

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.202330441

· 综述 ·

中性粒细胞胞外诱捕网与口腔鳞状细胞癌关系的研究进展

杨圣锋¹, 顾欣¹, 张瑞², 宋红权³

1. 哈尔滨医科大学口腔医学院, 黑龙江 哈尔滨(150001); 2. 黑龙江省医院南岗院区口腔科, 黑龙江 哈尔滨(150001); 3. 哈尔滨医科大学附属第一医院口腔颌面外科, 黑龙江 哈尔滨(150001)

【摘要】 中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是中性粒细胞释放的一种由解聚的染色质和颗粒蛋白组成的纤维网状结构,可以捕获和杀死细菌。NETs的形成由各种细菌、病毒等病原体激活,其过程被称为网捕死亡(NETosis)。NETosis是一种不同于细胞凋亡和细胞坏死的细胞程序性死亡过程,目前已经报道了两种NETosis形式:裂解性NETosis和非裂解性NETosis。研究发现NETs能够在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中与免疫细胞相互作用,激活巨噬细胞;促进髓系抑制细胞的免疫抑制作用;并能包裹在肿瘤表面,防止CD8⁺T细胞和自然杀伤细胞发挥细胞毒性作用。近年研究发现,NETs在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)组织中大量存在,与OSCC发生发展关系复杂,根据不同的中性粒细胞表型,NETs可发挥促肿瘤或抗肿瘤作用,对N1型中性粒细胞,NETs可能是其发挥抗肿瘤作用的手段,而转换生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)诱导的NETs的形成可能与N2型中性粒细胞呈现促癌活性从而诱导口腔扁平苔藓恶变的机制有关。NETs还可能参与OSCC的转移过程,其通过捕获循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)并诱导高凝状态促进肿瘤相关血栓的形成和血源性转移。NETs参与了OSCC发生和转移的过程,为抗肿瘤治疗和预测OSCC的预后提供了新的研究方向。抑制NETs的形成可以显著抑制化疗后产生的耐药性,并有利于降低OSCC患者的血栓形成风险从而抑制肿瘤转移。目前基于NETs相关基因已构建了多个关于头颈部鳞状细胞癌的预后模型。但目前NETs与OSCC的治疗尚处于讨论阶段,其作用机制与实行的可能性尚需大规模的基础与临床试验验证。本文通过综述NETs与OSCC之间的关系,为治疗OSCC提供新思路。

【关键词】 中性粒细胞; 中性粒细胞胞外诱捕网; 巨噬细胞; CD8⁺T细胞; 自然杀伤细胞; 髓系抑制细胞; 口腔鳞状细胞癌; 肿瘤转移; 肿瘤微环境; 循环肿瘤细胞; 化疗抵抗; 髓过氧化物酶; 游离DNA

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2024)11-0894-07

【引用著录格式】 杨圣锋, 顾欣, 张瑞, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网与口腔鳞状细胞癌关系的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2024, 32(11): 894-900. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.202330441.

Research progress on the association between neutrophil extracellular traps and oral squamous cell carcinoma
YANG Shengfeng¹, GU Xin¹, ZHANG Rui², SONG Hongquan³. 1. School of Stomatology, Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2. Department of Stomatology, Nangang Branch of Heilongjiang Province Hospital, Harbin 150001, China; 3. Oral Maxillofacial Department, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: SONG Hongquan, Email: 007530@hrbmu.edu.cn, Tel: 86-13613609569

【Abstract】 Neutrophil extracellular traps (NETs) are fibrous web-like structures composed of decondensed chromatin

【收稿日期】 2023-09-21; **【修回日期】** 2023-12-06

【基金项目】 黑龙江省自然科学基金项目(LH2022H056); 黑龙江省博士后科研启动金(LBH-Q21143); 黑龙江省教育厅教育改革项目(SJGY20200455); 黑龙江省卫生健康委科研课题(20210808020215)

【作者简介】 杨圣锋, 本科, Email: 2628219567@qq.com

【通信作者】 宋红权, 副主任医师、副教授, 博士, Email: 007530@hrbmu.edu.cn Tel: 86-13613609569



微信公众号

and granular proteins released by neutrophils, with the ability to capture and kill bacteria. Pathogens, such as bacteria and viruses, can trigger the formation of NETs via NETosis, a type of programmed cell death that has two distinct forms: suicidal NETosis and vital NETosis. Numerous studies have found that NETs interact with immune cells in the tumor microenvironment, where they activate macrophages, promote immunosuppressive effects of myeloid-derived suppressor cells, and coat the tumor surface to prevent cytotoxic effects of CD8⁺ T cells and natural killer cells. Recent research has identified a substantial presence of NETs in oral squamous cell carcinoma (OSCC) tissues, indicating a complex relationship between NETs and OSCC development. Depending on the phenotype of neutrophils, NETs may exhibit pro-tumor or anti-tumor effects. For instance, NETs derived from N1-type neutrophils may exert anti-tumor effects, while TGF- β -induced NETs derived from N2-type neutrophils may exert pro-carcinogenic activity, thereby contributing to the development of oral squamous metaplasia. Furthermore, NETs likely play a role in OSCC metastasis by capturing circulating tumor cells and inducing a hypercoagulable state, thereby facilitating tumor-related thrombus formation and hematogenous metastasis. The involvement of NETs in the occurrence and progression of OSCC opens new avenues for anti-tumor therapy and prognostication. Inhibiting NET formation can significantly suppress the development of chemotherapy-induced drug resistance and reduce the risk of thrombosis in OSCC patients, thereby inhibiting tumor metastasis. Currently, multiple prognostic models based on NET-related genes have been constructed and validated for head and neck squamous cell carcinoma, indicating the potential clinical value of NETs. However, the association between NETs and OSCC treatment is still unclear, necessitating further research on its underlying mechanisms and feasibility. This article attempts to review the relationship between NETs and OSCC, aiming to provide novel perspectives for OSCC treatment.

【Key words】 neutrophil; neutrophil extracellular traps; macrophage; CD8⁺ T cells; natural killer cells; myeloid suppressor cells; oral squamous cell carcinoma; tumor metastasis; tumor microenvironment; circulating tumor cell; chemotherapy resistance; myeloperoxidase; circulating free DNA

J Prev Treat Stomatol Dis, 2024, 32(11): 894-900.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China (No. LH2022H056); the Postdoctoral Scientific Research Development Fund of Heilongjiang (No. LBH-Q21143); Education Reform Project of Heilongjiang Provincial Department of Education (No. SJGY20200455); the scientific research project of Heilongjiang Provincial Health Commission (No. 20210808020215).

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是全球第六大癌症,口腔是头颈部肿瘤最常见的部位^[1]。超过90%的口腔癌起源于鳞状上皮组织,因此被称为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)^[2]。OSCC的风险因素包括吸烟、酒精、人类乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染等^[2]。大部分OSCC患者预后差,与其他癌症的幸存者相比,头颈部癌症的幸存者有更大的心理负担^[2-4]。免疫系统的细胞可以对肿瘤产生双重影响。一方面,免疫系统可以引发抗肿瘤反应;另一方面,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)可以触发促进肿瘤生长的免疫效应^[5]。中性粒细胞是人体血液循环中含量最丰富的免疫细胞,也是抵御微生物感染的第一道防线^[6]。2004年Brinkmann等^[7]首次报道用白细胞介素-8、佛波酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)等刺激中性粒细胞后形成了由解聚的染色质和颗粒蛋白组成的网状结构,并命名为

中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)。一项针对尤因肉瘤患者的研究发现,25%的病例在肿瘤内发现NETs,且这些患者发生转移,首次建立了NETs与肿瘤间的联系^[8]。研究表明,NETs在肿瘤生长、进展、转移中发挥着重要的作用^[9]。

1 NETs简介

1.1 NETs的组成与结构

NETs是由组蛋白和颗粒蛋白修饰的DNA骨架组成的网状染色质结构,可以捕获和杀死细菌。NETs的主要成分包括核DNA,还有基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、组织蛋白酶G(cathepsin G, CG)等组成的颗粒蛋白^[10]。用脱氧核糖核酸酶(deoxyribonuclease, DNase)就能使NETs分解,表明DNA是NETs的骨架成分^[7]。NETs的形成可

被多种生理刺激激活,例如细菌、真菌、原生动、病毒、细菌细胞壁成分脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)以及多种趋化因子与细胞因子,这一形成过程称为网捕死亡NETosis^[11]。在肿瘤发生、进展和治疗中TME里产生的多种趋化因子和细胞因子都可以引发NETosis,例如粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-8和白细胞介素-17等^[12]。

1.2 NETs的形成

NETs的形成最初被描述为不同于细胞凋亡和细胞坏死的细胞程序性死亡通路,NETs的释放始于表面受体的激活,随后是细胞内钙浓度的变化,激酶信号级联激活和活性氧(reactive oxygen species, ROS)类的产生,这些最初的信号事件会转化为形态学的变化^[13]。目前已经报道了两种NETosis形式:裂解性NETosis,这种途径会导致中性粒细胞死亡;非裂解性NETosis,在这种途径中,中性粒细胞在释放NETs的同时,仍然保持活力和部分效应功能^[11]。

裂解性NETosis的形式是染色质解聚,核膨胀,细胞核溢出到细胞质,最后膜穿孔的逐步进展。裂解性NETosis涉及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)依赖性途径的触发,ROS的产生以及受体相互作用介导的信号^[14]。受体的激活增加钙离子浓度并刺激蛋白激酶C和NOX的活性,导致ROS的形成。在ROS刺激下,MPO被激活参与染色质的解聚和核膜的破裂,并与其他蛋白质和DNA形成NETs的主要成分,而且MPO还进一步激活NE,促进NE从细胞质向细胞核的转移,裂解染色质并将其释放到细胞质中。在这个过程中,肽基精氨酸脱亚胺酶4(peptidylarginine deiminase 4, PAD4)也被激活,随后PAD4、NE和MPO的联合作用导致瓜氨酸化组蛋白H3(citrullinated histone H3, CitH3)的形成和染色质解聚,在NETosis的最后阶段,质膜中形成孔,染色质随着NETs的释放排入细胞外液并导致中性粒细胞死亡^[14]。

非裂解性NETosis可由活化的血小板等刺激激活。钙离子在激活后进入中性粒细胞,激活PAD4以帮助CitH3形成,生成后的CitH3在MPO和NE的合作下导致组蛋白和DNA之间的静电键减弱,导致染色质解聚。细胞核发生核膜的扩张和含有DNA的囊泡的形成,这些囊泡最终与细胞膜

融合,不经细胞裂解而释放其内容物。在这种情况下,DNA、颗粒蛋白和组蛋白的释放随着囊泡的形成和向外释放而发生,因此细胞仍然存活并执行功能。由于此过程不需要NOX,因此也被称为NOX非依赖性NETosis^[14-15]。

研究表明,NE在裂解性NETosis过程中切割核心组蛋白的N端末尾,但在非裂解性NETosis形成期间不切割,使用针对N端组蛋白尾部的抗体检测MPO-组蛋白复合物可以区分两种不同途径形成的NETs^[16]。

2 NETs与肿瘤微环境

肿瘤不仅受到周围环境的影响,而且还影响周围环境导致TME的形成。OSCC中的TME包括由胶原蛋白等组成的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和包括肿瘤细胞、肿瘤基质细胞、内皮细胞和各种浸润性免疫细胞在内的细胞组分^[17]。TME中的免疫细胞包括中性粒细胞、巨噬细胞、T细胞、髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)等,这些先天免疫细胞参与肿瘤的进展并表现出高可塑性,研究表明TME中存在免疫细胞与NETs之间的功能性相互作用^[18-19]。

2.1 NETs与巨噬细胞

存在于肿瘤组织的巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophage, TAM),具有吞噬和呈递抗原的功能,被分为可以发挥抗肿瘤活性的M1型和具有促肿瘤活性的M2型^[19]。NETs的组分之一MPO可被巨噬细胞识别并激活巨噬细胞,从而使巨噬细胞产生更多的中性粒细胞存活因子激活中性粒细胞^[18]。此外,巨噬细胞还参与NETs的清除,巨噬细胞通过分泌的DNases消化NETs,吞噬NETs残余物^[20]。

2.2 NETs与髓系抑制细胞

MDSC是存在于癌症、炎症和感染的患者中具有强大免疫抑制能力的细胞。MDSC主要分为两种亚型:粒细胞型和单核细胞型。Alfaro等^[21]发现白细胞介素-8能够吸引MDSC并促进MDSC产生NETs。Teijeira等^[22]发现,在趋化因子受体(chemokine receptor, CXCR)—CXCR1和CXCR2作用下,不仅是中性粒细胞,MDSC也可以产生大量的NETs,NETs通过包裹肿瘤细胞阻挠免疫细胞与靶细胞的接触,保护它们免受CD8⁺T细胞和自然杀伤细胞介导的细胞毒性,发挥免疫抑制活性。Ortiz-Espinosa等^[23]发现,补体C5a在癌细胞存在的情

况下也可以诱导 MDSC 形成 NETs, 并促进癌细胞的传播和转移。这说明 NETs 的产生可能是髓系抑制细胞发挥免疫抑制活性的一种途径。

2.3 NETs 与 T 细胞

T 细胞是 TME 中最具可塑性的细胞之一, CD8⁺ T 细胞是抗癌免疫反应中最有效的效应物, 对许多肿瘤的结局有很大的影响^[19]。NETs 对 TME 中的 T 细胞具有双重作用。一方面, NETs 与 TME 中 T 细胞的竭耗相关, NETs 中的程序性死亡蛋白配体-1 可以诱导小鼠模型中 CD8⁺ T 细胞的竭耗^[24]。并且除了直接的免疫抑制作用外, NETs 还构成限制 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞的物理屏障, 从而抑制抗肿瘤的免疫反应^[22]。另一方面, Liu 等^[25]在膀胱癌模型中发现 NETs 可以通过招募 T 细胞和 TAM 增强对肿瘤的治疗效果。这些发现表明在不同的肿瘤中, NETs 可以在不同的外界刺激下发挥不同功能。

3 NETs 与口腔鳞状细胞癌的关系

3.1 NETs 与口腔鳞状细胞癌的发生

研究发现 OSCC 组织中 NETs 水平处于升高状态^[26-28]。Garley 等^[27]研究发现, 中性粒细胞与人舌鳞癌细胞 CAL27 直接接触后, NETs 形成明显增强, 表明 OSCC 组织中中性粒细胞可以和癌细胞相互作用。NETs 的增加可加重机体的炎症状态, 导致全身性的炎症损伤, 从而导致癌变几率的增加。口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP) 是一种由免疫介导的慢性炎症性疾病, 存在发展为口腔鳞状细胞癌的潜在风险^[29-30]。Jablonska 等^[31]从 OLP 患者中分离的中性粒细胞表现出强大的产生 NETs 的能力, 伴随着已知的 NETs 组分, 如 MPO、CitH3 和 cfDNA 的特征性变化。释放到胞外的 NETs 组分能够促进 OLP 的恶性转变, 如释放到细胞外液的 CitH3 可以刺激免疫细胞产生 TNF- α , 诱导 OLP 中的上皮下基质和口腔上皮细胞的变化, 促进 OLP 的恶性转化^[32]。并且, OLP 患者血清中循环 TGF- β 水平的增加与 N2 型中性粒细胞的产生和发挥致癌活性成正相关^[33]。而经 TGF- β 共培养的 OLP 组织中可以观察到中性粒细胞 PI3k 途径的活化以及 NETs 的过表达, 提示 TGF- β 诱导的 OLP 中 NETs 的形成可能与中性粒细胞转为 N2 型中性粒细胞从而呈现促癌活性的机制有关^[31, 34]。在口腔炎症患者的样本中, 同样观察到 NETs 形成的变化方向似乎是炎症和早期癌症共有的一个新的共同

因素^[26]。但是 Millrud 等^[35]研究却发现部分与 NETs 相关的活化中性粒细胞能够抑制 HNSCC 细胞的迁移、增殖并诱导肿瘤细胞凋亡, 中性粒细胞和肿瘤活检提示此类中性粒细胞通过 NETs 赋予抗肿瘤活性。在迁移到肿瘤组织后, 中性粒细胞被称为 TAN, 其活性和表型会发生巨大变化, 这取决于它们在 TME 中遇到的细胞因子和生长因子。先前研究认为可能有两种不同形式的中性粒细胞, 一种具有抗肿瘤特性, 通常称为 N1 型, 另一种具有促肿瘤特性, 称为 N2 型, 因此, 不同的中性粒细胞亚群可能代表 N1 和 N2 中性粒细胞, 以超节状核为特征的中性粒细胞群具有抗肿瘤特性^[35-36]。尽管多数研究认为 NETs 主要发挥促肿瘤活性, 但在 OSCC 中, NETs 可能因中性粒细胞表型的不同而发挥不同的作用, 对肿瘤的作用不能一概而论。

3.2 NETs 促进口腔鳞状细胞癌的转移

Rayes 等^[37]认为原发性肿瘤可诱导转移的 NETs, 通过 NETs 靶向治疗可减少肺和肝转移。Garley 等^[38]在已发生淋巴结转移的 OSCC 组织中发现了 MPO 和组蛋白的存在, 提示 NETs 可能参与 OSCC 的转移过程。早期 OSCC 样本中的中性粒细胞在接受 LPS 刺激后活化并产生了大量 NETs, 被 LPS 刺激的活化中性粒细胞能够唤醒肺部休眠的癌细胞并形成转移灶, 并且用 NETs 抑制剂可以抑制转移灶的形成^[26, 39]。这些发现将 NETs 纳入细菌相关炎症背景下 OSCC 转移的病理机制中。此外, NETs 促进肿瘤转移的机制还包括其能够捕获循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTC)。CTC 会募集血小板和纤维蛋白形成肿瘤细胞-血小板聚集体, 为 CTC 提供物理屏障, 并促进 CTC 与内皮细胞的黏附^[40]。Li 等^[28]发现 NETs 能够诱导 OSCC 中的高凝状态, 使纤维蛋白的表达上调, 从而促进肿瘤相关血栓形成和血源性转移。大量的 NETs 黏附在血管上可激活内皮细胞并产生血细胞黏附的支架, 通过捕获 CTC 促进肿瘤迁移和免疫逃避, NETs 产生的解聚染色质导致内皮细胞收缩和紧密连接的损失, 从而允许肿瘤细胞通过细胞间的间隙侵入组织, 迁移到远处器官。相比直接接触 OSCC 细胞, 中性粒细胞在用从 OSCC 细胞培养物获得的上清液刺激后能产生更大量的 NETs, 证实了 NETs 在形成 OSCC 转移微环境中的主要作用^[27]。

3.3 NETs 与口腔鳞状细胞癌的治疗

研究证明化疗诱导的 NETosis 是赋予恶性肿

瘤化疗耐药性的关键环节^[41]。Mousset等^[42]发现,在小鼠的乳腺癌模型中,化疗能特异性地在肺中诱导中性粒细胞募集和 NETs 的形成,而经化疗处理后的肿瘤细胞会分泌 IL-1 β ,从而反馈促进 NET 的形成,整合素 α v β 1 和 MMP9 两种 NETs 相关蛋白在肿瘤耐药中起关键作用。例如,整合素 α v β 1 能够捕获游离的 TGF- β ,被捕获的 TGF- β 被 MMP9 切割活化,活化的 TGF- β 会促进肿瘤细胞的上皮-间充质转化,从而赋予肿瘤化疗耐药性,表明 NETosis 与肿瘤化疗耐药间存在因果关系。

另一方面,针对 NETs 相关机制的药物抑制或对现有药物的合理应用,将成为抑制肿瘤发展的新研究方向。DNase 可显著抑制循环 NETs 的形成, DNase I 可将 OSCC 中 NETs 的促凝血效应减弱 70%,从而减少血栓形成风险和抑制肿瘤转移^[28]。DNase 目前已经被批准用于囊性纤维化治疗,并被认为在改善 HNSCC 进展和转移方面具有研究价值^[43]。另外,二甲双胍等药物因抑制 NETs 生成的作用而被重新评估其在肿瘤治疗中的作用。研究显示,二甲双胍能够减少 NETs 的产生,降低多种肿瘤细胞的转移潜力^[44-45]。然而,针对抑制口腔鳞状细胞癌 NETs 生成的药物在临床试验方面尚有欠缺,需要进一步研究来证实其效果。

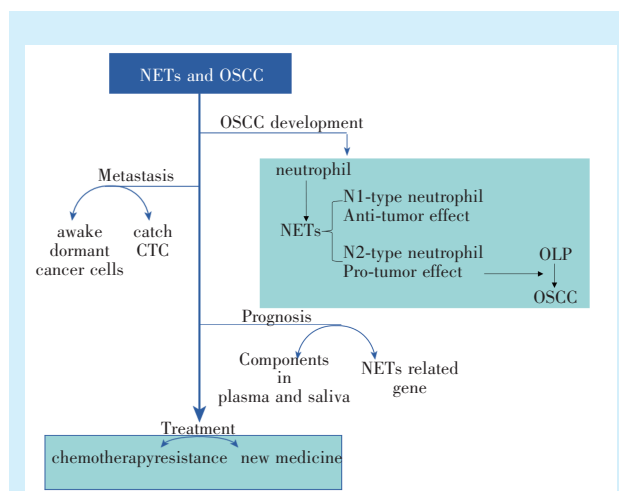
3.4 NETs 与口腔鳞状细胞癌的预后

由于 NETs 在 OSCC 的发生、转移中起到重要作用,NETs 的组分可能与 OSCC 的预后相关。血浆中的 cfDNA 是 OSCC 中 NETs 形成的生物标志物, OSCC 组织中的中性粒细胞是血浆 cfDNA 的重要来源^[26-27]。Lin 等^[46]认为较高的血浆 cfDNA 水平与 OSCC 的不良预后有关,且血浆 cfDNA 作为一种新型且易于获取的生物标志物,具有诊断和预后价值。由于唾液获取的无创和简便性, Garley 等^[38]还探究了将唾液中的 NETs 组分作为评估 OSCC 预后及进展的标志物的可行性,与血清相比,在唾液中与 NETs 产生相关的蛋白质表达水平明显降低,表明外周对 OSCC 的免疫应答过程不同,但具体机制尚需进一步研究。在基因层面, Chen 等^[47]基于对 6 个 NETs 相关基因 LTF、CYBB、SELPLG、GADPH、ANHA3 和 CSF2.77 L 的评估,提出了一种新的 HNSCC 患者预后模型, Kaplan-Meier 分析显示低风险 HNSCC 患者的总生存期显著优于高风险 HNSCC 患者,多次验证表明该模型具有较好的应用价值。Li 等^[48]也基于 7 个 NETs 相关基因 NIFK、LINC00460、NUTF2、LINC02454、ITGA5、TNFRSF12a 和 PDGFa

提出了另一种 HNSCC 患者预后模型,结果显示 NETs 评分与 HNSCC 的预后呈负相关,并且对样品的检测也证实 NIFK 在 HNSCC 组织中高表达,且其表达水平与较短的生存期呈负相关,这表明 NIFK 可能参与了 HNSCC 的发生发展过程。

4 小结

NETs 由于为肿瘤的生物行为提供了新解释从而被广泛关注。中性粒细胞能与 OSCC 细胞相互作用,促进 NETs 的生成和肿瘤的增殖转移,抑制 NETs 的生成能够降低 OSCC 的高凝状态,可能对肿瘤有抑制乃至治疗作用(图 1)。然而 NETs 与 OSCC 相互作用的机制十分复杂,尽管大部分研究结果认为 NETs 在 OSCC 中发挥了促肿瘤活性,然而与 TME 中具有极大可塑性的免疫细胞类似, NETs 也会因所接触肿瘤的类型与阶段,产生的中性粒细胞表型差异等而发挥截然相反的功能,因此 NETs 在 OSCC 中的具体作用尚需更多研究来阐明。尽管靶向 NETs 治疗已经成为抗肿瘤研究领域的热点, DNase、二甲双胍等药物也已在体外实验或其他疾病的临床试验中产生了良好的治疗效果,但针对 OSCC 的作用机理与相关实验仍然空白,未来仍需要针对靶向 NETs 治疗与 OSCC 的机制开展大量的临床和体内外实验研究,从而为提高 OSCC 的生存率和针对性药物的研究提供理论基础。



NETs: neutrophil extracellular traps; OLP: oral lichen planus; OSCC: oral squamous cell carcinoma; CTC: circulating tumor cell

Figure 1 Association between NETs and OSCC occurrence, metastasis, treatment, and prognosis

图 1 NETs 与 OSCC 发生、转移、治疗及预后的关系图

[Author contributions] Yang SF conceptualized and wrote the article. Gu X and Zhang R reviewed the article. Song HQ conceptualized and reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Rahman QB, Iocca O, Kufta K, et al. Global burden of head and neck cancer [J]. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2020, 32(3): 367-375. doi: 10.1016/j.coms.2020.04.002.
- [2] Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: risk factors, mechanisms, and diagnostics [J]. *Oral Oncol*, 2021, 121: 105451. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105451.
- [3] Johnson DE, Burtress B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 92. doi: 10.1038/s41572-020-00224-3.
- [4] Wang Y, Yan Q, Fan C, et al. Overview and countermeasures of cancer burden in China [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(11): 2515-2526. doi: 10.1007/s11427-022-2240-6.
- [5] Caponio VCA, Zhurakivska K, Lo Muzio L, et al. The immune cells in the development of oral squamous cell carcinoma [J]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15(15): 3779. doi: 10.3390/cancers15153779.
- [6] Hedrick CC, Malanchi I. Neutrophils in cancer: heterogeneous and multifaceted [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(3): 173-187. doi: 10.1038/s41577-021-00571-6.
- [7] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535. doi: 10.1126/science.1092385.
- [8] Berger-Achituv S, Brinkmann V, Abed UA, et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting [J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 48. doi: 10.3389/fimmu.2013.00048.
- [9] Herre M, Cedervall J, Mackman N, et al. Neutrophil extracellular traps in the pathology of cancer and other inflammatory diseases [J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(1): 277 - 312. doi: 10.1152/physrev.00062.2021.
- [10] Urban CF, Ermert D, Schmid M, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans* [J]. *PLoS Pathog*, 2009, 5(10): e1000639. doi: 10.1371/journal.ppat.1000639.
- [11] Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology [J]. *Biochem(Mosc)*, 2020, 85(10): 1178-1190. doi: 10.1134/S0006297920100065.
- [12] Cristinziano L, Modestino L, Antonelli A, et al. Neutrophil extracellular traps in cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 79: 91-104. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.07.011.
- [13] Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, et al. Cellular mechanisms of NETosis [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2020, 36: 191-218. doi: 10.1146/annurev-cellbio-020520-111016.
- [14] Chen T, Li Y, Sun R, et al. Receptor-mediated NETosis on neutrophils [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 775267. doi: 10.3389/fimmu.2021.775267.
- [15] Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps in the second decade [J]. *J Innate Immun*, 2018, 10(5/6): 414-421. doi: 10.1159/000489829.
- [16] Pieterse E, Rother N, Yanginlar C, et al. Cleaved N-terminal histone tails distinguish between NADPH oxidase (NOX)-dependent and NOX-independent pathways of neutrophil extracellular trap formation [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(12): 1790 - 1798. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213223.
- [17] Peltanova B, Raudenska M, Masarik M. Effect of tumor microenvironment on pathogenesis of the head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 63. doi: 10.1186/s12943-019-0983-5.
- [18] Hadjigil S, Shah BA, O'Brien-Simpson NM. The 'danse macabre' - neutrophils the interactive partner affecting oral cancer outcomes [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 894021. doi: 10.3389/fimmu.2022.894021.
- [19] Fang Q, Stehr AM, Naschberger E, et al. No NETs no TIME: cross-talk between neutrophil extracellular traps and the tumor immune microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1075260. doi: 10.3389/fimmu.2022.1075260.
- [20] Haider P, Kral-Pointner JB, Mayer J, et al. Neutrophil extracellular trap degradation by differently polarized macrophage subsets [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(9): 2265-2278. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314883.
- [21] Alfaro C, Teijeira A, Oñate C, et al. Tumor-produced interleukin-8 attracts human myeloid-derived suppressor cells and elicits extrusion of neutrophil extracellular traps (NETs) [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15): 3924-3936. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2463.
- [22] Teijeira Á, Garasa S, Gato M, et al. CXCR1 and CXCR2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity [J]. *Immunity*, 2020, 52(5): 856 - 871. e8. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.001.
- [23] Ortiz-Espinosa S, Morales X, Senent Y, et al. Complement C5a induces the formation of neutrophil extracellular traps by myeloid-derived suppressor cells to promote metastasis [J]. *Cancer Lett*, 2022, 529: 70-84. doi: 10.1016/j.canlet.2021.12.027.
- [24] Kaltenmeier C, Yazdani HO, Morder K, et al. Neutrophil extracellular traps promote T cell exhaustion in the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 785222. doi: 10.3389/fimmu.2021.785222.
- [25] Liu K, Sun E, Lei M, et al. BCG-induced formation of neutrophil extracellular traps play an important role in bladder cancer treatment [J]. *Clin Immunol*, 2019, 201: 4-14. doi: 10.1016/j.clim.2019.02.005.
- [26] Garley M, Dziemiańczyk - Pakieła D, Grubczak K, et al. Differences and similarities in the phenomenon of NETs formation in oral inflammation and in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer*, 2018, 9(11): 1958-1965. doi: 10.7150/jca.24238.
- [27] Garley M, Jabłońska E, Mityk W, et al. Cancers cells in traps? The pathways of NETs formation in response to OSCC in humans - a pilot study [J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1073274820960473. doi: 10.1177/1073274820960473.

- [28] Li B, Liu Y, Hu T, et al. Neutrophil extracellular traps enhance procoagulant activity in patients with oral squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(7):1695-1707. doi: 10.1007/s00432-019-02922-2.
- [29] Hamour A F, Klieb H, Eskander A. Oral lichen planus [J]. *CMAJ*, 2020, 192(31): e892. doi: 10.1503/cmaj.200309.
- [30] Kavarthapu A, Gurumoorthy K. Linking chronic periodontitis and oral cancer: a review [J]. *Oral Oncol*, 2021, 121: 105375. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105375.
- [31] Jablonska E, Garley M, Surazynski A, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) formation induced by TGF- β in oral lichen planus -possible implications for the development of oral cancer [J]. *Immunobiology*, 2020, 225(2): 151901. doi: 10.1016/j.imbio.2019.151901.
- [32] Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, et al. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? [J]. *Oral Oncol*, 2004, 40(2): 120-130. doi: 10.1016/j.oraloncology.2003.08.001.
- [33] Jabłońska E, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Garley M, et al. A proliferation-inducing ligand (APRIL) in neutrophils of patients with oral cavity squamous cell carcinoma [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2012, 23(3): 93-100. doi: 10.1684/ecn.2012.0311.
- [34] Garley M. Unobvious neutrophil extracellular traps signification in the course of oral squamous cell carcinoma: current understanding and future perspectives [J]. *Cancer Control*, 2023, 30: 10732748231159313. doi: 10.1177/10732748231159313.
- [35] Millrud CR, Kågedal Å, Kumlien Georén S, et al. NET-producing CD16^{high} CD62L^{dim} neutrophils migrate to tumor sites and predict improved survival in patients with HNSCC [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(11): 2557-2567. doi: 10.1002/ijc.30671.
- [36] Fridlender ZG, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : "N1" versus "N2" TAN [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 183-194. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.017.
- [37] Rayes RF, Mouhanna JG, Nicolau I, et al. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects [J]. *JCI Insight*, 2019, 5(16): e128008. doi: 10.1172/jci.insight.128008.
- [38] Garley M, Dziemiańczyk -Pakieła D, Ratajczak -Wrona W, et al. NETs biomarkers in saliva and serum OSCC patients: one hypothesis, two conclusions [J]. *Adv Med Sci*, 2022, 67(1): 45-54. doi: 10.1016/j.advms.2021.12.004.
- [39] Albregues J, Shields MA, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice [J]. *Science*, 2018, 361(6409): eaao4227. doi: 10.1126/science.aao4227.
- [40] Tesfamariam B. Involvement of platelets in tumor cell metastasis [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 157: 112-119. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.11.005.
- [41] Saw PE, Chen J, Song E. ChemoNETosis: a road to tumor therapeutic resistance [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(4): 655-657. doi: 10.1016/j.ccell.2023.03.011.
- [42] Mousset A, Lecorgne E, Bourget I, et al. Neutrophil extracellular traps formed during chemotherapy confer treatment resistance via TGF- β activation [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(4): 757-775.e10. doi: 10.1016/j.ccell.2023.03.008.
- [43] O'Meara CH, Jafri Z, Khachigian LM. Immune checkpoint inhibitors, small-molecule immunotherapies and the emerging role of neutrophil extracellular traps in therapeutic strategies for head and neck cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11695. doi: 10.3390/ijms241411695.
- [44] Wang G, Gao H, Dai S, et al. Metformin inhibits neutrophil extracellular traps-promoted pancreatic carcinogenesis in obese mice [J]. *Cancer Lett*, 2023, 562: 216155. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216155.
- [45] Yang LY, Shen XT, Sun HT, et al. Neutrophil extracellular traps in hepatocellular carcinoma are enriched in oxidized mitochondrial DNA which is highly pro-inflammatory and pro-metastatic [J]. *J Cancer*, 2022, 13(4): 1261-1271. doi: 10.7150/jca.64170.
- [46] Lin LH, Chang KW, Kao SY, et al. Increased plasma circulating cell-free DNA could be a potential marker for oral cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3303. doi: 10.3390/ijms19113303.
- [47] Chen N, He D, Cui J. A neutrophil extracellular traps signature predicts the clinical outcomes and immunotherapy response in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 833771. doi: 10.3389/fmolb.2022.833771.
- [48] Li Q, Chen W, Li Q, et al. A novel neutrophil extracellular trap signature to predict prognosis and immunotherapy response in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1019967. doi: 10.3389/fimmu.2022.1019967.

(编辑 罗燕鸿)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2024 by Editorial Department of Journal of Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网