

综述

miRNA与肿瘤转移

王 慧¹, 祁玉娟^{2*}(¹青海大学研究生院, 西宁 810000; ²青海省人民医院, 西宁 810000)

摘要: 微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一种在基因调控中起重要作用的小分子非编码RNA, 其表达异常与包括癌症在内的人类疾病密切相关。肿瘤转移是指恶性肿瘤细胞通过淋巴、血管或体腔从原发部位脱落并在其他部位继续生长的过程。恶性肿瘤的转移往往是治疗失败的主要原因。肿瘤的发生发展与其所在的微环境密切相关, 低氧微环境普遍存在于实体瘤中, 也是参与肿瘤转移的重要因素。目前, 越来越多的研究证实, miRNA及低氧与肿瘤转移密切相关。本文就miRNA及其与低氧、肿瘤转移的关系、调控肿瘤转移的分子机制等方面进行阐述。

关键词: microRNA; 肿瘤转移; 低氧

miRNA and tumor metastasis

WANG Hui¹, QI Yujuan^{2*}(¹Graduate School of Qinghai University, Xining 810000, China;²Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810000, China)

Abstract: microRNA is small non-coding RNA that plays a crucial role in gene regulation, and their abnormal expression is closely associated with human diseases, including cancer. Metastasis refers to the process whereby malignant tumor cells detach from the primary site through lymphatic channels, blood vessels or body cavities and continue to grow in other sites. The metastasis of malignant tumor is often the main reason for the failure of treatment. Additionally, the occurrence and progression of tumors are closely related to the microenvironment in which they are situated. Hypoxic microenvironment is commonly found in solid tumors and also critical factor implicated in tumor metastasis. Currently, many studies confirm that miRNA and hypoxia are closely related to tumor metastasis. This review discusses the overview of miRNA, the relationship between miRNA and hypoxia, miRNA and tumor metastasis, and the molecular mechanism of regulation of tumor metastasis.

Key Words: microRNA; tumor metastasis; hypoxia

恶性肿瘤现已成为危害全人类健康的重要疾病。恶性肿瘤的发生和进展涉及多个影响因素, 如遗传因素及促癌因素等。近年来, 随着医疗水平的不断提高, 恶性肿瘤患者的生活质量得到显

著改善, 生存时间得以延长。但是, 一旦肿瘤患者发生局部转移或远处转移, 往往会导致不良的预后。因此, 探寻肿瘤侵袭、转移的分子机制, 寻找可以特异性结合的靶点非常重要。

收稿日期: 2024-05-13

基金项目: 青海省科技厅基础研究计划-面上项目(2023-ZJ-938M); 青海省“昆仑英才·高端创新创业人才”领军人才专项项目(青卫健办[2021]104号)

第一作者: E-mail: wh1228549402@163.com

*通信作者: E-mail: Qiyujuan1108@126.com

1 miRNA概述、miRNA与低氧的关系

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)的发现可以追溯到20世纪初,科学家在对线虫的突变进行遗传分析时发现了一些小分子RNA,命名为Lin-4^[1]。此后,越来越多的类似小分子RNA被发现,并将这种长度19-23个核苷酸、不编码蛋白质的内源性小分子RNA统称为miRNA。据报道,miRNA在多种恶性肿瘤中的表达发生改变,包括胃癌、结直肠癌、乳腺癌、肝细胞癌和肺癌等^[2]。近年来,越来越多的研究发现,miRNA与生长信号调节失调、细胞能量调节失调、免疫逃逸、血管生成、肿瘤发生发展、肿瘤侵袭转移有关^[3]。

值得注意的是,低氧参与了miRNA的表达调控。Ago2(Argonaute 2)蛋白是RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)的重要组成部分,而Ago2的羟基化是RISC中Ago2组装成热休克蛋白90的关键步骤。研究表明,低氧能够增加I型胶原脯氨基-4-羟基酶的表达引起Ago2的积聚,从而通过低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)独立或依赖的途径增加Ago2的内切酶活性^[4]。研究发现,一些miRNA在低氧条件下表达有差异,如低氧条件下miR-210被诱导,表达水平显著增高,其在前列腺癌的发病机制中起着重要作用^[5]。Matsuura等^[6]的研究发现,低氧条件下,肝癌细胞和外泌体中miR-155的表达均显著上调,且术前血浆中miR-155的高表达与早期复发显著相关。而miR-20b、miR-27a和miR-181a等miRNA在低氧条件下表达下调^[7]。机制研究发现,低氧可下调miRNA表达调控关键酶Drosha和Dicer的表达,导致肿瘤抑癌miRNA减少,引起肿瘤生长和转移^[8]。另外,在低氧条件下,癌细胞增加了外泌体的产生和释放,且低氧来源的外泌体通过携带miR-4299并调节其靶基因锌指和BTB结构域包含4基因(zinc finger and BTB domain containing 4 gene, ZBTB4)促进结直肠癌的增殖和转移^[9]。因此,miRNA和低氧相关因子之间的相互作用共同参与了肿瘤的发生发展。

2 miRNA、低氧与肿瘤转移

miRNA表达异常与肿瘤转移密切相关。根据

miRNA对肿瘤转移的作用,将miRNA分为促癌miRNA和抑癌miRNA。Ni等^[10]的研究发现,在非小细胞肺癌骨转移患者的外周血中miR-194-5p高度积聚,其通过靶向调控rac1信号轴和转化生长因- β /PTHrP/RANKL信号通路,介导破骨细胞分化和刺激骨转移,从而促进肺癌细胞的侵袭和迁移。据报道,miRNA还可以调节子宫内膜癌的远处转移,Pan等^[11]分析健康人和卵巢癌患者血清外泌体中的差异表达的miRNA发现,miR-21、miR-100、miR-200b及miR-320在卵巢癌患者血清中表达丰富,且外泌体miR-200b的高表达与肿瘤的分期晚及远处转移有关。Peng等^[12]发现,miR-34a在胃癌组织中表达下调,并与转移相关;过表达miR-34a可以抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭;研究相关的细胞信号通路发现,miR-34a通过抑制Akt的磷酸化从而抑制肿瘤进展。Wang等^[13]的研究发现,肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)衍生外泌体携带的miR-223-3p可以被递送到三阴性乳腺癌细胞中,且外泌体miR-223-3p通过靶向作用于染色质框蛋白5基因(chromobox protein 5 gene, Cbx5)促进乳腺癌细胞的肺转移。Zhang等^[14]发现,肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblasts, CAFs)衍生外泌体所携带的miR-1228-3p通过激活plac8介导的PI3K/Akt通路促进肝细胞癌的化疗耐药。

除了上述促进肿瘤进展的miRNA外,一些miRNA在抑制肿瘤的增殖、侵袭和转移过程中发挥作用。Nie等^[15]证明,癌细胞衍生的外泌体过表达的整合素 β 4与癌细胞表面活性蛋白C特异性结合,可通过干扰PTEN/PI3K/Akt信号通路而显著抑制癌细胞的增殖和迁移,且外泌体所携带的miR-23显示出有效的抑制体内转移瘤形成的作用。Yang等^[16]发现,乳腺癌患者原发肿瘤中miR-30的低表达与无进展生存期缩短有关,机制研究发现,miR-30可调控异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)、凋亡与半胱天冬酶激活抑制剂基因(apoptosis and Caspase activation inhibitor gene, AVEN)、叉头框D1基因(forkhead box D1 gene, FOXD1)的表达。这一发现为miR-30家族成员可通过多种机制来阻止乳腺癌的骨转移提供了证据。有研究证实,miR-138低表达/低氧诱

导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)高信号的患者在Ⅲ/Ⅳ期黑色素瘤中占主导地位, 将miR-138序列导入恶性黑色素瘤细胞后, HIF-1 α 的表达降低, 并抑制细胞的增殖、迁移和侵袭, 提示miR-138可能是潜在的抑癌miRNA^[17]。

低氧是肿瘤微环境的重要特征, 与多种原发癌症的转移潜力有密切关系。HIF-1 α 是低氧调控信号通路的关键分子之一, 参与转移级联的多个关键步骤。首先, 低氧与细胞代谢相关, 通过上调葡萄糖转运、调节细胞内pH促进有氧糖酵解; 还可以通过刺激脂质和氨基酸的摄取和合成调控脂质和氨基酸的代谢, 从而为肿瘤的生长和转移提供能量。其次, 低氧和淋巴管生成是密切相关的过程, 在肿瘤的侵袭和转移中起着关键作用^[18]。低氧诱导淋巴内皮细胞的功能反应, 包括细胞增殖和迁移。多种因子如内皮缩血管肽-1(endothelin-1, ET-1)、激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)、早期生长反应因子-1(early growth responsive gene-1, EGR-1)、核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)参与了低氧诱导的淋巴管生成。HIF-1 α 还通过调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和普洛斯特同源盒-1(prospero homeobox-1, Prox-1)等信号级联介导淋巴管生成的转录激活^[19]。此外, 低氧条件下部分抑癌miRNA的表达可下调, 低氧还可以通过调节miRNA的表达水平来参与肿瘤进展^[7]。综上所述, 低氧与肿瘤转移密切相关。

3 miRNA调节肿瘤转移的分子机制

肿瘤侵袭转移的生物学过程是复杂、多步骤的, 往往涉及多种细胞功能及基因的异常改变。重要的是, 几乎所有肿瘤发生发展的过程中都存在着miRNA表达失调, 且miRNA表达失调是启动肿瘤细胞侵袭、转移级联过程的重要因素^[11-17]。miRNA参与调控肿瘤低氧微环境中基质细胞功能的改变、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)、细胞周期及新生血管形成等多个关键环节。

3.1 miRNA在调控CAFs中的作用

有研究表明, miRNA的表达不仅可以调控肿

瘤细胞的生物学行为, 还可以调节多种肿瘤相关基质细胞的生物学功能, 包括肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblasts, CAFs)、肿瘤内皮细胞、炎性细胞和免疫细胞等。CAFs是肿瘤微环境中的主要基质细胞, 通过重塑细胞外基质, 调节新陈代谢, 促进血管生成, 抑制细胞凋亡, 促进肿瘤增殖、侵袭、迁移、免疫逃逸和耐药等多种生物学行为发挥促癌作用。CAFs可能在促进恶性转化中发挥重要作用。早在2000年初, Orimo等^[20]将从乳腺癌组织中分离的CAFs与乳腺癌细胞共培养发现, 与对照组的正常成纤维细胞相比, CAFs具有促进肿瘤生长和肿瘤血管生成的能力。且miRNA可以与CAFs相互作用, 参与肿瘤进展。Zhou等^[21]发现, 肝细胞癌患者血清外泌体miR-21的高水平致PDK1/Akt信号的激活, 从而提高CAFs的活性, 且活化的CAFs通过分泌血管生成细胞因子, 包括VEGF、基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)、MMP9、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和TGF- β , 进一步促进癌症进展。Jiang等^[22]在垂体腺瘤的研究中发现, CAFs来源的外泌体miR-145-5p可以直接调控单一切割蛋白2(one cut homeobox, ONECUT2/OC2)表达, 激活MAPK途径促进垂体腺瘤的进展。Guo等^[23]的研究发现, CAFs可促进胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)细胞的增殖, 使其发生迁移及侵袭, 重要的是, CAFs向PDAC细胞释放外泌体, 显著增加miR-125b-5p的水平, 而miR-125b-5p的高表达抑制腺瘤性结肠息肉病基因(adenomatous polyposis coli, APC)表达, 进一步增强CAFs的活性, 加速了胰腺癌的转移。因此, 上述研究提示, 部分miRNA与CAFs相互作用参与肿瘤的进展。

值得注意的是, Gong等^[24]发现, 与常氧CAFs来源的外泌体相比, 低氧CAFs来源的外泌体能够促进结直肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭, 可能与低氧CAFs衍生的外泌体中miR-200b-3p水平显著降低有关。他们研究发现, miR-200b-3p水平下调可引起锌指E盒结合同源框蛋白1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)和E2F转录因子3(E2F transcription factor 3, E2F3)表达升高引起肿瘤细

胞的侵袭。重要的是,低氧CAF中外泌体miR-200b-3p的增加在体外和体内逆转了低氧CAF对癌细胞生长的促进作用。

3.2 miRNA在调节EMT中的作用

EMT是指上皮细胞通过特定的程序转化为具有间充质表型的细胞生物学过程。它在胚胎发育、慢性炎症、组织重建、癌症转移和各种纤维化疾病中发挥着重要作用,其主要特征包括细胞黏附分子(如E-钙黏附素)的表达减少,角蛋白为主的细胞骨架转变为以波形蛋白为主的细胞骨架^[25]。上皮细胞丧失细胞的极性,失去了与基底膜的连接,获得了更强的迁移和侵袭、抗凋亡及降解细胞外基质的能力,EMT是肿瘤转移过程中的关键。

EMT在肿瘤中的发生与miRNA表达紊乱有关。Zhu等^[26]发现,miR-106a与金属蛋白酶组织抑制剂2(tissue inhibitor of metalloproteinases 2, TIMP2)特异性结合,致使胃癌有EMT转化的趋势。Yu等^[27]的研究发现,miR-487a-3p通过靶向作用于三结构域蛋白25(tripartite motif containing 25, TRIM25),调节前列腺癌(prostate cancer, PCA)的迁移、侵袭和EMT过程。Ren等^[28]证实,miR-210-3p过表达与PCA患者血清PSA水平、Gleason分级及骨转移状态呈正相关,miR-210-3p通过靶向调控NF- κ B信号的负调控因子TNF- α 诱导蛋白3相互作用蛋白1(TNFAIP3 interacting protein 1, TnIP1)和细胞因子信号传导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1),持续激活NF- κ B信号,促进前列腺癌细胞的EMT、侵袭、迁移及骨转移。

虽然许多miRNA通过促进EMT过程,从而参与肿瘤的发生和转移,但还有一部分miRNA可以抑制EMT的发生,从而发挥抑癌作用。miR-200是近年来研究发现参与EMT调控有关的miRNA家族之一。Zhang等^[29]发现,miR-200c通过转录后靶向结合甲状旁腺激素样激素(parathyroid hormone like hormone, PTHLH)抑制甲状腺癌细胞EMT过程,进而抑制甲状腺癌细胞侵袭及转移。Liu等^[30]研究证明,miR-200通过直接下调蜗牛家族转录阻遏物2(Snail family transcriptional repressor 2, SLUG)表达发挥抑制EMT的作用。Xie等^[31]发现,miR-200/ZEB1轴是PCA中调控EMT的重要信号通路,抑制miR-200家族成员的表达可负调控ZEB1导致PCA发

生EMT。因此,miR-200家族是抑制肿瘤细胞发生EMT进程的重要因素。此外,Qin等^[32]研究发现,miR-30a-5P通过负调控多功能蛋白聚糖(versican, VCAN),阻碍肺腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭、黏附,其机制可能与miR-30a-5P抑制EMT过程有关,提示miR-30a-5p/VCAN轴可能是肺腺癌的一个潜在的治疗靶点。

值得注意的是,低氧激活调节EMT的信号通路,包括TGF- β 、NF- κ B及Notch等多条信号通路^[33]。有研究发现,低氧通过HIF-1 α /miR-15a-5p/eIF2A2/EMT途径促进肿瘤生长、转移及化疗耐药^[34]。Cheng等^[35]发现,miR-622可负调控HIF-1 α ,且与间充质蛋白(包括Snail、 β -catenin和vimentin)水平的降低相关。低氧微环境还会增加EMT诱导细胞因子如TNF- α 、CCL2、IL-1和IL-6的分泌,从而介导肿瘤进展^[36](图1)。因此,低氧信号通过多种途径促进EMT,最终增加肿瘤细胞的侵袭性,导致肿瘤转移。

3.3 miRNA在细胞周期调控中的作用

细胞增殖受细胞周期的影响,当细胞周期受阻时,会影响细胞的增殖及凋亡。许多抑癌的miRNA通过调节细胞周期蛋白及相关因子使细胞周期停滞,从而抑制细胞的增殖。相反,促癌miRNA可以加速细胞周期进程,从而促进细胞增殖和抑制细胞凋亡引起肿瘤进展。

Zhou等^[37]发现,下调miR-214-3p的表达可激活Wnt/ β -catenin信号通路抑制宫颈癌细胞的凋亡,从而促进宫颈癌细胞的迁移、侵袭。Du等^[38]发现,miR-545通过靶向调控细胞周期蛋白D1(cyclin D1, CCND1)和细胞周期蛋白依赖性激酶4(cyclin dependent kinase 4, CDK4),使细胞周期停滞在G₀/G₁期,并诱导肺癌细胞凋亡。在血液病中的相关研究发现,过表达miR-378可使Bax表达增加及caspase-3、caspase-8、caspase-9激活,诱导骨髓异常增生细胞凋亡;并能使细胞周期停滞在G₀/G₁期,从而抑制白血病细胞的增殖和转移^[39]。Wei等^[40]发现,过表达miR-30E-5p可以下调PTEN,激活C-X-C基序趋化因子配体12(C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12)轴,进而抑制细胞凋亡、加速细胞周期,促进结直肠癌细胞的恶性行为。另外,有研究发现,在胶质母细胞瘤中,miR-5195过表

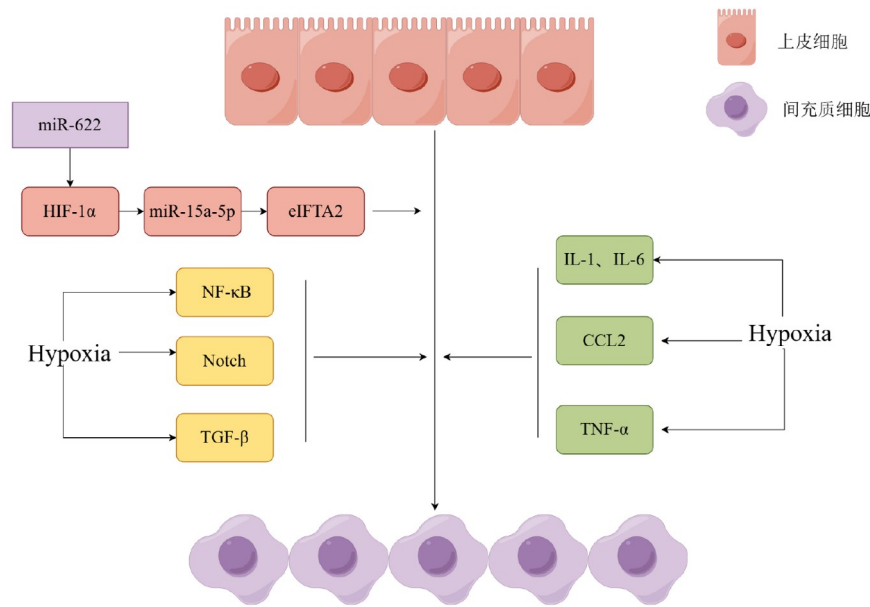


图1 低氧诱导上皮-间充质转化

达可上调生长因子受体结合蛋白10(growth factor receptor-bound protein 10, GRB10), 加速细胞G₁期向S期转变, 从而促进细胞增殖和转移^[41]。综上所述, 抑癌miRNA的表达可以停滞细胞周期, 抑制肿瘤进展。促癌miRNA作用机制则相反。

另外, 有研究发现, 蛋白质p27在低氧条件下表达上调, 抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的激活, 延缓细胞周期的正常进程^[42]。虽然低氧可使细胞周期暂时停滞在G₀或G₁期, 但低氧依然在其他很多方面起着促癌作用。

3.4 miRNA在免疫功能调节中的作用

免疫系统失调是肿瘤发展过程中的关键因素之一。TAMs是肿瘤微环境中免疫细胞的主要组成部分。通常, 经典激活途径产生M1-TAMs, 它分泌干扰素- γ 和促炎细胞因子, 通过抗原递呈促进肿瘤溶解。旁路激活途径产生M2-TAMs, 通过促进癌细胞的增殖、侵袭、转移和血管生成来加速肿瘤进展。重要的是, 部分miRNA与诱导巨噬细胞表型有关。Liu等^[43]研究发现, 骨肉瘤细胞中miR-221-3p的表达增加可以诱导TAMs的M2极化, 显著促进骨肉瘤细胞的存活、克隆形成、迁移和侵袭, 并减少细胞凋亡。2023年, 中华口腔病理学专业委员会中提出, 在舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)肿瘤微环境中, 外泌体miR-

21-5p可通过抑制MAPK信号通路从而引起巨噬细胞向M2型极化, 进而影响TSCC的生物学行为。Park等^[44]发现, 低氧诱导产生的外泌体具有影响巨噬细胞募集和促进M2型极化的强大能力, 从而逃避宿主免疫反应并促进肿瘤进展。同时, Xiao等^[45]发现, 低氧状态下的子宫内膜癌细胞通过传递外泌体miR-21促进单核细胞向M2-TAMs极化, 这可能是子宫内膜癌进展中免疫微环境形成的潜在机制。因此, 在肿瘤微环境中, miRNA还可以通过调控TAMs极化来促进肿瘤进展, 而低氧也是促进M2极化的重要因素。

miRNA可调控调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的功能。miR-28通过沉默PD-1和调控细胞因子(IL-2、TNF- α)分泌来调节T细胞的耗竭分化^[46]。miR-126沉默可以增强其靶点磷脂酰肌醇3激酶的调节亚基(phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit p85, p85)的表达, 进而改变PI3K/Akt通路的激活方式, 最终导致Tregs抑制功能减弱^[47]。另外, 有研究发现, 一些miRNA还可作用于NK细胞, 从而调节免疫功能。miR-30c促进NK细胞中PI3K/Akt通路的激活, 增强NK细胞对肺癌细胞的毒性, 抑制肿瘤生长^[48]。miR-17-5p下调矮小相关转录因子1(Runt-related transcription factor 1, RUNX1)和自然杀伤细胞2成员D(natural killer

group 2 member D, NKG2D)的表达,从而抑制NK细胞对肝癌细胞的杀伤作用^[49]。重要的是, Berchem等^[50]还证实了在低氧条件下, miR-23a、miR-27a靶向调控NK细胞CD107a的表达,抑制NK细胞的功能。除了调节NK细胞免疫功能外, miRNA还可以作用于其他免疫细胞。Lin等^[51]发现, miR-23a在肿瘤浸润性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)中表达上调,其靶向负调控B淋巴细胞诱导成熟蛋白-1(B lymphocyte induced maturation protein-1, Blimp-1)的表达从而抑制CTL的免疫功能,导致肿瘤免疫逃逸。弥漫性大B细胞淋巴瘤的研究发现, miR-340-5p通过调节赖氨酸甲基转移酶5A(lysine methyltransferase 5A, KMT5A)和包被蛋白复合物1(constitutively photomorphogenic 1, COP1)的表达,进一步激活CD73泛素化,促进CTL浸润,增强其肿瘤杀伤能力,因此, miR-340-5p可能是在弥漫性大B细胞淋巴瘤免疫治疗的新靶点^[52]。CD4⁺辅助性T细胞(helper T cells, Th)是适应性免疫系统的核心成员, miRNA也可通过调节Th的活性参与肿瘤免疫反应。Stittrich等^[53]发现, miR-182由IL-2诱导,进而靶向作用于叉头框蛋白O1基因(forkhead box protein O1 gene, *FOXO1*)以促进活化的Th1、Th2和Th17细胞的增殖,表明miR-182在Th细胞介导的免疫应答的生理调节中发挥重要作用。Ye等^[54]在鼻咽癌的研究中发现, miR-24-3p可靶向作用于成纤维细胞生长因子11基因(fibroblast growth factor 11 gene, FGF11)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs),从而抑制Th细胞的分化和增殖。综上所述, miRNA可以通过调节免疫细胞的功能来参与肿瘤进展,而低氧与许多miRNA表达水平改变密切相关。

另外,低氧条件下, miR-25和miR-93还可以通过下调鸟苷酸-腺苷酸合成酶基因(cyclic GMP-AMP synthase gene, *cGAS*)的表达,建立免疫抑制肿瘤微环境,使肿瘤细胞可以逃避机体免疫反应^[55]。其次,低氧诱导的免疫细胞活性和功能发生变化,减弱了抗肿瘤免疫反应。低氧条件下,可诱导M2-TAMs和MDSCs招募到TME, M2-TAMs及MDSCs通过HIF-1 α 信号传导上调Arg1和免疫抑制因子iNOS从而耗尽肿瘤微环境中的L-精氨酸抑制

低氧条件下CTL的活化引起免疫逃逸^[56]。另外,在TME中,许多细胞(TAMs、MDSCs、DC和癌细胞)还可通过HIF-1 α 依赖性通路上调PD-L1水平,抑制抗肿瘤免疫反应。另外,低氧诱导T细胞中叉头框P3基因(forkhead box protein P3, *FOXP3*)的表达,使其分化为Tregs^[57]。因此,与免疫相关的不同细胞以不同的方式对低氧作出反应,促进肿瘤进展。

3.5 miRNA在调节新生血管形成中的作用

新生血管形成是肿瘤发展过程中关键过程之一。miRNA在肿瘤新生血管形成中具有调节作用。有研究者观察到, miR-613在肝癌组织中表达下调,且与外周血管生成增多有关^[58]。同样在肝癌研究中,转染miR-570后肿瘤重量和肿瘤体积减小,机制研究发现, miR-570抑制肿瘤组织中CD31和VEGF表达^[59]。因此,提高miR-613、miR-570的表达水平可能是抑制肝癌组织血管形成的有效治疗方法。据报道,在结直肠癌中, miR-29b通过VEGFA/VEGFR2/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)途径减少VEGF的表达,从而抑制血管形成和EMT^[60]。Becker等^[61]观察到,在非小细胞肺癌中,内皮细胞中miR-186的水平降低后,促进蛋白激酶C- α 型(protein kinase C- α type, PKC α)表达介导低氧刺激的新生血管生成。在鼻咽癌细胞相关研究时发现, miR-29a可能抑制VEGF的表达,调控PI3K/Akt和JAK/STAT通路发挥肿瘤抑制作用^[62]。

值得注意的是, HIF-1 α 可以直接作用于VEGF,且HIF-1 α 是VEGF的强刺激因子。另外,低氧影响肿瘤微环境,可以影响内皮细胞代谢变化,增加促血管生成因子的表达。且低氧条件下, HIF-1 α 等低氧诱导因子可通过不同的通路来调节miRNA水平从而参与肿瘤微环境中新生血管形成。如肿瘤微环境中低氧条件下可诱导miR-21和miR-210的表达,其靶向作用于张力蛋白同源基因,激活Akt和ERK1/2信号通路从而上调HIF-1 α 和VEGF促进前列腺癌的血管生成,且miR-210还可以直接抑制FGF的表达,促进肿瘤微环境中新生血管生成^[63]。

总之,肿瘤细胞发生远处转移时,首先要穿透

基质膜进行侵袭, 随后肿瘤细胞可通过血管或体腔从原发部位脱落并通过血液循环将肿瘤细胞转运至其他部位定植、继续生长。在整个转移的过程中, 低氧肿瘤微环境起着重要的作用。首先, 低氧条件下CAFs细胞的活性增强, 且低氧CAFs细胞的衍生的外泌体能促进肿瘤细胞增殖、迁移及

侵袭, 其机制可能与低氧条件下外泌体所携带的抑癌miRNA水平降低有关。其次, 低氧条件下抑制NK细胞和CTL的肿瘤杀伤能力, 且增强Tregs的活性。另外, 低氧条件下诱导巨噬细胞向M2表型极化, 进而引起肿瘤细胞免疫逃避。低氧条件下VEGF表达水平明显升高, 促进TME新生血管形

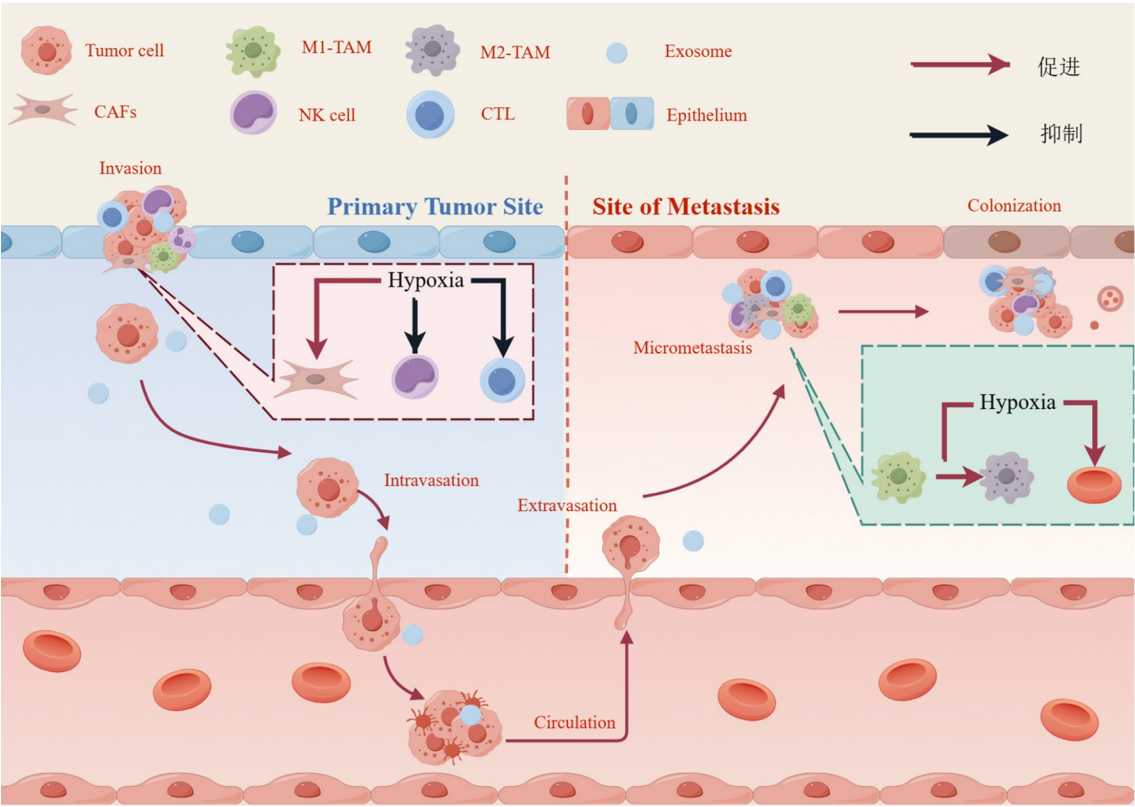


图2 低氧促进肿瘤转移的机制

表 1 miRNA调节免疫细胞的功能

免疫细胞	miRNA	靶点	作用	参考文献
Tregs	miR-138	PD-1/PD-L1	抑制Treg的功能, 从而增强机体的免疫功能, 对肿瘤细胞具有杀伤作用	[17]
	miR-28	PD-1	调节Tregs的产生及分化	[46]
	miR-126	p85	体外Tregs的诱导	[47]
CTL	miR-570		调节CTL淋巴细胞的增殖和相关细胞因子的释放来抑制肿瘤的增殖和进展	[59]
	miR-340-5p	KMT5A、COP1	促进CTL浸润, 增强其肿瘤杀伤能力	[52]
	miR-23a	blimp	抑制CTL的杀伤作用	[51]
NK细胞	miR-30c	GALNT7	促进NK细胞中PI3K/Akt通路的激活, 增强NK细胞的杀伤作用	[48]
	miR-23a、miR-27a	CD107a	抑制NK细胞的功能	[50]
Th细胞	miR-182	Foxo1	以促进活化的Th1、Th2和Th17细胞的增殖	[53]
	miR-24-3p	FGF11、MAPK	抑制Th细胞的分化及增殖	[54]

成, 为肿瘤细胞生长提供营养(图2)。

4 小结与展望

综上所述, miRNA及低氧与肿瘤转移密切相关。miRNA及低氧参与肿瘤转移的机制包括调节 CAFs 的表达及活性、免疫细胞功能、EMT 过程、新生血管的形成及调控细胞周期等。低氧也可通过调节 miRNA 的表达水平以及其他通路参与肿瘤转移。miRNA 及低氧对肿瘤转移的调控包含多种机制, 构成了一个复杂的调控网络, 而调控网络中的通路分子为精准肿瘤治疗提供了新的途径, 也许可以通过靶向作用于 miRNA 调控网络以及抑制低氧相关分子的表达来控制肿瘤进展, 从而提高恶性肿瘤患者的生存率。然而, 临床应用需要更多有力的实验证据作为基准和依据。

参考文献

- [1] Beylerli O, Gareev I, Sufianov A, et al. Long noncoding RNAs as promising biomarkers in cancer. *Noncoding RNA Res*, 2022, 7(2): 66-70
- [2] Ali Syeda Z, Langden SSS, Munkhzul C, et al. Regulatory mechanism of microRNA expression in cancer. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1723
- [3] Nazari N, Jafari F, Ghalamfarsa G, et al. The emerging role of microRNA in regulating the mTOR signaling pathway in immune and inflammatory responses. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(8): 814-832
- [4] Wu C, So J, Davis-Dusenbery BN, et al. Hypoxia potentiates microRNA-mediated gene silencing through posttranslational modification of argonaute 2. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(23): 4760-4774
- [5] Angel CZ, Lynch SM, Nesbitt H, et al. miR-210 is induced by hypoxia and regulates neural cell adhesion molecule in prostate cells. *J Cell Physiol*, 2020, 235(9): 6194-6203
- [6] Matsuura Y, Wada H, Eguchi H, et al. Exosomal miR-155 derived from hepatocellular carcinoma cells under hypoxia promotes angiogenesis in endothelial cells. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(3): 792-802
- [7] Danza K, Silvestris N, Simone G, et al. Role of miR-27a, miR-181a and miR-20b in gastric cancer hypoxia-induced chemoresistance. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(4): 400-406
- [8] Rupaimoole R, Ivan C, Yang D, et al. Hypoxia-upregulated microRNA-630 targets Dicer, leading to increased tumor progression. *Oncogene*, 2016, 35(33): 4312-4320
- [9] Wu L, Xue M, Lai S, et al. Hypoxia derived exosomes promote the proliferation and metastasis of colorectal cancer through the regulation of HIF-1 α /miR-4299/ZBTB4. *Life Sci*, 2023, 329: 12187
- [10] Ni J, Zhang X, Li J, et al. Tumour-derived exosomal lncRNA-SOX2OT promotes bone metastasis of non-small cell lung cancer by targeting the miRNA-194-5p/RAC1 signalling axis in osteoclasts. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 662
- [11] Pan C, Stevic I, Müller V, et al. Exosomal microRNAs as tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Mol Oncol*, 2018, 12(11): 1935-1948
- [12] Peng Y, Guo JJ, Liu YM, et al. MicroRNA-34A inhibits the growth, invasion and metastasis of gastric cancer by targeting PDGFR and MET expression. *Biosci Rep*, 2014, 34(3): e00112
- [13] Wang Z, Zhang C, Guo J, et al. Exosomal miRNA-223-3p derived from tumor associated macrophages promotes pulmonary metastasis of breast cancer 4T1 cells. *Transl Oncol*, 2023, 35: 101715
- [14] Zhang Y, Pan Q, Shao Z. Extracellular vesicles derived from cancer-associated fibroblasts carry tumor-promotive microRNA-1228-3p to enhance the resistance of hepatocellular carcinoma cells to sorafenib. *Hum Cell*, 2023, 36(1): 296-311
- [15] Nie H, Xie X, Zhang D, et al. Use of lung-specific exosomes for miRNA-126 delivery in non-small cell lung cancer. *Nanoscale*, 2020, 12(2): 877-887
- [16] Yang SJ, Yang SY, Wang DD, et al. The miR-30 family: versatile players in breast cancer. *Tumour Biol*, 2017, 39(3): 1010428317692204
- [17] Qiu H, Chen F, Chen M. MicroRNA-138 negatively regulates the hypoxia-inducible factor 1 α to suppress melanoma growth and metastasis. *Biol Open*, 2019, 8(8): bio042937
- [18] Ji RC. Hypoxia and lymphangiogenesis in tumor micro-environment and metastasis. *Cancer Lett*, 2014, 346(1): 6-16
- [19] Masoud GN, Li W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(5): 378-389
- [20] Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, et al. Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell*, 2005, 121(3): 335-348
- [21] Zhou Y, Ren H, Dai B, et al. Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-

- associated fibroblasts. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 324
- [22] Jiang Q, Lei Z, Wang Z, et al. Tumor-associated fibroblast-derived exosomal circDennd1b promotes pituitary adenoma progression by modulating the miR-145-5p/ONECUT2 axis and activating the MAPK pathway. *Cancers*, 2023, 15(13): 3375
- [23] Guo Y, Li H, Sun C. Exosomal miR-125b-5p derived from cancer-associated fibroblasts promotes the growth, migration, and invasion of pancreatic cancer cells by decreasing adenomatous polyposis coli (APC) expression. *J Gastrointest Oncol*, 2023, 14(2): 1064-1076
- [24] Gong W, Guo Y, Yuan H, et al. Loss of exosomal miR-200b-3p from hypoxia cancer-associated fibroblasts promotes tumorigenesis and reduces sensitivity to 5-fluorouracil in colorectal cancer via upregulation of ZEB1 and E2F3. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(6): 905-916
- [25] Chen T, You Y, Jiang H, et al. Epithelial-mesenchymal transition (EMT): a biological process in the development, stem cell differentiation, and tumorigenesis. *J Cell Physiol*, 2017, 232(12): 3261-3272
- [26] Zhu M, Zhang N, He S, et al. MicroRNA-106a targets TIMP2 to regulate invasion and metastasis of gastric cancer. *FEBS Lett*, 2014, 5(4): 600-607
- [27] Yu L, Ren Y. Long noncoding RNA small nucleolar RNA host gene 3 mediates prostate cancer migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition by sponging miR-487a-3p to regulate TRIM25. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022, 37(6): 451-465
- [28] Ren D, Yang Q, Dai Y, et al. Oncogenic miR-210-3p promotes prostate cancer cell EMT and bone metastasis via NF- κ B signaling pathway. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 117
- [29] Zhang Y, Duan Y, Wu C, et al. MiR-200c regulates invasion, proliferation and EMT of anaplastic thyroid cancer cells by targeting parathyroid hormone like hormone. *Growth Factors*, 2022, 40(5-6): 175-185
- [30] Liu YN, Yin JJ, Abou-Kheir W, et al. MiR-1 and miR-200 inhibit EMT via Slug-dependent and tumorigenesis via Slug-independent mechanisms. *Oncogene*, 2013, 32(3): 296-306
- [31] Xie H, Chen J, Ma Z, et al. PrLZ regulates EMT and invasion in prostate cancer via the TGF- β 1/p-smad2/miR-200 family/ZEB1 axis. *Prostate*, 2024, 84(4): 317-328
- [32] Qin E, Gu S, Guo Y, et al. MiRNA-30a-5p/VCAN arrests tumor metastasis via modulating the adhesion of lung adenocarcinoma cells. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023, 195(12): 7568-7582
- [33] Chaturvedi P, Gilkes DM, Takano N, et al. Hypoxia-inducible factor-dependent signaling between triple-negative breast cancer cells and mesenchymal stem cells promotes macrophage recruitment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(20): E2120-2129
- [34] Yang J, Xiang H, Cheng M, et al. microRNA-15a-5p suppresses hypoxia-induced tumor growth and chemoresistance in bladder cancer by binding to eIF5A2. *Neoplasia*, 2024, 71(1): 60-69
- [35] Cheng CW, Chen PM, Hsieh YH, et al. Foxo3a-mediated overexpression of microRNA-622 suppresses tumor metastasis by repressing hypoxia-inducible factor-1 α in erk-responsive lung cancer. *Oncotarget*, 2015, 6(42): 44222-44238
- [36] Liu CY, Xu JY, Shi XY, et al. M2-polarized tumor-associated macrophages promoted epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells, partially through TLR4/IL-10 signaling pathway. *Lab Invest*, 2013, 93(7): 844-854
- [37] Zhou Y, Wang Y, Lin M, et al. LncRNA HOTAIR promotes proliferation and inhibits apoptosis by sponging miR-214-3p in HPV16 positive cervical cancer cells. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 400
- [38] Du B, Wang Z, Zhang X, et al. MicroRNA-545 suppresses cell proliferation by targeting cyclin D1 and CDK4 in lung cancer cells. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88022
- [39] Kuang X, Wei C, Zhang T, et al. miR-378 inhibits cell growth and enhances apoptosis in human myelodysplastic syndromes. *Int J Oncol*, 2016, 49(5): 1921-1930
- [40] Wei K, Shi J, Xiao Y, et al. MiR-30e-5p overexpression promotes proliferation and migration of colorectal cancer cells by activating the CXCL12 axis via downregulating PTEN. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2023, 43(7): 1081-1092
- [41] Wang D, Ming X, Xu J, et al. Circ_0009910 shuttled by exosomes regulates proliferation, cell cycle and apoptosis of acute myeloid leukemia cells by regulating miR-5195-3p/GRB10 axis. *Hematological Oncol*, 2021, 39(3): 390-400
- [42] Tyson JJ, Novak B. Temporal organization of the cell cycle. *Curr Biol*, 2008, 18(17): R759-R768
- [43] Liu W, Long Q, Zhang W, et al. miRNA-221-3p derived from M2-polarized tumor-associated macrophage exosomes aggravates the growth and metastasis of osteosarcoma through SOCS3/JAK2/STAT3 axis. *Aging*, 2021, 13(15): 19760-19775
- [44] Park JE, Dutta B, Tse SW, et al. Hypoxia-induced tumor exosomes promote M2-like macrophage polarization of infiltrating myeloid cells and microRNA-mediated metabolic shift. *Oncogene*, 2019, 38(26): 5158-5173
- [45] Xiao L, He Y, Peng F, et al. Endometrial cancer cells promote M2-like macrophage polarization by delivering exosomal miRNA-21 under hypoxia condition. *J Immunol*

- Res, 2020: 9731049
- [46] Li Q, Johnston N, Zheng X, et al. miR-28 modulates exhaustive differentiation of T cells through silencing programmed cell death-1 and regulating cytokine secretion. *Oncotarget*, 2016, 7(33): 53735-53750
- [47] Tang Y, Cui G, Liu H, et al. Converting “cold” to “hot”: epigenetics strategies to improve immune therapy effect by regulating tumor-associated immune suppressive cells. *Cancer Commun*, 2024, 44(6): 601-636
- [48] Gao F, Han J, Jia L, et al. MiR-30c facilitates natural killer cell cytotoxicity to lung cancer through targeting GALNT7. *Genes Genom*, 2023, 45(2): 247-260
- [49] Zhou Z, Li T, Li J, et al. Exosomal transfer of HCC-derived miR-17-5p downregulates NK cell function by targeting RUNX1-NKG2D axis. *Int Immunopharmacol*, 2024, 136: 112361
- [50] Berchem G, Noman MZ, Bosseler M, et al. Hypoxic tumor-derived microvesicles negatively regulate NK cell function by a mechanism involving TGF- β and miR23a transfer. *Oncoimmunology*, 2015, 5(4): e1062968
- [51] Lin R, Chen L, Chen G, et al. Targeting miR-23a in CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes prevents tumor-dependent immunosuppression. *J Clin Invest*, 2014, 124(12): 5352-5367
- [52] Xu Y, Liu Z, Lv L, et al. MiRNA-340-5p mediates the functional and infiltrative promotion of tumor-infiltrating CD8⁺ T lymphocytes in human diffuse large B cell lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 238
- [53] Stittrich AB, Haftmann C, Sgouroudis E, et al. The microRNA miR-182 is induced by IL-2 and promotes clonal expansion of activated helper T lymphocytes. *Nat Immunol*, 2010, 11(11): 1057-1062
- [54] Ye S, Zhang H, Cai T, et al. Exosomal miR-24-3p impedes T-cell function by targeting FGF11 and serves as a potential prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma. *J Pathol*, 2016, 240(3): 329-340
- [55] Wu MZ, Cheng WC, Chen SF, et al. miR-25/93 mediates hypoxia-induced immunosuppression by repressing cGAS. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(10): 1286-1296
- [56] Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 781-790
- [57] Clambey ET, McNamee EN, Westrich JA, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha-dependent induction of FoxP3 drives regulatory T-cell abundance and function during inflammatory hypoxia of the mucosa. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(41): E2784-2793
- [58] Zhou D, Wang Y, Hu H, et al. lncRNA MALAT1 promotes HCC metastasis through the peripheral vascular infiltration via miRNA-613: a primary study using contrast ultrasound. *World J Surg Onc*, 2022, 20(1): 203
- [59] Lin Y, Liu S, Su L, et al. miR-570 inhibits proliferation, angiogenesis, and immune escape of hepatocellular carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm*, 2018, 33(6): 252-257
- [60] Leng Y, Chen Z, Ding H, et al. Overexpression of microRNA-29b inhibits epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis of colorectal cancer through the ETV4/ERK/EGFR axis. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 17
- [61] Becker V, Yuan X, Boewe AS, et al. Hypoxia-induced downregulation of microRNA-186-5p in endothelial cells promotes non-small cell lung cancer angiogenesis by upregulating protein kinase C alpha. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 31: 421-436
- [62] Shi Q, Dai J, Huang L. microRNA-29a functions as a tumor suppressor in nasopharyngeal carcinoma 5-8F cells through targeting VEGF. *Iran J Basic Med Sci*, 2019, 22(5): 541-546
- [63] Hapke RY, Haake SM. Hypoxia-induced epithelial to mesenchymal transition in cancer. *Cancer Lett*, 2020, 487: 10-20