

- 15 Ziegler DV, Vindrieux D, Goehrig D, *et al.* Calcium channel ITPR2 and mitochondria – ER contacts promote cellular senescence and aging [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 720
- 16 Cook MS, Bou – Malham L, Esparza MC, *et al.* Age – related alterations in female obturator internus muscle [J]. *Int Urogynecol J*, 2017, 28(5): 729 – 734
- 17 Li S, Hao M, Li B, *et al.* CACNA1H downregulation induces skeletal muscle atrophy involving endoplasmic reticulum stress activation and autophagy flux blockade[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 279
- 18 Miyake M, Nomura A, Ogura A, *et al.* Skeletal muscle – specific eukaryotic translation initiation factor 2alpha phosphorylation controls amino acid metabolism and fibroblast growth factor 21 – mediated non – cell – autonomous energy metabolism[J]. *FASEB J*, 2016, 30(2): 798 – 812
- 19 Afroze D, Kumar A. ER stress in skeletal muscle remodeling and myopathies[J]. *FEBS J*, 2019, 286(2): 379 – 398
- 20 Chen YS, Wang XJ, Feng W, *et al.* Advanced glycation end products decrease collagen I levels in fibroblasts from the vaginal wall of patients with POP via the RAGE, MAPK and NF – kappaB pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4): 987 – 998
- 21 Arvin BT, Ellen LM, Alexander H, *et al.* ER stress activates NF – kappaB by integrating functions of basal IKK activity, IRE1 and PERK [J]. *PLoS One*, 2017, 7(10): e45078
- 22 Jiang Q, Li F, Shi K, *et al.* Involvement of p38 in signal switching from autophagy to apoptosis via the PERK/eIF2 α /ATF4 axis in selennite – treated NB4 cells [J]. *Cell Death & Disease*, 2014, 5(5): e1270
- 23 Zeng C, Liu J, Wang H, *et al.* Correlation between autophagy and collagen deposition in patients with pelvic organ prolapse[J]. *Female Pelvic Med Re*, 2018, 24(3): 213 – 221
- 24 Marcu RD, Mischianu DLD, Iorga L, *et al.* Oxidative stress: a possible trigger for pelvic organ prolapse [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 3791934
- 25 Guler Z, Roovers JP. Role of fibroblasts and myofibroblasts on the pathogenesis and treatment of pelvic organ prolapse [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(1): 94
- 26 Ziegler DV, Vindrieux D, Goehrig D, *et al.* Calcium channel ITPR2 and mitochondria – ER contacts promote cellular senescence and aging [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 720

(收稿日期: 2022 – 05 – 13)

(修回日期: 2022 – 05 – 23)

miR – 155/HIF – 1 α /p53 对骨髓增生异常综合征调控机制的研究

薛婷婷 陶雨晨 徐 皓 胡可心 王艳璐 陆嘉惠

摘 要 骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组异质性造血疾病, 以造血细胞形态发育不良和外周血细胞减少为特征。缺氧是骨髓微环境中的常见基础状态, HIF – 1 α 作为其中主要的缺氧转录因子, 会影响正常的造血功能促进 MDS 的进展。miR – 155 是肿瘤中最常过表达的 miRNA 之一, 可以负向调控骨髓生成和红细胞生成。而 HIF – 1 α 可以受到 miR – 155 直接或间接的靶向作用, 然后调节其下游基因 p53, 导致细胞周期停滞或促进细胞凋亡等, 从而对 MDS 的发生、发展产生影响。这一调控机制目前仍处于探索之中, 但其对于 MDS 的发病机制、治疗和预防具有重要意义。因此本文对 HIF – 1 α 、miR – 155、p53 在 MDS 中的作用做了系统综述分析。

关键词 HIF – 1 α miR – 155 p53 骨髓增生异常综合征

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j. issn. 1673-548X. 2023. 04. 037

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (面上项目) (81873286); 上海市优秀学术带头人计划项目 (20XD1403500); 上海市卫生系统优秀人才培养计划项目 (2018BR15); 上海市科学技术委员会医学创新研究专项重大项目 (21Y31920400); 上海申康医院发展中心临床科技创新项目 (SHDC12020128)

作者单位: 200071 上海中医药大学附属市中医医院 (薛婷婷、陶雨晨、徐皓、胡可心、王艳璐、陆嘉惠); 201203 上海中医药大学 (薛婷婷、陶雨晨、徐皓、胡可心、王艳璐)

通信作者: 陆嘉惠, 教授, 主任医师, 博士生导师, 电子信箱: luji-ahui73@163.com

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组具有高度异质性的髓系恶性克隆性肿瘤, 其特征是造血功能低下和发展为急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML), 表现为造血细胞形态发育不良和外周血细胞减少^[1]。MDS 的多发年龄段为老年群体, 它是由肿瘤性骨髓细胞中的结构染色体改变和体细胞突变驱动的^[2]。复杂组合的基因突变是 MDS 发病机制的核心, 例如 SF3B1、SRSF2、TET2、DNMT3A、RUNX1 和 TP53 这些基因突

变会影响 RNA 剪接、DNA 甲基化、基因表达的转录调控以及 DNA 修复等,从而导致异质的临床表型和结果^[3]。对于 MDS 患者的治疗,低危患者的治疗原则主要集中在改善外周血细胞减少和生活质量,而高危患者的治疗目标是预防疾病进展和提高生存率。目前临床上的常用药物有促红细胞生成素、来那度胺、免疫抑制剂、去甲基化药物等,造血干细胞移植仍然是 MDS 患者唯一可能痊愈的治疗方式。除此之外,缺氧诱导因子稳定剂罗沙司他、端粒酶抑制剂伊美司他、口服去甲基化药物、TP53 调节剂等药物也将用于 MDS 的治疗。

一、缺氧是 MDS 疾病发生、发展过程中的重要因素

氧气参与生物与细胞的新陈代谢,几乎是一切生命活动的物质基础。在哺乳动物中,对缺氧应激的转录反应主要是由缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)介导的。HIF 是由一个对氧敏感的 α 亚基和对氧不敏感 β 亚基组成的异二聚体,其中 α 亚基中包含 3 个组分,分别为 HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α 。HIF-1 α 是 HIF 组成中特征最为明确的,在所有细胞中普遍表达,已有很多科学研究是在其基础上进行。而 HIF-2 α 和 HIF-3 α 在某些组织中选择性表达,HIF-3 α 作为多个剪接变体存在,其中一些会抑制 HIF-1 α 和 HIF-2 α 活性^[4,5]。HIF-1 α 的降解激活机制是,在常氧条件下,脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)使 HIF-1 α 亚基发生羟基化,然后肿瘤抑制因子 VHL(von hippel lindau)的 E3 连接酶可以识别羟基化的亚基,并通过蛋白酶体途径诱导 HIF-1 α 降解,而在缺氧条件下,PHD 由于缺乏其共底物氧气使得活性受到抑制,这使 HIF-1 α 可以稳定移位到细胞核中与 HIF- β 结合,形成具有活性的 HIF 转录复合物,从而进一步激活下游信号通路^[6]。

HIF 作为主要的缺氧转录激活因子,可以调控细胞基因的表达来适应体内的缺氧环境。它可以调节骨髓中的血管生成,白血病细胞的代谢、增殖和扩散从而促进肿瘤的发生和进展^[7]。并且在血液系统恶性肿瘤的发展过程中,缺氧和血管再生是两个普遍存在的反应状态,两者之间密切联系,恶性造血细胞的快速增殖会消耗大量的氧气,造成骨髓中的缺氧环境,继而引起骨髓微环境中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的过度表达,从而使得骨髓中的血管化和血管通透性增加,这一系列

反应过程可以对 MDS 的整个病程产生影响。也有研究表明,在骨髓间充质基质细胞中,缺氧环境通过促进 VEGF 的过表达可以改善细胞增殖和血管生成^[8-10]。除了与血管再生的联系之外,缺氧还可以通过作用于促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)来影响 MDS 的进展。贫血是 MDS 的主要症状,而 EPO 是造血的主要调节因子。对于 EPO 在 MDS 发病中作用机制的研究也早已开展,结果表明它的异常产生会助长 MDS 的无效造血功能。除此之外,也有研究证明,血清 EPO 可作为原发性 MDS 患者独立预后因素的一项重要指标^[11]。而 EPO 的产生可以由缺氧来激活,并且通过对氧敏感的反馈回路可以调节它在机体内的表达^[12]。

二、HIF-1 α 可以在缺氧条件下激活 p53, 诱导细胞凋亡

p53/TP53 作为一种重要的肿瘤抑制因子,在细胞的应激反应中起着核心作用。它可以转录调控多种蛋白基因来参与体内的生物学反应过程,包括 DNA 损伤修复、细胞周期阻滞、凋亡以及衰老^[13]。在 MDS 患者中,TP53 突变与 MDS 低危向高危的转化、MDS 向 AML 的转变、常规疗法的耐药性以及预后情况密切相关^[14]。在一项 MDS 的相关研究中,APR 是 PRIMA-1 的甲基化衍生物,它可以通过恢复突变的 p53,使其反式激活来促使肿瘤细胞凋亡。并且研究数据表明,低剂量的 APR 与 5-阿扎胞苷联合应用可重新激活 p53 并诱导细胞凋亡程序,且其抑制作用在 TP53 突变的 MDS 衍生的 SKM-1 细胞系中更为明显^[15]。除此之外,p53 是造血干细胞功能的核心,除了参与造血过程之外,p53 还可降低细胞内活性氧水平,从而有助于造血干细胞的稳态和遗传稳定性。p53 发生畸变的造血干细胞在遗传毒性应激期间会不断扩张,最终取代正常的造血功能^[16]。此外,在 MDS 中,TP53 突变状态与 del(5q) 综合征密切相关,这会造成染色体不稳定和疾病的克隆进化,而在 MDS 频繁突变的一组基因中,TP53 的改变有助于具有特殊生物学和临床方面的患者亚组的确定。此外,TP53 等位基因状态对 MDS 患者基因组的稳定性、预后和临床表现具有多重影响^[17]。

HIF-1 α 和 p53 之间存在密切且复杂的作用关系,它们在调节缺氧诱导的细胞变化中发挥着重要作用,在缺氧状态下,它们必须竞争有限的转录共激活因子 p300 才能获得转录活性。而 HIF-1 α 对 p53 的作用调节机制可以是直接的也可以是间接的。

HIF-1 α 可以直接与 p53 结合发挥调节作用,例如在—项研究中表明,p53 启动子上的 HRE3 区域可以作为 HIF-1 α 结合位点,HIF-1 α -HRE3 的结合急剧激活了 p53 的转录水平,上调的 p53 抑制了细胞周期的进程,从而导致 G₂/M 期细胞的积累^[18]。也有研究发现,p53 突变体可以与 HIF-1 α 形成复合物来对促癌基因的转录表达进行调节控制,从而影响肿瘤的进程^[19]。HIF-1 α 对 p53 的间接调控机制比较复杂,HIF-1 α 可以在不同缺氧程度下激活 p53,完全激活的 p53 可以通过诱导下游靶基因 Bax 来触发细胞凋亡。具体的调节机制是 HIF-1 α 可以通过直接或间接靶向 MDM2 来完成,也可以通过靶向 MDM4 及其他 E3 连接酶来诱导 p53。并且随着细胞类型的不同,缺氧对 p53 表达水平和转录活性的诱导也具有相应的特异性,像在前列腺癌中 HIF-1 α 对 p53 可能起激活作用,而在乳腺癌中 HIF-1 α 是抑制 p53 的表达^[20]。在 MDS 的相关实验中表明,复方砷剂可以下调 HIF-1 α 的表达,并且上调 p53 的表达,这提示了在 MDS 中 HIF-1 α 可能对 p53 起抑制作用^[21]。

三、miR-155 对 HIF-1 α 的调节可能是治疗 MDS 的潜在靶点

microRNA (miRNA) 是一类小的成熟非编码 RNA,可使基因发生沉默来调节基因的表达。miRNA 在细胞发育、细胞分化、细胞增殖和细胞凋亡等生物学过程中发挥重要作用,其介导的基因沉默是多种疾病基因表达调控的重要组成部分,而且 miRNA 的表达谱与癌症检测、分期、进展和对治疗的反应息息相关^[22, 23]。miR-155 是第 1 个在癌症中显示增加的 miRNA,在实体瘤和血液系统恶性肿瘤中经常过度表达,它的高表达水平与大多数癌症的肿瘤亚型、临床病理标志物和低生存率有关。miR-155 可以直接靶向抑制体内的多种基因,像 SHIP1、WEE1、VHL、PU.1、TP53INP1、Bcl-2 和 SOX 家族等,从而参与了免疫反应、DNA 损伤反应、缺氧、炎症等细胞功能的表达。此外,miR-155 介导的信号通路已成为癌症分子治疗的潜在靶点^[24]。

miR-155 是血液恶性肿瘤中最常过表达的 miRNA 之一,在造血系统中发挥着重要作用,在正常造血干细胞和祖细胞中,miR-155 会呈现高表达水平,而在成熟造血细胞中表达水平变低。miRNA-155 可以阻断多个谱系的造血分化,并且对正常的骨髓生成和红细胞的生成起负向调控的作用^[25]。除此之外,miR-155 也可能是评估血液系统恶性肿瘤患

者诊断、治疗和预后的重要指标。在 MDS 中,通过微阵列分析与 PCR 验证,MDS 患者中的 miR-155-5p 表达显著升高^[26]。并且对于 MDS 患者而言,原始骨髓腔内 miR-155 的失调可能使造血干细胞的自我更新功能发生异常并且会使其进展为 AML 的风险变大。数据研究表明,miR-155 的表达水平不仅可以区分高危和低危型 MDS,而且还与 MDS 患者中较短的总生存期和转化为 AML 的风险显著相关。除此之外,相对较高的 miR-155 表达还具有不良的预后意义^[27]。

miR-155 可以抑制体内 HIF-1 α 的转录激活。它可以直接靶向调节 HIF-1 α 来发挥作用,有研究发现,外源应用成熟的 miR-155 可以降低缺氧状态下 HIF 的表达活性,并且通过增加抗 miR-155 的共同处理可以逆转活性的表达。在进行外源性 miRNA-155 转染后,常氧细胞中 HIF-1 α mRNA 的表达水平显示出了轻度但明显的降低,并且会抑制 HIF-1 α 蛋白水平的表达。此外,增加 miR-155 的浓度会以剂量反应的方式特异性地降低 HIF-1 α mRNA 和蛋白质的表达水平。这些数据表明 miR-155 可以减少体内的 HIF 信号,并且这种改变主要在 HIF-1 α 层面发挥作用^[28]。除此之外,miR-155 也可以间接调控 HIF-1 α 的表达,研究发现,肿瘤抑制因子 VHL 是 miR-155 另一直接靶向因子,miRNA-155 可以下调 VHL 的表达,而 VHL 作为 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的 E3 连接酶,使得这一下调对 HIF-1 α 的活性产生影响。黄天丰等^[29]研究证明,经药物处理后,急性肺损伤模型小鼠中 miR-155 的表达降低,并且 HIF-1 α 的表达增加,提示药物减轻急性肺损伤的机制可能是通过 miR-155 对 HIF-1 α 的负性调控来发挥作用的。

四、展 望

在实体瘤中,HIF-1 α 引起的缺氧激活反应已经被认为是推动肿瘤进展的关键环境因素,后续实验也相继证明了其在血液系统恶性肿瘤也有着重要影响。HIF-1 α 作为缺氧转录因子,在 MDS 患者中显示出高度激活,通过调控骨髓中的造血干细胞和血管再生,对骨髓微环境产生影响,使造血系统发生异常改变,从而促进 MDS 的进程和发展。p53 和 miR-155 也可以通过各种生物反应过程影响了骨髓的正常造血功能,从而在 MDS 的整个病程中发挥作用。而 HIF-1 α 可以受到 miR-155 直接或间接的靶向作用,然后根据环境的不同调节性的激活 p53,从而激

发更多的细胞功能, 这一系列的调节可能会对 MDS 的发展产生重要影响。因此, 基于上述研究进展, 提出如下科学假说: 通过对 miR - 155/HIF - 1 α /p53 这一反应机制的调控, 可以影响 MDS 的发生和发展。并且深入探索该调控机制对了解 MDS 的发病机制和促进新的治疗和预防策略具有重要意义, 这也为之后的研究提供了明确的思路。

参考文献

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2391 - 2405
- Saygin C, Carraway HE. Current and emerging strategies for management of myelodysplastic syndromes[J]. *Blood Reviews*, 2021, 48: 100791
- Chiereghin C, Travaglino E, Zampini M, *et al.* The genetics of myelodysplastic syndromes: clinical relevance[J]. *Genes*, 2021, 12(8): 1144
- Majmudar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia - inducible factors and the response to hypoxic stress[J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 294 - 309
- Albadari N, Deng S, Li W. The transcriptional factors HIF - 1 and HIF - 2 and their novel inhibitors in cancer therapy[J]. *Exp Opin Drug Discovery*, 2019, 14(7): 667 - 682
- Wenger RH, Stiehl DP, Camenisch G. Integration of oxygen signaling at the consensus HRE[J]. *Sci Signal*, 2005, 2005(306): re12
- Schito L, Rey S, Konopleva M. Integration of hypoxic HIF - α signaling in blood cancers[J]. *Oncogene*, 2017, 36(38): 5331 - 5340
- Méndez - Ferrer S, Bonnet D, Steensma DP, *et al.* Bone marrow niches in haematological malignancies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(5): 285 - 298
- Tosato G, Feng JX, Ohnuki H, *et al.* Bone marrow niches in myelodysplastic syndromes[J]. *J Cancer Metastasis Treat*, 2021, 7: 52
- Archacka K, Grabowska I, Mierzejewski B, *et al.* Hypoxia preconditioned bone marrow - derived mesenchymal stromal/stem cells enhance myoblast fusion and skeletal muscle regeneration[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 448
- Boyko O, Simonova M, Knysh N, *et al.* Erythropoietin as an independent prognostic factor in myelodysplastic syndromes[J]. *Exp Oncol*, 2021, 43(1): 41 - 45
- Tsiftoglou AS. Erythropoietin (EPO) as a key regulator of erythropoiesis, bone remodeling and endothelial transdifferentiation of multipotent mesenchymal stem cells (MSCs): implications in regenerative medicine[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2140
- Hafner A, Bulyk ML, Jambhekar A, *et al.* The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate[J]. *Nat Rev*, 2019, 20(4): 199 - 210
- Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, *et al.* Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in

- myelodysplastic syndromes[J]. *Nat Med*, 2020, 26(10): 1549 - 1556
- Maslah N, Salomao N, Drevon L, *et al.* Synergistic effects of PRIMA - 1Met (APR - 246) and 5 - azacitidine in TP53 - mutated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2020, 105(6): 1539 - 1551
- Sill H, Zebisch A, Haase D. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes with TP53 aberrations - a distinct stem cell disorder[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20): 5304 - 5309
- Cumbo C, Tota G, Anelli L, *et al.* TP53 in myelodysplastic syndromes: recent biological and clinical findings[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3432
- Liu L, Zhang P, Bai M, *et al.* p53 upregulated by HIF - 1 α promotes hypoxia - induced G2/M arrest and renal fibrosis in vitro and in vivo[J]. *J Mol Cell Biol*, 2019, 11(5): 371 - 382
- Amelio I, Mancini M, Petrova V, *et al.* p53 mutants cooperate with HIF - 1 in transcriptional regulation of extracellular matrix components to promote tumor progression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(46): E10869 - E10878
- Zhang C, Liu J, Wang J, *et al.* The interplay between tumor suppressor p53 and hypoxia signaling pathways in cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 648808
- 范腾. 复方青黄散调控 HIF1A/GATA 信号通路改善骨髓增生异常综合征红系造血[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020
- Hussen BM, Hidayat HJ, Salihi A, *et al.* MicroRNA: a signature for cancer progression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111528
- Hu J, Huang S, Liu X, *et al.* miR - 155: An important role in inflammation response[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 7437281
- Bayraktar R, Van Roosbroeck K. miR - 155 in cancer drug resistance and as target for miRNA - based therapeutics[J]. *Cancer Metastasis Reviews*, 2018, 37(1): 33 - 44
- Georgantas RW, Hildreth R, Morisot S, *et al.* CD34 + hematopoietic stem - progenitor cell microRNA expression and function: a circuit diagram of differentiation control[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(8): 2750 - 2755
- Wan C, Wen J, Huang Y, *et al.* Microarray analysis of differentially expressed microRNAs in myelodysplastic syndromes[J]. *Medicine*, 2020, 99(27): e20904
- Choi Y, Hur EH, Moon JH, *et al.* Expression and prognostic significance of microRNAs in Korean patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Korean J Int Med*, 2019, 34(2): 390 - 400
- Bruning U, Cerone L, Neufeld Z, *et al.* MicroRNA - 155 promotes resolution of hypoxia - inducible factor 1 α activity during prolonged hypoxia[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(19): 4087 - 4096
- 黄天丰, 高巨, 罗科, 等. 右美托咪定对大鼠内毒素性急性肺损伤时 miR - 155 - HIF - 1 α - HO - 1 信号通路的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2016, 36(2): 214 - 218

(收稿日期: 2022 - 05 - 28)

(修回日期: 2022 - 06 - 02)