

外泌体中的 microRNAs 在神经胶质瘤中的研究进展

徐峰, 牛万祥, 谢时帅, 牛朝诗

(中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)神经外科, 脑功能与脑疾病安徽省重点实验室, 安徽合肥 230001)

摘要: 外泌体(exosomes)是一种体内多种细胞可以分泌的细胞外囊泡,由膜蛋白组成的脂质双分子层包绕蛋白质和核酸形成,其直径大小为30~100 nm不等.其内含有microRNAs(miRNAs)和mRNAs等遗传物质,在细胞之间具有物质交换及信息传递等功能,在体内很多生理与病理过程中有着不可忽视的作用.近年来,外泌体中的miRNAs逐渐引起国内外学者的重视,研究发现它们可以参与肿瘤的发生、发展、肿瘤血管生成等相关作用.为了更好地了解外泌体中的miRNAs在神经胶质瘤中的作用,本文综述了外泌体中的miRNAs与胶质瘤的发生、发展、肿瘤血管生成、肿瘤代谢的关系,并探讨了其在胶质瘤诊断和治疗方面的研究进展.

关键词: 外泌体;microRNAs(miRNAs);胶质瘤

中图分类号: R739.41 **文献标识码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.0253-2778.2018.10.010

引用格式: 徐峰,牛万祥,谢时帅,等. 外泌体中的microRNAs在神经胶质瘤中的研究进展[J]. 中国科学技术大学学报,2018,48(10):838-841,867.

XU Feng, NIU Wanxiang, XIE Shishuai, et al. Recent advances in the study of microRNAs of exosomes in glioma[J]. Journal of University of Science and Technology of China, 2018,48(10):838-841,867.

特
约
评
述

Recent advances in the study of microRNAs of exosomes in glioma

XU Feng, NIU Wanxiang, XIE Shishuai, NIU Chaoshi

(Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of USTC(Anhui Provincial Hospital),
Brain Function and Brain Disease Anhui Provincial Key Laboratory, Hefei 230001, China)

Abstract: Exosomes are extracellular vesicles that can be secreted by a variety of cells in the body. The lipid bilayer composed of membrane proteins is surrounded by proteins and nucleic acids, and has a diameter ranging from 30 to 100 nm. It contains genetic materials such as microRNAs(miRNAs) and mRNAs, and has functions such as material exchange and information transmission between cells, and it has a non-negligible effect on many physiological and pathological processes in the body. In recent years, miRNAs in exosomes have attracted the attention of scholars at home and abroad. They have been found to be involved in tumorigenesis, development, tumor angiogenesis, etc. To better understand the role of

收稿日期: 2018-08-09; **修回日期:** 2018-09-03

基金项目: 安徽省科技攻关项目(1604a0802069),中央引导地方科技发展专项(2017070802D144),脑功能与脑疾病安徽省重点实验室项目(1606c08235)资助

作者简介: 徐峰,男,1992年生,硕士生.研究方向:神经胶质瘤基础与临床.E-mail:18095657597@163.com

通讯作者: 牛朝诗,医学博士/教授,主任医师,神经外科主任.1999年获上海第二医科大学(上海交通大学医学院)博士学位.现任中华医学会神经外科分会委员及功能神经外科学组副组长、世界华人神经外科协会委员及功能神经外科专业委员会副主任委员、中国医师协会脑胶质瘤专业委员会常委、中国神经科学学会神经肿瘤分会委员、中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会委员、安徽省医师协会脑胶质瘤专业委员会主任委员、安徽省抗癌协会神经肿瘤专业委员会委员等.主要从事神经肿瘤和功能神经外科基础与临床研究.E-mail: niuchaoshi@ustc.edu.cn



miRNAs in exosomes in gliomas, this paper reviewed the relationship between miRNAs in exosomes and the development and progression of glioma, tumor angiogenesis, and tumor metabolism, and explored their research progress in the diagnosis and treatment of glioma.

Key words: exosomes; microRNAs(miRNAs); glioma

0 引言

神经胶质瘤是颅内最为常见的一种脑肿瘤,其中胶质母细胞瘤恶性程度最高,预后最差,中位生存期仅为 14-15 个月^[1],5 年的存活率不足 5%^[2]。恶性胶质瘤以手术切除为主,术后予以放化疗,总体治疗效果不容乐观,因此,迫切需要深入研究胶质瘤的发病机制,为胶质瘤早期诊断和治疗寻找新的方法。

1987 年 Johnstone 等^[3]在网织红细胞上清培养液中发现了一种囊性小泡——外泌体。研究发现,人体内很多细胞可以通过分泌或者旁分泌等方式分泌外泌体,包括肥大细胞、树突状细胞、神经细胞、B 细胞和肿瘤细胞等^[4]。Godlewskij 等^[5]研究发现,胶质瘤细胞来源的外泌体富含 microRNAs (miRNAs),mRNAs 等遗传物质,miRNAs 的作用最为重要。这些 miRNAs 在胶质瘤微环境中起着不可或缺的作用,调控胶质瘤的发生发展,参与胶质瘤血管生成及肿瘤代谢,并且可以作为胶质瘤的诊断标志物,同时可以作为一种新型治疗手段造福胶质瘤患者。

1 外泌体及外泌体中的 miRNAs

外泌体是 20 世纪 80 年代末在网织红细胞中发现的一种膜性囊泡结构,它的形成经历胞内小泡——早期内体——晚期内体——多囊泡内体的过程,最后多囊泡内体与细胞膜发生融合之后释放到细胞外的小囊泡即外泌体^[6]。人体内绝大多数细胞都能释放外泌体,在颅内神经元细胞、星型胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞、神经干细胞、胶质瘤干细胞和内皮细胞等也能分泌外泌体。外泌体的直径约 30~100nm,在电镜观察下形态呈圆形或椭圆形,具有脂质双分子层结构,其内含有脂质、多种蛋白(CD9, CD63, HSP70, HSP90, Alix 等)、细胞因子、转录因子等^[7]。外泌体中同时含有大量的 RNA(如 miRNAs, mRNAs 和其他非编码 RNA),其中 miRNAs 尤为重要。miRNAs 是一种非编码 RNA 分子,可以在转录后水平调控基因的表达,因此,它

是人体遗传信息的调控因子,广泛参与人体的多种生理和病理过程。随着国内外研究的不断深入及外泌体提取和检测技术的不断更新,人们发现肿瘤细胞来源的外泌体中的 miRNAs 在肿瘤包括胶质瘤的发生、发展、辅助诊断、治疗等方面发挥了重要作用。

2 外泌体中 miRNAs 与神经胶质瘤发生、发展的关系

胶质瘤作为一种实体肿瘤,存在一个适合其自身发生、发展的肿瘤微环境,在其中胶质瘤细胞与周围血管、免疫细胞及细胞外基质等紧密相连且相互作用^[8]。研究发现,肿瘤微环境中 miRNAs 在细胞之间的信息交流中扮演重要角色^[9]。进一步研究表明,胶质瘤微环境中 miRNAs 是通过外泌体的摄取和释放来发挥作用的^[10]。

2.1 外泌体中的“致癌 miRNAs”在神经胶质瘤中的作用

Li 等^[11]研究发现,胶质瘤来源的外泌体中存在一些 miRNAs 与正常脑组织相比在胶质瘤中高表达,且能够促进胶质瘤的发生、发展,包括 miR-21, miR-10b, miR-26a 等。miR-21 可以抑制促进凋亡的细胞程序性死亡蛋白 422 的表达,同时减少基质金属蛋白酶的抑制剂 RECK 蛋白和 TIMP 的产生,从而可以促进胶质瘤细胞增殖和迁移^[12]。研究发现,miR-10b 可以直接通过靶向抑制促凋亡蛋白 Bim、细胞周期抑制剂 p16 和 p21 促进胶质瘤细胞的生长^[13]。Kim 等^[14]在体外实验和小鼠大脑中的研究证明,miR-26a 可以通过抑制 PTEN、RB1 蛋白、MAP3K2/MEKK2 蛋白的产生,增加 AKT 的活化,从而促进胶质瘤细胞增殖。

2.2 外泌体中的“抑癌 miRNAs”在神经胶质瘤中的作用

另一方面,胶质瘤来源的外泌体中 MiR-34, miR-128, miR-1 等可以抑制胶质瘤的生长。研究发现, MiR-34 可以通过靶向 Notch-1, Notch-2, c-Met 和 PDGFRA 等致癌基因发挥抑制胶质瘤细胞生长的作用^[15]。Godlewski 等^[8]研究证明, miR-128 可以

同时靶向 PRC 的两个组分——PRC1(通过靶向 Bmi1)和 PRC(通过靶向 SUZ12)抑制胶质瘤干细胞(GSCs)的自我更新和增殖。Peruzzi 等^[16]进一步研究表明,在小鼠脑细胞早期的 miR-128 表达的缺失可能与胶质瘤的发病机制相关。miR-1 在胶质瘤细胞中表达较正常脑组织显著降低,研究发现 miR-1 通过靶向 ANXA2 和 Met,导致 EGFR, PRC1, PRC2 和 p-JNK 的表达减少,从而抑制胶质瘤细胞的生长、肿瘤血管生成和降低胶质瘤细胞体内和体外的侵袭性^[10]。

3 外泌体中 miRNAs 与神经胶质瘤血管生成

胶质瘤是血管密度最高的肿瘤之一,这可以满足其对营养物质、氧气和废物消除的要求。Giusti 等^[17]研究发现,胶质瘤细胞来源的外泌体中 miRNAs 可以影响血管内皮细胞增殖、迁移、分化和新的管状结构形成。Sun 等^[18]研究证明,胶质瘤干细胞分泌的外泌体可以促进内皮细胞增殖,其原因是外泌体中的 miR-21 激活了 VEGF 信号通路,有助于新的肿瘤血管生成。相反,miR-1 作为一个肿瘤抑制因子,在胶质瘤血管生成的过程中有着完全不同的效应。Bronisz 等^[10]研究发现,胶质瘤来源的外泌体可以明显促进人脑血管内皮细胞(HBMECs)形成更长和更多分支的管腔,当外泌体中的 miR-1 过表达之后,可以抑制相关促血管因子(如 VEGF)生成,导致这种促血管生成作用明显减弱。

4 外泌体中 miRNAs 与神经胶质瘤代谢

在肿瘤细胞生长过程中,肿瘤细胞可以通过改变代谢方式使其自身适应低葡萄糖/低 ATP 的肿瘤微环境。在高葡萄糖微环境下胶质瘤细胞分泌的外泌体中富含 miR-451,可以调控胶质瘤代谢,从而影响胶质瘤的生长、迁移及侵袭。Ansari 等^[19]认为,miR-451 通过直接靶向抑制钙结合蛋白 39(CAB39)的表达,导致 LKB1 活性降低,进而抑制 AMPK 信号通路,从而使胶质瘤细胞对低糖微环境敏感,导致胶质瘤细胞的迁移及侵袭能力受到抑制。在低糖微环境中,miR-451 表达下调,AMPK 信号通路被激活,使胶质瘤细胞更能适应低糖微环境,使胶质瘤细胞生存能力、迁移能力及侵袭能力增强。

5 外泌体中的 miRNAs 与神经胶质瘤的诊断

近年来,外泌体已经在人体多种体液中被发现,包括血^[20]、脑脊液^[21]等。鉴于胶质瘤患者和正常人之间 miRNAs 的表达差异,外泌体中的 miRNAs 成为胶质瘤的可靠的生物标志物。胶质瘤细胞分泌的外泌体中富含多种 miRNAs,miR-21 被认为是其中重要的生物标志物^[22-23]。Qu 等^[24]通过 Meta-analysis 的方法证明 miR-21 是胶质瘤最有临床价值的生物标志物。Akers 等^[21]研究发现,脑脊液的外泌体中 miR-21 的含量是区分胶质瘤患者和非胶质瘤患者的重要指标。研究证明,miR-21 可以通过减少 BAX 蛋白的产生,抑制 caspase-3 的活性,阻断细胞凋亡过程,从而增强胶质瘤细胞抗化疗作用,这表明 miR-21 可同时作为预测胶质瘤患者对化疗效果的生物标志物^[25]。

6 外泌体中的 miRNAs 与神经胶质瘤治疗

外泌体作为一种天然的载体工具在细胞之间传递物质(如 miRNAs 等),且可以轻易地穿过血脑屏障,因此可以用于中枢神经系统疾病的治疗,包括胶质瘤、帕金森等^[26]。Katakowski 等^[27]将过表达 miR-146b 的质粒转染到间充质干细胞(MSCs)中后,收集 MSCs 分泌的外泌体,并注射到大鼠脑胶质瘤模型中,发现大鼠颅内种植瘤生长明显受到抑制。Munoz 等^[28]研究发现,将载有 miR-9 抑制剂的外泌体注射到胶质瘤中,可以减少多药转运蛋白的产生,降低胶质瘤细胞的化疗耐药性,从而可以增强替莫唑胺的效果。Bronisz 等^[10]研究表明,外泌体通过转运 miR-1 可以抑制胶质瘤增殖、侵袭、血管生成等相关作用。

7 结论与展望

本文介绍了外泌体的来源、组成和一般特性,探讨了外泌体中的 miRNAs 在神经胶质瘤的发生、发展、血管生成、代谢中的作用,同时阐述了外泌体中的 miRNAs 在胶质瘤早期诊断和治疗方面的最新研究进展。外泌体作为一种纳米级膜性囊泡,作为一种细胞之间信息交流的载体,其内含有 miRNAs, mRNAs 等遗传物质,又能穿过血脑屏障并且可以躲避机体的免疫排斥反应,这些优势大大地提升了

外泌体在疾病精准靶向治疗方面的优势.相信随着研究的不断深入,关于外泌体及外泌体中的 miRNAs 在胶质瘤的发病机制、早期诊断及治疗方面的作用能够取得更大的研究进展,为广大的胶质瘤患者带来福音.

参考文献(References)

- [1] GIAMMALVA G R, IACOPINO D G, AZZARELLO G, et al. End-of-life care in high-grade glioma patients. The palliative and supportive perspective[J]. *Brain Sci*, 2018, 8(7):125.
- [2] LIU Y, HAO X, LIU W, et al. Analysis of survival prognosis for children with symptomatic optic pathway gliomas who received surgery[J]. *World Neurosurg*, 2018, 109: e1-e15.
- [3] JOHNSTONE R M, ADAM M, HAMMOND J R, et al. Vesicle formation during reticulocyte maturation. Association of plasma membrane activities with released vesicles (exosomes)[J]. *J BiolChem*, 1987, 262(19): 9412-9420.
- [4] QUEZADA C, TORRES Á, NIECHI I, et al. Role of extracellular vesicles in glioma progression [J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 60:38-51.
- [5] GODLEWSKI J, FERRER-LUNA R, ROOJ A K, et al. MicroRNA signatures and molecular subtypes of glioblastoma: the role of extracellular transfer [J]. *Stem Cell Rep*, 2017, 8(6):1497 - 1505.
- [6] RAPOSO G, STOORVOGEL W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends [J]. *J Cell Biol*, 2013, 200(4): 373-383.
- [7] ARYANI A, DENECKE B. Exosomes as a nanodelivery system: a key to the future of neuromedicine [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 818-834.
- [8] GODLEWSKI J, KRICHEVSKY A M, JOHNSON M D, et al. Belonging to a network-microRNAs, extracellular vesicles, and the glioblastoma microenvironment [J]. *Neuro-Oncology*, 2015, 17(5): 652-662.
- [9] BLANDFORD S N, GALLOWAY D A, MOORE C S. The roles of extracellular vesicle microRNAs in the central nervous system [J]. *Glia*, 2018, 66: 2267-2278.
- [10] BRONISZ A, WANG Y, NOWICKI M O, et al. Extracellular vesicles modulate the glioblastoma microenvironment via a tumor suppression signaling network directed by miR-1 [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3): 738-750.
- [11] LI C C Y, EATON S A, YOUNG P E, et al. Glioma microvesicles carry selectively packaged coding and non-coding RNAs which alter gene expression in recipient cells [J]. *RNA Biology*, 2013, 10(8): 1333-1344.
- [12] GABRIELY G, WURDINGER T, KESARI S, et al. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(17): 5369-5380.
- [13] GABRIELY G, YI M, NARAYAN R S, et al. Human glioma growth is controlled by MicroRNA-10b [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(10): 3563-3572.
- [14] KIM H, HUANG W, JIANG X L, et al. Integrative genome analysis reveals an oncomir/oncogene cluster regulating glioblastoma survivorship [J]. *PNAS*, 2010, 107(5): 2183-2188.
- [15] SILBER J, JACOBSEN A, OZAWA T, et al. miR-34a repression in proneural malignant gliomas upregulates expression of its target PDGFRA and promotes tumorigenesis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33844.
- [16] PERUZZI P, BRONISZ A, NOWICKI M O, et al. MicroRNA-128 coordinately targets Polycomb Repressor Complexes in glioma stem cells [J]. *Neuro-Oncology*, 2013, 15(9): 1212-1224.
- [17] GIUSTI I, DELLE MONACHE S, DI FRANCESCO M, et al. From glioblastoma to endothelial cells through extracellular vesicles: messages for angiogenesis [J]. *Tumor Biol*, 2016, 37(9): 12743-12753.
- [18] SUN X, MA X T, WANG J J, et al. Glioma stem cells-derived exosomes promote the angiogenic ability of endothelial cells through miR-21/VEGF signal [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(22): 36137-36148.
- [19] ANSARI K I, OGAWA D, ROOJ A K, et al. Glucose-based regulation of miR-451/AMPK signaling depends on the OCT1 transcription factor [J]. *Cell Rep*, 2015, 11(6): 902-909.
- [20] WESTPHAL M, LAMSZUS K. Circulating biomarkers for gliomas [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(10): 556-566.
- [21] AKERS J C, RAMAKRISHNAN V, KIM R, et al. miR-21 in the extracellular vesicles (EVs) of cerebrospinal fluid (CSF): A platform for glioblastoma biomarker development [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78115.
- [22] SASMITA A O, WONG Y P, LING A P K. Biomarkers and therapeutic advances in glioblastoma multiforme [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2018, 14(1): 40-51.
- [23] ZHOU Q, LIU J, QUAN J, et al. microRNAs as potential biomarkers for the diagnosis of glioma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9): 2651-2659.

(下转第 867 页)