

专家评述

**杨晓** 军事医学科学院生物工程研究所发育和疾病遗传学研究室主任、研究员、博士生导师。国家杰出青年基金获得者。从事分子和发育遗传学研究，主要利用小鼠转基因和基因打靶技术研究转化生长因子- $\beta$ /Smad 信号通路在哺乳动物组织器官发育和稳态维持过程中的生理功能和分子机制。在 *Developmental Cell*、*PNAS*、*EMBO J*、*Development* 等国际学术期刊上发表论文和综述 80 多篇，SCI 他引超过 2600 次。2006 年入选新世纪百千万人才工程国家级人选。曾经荣获“中国青年科技奖”、“中国青年女科学家奖”、“求是杰出青年实用工程奖”。现任《生物工程学报》编委。



## 肿瘤转移的新 miRNA 故事

### A new miRNA story about tumor metastasis

杨晓

**Xiao Yang**

军事医学科学院生物工程研究所，北京 100071

*Institute of Biotechnology, Beijing 100071, China*

肿瘤转移是恶性肿瘤发展的晚期事件。癌细胞从原发瘤处侵袭基底膜、穿越细胞外基质、内渗入血管或者淋巴管、与宿主细胞相互作用、黏附于基底膜外渗进入远端组织，在与原发瘤不同的解剖学部位形成微转移灶，并最终适应陌生的组织环境获得生长优势发展成大的肿瘤<sup>[1]</sup>。在肿瘤转移过程中，肿瘤细胞通过遗传和表观遗传的改变获得新的特性、并通过与非肿瘤基质细胞或者其他类型细胞协同作用改变组织微环境，以使肿瘤细胞在转移的每一个环节适应新的组织环境并存活下来<sup>[2]</sup>。在此过程中，肿瘤通过持续的

血管形成 (Angiogenesis) 以提供肿瘤生长必需的营养和氧气并带走代谢废物<sup>[3]</sup>。与正常组织的血管相比，肿瘤组织中的新生血管结构变形、因为周细胞覆盖不全而易于渗漏，在肿瘤细胞的散播和转移过程中具有重要作用。肿瘤血管形成的启动取决于促血管形成和抗血管形成信号通路的消长和平衡，已经确证与肿瘤血管形成密切相关的信号通路包括血管内皮生长因子 -A (VEGF-A)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、凝血酶敏感蛋白-1 (TSP-1) 等等。肿瘤细胞如何激活通常处于静息状态的血管形成过程，一直受到相

关领域研究者的高度关注。

近年来, 细胞内一种重要的调节 RNA—miRNA 被发现可以在转录后水平调节转录组的表达, 在肿瘤发生发展等病理过程中具有重要作用<sup>[4]</sup>。miRNA 是一种大小约为 18~24 个碱基的单链小分子 RNA, 与靶基因 mRNA 分子的 3'端非编码区域 (3'UTR) 或者编码区互补配对后, 主要通过降低 mRNA 分子稳定性和翻译抑制两种方式参与靶基因表达调控。在人类肿瘤组织中, miRNA 以及调控 miRNA 生物合成酶类表达失调的现象非常普遍<sup>[5-6]</sup>。研究显示, 一些肿瘤细胞过表达的 miRNA 可以通过靶向 Dicer 减少 miRNA 的合成、诱导上皮间质转换 (EMT)、促进细胞迁移和侵袭, 从而细胞自主性地促进肿瘤的侵袭和转移<sup>[7-8]</sup>。还有一些 miRNA 在肿瘤组织中明显下调, 这些 miRNA 通过抑制组蛋白甲基转移酶、下调促转移基因, 细胞自主性地抑制肿瘤的侵袭和转移<sup>[9-11]</sup>。对于肿瘤细胞中的 miRNA 是否能通过非细胞自主性的作用调节其他非肿瘤细胞的功能, 通过改变肿瘤细胞的微环境进而改变肿瘤转移的进程, 此前几乎一无所知。

2012 年 1 月 12 日 Nature 杂志发表了洛克菲勒大学 Sohail F. Tavazoie 小组题为“癌症细胞的一个 miRNA 调节子介导内皮细胞招募和转移”的最新研究成果。此前纪念 Sloan-Kettering 癌症中心 Joan Massague 小组的研究结果显示, miR-126 在转移性乳腺癌中显著下降, 表达重建后通过减弱肿瘤细胞增殖抑制肿瘤细胞的肺转移和骨转移<sup>[10]</sup>。在本研究中, 他们提供了体外和体内的证据, 证明肿瘤细胞内源的 miR-126

非细胞自主性地抑制内皮细胞招募至转移性乳腺癌细胞。他们提供了可信的数据证明 miR-126 通过靶向调节类胰岛素生长因子结合蛋白 2 (IGFBP2)、磷脂酰肌醇转移蛋白 (PITPNC1) 和 c-Mer 酪氨酸激酶 (MERTK), 抑制血管内皮细胞招募、转移相关的血管形成以及转移灶的定植。转移性肿瘤细胞分泌 IGFBP2 通过调节内皮细胞 IGF1 活化的 I 型 IGF 受体招募内皮细胞, PITPNC1 也通过调节 IGFBP2 促进内皮细胞招募; 而从肿瘤细胞裂解的 MERTK 受体则通过竞争性拮抗 GAS6 配体促进内皮细胞招募。有意义的是, 内皮细胞与乳腺癌细胞共注射彻底挽救了 miR-126 过表达导致的转移缺陷, 证明肿瘤细胞 miR-126 抑制转移的效应确实是非细胞自主性地通过减弱内皮细胞招募而达成的。该研究的发现揭示了癌症细胞-内皮细胞相互作用和协同在肿瘤转移起始和转移灶定植中不可或缺的重要作用, 明确了 IGFBP2/IGF1/IGF1R 和 GAS6/MERTK 信号通路调节肿瘤细胞介导的血管内皮细胞招募、进而促进肿瘤转移的重要功能。

这些新发现提示肿瘤细胞不仅可以通过 miRNA 调控网络细胞自主性地改变肿瘤细胞的特质, 同时可以通过非细胞自主性的作用改变相邻非肿瘤细胞的特性, 创造利于肿瘤细胞生长和转移的微环境。这些有意思的新发现同时提出了更多的问题, 例如, 肿瘤细胞与其他细胞间的相互作用是否也受到肿瘤细胞 miRNA 的调节并在肿瘤转移过程中起作用? 不同类型的肿瘤细胞是否使用同样的 miRNA 网络和机制调

控血管内皮细胞招募? 肿瘤转移相关 miRNA 调控网络的细胞自主性和非细胞自主性功能是否存在协同效应? 肿瘤转移相关 miRNA 在转移的不同阶段是如何被调控的? 相信相关领域的新进展将为恶性肿瘤的诊断和治疗提供有价值的新靶标。

## REFERENCES

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144(5): 646–674.
- [2] Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 2011, 147(2): 275–292.
- [3] Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*, 2003, 6(3): 401–410.
- [4] Salmena L, Poliseno L, Tay Y, et al. A ceRNA hypothesis: the Rosetta stone of a hidden RNA language? *Cell*, 2011, 146(3): 353–358.
- [5] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, 435(7043): 834–838.
- [6] Merritt WM, Lin YG, Han LY, et al. Dicer, Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2641–2650.
- [7] Martello G, Rosato A, Ferrari F, et al. A microRNA targeting Dicer for metastasis control. *Cell*, 2010, 141(7): 1195–1207.
- [8] Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*, 2007, 449(7163): 682–688.
- [9] Valastyan S, Reinhardt F, Benaich N, et al. A pleiotropically acting microRNA, miR-31, inhibits breast cancer metastasis. *Cell*, 2009, 137(6): 1032–1046.
- [10] Tavazoie SF, Alarco'n C, Oskarsson T, et al. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature*, 2008, 451(7175): 147–152.
- [11] Varambally S, Cao Q, Mani RS, et al. Genomic loss of microRNA-101 leads to overexpression of histone methyltransferase EZH2 in cancer. *Science*, 2008, 322(5908): 1695–1699.
- [12] Png KJ, Halberg N, Yoshida M, et al. A microRNA regulon that mediates endothelial recruitment and metastasis by cancer cells. *Nature*, 2011, 481(7380): 190–194.