miRNAs 调控乳腺癌血管生成的研究进展

卢涵潘卫张姝黄健

摘 要 乳腺癌的发展和转移依赖于血管生成,当血管生成发生时,原发部位肿瘤向周围组织扩散会形成新的血管,因此,血管生成也是乳腺癌患者预后不良的主要原因。微小核糖核酸(miRNAs)是参与各种生物过程的非编码核糖核酸。它们可以与靶基因的 3′-UTR 结合,通过抑制靶基因的表达来充当癌基因或肿瘤抑制因子,其中一些基因直接或间接参与了血管生成信号通路,阻止其表达。miRNAs通过改变许多生物学途径来控制内皮细胞的活性,在乳腺癌进展和血管生成中起着关键作用。肿瘤衍生的细胞外囊泡通过向内皮细胞传递 miRNAs 直接参与肿瘤血管生成的调控。近年来在乳腺癌治疗中,miRNAs 显示出抑制血管生成的巨大前景。本综述展示了乳腺癌血管生成中 miRNA 调节的信号通路,强调了在体内和体外研究中用于抑制血管生成的新疗法。

关键词乳腺癌miRNAs血管生成信号通路新疗法中图分类号R446文献标识码ADOI10.11969/j. issn. 1673-548X. 2023. 04. 006

乳腺癌(breast cancer, BC)是最常见的恶性肿瘤,也是全球女性死亡的主要原因。血管生成是一个多步骤的复杂过程,从现有的血管形成新的血管,这是癌细胞通过增殖、迁移和转移阶段从而进一步发展的关键步骤[1]。癌症的特征之一是可诱导血管生成,血管生成对于为肿瘤细胞输送氧气和营养物质至关重要,并且在侵袭和转移中起着至关重要的作用[2]。血管内皮生长因子家族在新血管的形成过程中扮演了重要角色,它由7种不同的亚型组成,如血管内皮生长因子-A、血管内皮生长因子-B、血管内皮生长因子-C、血管内皮生长因子-D、血管内皮生长因子-E、PIGF-1和PIGF-2^[3]。此外,哺乳动物中有3个跨膜酪氨酸激酶受体家族成员:VEGFR-1、VEGFR-2和VEGFR-3,它们控制血管和淋巴管的发育^[4]。

VEGFR 由多种细胞分泌,包括炎性细胞、成纤维细胞和许多癌细胞,这些细胞都因缺氧诱导因子 – 1α (HIF – 1α)的途径使肿瘤缺氧反应增加^[5]。值得注意的是,乳腺癌中的血管生成依赖于 VEGFR 活性,72% ~98%的 BC 表达 VEGFR,并且 BC 中 VEGFR – A、VEGFR – C 和 VEGFR – D 的过度表达与不良预后相关^[4]。乳腺癌细胞或肿瘤微环境产生促血

管生成和抗血管生成信号,决定了血管的生成与否^[6]。血管生成由促血管生成和抗血管生成刺激的平衡来维持血管稳态,血管在正常条件下保持静止。一旦肿瘤开始生长或肿瘤抑制基因的缺失和癌基因的过度表达,都会打破这种平衡。了解控制肿瘤血管生成的机制对于开发新的癌症治疗策略是至关重要的。

一、乳腺癌与血管生成的关系

血管生成和肿瘤发生均与 PI,K 相关,PI,K 是控 制肿瘤生长、血管生成的重要信号通路[7]。 PI,K 途 径在致癌作用中有两个重要的正负调节因子—— PI、K和PTEN,它们在人类癌症中起关键的调控作 用。PTEN主要通过脂质信号中间体磷脂酰肌醇 -三磷酸的去磷酸化来控制细胞核中的 PI,K 信号。肿 瘤抑制因子 PTEN 抑制 mTOR,促进蛋白质翻译。有 研究表明,乳腺癌中的 PI, K/Akt 通路可以通过 PTEN 的表达来抑制血管生成[7]。此外,NF-κB是由两个 多肽组成的转录因子。NF-κB作为一种二聚体转 录因子,控制广泛的生物学过程,包括免疫反应、应激 反应、炎症、B 淋巴细胞发育和淋巴器官的发育[8]。 NF-κB在许多恶性肿瘤中上调,并且被认为在促进 肿瘤发展中起重要作用。例如,已经发现 NF - κ B 的 过表达通过上调 MDA - MB - 231 乳腺癌细胞中 VEGF 的表达来促进癌症发展和肿瘤血管生成^[8]。 STAT-3 是一个由7种蛋白质组成的家族,它将来自 活性细胞因子和牛长因子受体的信号传递到细胞核, 以控制基因转录^[9]。在乳腺癌中,STAT3 激活的基因

基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2021]一般 097) 作者单位:550004 贵阳,贵州医科大学检验学院临床检验生化教 研室

通信作者:黄健,博士后,硕士生导师,电子信箱:31712463@qq.com

可抑制肿瘤细胞的凋亡,刺激肿瘤细胞生长与转移及血管生成,并抑制对肿瘤细胞的免疫反应。

二、miRNAs与肿瘤的发生、发展

微小 RNA (miRNAs) 是非编码小 RNA 分子, 具 有大约 22 个核苷酸序列, miRNA 的生物发生始于被 称为 miRNA 基因或基因簇的 DNA 序列,它们被单独 转录为 miRNA 分子或多顺反子转录物[10]。 miRNA 定位于非编码转录物的内含子区域或非翻译区域 (UTR)。Pol II 是细胞核中转录大多数 miRNA 的主 要 RNA 聚合酶。初级 miRNAs 转录物 (pri - miR-NAs)在被释放到细胞质之前被加帽和多聚腺苷酸 化[11]。pri - miRNA 在核酸酶 Drosha 和其辅助因子 Pasha 的作用下被处理成70个核苷酸组成的 pre miRNA。RAN - GTP 和 exportin 5 将 pre - miRNA 输 送到细胞质中。随后,另一个核酸酶 Dicer 将其剪切 产生约为 22 个核苷酸长度的 miRNA 双链。这种双 链很快被引导进入沉默复合体(RISC)复合体中,其 中一条成熟的单链 miRNA 保留在这一复合体中。成 熟的 miRNA 结合到与其互补的 mRNA 的位点通过碱 基配对调控基因表达。

miRNAs 被描述为人类整个基因的重要调控者,因为它们具有调节 mRNA 表达的巨大潜力,通常与靶基因在 3′-UTR 结合。这导致 mRNA 转录物的降解或蛋白质翻译抑制。miRNA 表达的变化导致肿瘤表型、侵袭转移和治疗耐药性的变化^[12]。据估计,miRNAs 占人类基因组的 1% ~5%,它直接调节 30%的蛋白质编码基因的表达^[13]。一系列研究发现,miRNA 编码基因的突变或 miRNA 表达失调会导致广泛的人类疾病,包括癌症发展、血管生成、转移和治疗抗性。大量研究表明,内皮细胞中的 miRNAs 通过结合表面蛋白和信号通路影响细胞对血管生成刺激的反应^[14]。

三、miRNAs 调控血管生成

miRNAs 在血管生成中发挥调节作用,对肿瘤的生长和转移至关重要。近年来研究显示,miRNA表达的上调和下调可能有助于肿瘤血管生成[15]。一些研究表明,miRNAs 可以通过肿瘤血管生成过程中的遗传和表观遗传变化来调节内皮细胞的功能[16]。血管生成因子由内皮细胞 miRNAs 调节,因为它们靶向许多生长因子受体和信号分子,能够携带各种生物分子并介导细胞间通讯在血管生成中起着关键作用。外泌体介导的 miRNAs 信号转导在 BC 从初始到癌症扩散的各个阶段中的作用越来越清晰。此外,许多

miRNAs 是检测抗血管生成治疗反应的预测指标,特别是用作非侵入性生物学标志物。由于 RNA 传递技术的深入研究发现基于 miRNA 的治疗可以用作抑制肿瘤血管生成的新治疗方法。血管 miRNAs 以两种方式起作用,第一种通过靶向血管生成的负性调节因子并因此诱导血管生成,另一种是通过靶向血管生成的正性调节因子并因此抑制血管生成。在这些研究中,阐明了参与 BC 血管生成的 miRNA 调节的信号通路、抗血管生成治疗以及已用于抑制体内外血管生成的 miRNA 传递方法。

四、miRNAs参与乳腺癌中血管生成的信号通路

多种 miRNAs 控制不同类型的血管内皮生长因子的表达,血管生成依赖于支持肿瘤生长和扩散的VEGF 表达的增加。在动物和细胞系中的研究发现, 敲除 miRNA 合成中的两种关键酶(Dicer 和 Drosha), miRNA 对血管生成有抑制或者促进作用。在乳腺癌中,miRNA - 126 通过靶向 VEGF 和 PIK3R2 在癌症的血管生成中起重要作用,此外,已发现 MCF - 7 细胞中 miR - 126 的过表达通过抑制 VEGF/PI₃K/Akt信号通路来减少癌症发展和肿瘤血管生成^[17]。miR - 204 是也一种抗血管生成的 miRNA,已被证明对乳腺癌有相关作用,乳腺癌细胞中的肿瘤抑制是通过靶向 PI₃K/Akt信号通路产生的 miR - 204 来介导的,上述通路可抑制对肿瘤的增殖和转移^[18]。此外, miR - 204 的表达显示出降低血管内皮生长因子水平和减少毛细血管的分支数量。

HIF 是一种转录因子,对缺氧环境比较敏感。在癌症和疾病进展中,HIF上调是血管生成过程所必需的。有许多促血管生成分子,它们通过 HIF - 1α 与其各自的启动子结合而被转录激活,HIF - 1α 可以附着在 VEGFR1 和 VEGF 基因启动子的 HRE 位点,导致 VEGFR1 和 VEGF 基因的转录^[19]。在这方面发现了关于乳腺癌靶向 HIF 信号通路的血管 miRNAs,如miR - 21 是一种缺氧诱导的 miRNA,参与了 BC 患者的癌症发展、血管生成和 VEGF 信号的刺激。Wu等^[19]揭示了在 BC 细胞系中 miR - 497 的上调导致 VEGF 和 HIF - 1 蛋白的减少。除此之外,miR - 497 的稳定转染降低了体内血管生成。此外,他们还建议 miR - 497 可以作为一种新的通过抑制促血管生成分子(VEGF 和 HIF - 1α)治疗乳腺癌的方法。

五、miRNA 靶向乳腺癌血管生成的新疗法

miRNAs 具有多种影响癌症发生、侵袭和转移的作用,将 miRNA 模拟物或拮抗剂传递至内皮细胞或

肿瘤细胞的价值得到了制药工业的认可。BC 微环境中一个重要的免疫因素是肿瘤相关巨噬细胞(TAM)。当循环单核细胞到达肿瘤部位时它们形成TAMs,TAMs具有促进肿瘤发展、血管形成、转移和耐药性的能力。一些研究发现,miRNAs可以通过调节肿瘤微环境中巨噬细胞来影响免疫系统的反应^[20]。例如,miR - 19a - 3p 水平的增加通过减少 FRA1/STAT3 信号转导和减少 BC 细胞迁移和侵袭来抑制M2 表型。在体内乳腺癌模型中,研究人员还发现miR - 19a - 3p 通过调节 TAM 抑制转移潜能^[21]。

研究发现,miRNAs 为新的癌症免疫治疗策略打 开了闸门。肿瘤抑制因子 miRNA 的 miRNA 替代疗 法包括小分子增强剂、miRNA模拟物和病毒载体。 已经探索了用纳米颗粒传递以保护 miRNAs 免于血 清核酸酶降解的方法,包括病毒和非病毒纳米颗粒递 送方法,最常见的纳米颗粒是环状精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(cRGD)。与病毒给药比较,非病毒给药具 有安全性优势,可避免产生有害的免疫反应。通过中 性脂质体小干扰 RNA 递送的 EphA2 基因靶向治疗 已在动物模型中得到证实。上述技术还应用于在许 多癌症如乳腺癌、肺癌和肾癌的临床前模型中,如使 用 miR - 200 和 miR - 520d 抑制体内肿瘤血管生成。 将正确的拮抗剂或 miRNA 模拟物递送到靶细胞中是 将 miRNA 转化为药物的一种有效途径,而肿瘤内皮 细胞被用作体内递送 miRNA 的靶标。已知肿瘤内皮 细胞可与一些肿瘤细胞表达整合素 ανβ5、ανβ3 和 cRGD 结合, 既往研究发现, miRNA - 132 拮抗剂、 miR-296 拮抗剂和 miR-7 模拟物在小鼠中使用 cRGD 修饰的纳米颗粒传递系统具有强烈的抗血管 生成和抗肿瘤作用,通过靶向 miRNA 分子提供了一 种新的癌症治疗方法[22]。类似地,使用具有 APRPG 肽基序的 miRNA 掺入纳米颗粒,获得了抗血管生成 特性,因为 APRPG 对 VEGFR - 1 具有高亲和力, miRNA 纳米颗粒和一些癌细胞过度表达 APRPG 的 VEGFR - 1 蛋白结合。

六、展 望

miRNAs 在肿瘤血管生成中的调控作用研究取得了重大进展。尽管存在一些挑战,但在不久的将来,miRNA 作为抗血管生成疗法的新型标志物和发挥抗肿瘤血管生成功能的研究策略将得到更实际的应用。靶向多种抗血管生成途径可以增强抗癌功效,因为单个 miRNA 可能影响许多 mRNA 的表达,所以miRNA 在肿瘤血管生成的治疗中发挥了显著的治疗

潜力。癌症和正常组织都具有血管生成的内皮细胞, 因此,为了准确识别它们的生物学标志物,有必要找 到能够区分这两种细胞类型的 miRNAs,以此获得更 精确的治疗效果,并且减少不良反应。此外,寻找将 miRNA 传递到体内靶细胞的策略对于开发基于 miR-NA 的治疗方法至关重要。虽然已经研发了几种技 术,但体内有效的递送策略仍然有限。此外,全身注 射后的剂量依赖性毒性限制了临床应用的发展。但 一项研究发现,正常细胞产生的外泌体成纤维细胞样 间充质细胞在传递 RNA 干扰以抑制体内肿瘤胰腺细 胞生长方面具有优势,同时与体外合成的纳米颗粒比 较,还表现出较少量的毒性不良反应[23]。正如在体 内模型中发现的,在注射成纤维细胞衍生的外泌体的 小鼠中,具有高 CD47 表达的肿瘤细胞不能发育,上 述外泌体通过靶向致癌 KRAS 递送减少胰腺癌中肿 瘤生长的 miRNAs。这项工作揭示了外泌体携带基于 miRNA 的药物用于医疗用途的能力。

虽然外泌体已被证明能有效靶向肿瘤细胞和内皮细胞中特定的血管生成相关 miRNAs,但使用这种方法时必须考虑许多因素。通过检测 miRNA 表达水平揭示肿瘤相关新生血管调控的方法,可能会进一步帮助我们理解肿瘤血管生成、血管生成信号通路、miRNA 靶向技术的进展可能以及提供基于 miRNA的治疗前景,笔者将进一步了解 miRNA 作为治疗肿瘤血管生成和用作预测性生物学标志物的能力。然而,关于 miRNAs 在乳腺癌血管生成中的作用的临床研究是有限的,需要进一步的研究来确定调节乳腺癌患者血管生成的新治疗靶点。

参考文献

- 1 杨筱嵬, 沈文状, 张磐石, 等. 体内干扰中电导钙激动钾离子 通道抑制乳腺癌增殖及肿瘤血管生成[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 2(2): 324-326
- Alkaff SA, Radhakrishnan K, Nedumaran AM, et al. Nanocarriers for stroke therapy: advances and obstacles in translating animal studies
 [J]. Int J Nanomed, 2020, 15(4): 445-464
- 3 金小虎,葛一涵,赵毅.血管内皮生长因子与乳腺癌的研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2020,27(12):1533-1536
- 4 Zajkowska M, Lubowicka E, Fiedorowicz W, et al. Human plasma levels of VEGF - A, VEGF - C, VEGF - D, their soluble receptor -VEGFR - 2 and applicability of these parameters as tumor markers in the diagnostics of breast cancer [J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25 (4): 1477 - 1486
- 5 Fallah A, Sadeghinia A, Kahroba H, et al. Therapeutic targeting of angiogenesis molecular pathways in angiogenesis – dependent diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 110(2): 775 – 785
- 6 Bonetti P, Climent M, Panebianco F, et al. Dual role for miR 34a

in the control of early progenitor proliferation and commitment in the mammary gland and in breast cancer [J]. Oncogene, 2019, 38(3): 360-374

- 7 Heynen G, Lisek K, Vogel R, et al. Targeting SHP2 phosphatase in breast cancer overcomes RTK - mediated resistance to PI₃K inhibitors [J]. Breast Cancer Res., 2022, 24(1): 1-15
- 8 Dai T, Zhao X, Li Y, et al. MiR 423 promotes breast cancer invasion by activating NF κB signaling [J]. OncoTargets Ther, 2020, 13(1): 5467 5478
- 9 Ma J, Qin L, Li X. Role of STAT3 signaling pathway in breast cancer [J]. Cell Commun Signal, 2020, 18(1): 1-13
- 10 Vorozheykin PS, Titov II. How miRNA structure of animals influences their biogenesis [J]. Russ J Genet, 2020, 56(1): 17-29
- 11 Conti, Varano, Simioni, et al. miRNAs as Influencers of Cell Cell Communication in Tumor Microenvironment [J]. Cells, 2020, 9(1): 220-230
- 12 Si W, Shen J, Zheng H, et al. The role and mechanisms of action of microRNAs in cancer drug resistance [J]. Clin Epigenetics, 2019, 11 (1): 1-24
- 13 万雪, 叶婷, 李婧媛, 等. 外泌体 miRNAs 及 lncRNAs 在乳腺癌中的作用研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2021, 46 (12): 1245-1250
- 14 Bridget M, Philip VP. MicroRNAs as biomarkers in glaucoma and potential therapeutic targets [J]. Neural Regen Res, 2022, 17 (11): 2368-2375
- 15 刘京豪,韩月婷,陈军. 肿瘤细胞外泌体 microRNA 调控血管生成机制的研究进展[J]. 癌症,2021,40(5):187-192
- 16 Foab C, Lqa B, Dda B, et al. Role of miRNAs in tumor and endo-

- thelial cell interactions during tumor progression [J]. Semin Cancer Biol, 2020, 60(5): 214-224
- 17 Alhasan L. MiR 126 modulates angiogenesis in breast cancer by targeting VEGF A mRNA[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2019, 20 (1): 193 197
- 18 张丽萍, 白俊, 胡雅琼, 等. MiR 204 通过靶向调控 HNRN-PA2B1 抑制乳腺癌的侵袭和转移[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(6): 869 875
- 19 Weiwei Y, Haiqiang J, Wei S, et al. Connexin43 promotes angiogenesis through activating the HIF 1α/VEGF signaling pathway under chronic cerebral hypoperfusion [J]. J Cereb, 2021, 41 (10): 2656 2675
- 20 Syed SN, Frank AC, Raue R, et al. MicroRNA A tumor trojan horse for tumor - associated macrophages[J]. Cells, 2019, 8(12): 1482 - 1495
- 21 陈秀迎, 王洪远. miR 19a 3p 靶向调控 CCND1 基因介导 FrA 1/IL 6/Stat3 信号通路对乳腺癌侵袭转移的作用机制[J]. 武警医学, 2019, 30(8): 657 661
- 22 Zhang J, Zhang P, Zou Q, et al. Co delivery of gemcitabine and paclitaxel in cRGD - modified long circulating nanoparticles with asymmetric lipid layers for breast cancer treatment [J]. Molecules, 2018, 23(11): 2906-2918
- 23 Zhang Y, JL L, Wang J. KRAS gene silencing inhibits the activation of PI3K Akt mTOR signaling pathway to regulate breast cancer cell epithelial mesenchymal transition, proliferation and apoptosis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci., 2021, 24(6): 3085 3096

(收稿日期: 2022-05-01)

(修回日期: 2022-05-19)

TRIM 家族在卵巢癌中的研究进展

李世颖 于 洋 韩凤娟

摘 要 卵巢癌是女性最常见的妇科恶性肿瘤之一,其病死率居妇科恶性肿瘤之首。尽管目前的治疗策略取得了进展,但是卵巢癌的复发、转移与耐药仍然严重威胁全球女性患者的健康。因此,探究卵巢癌的发病机制,挖掘治疗与转移相关分子的潜在靶标迫在眉睫。TRIM 家族作为 E3 泛素连接酶家族的成员之一,通过介导自身或者靶蛋白发生泛素化,活化或抑制多信号通路,靶向调控相应的目的基因,影响卵巢癌细胞的增殖、侵袭转移以及对化疗药物的耐药性,从而参与卵巢癌的发生、发展全过程。本文围绕目前 TRIM 家族中与卵巢癌作用最为密切的蛋白展开综述,为卵巢癌诊断和治疗提供新的思路。

关键词 TRIM 蛋白 卵巢癌 增殖 侵袭转移 耐药

中图分类号 R273

文献标识码

DOI 10.11969/j. issn. 1673-548X. 2023. 04. 007

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82074484)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学(李世颖);150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学附属第一医院(于洋、韩凤娟)

通信作者:韩凤娟,博士生导师,主任医师,教授,电子信箱: han-fengjuan2004@163.com

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤之一,发生率仅次于宫颈癌及子宫内膜癌,呈逐年上升及年轻化趋势。 2020年全球范围内,新增病例达31万例,其中死亡病例达21万例。在我国每年大约有5.2万名妇女罹患卵巢癌,死亡者高达2.3万例,其病死率居妇科恶