,并对周边良性细胞造成严重影响^[2,3]。星形胶质细胞是胶质细胞中体积最大的一类^[4],具有营养、调控突触形成、神经发育、调控脑血流量、免疫调节及释放化学递质的作用,可以调节CNS的功能^[5-7],还参与到了多种CNS的疾病中^[7]。星形胶质细胞高表达基因-1(astrocyte elevated gene-1, AEG-1),也称为异粘蛋白,最早在在感染人免疫缺陷病毒的胚胎星形细胞中被克隆出来^[8],同时在神经胶质瘤组织中异常高表达,其含量与组织分化程度密切相关^[9]。本文对AEG-1在CNS肿瘤的诊断、治疗与预后的研究进行综述,为临床诊治CNS肿瘤提供新的思路。

1 AEG-1在CNS肿瘤诊断方面的应用

神经上皮组织的胶质瘤多由于基因突变激活原癌基因,抑制抑癌基因,出现肿瘤^[10]。有研究通过免疫组化及实时荧光定量PCR(qRT-PCR)技术研究显示,AEG-1在胶质瘤的表达水平明显高于颅内良性肿瘤和正常脑组织($P<0.05$),而颅内良性肿瘤和正常脑组织之间的差异无统计学意义($P>0.05$)^[11]。这个结果初步表明AEG-1具有原癌基因的特点,与胶质瘤的发生和发展有密切联系;此外,随着胶质瘤病理级别的升高,AEG-1表达水平显著升高,呈显著的正相关($P<0.05$),提示AEG-1对于诊断胶质瘤及胶质瘤的病理分级具有重要的参考价值。He等^[12]通过蛋白免疫印迹法和免疫组化等方法检测发现少突胶质瘤细胞中AEG-1蛋白和mRNA的表达水平明显高于非癌脑组织,再次证明AEG-1可以作为一种原癌基因在肿瘤的诊断和治疗中发挥重要作用。

AEG-1可以抑制兴奋性谷氨酸转运体(excit-

atory amino acid transporter, EAAT)的表达,参与神经胶质瘤的发生^[13]。谷氨酸是CNS主要的兴奋递质^[14],但是突触间隙过量的谷氨酸聚集会激发钙离子内流,对神经元产生兴奋性毒性。而维持大脑突触间隙谷氨酸的浓度平衡主要依赖表达于星形胶质细胞内的EAAT-2对谷氨酸的转运^[15,16]。在神经胶质瘤细胞模型中,AEG-1下调EAAT-2的表达后还可能加速肿瘤的形成,主要是由于EAAT的活性下降和谷氨酸的释放量增加,产生兴奋毒性作用,从而加速恶性脑胶质瘤的发生^[13]。

刘亮^[17]对AEG-1诱发脑胶质瘤可能的致病机制做出推测:①AEG-1可通过增加谷氨酸的兴奋毒性加速神经胶质瘤诱发的神经退行性病变,还可抑制神经胶质细胞摄取谷氨酸,导致突触间隙谷氨酸浓度过高,引起神经元凋亡;②AEG-1的过度表达可降低脑胶质瘤细胞中活性氧的产生,并增加对葡萄糖的摄取量,导致脑胶质母细胞处于缺氧和营养匮乏的状态而出现坏死;③AEG-1的高表达可促进基质金属蛋白酶9的转录,增强脑胶质瘤细胞的侵袭能力。因此推断,AEG-1可能对肿瘤的发生、发展和转移具有重大影响,临床上可以通过早期检测该基因对CNS肿瘤做出初步诊断。

2 AEG-1在CNS肿瘤治疗方面的应用

胶质瘤主要的治疗方法为放射治疗,但是胶质瘤对于放射治疗具有抵抗作用,使得抑制局部病灶的复发成为难题。因此,提高胶质瘤对放射治疗的敏感性对于治疗胶质瘤具有重要意义^[18,19]。郭嘉等^[20]以人的AEG-1为靶标设计shRNA序列,使用慢病毒介导,将shRNA转染至胶质瘤U373细胞中,结果发现,抑制AEG-1表达后可能通过诱导细胞凋亡和影响细胞周期,从而增强人脑胶质瘤U373细胞对放射治疗的敏感性。脑胶质瘤细胞的异常增殖过程复杂,其中包括粘附、移动及降解过程,有多种基因的参与和相互作用。AEG-1在影响脑胶质瘤发展的过程中并不是一个独立的作用因素。基质金属蛋白是

作者单位

厦门大学基础医学部

厦门 510630

收稿日期

2016-12-17

通讯作者

邢惠琴

1317129808@qq.

com

一类蛋白酶,与肿瘤的浸润和转移密切相关,其中基质金属蛋白-9是最重要的一种酶,通过降解细胞基质的蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的屏障。吴建珩等^[21]研究的结果显示,低级别脑胶质瘤组和高级别脑胶质瘤组中 AEG-1 和基质金属蛋白-9 的 mRNA 和蛋白质的表达水平明显高于对照组,同时高级别组显著高于低级别组,另外应用 Spearman 相关性分析发现基质金属蛋白-9 与 AEG-1 的表达呈正相关,表明 AEG-1 和基质金属蛋白-9 均参与了脑胶质瘤的增殖和侵袭,从分子角度为治疗脑胶质瘤提供了新的靶点。

多种生物监测指标已经证实 AEG-1 与儿童神经母细胞瘤的发生及发展有关。但其具体的作用机制尚未明确。AEG-1 可以促进肿瘤的侵袭和转移,刘海燕等^[22]将设计合成的 AEG-1 siRNA 转染神经母细胞株,发现 AEG-1 siRNA 可显著抑制 AEG-1 在神经母细胞株中的表达;同时应用 MTT 法和克隆形成实验,观察到 AEG-1 的表达受到抑制后,可间接抑制神经母细胞瘤细胞的增殖;另外采用流式细胞术检测到抑制 AEG-1 的表达可以加速神经母细胞瘤细胞凋亡进程,并使细胞周期停留在 G0/G1 期。上述结果表明 AEG-1 在神经母细胞瘤的发生和发展中起重要作用,可以作为神经母细胞瘤的新的治疗靶点。

3 AEG-1 在 CNS 肿瘤预后方面的应用

星形胶质细胞发生转变后形成的肿瘤称为星形细胞瘤,在胶质瘤中发病率最高,达 40% 以上。根据肿瘤的严重程度可以分为 4 个病理等级,Ⅰ级为毛细胞性星形细胞瘤,Ⅱ级为弥漫性星形细胞瘤,Ⅲ级为间变性星形细胞瘤,Ⅳ级为胶质母细胞瘤。星形细胞瘤的病理分级、发病年龄、术前等待时间都会对星形细胞瘤患者的预后产生重大影响,同时血管内皮生长因子作为保护因素在延长患者寿命中发挥重要作用。刘光普等^[23]采用 En-Vision 免疫组化法分析结果表明,星形细胞瘤组织中 AEG-1 表达阳性率为 95%,且随着肿瘤病理分级的升高,AEG-1 表达阳性率显著升高。AEG-1 的表达与星形细胞瘤病理分级呈正相关,与生存率呈显著的负相关,提示可以通过检测 AEG-1 的表达水平来对星形细胞瘤分化程度及预后进行评估。

综上所述,AEG-1 作为一种原癌基因,参与多种 CNS 肿瘤的发生与发展过程,可作为一种新的生物标记物诊断 CNS 肿瘤,并可作为一种预后评估指标。此外,有效地抑制 AEG-1 的表达可以多环节抑制肿瘤,但是对于其具体的信号通路和上下游因子之间的关系尚需进行更深入研究。

参考文献

[1] Delgado-Lezama R, Loeza-Alcocer E, Andrés C, et al. Extrasynaptic GABA(A) receptors in the brainstem and spinal cord: structure and function[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19: 4485-4497.
[2] 于福华,陈旨娟,杨卫东. 中枢神经系统肿瘤的临床诊断与治疗进展

[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7: 6231-6235.
[3] 杨群英,郭铮铮,陈忠平. 儿童中枢神经系统肿瘤的化疗研究进展[J]. *广东医学*, 2015, 36: 2612-2614.
[4] Holmes AP, Wong SQ, Pulix M, et al. Reductions in hypothalamic Gfap expression, glial cells and α -tanyocytes in lean and hypermetabolic Gnasxl-deficient mice[J]. *Mol Brain*, 2016, 9: 39-42.
[5] Malik S, Vinukonda G, Vose LR, et al. Neurogenesis continues in the third trimester of pregnancy and is suppressed by premature birth[J]. *J Neurosci*, 2013, 33: 411-423.
[6] Bicchi I, Emiliani C, Vescovi A, et al. The Big Bluff of Amyotrophic Lateral Sclerosis Diagnosis: The Role of Neurodegenerative Disease Mimics[J]. *Neurodegener Dis*, 2015, 15: 313-321.
[7] Aronica E, Ravizza T, Zurolo E, et al. Astrocyte immune responses in epilepsy[J]. *Glia*, 2012, 60: 1258-1268.
[8] Xu S, Gu G, Ni Q, et al. The expression of AEG-1 and Cyclin D1 in human bladder urothelial carcinoma and their clinicopathological significance[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8: 21222-21228.
[9] Hu B, Emdad L, Bacolod MD, et al. Astrocyte elevated gene-1 interacts with Akt isoform 2 to control glioma growth, survival, and pathogenesis[J]. *Cancer Res*, 2014, 74: 7321-7332.
[10] Xue F, Shen R, Chen X. Analysis of gene profiles in glioma cells identifies potential genes, miRNAs, and target sites of migratory cells[J]. *Tumori*, 2015, 101: 542-548.
[11] Kochanek DM, Wells DG. CPEB1 regulates the expression of MTDH/AEG-1 and glioblastoma cell migration[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11: 149-160.
[12] He Z, He M, Wang C, et al. Prognostic significance of astrocyte elevated gene-1 in human astrocytomas[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7: 5038-5044.
[13] 刘海燕,宋现让,郑爱青,等. Astrocyte elevated gene-1 的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26: 188-192.
[14] Luppi PH, Clément O, Valencia Garcia S, et al. New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine[J]. *Sleep Med*, 2013, 14: 714-718.
[15] 陈慧,崔庆宏,张拥波,等. 以星形胶质细胞为靶点治疗缺血性卒中的机制探讨[J]. *神经损伤与功能重建*, 2012, 7: 50-54.
[16] Holmseth S, Scott HA, Real K, et al. The concentrations and distributions of three C-terminal variants of the GLT1 (EAAT2; slc1a2) glutamate transporter protein in rat brain tissue suggest differential regulation[J]. *Neuroscience*, 162: 1055-1071.
[17] 刘亮. AEG-1 在头颈部肿瘤中的研究进展[J]. *医学综述*, 2014, 20: 813-816.
[18] Lin W, Li XM, Zhang J, et al. Increased expression of the 58-kD microspherule protein (MSP58) is correlated with poor prognosis in glioma patients[J]. *Med Oncol*, 2013, 30: 677-686.
[19] Hirota Y, Masunaga S, Kondo N, et al. High linear-energy-transfer radiation can overcome radioresistance of glioma stem-like cells to low linear-energy-transfer radiation[J]. *J Radiat Res*, 2014, 55: 75-83.
[20] 郭嘉,陈鑫,席儒兴,等. AEG-1 表达下调对脑胶质瘤 U373 细胞的放射增敏效应[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22: 1752-1756.
[21] 吴建珩,李晓辉,单峤,等. 星形胶质细胞上调基因 1 和基质金属蛋白酶 9 在人脑胶质瘤中的表达及其相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17: 648-651.
[22] 刘海燕,姜玉杰,孙若鹏,等. siRNA 下调 astrocyte elevated gene-1 对神经母细胞瘤细胞增殖和凋亡影响的体外研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27: 705-710.
[23] 刘光普,胡威,温嘉霖,等. AEG-1 在不同级别星形细胞瘤的表达及临床意义[J]. *新医学*, 2014, 45: 501-504.

(本文编辑:唐颖馨)