

MiRNA 在宫颈癌放射敏感性中作用机制的研究进展

王佳敏¹, 左伟晨², 杨小艳¹, 雷侠^{1*}

¹延安大学附属医院妇科 陕西延安

²西安市第三医院病理科 陕西西安

【摘要】宫颈癌是我国常见的妇科恶性肿瘤之一，中晚期宫颈癌主要的治疗方式为放射治疗，提高放射治疗敏感性是改善宫颈癌患者预后的关键。近年来研究发现，miRNA 在宫颈癌放射敏感性中具有重要的调控作用。本文对 miRNA 调节宫颈癌放疗敏感性的作用及机制做一综述，强调了 miRNA 在未来肿瘤诊断和治疗中的临床前景，并进一步阐述了探索新机制和发现新靶点对提高放疗疗效的意义。

【关键词】宫颈癌；MiRNA；放射敏感性；分子标志物

【基金项目】延安大学附属医院科技计划项目（2021PT-16）

Research progress on the mechanism of MiRNA in radiosensitivity of cervical cancer

Jiamin Wang¹, Weichen Zuo², Xiaoyan Yang¹, Xia Lei^{1*}

¹Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi

²Department of Pathology, The Third Xi'an Hospital, Xi'an, Shaanxi

【Abstract】 Cervical cancer is one of the common gynecological malignant tumors in China. The main treatment for intermediate and advanced cervical cancer is radiotherapy. Improving radiotherapy sensitivity is the key to improve the prognosis of patients with cervical cancer. In recent years, miRNA has been found to play an important role in the regulation of radiosensitivity in cervical cancer. In this paper, we reviewed the role and mechanism of miRNA in regulating radiotherapy sensitivity of cervical cancer, emphasized the clinical prospect of miRNA in tumor diagnosis and treatment in the future, and further expounded the significance of exploring new mechanisms and discovering new targets for improving radiotherapy efficacy.

【Keywords】 Cervical cancer; Micromnas; Radiosensitivity; Molecular marker

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，根据疾病的进展情况，可选择不同的治疗方式，包括手术、放射治疗和化疗治疗等。对于分期为 1B2 期至 4A 期的宫颈癌患者，推荐采用放化疗联合治疗（放化疗）作为首选或辅助治疗^[1]。虽然放疗能显著提高患者的生存期，但在接受放疗的局部晚期宫颈癌患者中，仍有大约 30% 的患者发生肿瘤复发或转移。影响放射抵抗的因素有许多，包括 DNA 异常损伤和修复、缺氧或缺氧诱导因子的形成、癌症干细胞的存在和相关 miRNA 的产生等。因此，提高这些患者的放射敏感性和探索潜在的放射抵抗机制是非常重要的。近年来发现，miRNA 在调节辐射反应方面具有潜在的作用，可以增强细胞对辐射的敏感性或保护细胞免受辐射

的伤害。本文拟对 miRNA 在宫颈癌放射治疗敏感性中的作用机制进行总结，为寻找新的治疗靶点来提高宫颈癌放射治疗敏感性提供理论参考。

1 miRNA 和放疗

第一个 miRNA (lin-4) 于 1993 年在秀丽隐杆线虫中被发现，很快 miRNA 也被发现在动物、植物和一些病毒中。它们靶向靶基因的信使 RNA (mRNA)，在转录后水平调控基因表达，参与调节细胞过程，包括细胞生长、分化、发育和凋亡。在人类各种癌症中起癌基因或抑癌基因的作用。一个 miRNA 可以调控多个基因的表达，一个基因也可以被多个 miRNA 调控。因此，miRNA 及其靶基因组成了一个复杂的相互作用网络，伴随着各种转录因子和信号分子，这些

*通讯作者：雷侠

都参与了癌症的进展过程。此外, miRNA 在癌症中的作用也逐渐被揭示, miRNA 与上皮-间充质转化过程、肿瘤干细胞性质、肿瘤侵袭转移的启动以及化疗或放疗的治疗反应密切相关。miRNA 已显示出作为癌症诊断和治疗标志物的巨大潜力。

放疗 (Radiotherapy) 是治疗癌症的主要方式之一, 其与外科手术治疗和内科的化学药物治疗相结合可以提高疗效, 降低复发率和癌症死亡率。影响放射治疗效果的因素包括放射类型/剂量、放射敏感/放射抵抗、肿瘤病理分型、临床分期、原发肿瘤大小、患者性别和年龄。其中, 放射抵抗特性使肿瘤细胞能够逃脱放射引起的细胞损伤, 从而降低了放疗的效果。因此, 如何降低肿瘤的辐射耐受, 提高肿瘤的放射敏感性是一个关键问题。影响肿瘤放射敏感性的因素有很多, 包括对辐射诱导损伤的修复能力、肿瘤细胞再增殖能力、肿瘤细胞周期再分布、肿瘤血管生成和肿瘤微环境等。

2 miRNA 调节宫颈癌放射敏感性的机制

miRNA 可通过影响 DNA 损伤修复、细胞周期检查点、细胞凋亡、与辐射相关的信号转导通路和肿瘤微环境, 进而介导肿瘤发生、发展以及对放疗的敏感性。

2.1 miRNA 在 DNA 损伤修复中的调控机制

DNA 损伤修复过程中的缺陷可以导致各种疾病, 包括肿瘤的发生。放射治疗可以通过 DNA 损伤导致肿瘤细胞死亡, 放疗或电离辐射引起的肿瘤 DNA 损伤会触发 DNA 损伤反应 (DDR) 并激活多种细胞内信号转导途径参与转录后调控。而 DNA 修复的增加会导致放射抵抗, 阻断这些修复途径会使肿瘤变得对放射敏感。DNA 损伤修复包括基底切除修复、单链断裂修复和双链断裂修复。而 DNA 双链断裂 (dsb) 修复主要有两种途径, 非同源末端连接 (NHEJ) 修复途径, 以及同源重组 (HR) 修复途径。许多因子参与了 DNA 双链断裂修复过程, 如 H2AX、ATM、ATR 等发挥感应和转导作用, 进一步通过效应因子 RAD52、RAD51、BRCA2 等在 DDR 通路中发挥作用^[2]。

miR-29b 通过靶向 10 号染色体上的磷酸和张力同源缺失 (PTEN) 来抑制 DNA 损伤修复, 过表达 PTEN 可以部分挽救 miR-29b 介导的 HR-DNA 损伤修复, 提高放射敏感性。同时, 通过 HeLa-R 细胞

植入小鼠的肿瘤生长延迟实验证实, miR-29b 在宫颈癌体外和体内放射抵抗模型中均增强了放射敏感性。这些发现识别出 miR-29b 是一种放射增敏的 microRNA, 并揭示了一种针对放射抵抗肿瘤的新治疗策略。

与放射敏感的亲代细胞和及标本相比, 放射抵抗的宫颈癌细胞和标本中 miR-424 的表达显著降低, 并且通过抑制 Aprataxin (APTX) 的表达提高宫颈癌细胞的放射敏感性, 而 APTX 是一种 DNA 结合蛋白, 参与了 ssDNA 断裂修复、dsDNA 断裂修复以及单碱基缺失修复等生物功能。进一步证实 miR-424 是通过参与诱导 DNA 损伤修复机制来增强宫颈癌放射敏感性。另有研究表明, miR-4429 在放射抵抗细胞 HeLa/Siha-R 细胞中表达下调, 而提高 miRNA-4429 的表达能使射线抵抗的细胞重新致敏。AD51 重组酶 (RAD51) 是一种重要的 HR 调节剂, 有助于 DNA 修复。该研究发现 miR-4429 通过抑制 RAD51 使宫颈癌细胞对辐射敏感, 证实 miR-4429 也是通过参与诱导 DNA 损伤修复机制来增强放射敏感性。该研究确定了 miR-4429 在调节宫颈癌细胞放射敏感性中的新作用^[3]。

2.2 miRNA 在细胞周期检查点中的调控机制

细胞暴露于电离辐射后, 维持基因完整性的途径有多种。如 NHEJ 和 HR 修复途径, 是肿瘤细胞对于电离辐射诱导的 DSB 损伤的有效防御机制, 但细胞周期调控可能是决定电离辐射敏感性最重要的因素。暴露于电离辐射会影响细胞周期进程: 辐射会导致 DNA 损伤, 当损伤修复后, 细胞重新进入周期, 而无法修复的 DNA 损伤会导致周期停滞。

大肿瘤抑制激酶 1 (LATS1) 是一种激酶, 在有丝分裂早期与细胞周期控制器 CDC2 结合形成复合物, 并作为 CDC2/cyclin a 的负调控因子, 在细胞周期进程中起关键作用。miR-21 在放射抵抗宫颈癌细胞中高度表达, miR-21 可直接靶向和下调 LATS1 的表达, 从而减轻放射诱导的细胞凋亡, 减少 G2/M 阻滞, 增加 S 期积累, 从而增加放射抵抗。细胞分裂周期 25 (CDC25) 调节细胞分裂过程中细胞周期阶段之间的关键转变, 在 DNA 损伤的情况下, 它是确保遗传稳定性的检查点机制的关键目标。CDC25A 参与调控细胞周期, 诱导放射抵抗 DNA 的合成, 降低细胞的放射敏感性。相关研究表明^[4], CDC25A 在宫颈

癌组织和细胞中高表达,可诱导宫颈癌细胞产生辐射抗性,且 CDC25A 的表达受到 miR122-5p 的负调控。过表达 miR-122-5p 或敲低 CDC25A 可抑制宫颈癌细胞存活,诱导细胞凋亡。Med19 被认为是一种与多种恶性肿瘤的增殖、转移和细胞周期调节相关的基因,沉默 Med19 抑制了乳腺癌细胞的生长,增加了 G0/G1 期细胞的比例。相关研究表明,miR-4778-3p 可能通过调控 Med19 介导宫颈癌细胞的辐射敏感性。miR-4778-3p 在复发或转移患者肿瘤组织和放射抵抗细胞系中的表达降低,上调 miR-4778-3p 显著抑制了放射后细胞的增殖、侵袭和迁移,在 G2/M 期细胞比例显著降低,细胞凋亡显著增加^[5]。

2.3 miRNA 与凋亡、信号转导

在宫颈癌放射反应的整个过程中,肿瘤的放射敏感性可以通过一些经典的信号转导途径有序地调节。据报道,PI3K/AKT、MAPK/ERK、NF- κ B、TGF- β 等四种经典信号转导通路参与了肿瘤辐射反应的调控。miRNA 可通过与辐射相关信号转导通路的关键组分相互作用,破坏 DNA 损伤修复和促进细胞凋亡,在调节肿瘤细胞的辐射反应和放射敏感性中发挥关键作用。PRKCD (促凋亡蛋白激酶),也被称为蛋白激酶 CD,与各种 DNA 损伤剂诱导的细胞凋亡相关。有报道称,miR-181a 通过靶向凋亡相关基因 PRKCD 的 30-UTR,从而抑制促凋亡 PRKCD 蛋白的表达,表现出对癌细胞的辐射抵抗^[6]。丝氨酸/苏氨酸激酶 17a (STK17a) 被认为是由多种凋亡刺激引起的凋亡因子。E2F1 是 E2 启动子结合因子 (E2F) 家族成员,参与调控细胞凋亡、化疗耐药、细胞周期和迁移,其过表达可能调控细胞凋亡,促进细胞增殖。核因子- κ B (NF- κ B) 是异源二聚体转录因子家族的成员,在宫颈癌进展过程中被激活。同时发现,miR1323 靶向聚 (A) 结合蛋白核 1 (PABPN1) 进一步影响 Wnt/ β -catenin 信号通路^[7]。

2.4 miRNA 与肿瘤微环境

肿瘤微环境 (TME) 在调节癌细胞的生物学特性和放射敏感性方面具有关键作用。其中缺氧和血管生成是决定癌细胞是否对放射敏感的两个重要因素。严重缺氧的肿瘤微环境可以保护肿瘤细胞免受辐射^[7]。在 TME 中,血管内皮生长因子 (VEGF) 和缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 是影响肿瘤放射敏感性的两个关键因子。VEGF 的高表达促进血管增生,增加肿瘤的

氧合。抑制 VEGF 可使缺氧诱导的信号转导通路激活,从而调节 HIF-1 的活性,进一步影响肿瘤放射敏感性^[8]。miR-21 过表达可能通过 AKT 和 ERK 激活诱导 HIF-1 α 过表达,从而促进肿瘤血管生成。进一步探讨了 miR-21 过表达和下调如何影响宫颈癌细胞中 HIF-1 α 的表达。发现过表达 miR-21 降低了 PTEN,增加了 p-Akt,随后增加了 HIF-1 α 的表达,而抑制 miR-21 导致 PTEN 增加,p-Akt 降低,随后 HIF-1 α 降低。证实 MIR-21 通过与 HIF-1 α 相互作用从而影响肿瘤放射敏感性。

3 结语

综上所述,我们探讨了 miRNA 在宫颈癌放射敏感性中的作用机制,这些 miRNA 作为潜在的生物标志物的评估为宫颈癌的预后和治疗打开了新的视野。增加了 miRNA 成为宫颈癌临床诊断和治疗的目标的可能性。目前大部分研究主要集中于基础实验,相关临床研究较少报道,我们期待更多相关临床研究,在不久的将来,通过激活或抑制某些 miRNA 和下游靶基因的表达来改善放疗效果的潜在可能性是非常有希望的。这为开发有效的癌症治疗提供新的临床思路。

参考文献

- [1] 李静,孔为民. 非编码 RNA 在宫颈癌放疗敏感性中的研究进展[J].中国妇产科临床杂志,2021,22(03):334-336.
- [2] 刘晓娟,王静,张娟,高月月,王虹. lncRNA ZFAS1 靶向 miR-193a-3p 调控宫颈癌细胞 Siha 放射敏感性的分子机制研究[J].中国免疫学杂志,2021,37(02):195-200.
- [3] 刘璐. miR-149-5p 对宫颈癌细胞生物学行为的调控及机制研究[D].郑州大学,2021.
- [4] 高君碧. lncRNA GAS5 通过 miR-106b 调控宫颈癌放射敏感性的研究[D].郑州大学,2019.
- [5] 姜勉. MiR-365 对非小细胞肺癌细胞放射敏感性的影响及其机制研究[D].北京协和医学院,2019.
- [6] 王梦洁. miR-124 对宫颈癌放射敏感性的影响及其机制研究[D].蚌埠医学院,2018.
- [7] 李范,陈晓东,王光伟,李敏,王佳琳. 宫颈癌放射敏感性研究趋势与热点主题分析[J].预防医学情报杂志,2019,35(10):1178-1184.
- [8] 王秋宇,姜平,朱军义,许静,郭哲,孙慧霞. lncRNA NEA

T1 调控 miR-195 对宫颈癌细胞 SiHa 放射敏感性的影响
[J].现代泌尿生殖肿瘤杂志,2021,13(02):103-108.

收稿日期: 2022 年 7 月 12 日

出刊日期: 2022 年 8 月 25 日

引用本文: 王佳敏, 左伟晨, 杨小艳, 雷侠, MiRNA 在宫颈癌放射敏感性中作用机制的研究进展[J]. 国际医药研究前沿, 2022, 6(3) : 14-17
DOI: 10.12208/j.imrf.20220095

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS