

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.11.001

· 专家论坛 ·

## MicroRNAs 在肿瘤相关成纤维细胞促进肿瘤发展进程中的作用

郭雪茹, 徐克(天津医科大学总医院, 天津市肺癌研究所, 天津市肺癌转移与肿瘤微环境重点实验室, 天津 300052)



**徐克** 博士、教授、博士生导师, 天津市肺癌研究所副所长; 于英国获细胞与分子生物学博士学位后作为“天津医科大学引进人才”回国工作, 为美国癌症协会会员、美国细胞生物学会会员、中国抗癌协会会员、中国药学会高级会员、中国细胞生物学会会员。已主持国家自然科学基金、教育部留学回国人员科研启动基金、教育部博士点基金、天津市自然科学基金重点项目、天津市高等学校科技发展基金计划重点项目或参与“重大新药创制”国家科技重大专项等多个研究项目, 在 *Cancer Res, Blood, Br J Cancer Suppl, Cancer Sci, Mol Carcinog, Biochem Pharmacol, Exp Cell Res, Acta Pharmacol Sin, B M C Cancer* 等 SCI 期刊发表多篇论文, 主编英文专著 3 部, 获国家发明专利 2 项。

**[摘要]** 肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)是肿瘤微环境(TME)中最主要的细胞组分之一, 在肿瘤发生、进展中发挥重要作用。微小RNA(miRNAs)参与CAFs的转化与代谢重编程, 并可调控CAFs的干性及其介导的肿瘤细胞增殖、侵袭和化疗耐药等机制, 在CAFs的形成和CAFs对肿瘤的促进作用中发挥重要功能; 而CAFs释放的miRNAs可作为肿瘤的诊断、预后及用药选择的参考指标。因此探索miRNAs在肿瘤细胞与CAFs相互作用中的功能, 揭示其作用机制, 对于理解肿瘤的发生和发展具有重要意义; 同时也可作为新的肿瘤治疗策略提供研究方向。本文将对miRNAs在CAFs的形成及CAFs对肿瘤细胞调控中的作用加以介绍。

**[关键词]** microRNA; 肿瘤微环境; 肿瘤相关成纤维细胞; 肿瘤进展; 细胞因子

**[中图分类号]** R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)11-1181-08

## Roles of microRNAs in the tumor progression promoted by cancer-associated fibroblasts

GUO Xueru, XU Ke (Tianjin Key Laboratory of Lung Cancer Metastasis and Tumor Microenvironment, Tianjin Lung Cancer Institute, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

**[Abstract]** Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are one of the major cellular components in tumor microenvironment (TME), which play an important role in cancer progression. MicroRNAs (miRNAs) could participate in the process of CAFs, transformation and metabolism reprogramming, affect the stemness of CAFs, and regulate CAFs-mediated tumor cell proliferation, invasion and chemotherapy resistance; and studies have shown that miRNAs play an important role in CAFs formation and the regulation of CAFs on tumors. The miRNAs released by CAFs can be used as reference indicators for tumor diagnosis, prognosis and drug selection. Thus, exploring the role of miRNAs in the interaction between CAFs and tumor cells and underlining the mechanism, is of great significance for understanding the occurrence and development of tumors, as well as providing novel strategy for cancer treatment. This review will summarize the role of miRNAs in the formation of CAFs and the regulation of CAFs on tumor cells.

**[Key words]** microRNA; tumor microenvironment (TME); cancer-associated fibroblast (CAF); tumor progression; cytokine

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(11): 1181-1188. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2019.11.001]

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81372519), 教育部博士点基金资助项目(No. 20131202110005), 天津市自然科学基金重点项目资助(No. 18JCZDJC98500)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81372519), the Specialized Research Foundation for the Doctoral Program of Higher Educational of China (No. 20131202110005), and the Key Project of Natural Science Foundation of Tianjin City (No. 18JCZDJC98500)

**[作者简介]** 郭雪茹(1994-), 女, 硕士生, 主要从事分子肿瘤学相关研究, E-mail: g13002216615@163.com

**[通信作者]** 徐克(XU Ke, corresponding author), E-mail: ke\_xu@hotmail.com

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是一种复杂的组织环境,由细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)、免疫细胞[如T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞和自然杀伤T细胞、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)等]以及周细胞、脂肪细胞等成分组成<sup>[1]</sup>。CAF是TME中一类重要的细胞,其来源广泛,主要由肿瘤中的固有纤维细胞经由微环境中的信号激活转化而成,主要合成参与细胞外基质重塑的蛋白,分泌调节肿瘤细胞增殖、存活和侵袭转移的各种因子等<sup>[2]</sup>。CAF具有普通成纤维细胞(normal fibroblasts, NFs)的一切特性,仍未发现独特的标志物用于其鉴定。目前CAF的鉴定主要通过联合检测 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、CD10等在CAF中的表达量来判断。与NFs相比,CAF中包括NF- $\kappa$ B、IL-6/STAT3、FGF-2/FGFR1和TGF- $\beta$ /SMAD等的多条信号通路常处于异常激活状态,且具有更快的增殖速度和更高分泌水平的细胞因子、炎症因子<sup>[3-5]</sup>。大量研究<sup>[6-8]</sup>表明,CAF具有促肿瘤特性,甚至能够将其他基质细胞募集至原发或转移灶,通过参与TME的构建进一步促进肿瘤的增殖、侵袭和转移<sup>[9]</sup>。

微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一类长度20~22 nt的小分子非编码RNA,其通过与靶基因的3'非翻译区(3'untranslated regions, 3'UTR)结合,抑制靶基因翻译或使mRNA降解,在转录后调控靶基因的表达水平<sup>[10-11]</sup>。许多miRNAs与肿瘤进展密切相关,能够调节包括肿瘤细胞增殖、转移、上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、免疫逃逸、永生化、血管生成、相关炎症发生和代谢等过程<sup>[12]</sup>。近年来,miRNAs在CAF介导的肿瘤发生发展过程中的作用引起了研究者的极大关注。

CAF与肿瘤细胞之间的miRNAs可以通过直接或间接由细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)分泌到ECM中进行传递。不同方式分泌的miRNAs都可以被肿瘤微环境中的周围的其他细胞摄取并发挥作用,还可以释放到细胞外液中,通过血液循环到达远端器官,从而改变肿瘤转移前微环境。在此过程中,miRNAs调节受体细胞中的靶基因和信号通路进而发挥作用。肿瘤细胞分泌的外泌体称为肿瘤源性外泌体(tumor-derived exosomes, TDEs),TDEs中的miRNAs在介导CAF激活与转换、调控CAF的代谢中发挥重要作用<sup>[13-15]</sup>。而CAF中的

miRNAs可直接或由源自CAF的外泌体传递至肿瘤细胞,调控肿瘤细胞内靶蛋白的表达,进而调节肿瘤的进程<sup>[14, 16]</sup>。此外,基质细胞中的miRNAs可通过调控基质细胞内靶基因的表达,直接或间接影响某些生长因子和炎症因子的分泌水平,如白介素6(interleukin, IL-6)、趋化因子CXCL12、趋化因子CCL11、CXCL14、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、MMPs、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等<sup>[2, 17-20]</sup>,进而影响肿瘤的增殖、侵袭和耐药等(图1)。

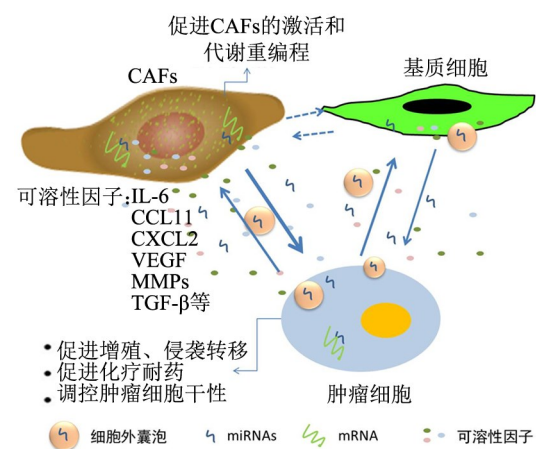


图1 miRNAs在CAF与肿瘤细胞间的传递及作用方式

miRNAs在肿瘤细胞中的作用已有大量研究,而针对miRNAs在CAF中功能的研究目前较少。本文将着重介绍miRNAs在CAF促肿瘤发展进程中的功能相关研究进展,包括介导CAF的形成与代谢重编程、促肿瘤细胞增殖侵袭、化疗耐药、细胞干性等(表1)。

## 1 miRNAs参与CAF的转化与代谢重编程

### 1.1 miRNAs在CAF转化过程中的作用

NFs等基质细胞可由miRNAs调控引起 $\alpha$ -SMA、成骨特异性因子(perioestin, POSTN)、平足蛋白(podoplanin, PDPN)等表达增多<sup>[36]</sup>,以及可溶性因子的分泌水平改变,进一步转化为CAF,影响癌症的发展进程。miRNAs介导基质细胞转化为CAF主要有两种方式:(1)基质细胞被由肿瘤细胞和CAF分泌到ECM中的miRNAs激活为CAF;(2)基质细胞中miRNAs表达水平异常导致自身转化为CAF。

肿瘤细胞与CAF间传递的miRNAs在细胞与细胞间及肿瘤细胞与环境之间的相互作用中发挥重要作用<sup>[37-39]</sup>。有研究<sup>[6]</sup>发现,miRNAs从CAF或肿瘤细胞释放到细胞外基质中,并作为旁分泌刺激物激活邻近的

NFs, 增强 CAFs 的促肿瘤作用。DAI 等<sup>[21]</sup>发现, 结直肠癌细胞外泌体中的 miR-10b 被 NFs 摄取后降低靶基因 PIK3CA 的表达水平, 从而抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 使 NFs 中 TGF- $\beta$  和  $\alpha$ -SMA 的表达增多, 从而转化为 CAFs。另外, ZHOU 等<sup>[20]</sup>发现, miR-21 有助于肝细胞星状细胞转化为 CAFs, 证明 miRNAs 不仅可以诱导 NFs 向 CAFs 表型转变, 还可

以将其他类型的基质细胞转化为 CAFs。有研究<sup>[22]</sup>发现, 一个与黑色素瘤相关的 miRNA——miR-211, 可以通过黑色素小体转移到 NFs; miR-211 被 NFs 摄取后, 抑制了肿瘤抑制因子——胰岛素样生长因子 2 受体 (insulin like growth factor 2 receptor, IGF2R) 的表达, 进一步激活 MAPK 信号通路, 导致 NFs 表型向 CAFs 转变。

表 1 miRNAs 在 CAFs 参与调控肿瘤过程中的作用

功能	癌症类型	miRNAs 来源	miRNAs 表达		靶基因	信号通路	效应	参考文献
			上调	下调				
CAFs 的转化	结直肠癌	肿瘤细胞	miR-10b		PIK3CA	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	增加成纤维细胞 $\alpha$ -SMA 和 TGF- $\beta$ 表达, 促进 CAFs 转化	[21]
	肝细胞癌	肿瘤细胞	miR-21		PTEN	激活 PDK1/AKT 信号通路	使肝细胞星状细胞转化为 CAFs	[20]
	黑色素瘤	肿瘤细胞	miR-211		IGF2R	MAPK 信号通路	NFs 表型向 CAFs 转变 激活 CAFs	[22]
	口腔鳞状细胞癌	成纤维细胞	miR-145		TGFBR2、SMURF1 等	TGF- $\beta$ 1 信号通路		[18]
	其他肿瘤	成纤维细胞	miR-21		Smad7			[17]
CAFs 代谢重编程	胰腺癌	CAFs	miR-21				LDHA、PKM2 水平升高, 使 CAFs 代谢重编程	[23]
	乳腺癌	肿瘤细胞	miR-105		MXI1	激活 MYC 信号通路	上调 CAFs 中 LDHA 和 LDHB, 改变 CAFs 的代谢水平	[24]
	前列腺癌	CAFs	miR-210		HIF-1	IL6, TGF- $\beta$ 1 等信号通路	参与糖酵解的调控, 实现 CAFs 代谢重编程	[25]
介导肿瘤增殖与侵袭	肺癌	CAFs	miR-31	miR-1, miR-206	VEGFA, CCL2		促进 NFs 向 CAFs 的转化, 进而影响肿瘤细胞的增殖和转移	[26]
	胃癌	CAFs		miR-214	FGF9		胃癌细胞发生 EMT, 进而影响细胞的侵袭与转移	[27]
	乳腺癌	CAFs	miR-21, miR-143, miR-378c				诱导 EMT 和增强肿瘤细胞干性, 促进肿瘤的侵袭	[16]
介导化疗耐药	食管癌	CAFs	miR-27a/b		CSRP2	TGF- $\beta$ 信号通路	使 $\alpha$ -SMA 蛋白水平上调、TGF- $\beta$ 分泌增多, 使 NFs 转化为 CAFs, 增强肿瘤细胞的顺铂耐药性	[32]
	头颈癌	CAFs	miR-196a		CDKN1B, ING5		介导肿瘤细胞的顺铂耐药	[33]
	肺癌	CAFs		miR-1	SDF-1	NF- $\kappa$ B 等信号通路	使肺癌细胞中的 CXCR4、NF- $\kappa$ B 和 Bcl-xL 的蛋白增多, 且对顺铂的抗药性增强	[34]
调控肿瘤细胞干性	乳腺癌	CAFs	miR-221			Notch3 信号通路	使 CD133 表达增多而增强肿瘤细胞干性	[35]



另外,基质细胞中miRNAs失调也会诱导CAF<sub>s</sub>形成。研究发现,NFs与CAF<sub>s</sub>中的miR-145<sup>[18]</sup>和miR-21<sup>[17, 19]</sup>的差异表达在CAF<sub>s</sub>激活过程中发挥重要作用,它们通过调控TGF- $\beta$ 1等通路影响CAF<sub>s</sub>的促肿瘤作用。miR-21被认为是一个重要的微环境信号分子,可促进TME形成和CAF<sub>s</sub>的激活<sup>[40]</sup>。TANG等<sup>[28]</sup>发现,在乳腺癌CAF<sub>s</sub>和被活化的NFs中miR-200s水平下调,使转录因子Fli-1和TCF12的表达增多,从而诱导NFs转化为CAF<sub>s</sub>,并调控ECM的重塑。而miR-149通过靶向IL-6调节PGE2/IL-6信号从而诱导CAF<sub>s</sub>的形成<sup>[41]</sup>。

## 1.2 miRNAs在CAF<sub>s</sub>代谢重编程中的作用

肿瘤细胞增殖需要获得葡萄糖和谷氨酰胺等营养物质,以支持其能源需求和生物能量的合成。这些营养物质和一些代谢副产物,如乳酸和铵等,一起影响肿瘤环境生态中细胞的代谢环境。肿瘤细胞与CAF<sub>s</sub>可通过改能量代谢方式为有氧糖酵解,以满足肿瘤细胞快速增长的需求,这个适应过程称为代谢重编程。miRNAs对CAF<sub>s</sub>代谢重编程的调节在促进肿瘤的发生发展中发挥重要作用。

ZHANG等<sup>[42]</sup>发现,miR-424在CAF<sub>s</sub>形成过程中下调异柠檬酸脱氢酶3 $\alpha$ (isocitrate dehydrogenase 3 $\alpha$ , IDH3 $\alpha$ )的表达水平,进一步抑制脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase 2, PHD2)的活性并增强缺氧诱导因子1- $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的稳定性。在正常氧浓度时,HIF-1 $\alpha$ 的积累可增加葡萄糖的摄取,上调糖酵解相关蛋白的表达,进一步抑制氧化磷酸化而促进CAF<sub>s</sub>的糖酵解,完成对CAF<sub>s</sub>的代谢重编程。CHEN等<sup>[23]</sup>发现,CAF<sub>s</sub>的葡萄糖摄取能力增强,乳酸产生增多,同时乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)、丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)的蛋白水平升高,且miR-21水平增多,证明miR-21与CAF<sub>s</sub>代谢的改变密切相关,并影响肿瘤细胞的生长。有研究<sup>[24]</sup>发现,乳腺癌细胞外囊泡中的miR-105参与CAF<sub>s</sub>代谢的调控,促进肿瘤的生长。该研究显示,miR-105被CAF<sub>s</sub>摄取后,作用于靶基因MAX相互作用因子1(MAX interactor 1, MXI1),激活MYC信号通路,进而上调CAF<sub>s</sub>中乳酸脱氢酶A和乳酸脱氢酶B,改变CAF<sub>s</sub>的代谢水平。同时,高水平的MYC又会造成细胞和细胞外囊泡内的miR-105增多,形成正反馈环。另一方面,囊泡中的miR-105可以进一步诱导CAF<sub>s</sub>中的内源miR-105的水平增加。另外有研究<sup>[25]</sup>报道,miR-210和miR-186在CAF<sub>s</sub>形成过程中可分别通过调节HIF-1和葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter 1, GLUT-1)实现对CAF<sub>s</sub>的代谢重编程,

从而加快肿瘤的发展进程。

## 2 miRNAs在CAF<sub>s</sub>促肿瘤发展进程中的作用

近年来,大量研究发现miRNAs广泛参与并调控肿瘤细胞和CAF<sub>s</sub>之间复杂的信号网络,在CAF<sub>s</sub>调控肿瘤细胞增殖、侵袭、化疗耐药和肿瘤细胞干性等方面发挥了重要作用。

### 2.1 miRNAs与CAF<sub>s</sub>介导的肿瘤细胞增殖与侵袭

miRNAs可通过直接或间接调控引起CAF<sub>s</sub>中某些细胞因子分泌水平的改变,影响多种信号通路,增强CAF<sub>s</sub>的促肿瘤作用<sup>[28, 43-45]</sup>。在肺癌中,SHEN等<sup>[26]</sup>发现,与NFs相比,CAF<sub>s</sub>中miR-1、miR-206水平显著下降,而miR-31水平上升。进一步研究证明miR-1、miR-206和miR-31通过调控VEGFA、CCL2和FOXO3a的表达促进NFs向CAF<sub>s</sub>的转化,进而影响肿瘤细胞的增殖和转移;而运用VEGFA和CCL2抗体处理肺癌细胞,或转染pre-miR-1、pre-miR-206和miR-31 inhibitor,能显著抑制肿瘤血管生成、TAMs积聚、及肿瘤生长和转移。新近研究<sup>[27]</sup>发现,胃癌CAF<sub>s</sub>中的miR-214低表达使FGF9分泌增多,促进胃癌细胞发生EMT,进而影响肿瘤细胞的侵袭转移。LIU等<sup>[2]</sup>发现,在乳腺癌CAF<sub>s</sub>中,CCL11和CXCL14的分泌受到miR-29b的负调控,CAF<sub>s</sub>中低水平的miR-29b可促进CCL11和CXCL14的分泌,激活肿瘤细胞中p38/STAT1信号通路,从而促进肿瘤的生长和转移。YANG等<sup>[31]</sup>发现,miR-31可通过抑制CAF<sub>s</sub>的自噬水平改变结肠癌细胞的增殖、侵袭和凋亡,同时上调CAF<sub>s</sub>中的miR-31可以提高肿瘤细胞的放射敏感性,这为miR-31成为结肠癌治疗新靶点提供了思路。

另外,来自CAF<sub>s</sub>细胞外囊泡中的miRNAs被肿瘤细胞摄取后可以调控后者的增殖和转移。DONNA-RUMMA等人<sup>[16]</sup>报道了乳腺癌CAF<sub>s</sub>外泌体中的miRNAs参与癌症进程的作用。与NFs相比,CAF<sub>s</sub>外泌体中miR-21、miR-143和miR-378e水平升高,通过诱导EMT和增强肿瘤细胞干性,促进肿瘤的侵袭。LI等<sup>[29]</sup>报道了CAF<sub>s</sub>释放的外泌体miRNAs在子宫内膜癌侵袭转移中的作用,他们发现CAF<sub>s</sub>及其外泌体中miR-148b与NFs相比显著减少,并使传递至肿瘤细胞中miR-148b减少,导致其下游靶基因DNA甲基转移酶1(DNA methyltransferase 1, DNMT1)的表达增多,抑制EMT进而抑制癌细胞侵袭和转移。此研究提出增强基质细胞中的miR-148b是预防子宫内膜癌进展的潜在治疗方法。

miRNAs也可通过调控CAF<sub>s</sub>相关的ECM重塑过程进而影响肿瘤细胞的侵袭与转移。ECM重塑主要涉及间充质细胞或肿瘤细胞接受刺激信号、分泌基质

蛋白酶降解ECM成分及ECM成分的重新合成和构建等过程。TANG等<sup>[28]</sup>在乳腺癌CAF中发现了miR-200s表达下调,进一步增加靶基因Fli-1和TCF12的表达水平,从而上调赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase,LOX)和纤维连接蛋白(fibronectin, FN)的表达水平,促进ECM重塑进而促进肿瘤细胞的侵袭与转移。VOLKER等<sup>[30]</sup>发现,结肠直肠癌CAF中的miR-192、miR-200c和miR-17可调节CAF中与ECM重构相关基因的表达,抑制肿瘤细胞的侵袭。

## 2.2 miRNAs与CAF介导的化疗耐药

化疗是治疗恶性肿瘤最重要的手段之一,然而肿瘤细胞对化疗药物产生耐药是癌症患者预后不良的主要原因之一。化疗药物耐药不仅由肿瘤细胞自身的因素引起,还受肿瘤微环境的影响。在肿瘤微环境成分中,CAF参与肿瘤细胞化疗敏感性的调控,而miRNAs可以通过促进基质细胞转化为CAF或调控CAF中某些可溶性因子的分泌介导化疗耐药。TANAKA等<sup>[32]</sup>研究发现,在食管癌中,NFs中过表达的miR-27a/b下调富含半胱氨酸和甘氨酸的蛋白2(cysteine and glycine-rich protein 2, CSRP2),进而会引起 $\alpha$ -SMA蛋白水平上调,TGF- $\beta$ 分泌增多,并使NFs转化为CAF,进一步增强肿瘤细胞的顺铂耐药性。然而,在肿瘤细胞中过表达miR-27a/b对化疗耐药性没有明显影响。LI等<sup>[34]</sup>发现,在肺癌CAF中过表达miR-1可抑制肺癌细胞的顺铂耐药性。具体而言,他们发现CAF的基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)的分泌和转录水平明显高于NFs,而miR-1的水平明显低于NFs,并且在CAF中过表达miR-1可降低SDF-1的表达水平。肺癌细胞与过表达miR-1的CAF共培养后,肺癌细胞中的CXCR4、NF- $\kappa$ B和Bcl-xL水平下降,且肺癌细胞对顺铂的抗药性减弱。QIN等<sup>[33]</sup>在头颈癌中发现,来自CAF,特别是用顺铂处理过的CAF的外泌体中,miR-196a水平明显高于NFs;将高水平的miR-196a传递至肿瘤细胞后,使靶基因CDKN1B和ING5的表达水平下降,从而介导肿瘤细胞的顺铂耐药。

近年来发现,致癌miRNA(onco-miRNA)——miR-21在与CAF相关的化疗耐药中发挥重要作用。一项回顾性研究<sup>[46]</sup>表明,基质中miR-21的表达水平可以作为指导胰腺导管腺癌患者化疗药物选择的标志物,高表达miR-21的患者应选用5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)而非吉西他滨。另一项研究<sup>[19]</sup>表明,miR-21参与了结肠直肠癌CAF相关的化疗耐药。NFs过表达miR-21后转变为CAF,保护结肠直肠癌细胞避免发生受奥沙利铂诱导的凋亡,并增加肿瘤细胞的增殖能力。在卵巢癌中,与NFs相比,CAF的

外泌体中检测到高水平的miR-21,其通过下调凋亡酶激活因子(apoptotic protease activating factor-1, APAF1)的表达介导紫杉醇的耐药<sup>[47]</sup>。

## 2.3 miRNAs与CAF调控的肿瘤细胞干性

肿瘤组织中存在数量稀少的具有自我更新、增殖和分化潜能的肿瘤细胞,被称为肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs),且其已被证实参与肿瘤发生、发展和化疗抵抗中起重要作用。若肿瘤细胞高表达如CD44、CD133、CD90、CD13、乙醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase, ALDH)和上皮细胞黏附分子等标志物时,被认为此细胞已转化为CSCs,并与预后不良密切相关<sup>[48]</sup>。CAF可通过分泌细胞因子、趋化因子和miRNAs,激活Wnt、Notch、BMPs、hedgehog等信号通路,参与对肿瘤干细胞的调节<sup>[6]</sup>。

CAF主要通过以下方式调节CSCs:(1)CAF直接作用于CSCs,诱导后者的自我更新过程<sup>[49]</sup>;(2)CAF诱导相对分化的肿瘤细胞的干细胞表型,从而扩充CSCs库<sup>[50]</sup>;(3)CAF刺激CSCs中的自分泌信号通路并使它们维持干细胞状态<sup>[51]</sup>。LI等<sup>[41]</sup>在胃癌中发现,CAF中低水平的miR-149可以引起IL-6和前列腺素E2受体2(PTGER2/EP2)表达水平的增加,进一步介导胃癌细胞和CAF间的相互作用,从而使胃癌细胞高表达ALDH而转化为CSCs。SANSONE等人<sup>[35]</sup>证明,乳腺癌CAF分泌的微泡将miR-221递送至雌激素(ER)水平较高的肿瘤细胞中,抑制ER信号转导,进一步激活Notch3信号通路,使CD133表达增多而产生CD133<sup>hi</sup>/ER<sup>lo</sup>/Notch<sup>hi</sup> CSCs。

## 3 miRNAs的肿瘤临床中的应用

若肿瘤基质中某些成分与肿瘤支持能力相关,则该成分有望成为判断癌症预后的潜在标志物。由于miRNAs可以从多方面调控肿瘤的发生发展,因此探索其作为预后标志物的价值也愈受重视。

已有研究<sup>[52]</sup>通过回顾性分析大量临床数据,发现了血浆或血清中的循环miRNAs在肿瘤诊断和预后中的价值,但这些循环miRNAs的生物学意义和功能目前尚不清楚。目前有临床研究<sup>[20]</sup>表明,高水平的血清外泌体miRNA-21与肝细胞癌患者CAF的激活和血管密度增加有关。最近SHEN等<sup>[26]</sup>发现,与正常人相比,肺癌患者血浆中的循环miR-1、miR-206水平升高及miR-31水平下降,与肺癌CAF中miRNAs的异常表达相一致,并为肺癌的诊断提供了新型生物标志物。有研究<sup>[32]</sup>发现,食管癌患者血清中miR-27a/b的水平与患者化疗敏感性正相关;而在头颈癌中,QIN等<sup>[33]</sup>发现血浆内高水平的外泌体miR-196a与化疗耐药性和较差的总体存活率相关,同时这些循环



miRNAs的水平变化与 CAFs 中 miRNAs 释放水平变化相关。综合以上研究, CAFs 中的 miRNAs 在肿瘤的诊断、预后及用药选择方面具有指导意义。但是由于循环 miRNAs 并非只由 CAFs 产生,且目前研究结果表明 CAFs 释放至外周血中的循环 miRNAs 并不具有特异性,故与 CAFs 有关的循环 miRNAs 在临床方面的应用价值仍需进一步研究。

#### 4 展望

miRNAs 参与肿瘤细胞和 CAFs 之间相互作用,可以促进 CAFs 的形成和代谢重编程等,并在 CAFs 调控肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移、耐药和肿瘤细胞干性等方面发挥重要作用,因此有望开发为肿瘤诊断及预后的标志物。随着针对 CAFs 中 miRNAs 的研究越来越深入,人们发现的在 CAFs 调控肿瘤发展进程中发挥作用的 miRNAs 也越来越多,这为今后新的抗肿瘤策略的研究提供了更多的可能。聚焦 CAFs 中 miRNAs 差异表达的研究为靶向 CAFs 中 miRNAs 的治疗提供了依据,如开发药物以阻断 miRNAs 的传递及作用,或干预 miRNAs 的表达水平等。同时,由于循环 miRNAs 的检测采用微创型检测手段,其应用与研究也越来越多,故循环 miRNAs 与肿瘤细胞及 CAFs 之间的关系也值得进一步探索,为肿瘤临床诊断、用药选择及预后判断提供新的思路。但目前已发表的大部分研究中临床标本量小、组织类型多样,导致统计功效有限、CAFs 中 miRNAs 差异表达谱信息量少且可重复性差等。因此,通过大样本量的临床研究获得相关的公用数据集,是 CAFs 中 miRNAs 及与之相关的循环 miRNAs 在肿瘤相关临床应用中的新的挑战。

#### [参考文献]

- [1] HUI L L, CHEN Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil [J]. *Cancer Lett*, 2015, 368(1): 7-13. DOI: 10.1016 / j. canlet.2015.07.039.
- [2] LIU Y L, ZHANG J L, SUN X J, et al. Down-regulation of miR-29b in carcinoma associated fibroblasts promotes cell growth and metastasis of breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 39559-39570. DOI:10.18632/oncotarget.17136.
- [3] MARTINEZ-OUTSCHOORN U E, LISANTI M P, SOTGIA F. Catabolic cancer-associated fibroblasts transfer energy and biomass to anabolic cancer cells, fueling tumor growth[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 25: 47-60[2019-09-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X14000212?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.01.005.
- [4] ISHII G, OCHIAI A, NERI S. Phenotypic and functional heterogeneity of cancer-associated fibroblast within the tumor microenvironment[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99(Pt B): 186-196. DOI: 10.1016/j.addr.2015.07.007.
- [5] GANDELLINI P, ANDRIANI F, MERLINO G, et al. Complexity in the tumour microenvironment: Cancer associated fibroblast gene expression patterns identify both common and unique features of tumour-stroma crosstalk across cancer types[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35: 96-106[2019-09-21]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X15000711?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.08.008.
- [6] WANG Z H, TAN Y N, YU W, et al. Small role with big impact: miRNAs as communicators in the cross-talk between cancer-associated fibroblasts and cancer cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(3): 339-348. DOI:10.7150/ijbs.17680.
- [7] EREZ N, TRUITT M, OLSON P, et al. Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF-kappaB-dependent manner[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(2): 135-147. DOI:10.1016/j.ccr.2009.12.041.
- [8] KALLURI R, ZEISBERG M. Fibroblasts in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(5): 392-401. DOI:10.1038/nrc1877.
- [9] PSAILA B, LYDEN D. The metastatic niche: adapting the foreign soil [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(4): 285-293. DOI:10.1038/nrc2621.
- [10] YATES L A, NORBURY C J, GILBERT R J C. The long and short of microRNA[J]. *Cell*, 2013, 153(3): 516-519. DOI: 10.1016 / j. cell.2013.04.003.
- [11] MULRANE L, MCGEE S F, GALLAGHER W M, et al. MiRNA dysregulation in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(22): 6554-6562. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-1841.
- [12] RUPAIMOOLE R, CALIN G A, LOPEZ-BERESTEIN G, et al. MiRNA deregulation in cancer cells and the tumor microenvironment[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(3): 235-246. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0893.
- [13] WANG J Y, GUAN X W, ZHANG Y, et al. Exosomal miR-27a derived from gastric cancer cells regulates the transformation of fibroblasts into cancer-associated fibroblasts[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(3): 869-883. DOI:10.1159/000493218.
- [14] YANG F M, NING Z Q, MA L, et al. Exosomal miRNAs and miRNA dysregulation in cancer-associated fibroblasts[J/OL]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 148[2019-09-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576273/>. DOI:10.1186/s12943-017-0718-4.
- [15] YAN Y, WANG R F, GUAN W B, et al. Roles of microRNAs in cancer associated fibroblasts of gastric cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(7): 730-736. DOI:10.1016/j.prp.2017.02.020.
- [16] DONNARUMMA E, FIORE D, NAPPA M, et al. Cancer-associated fibroblasts release exosomal microRNAs that dictate an aggressive phenotype in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19592-19608. DOI:10.18632/oncotarget.14752.
- [17] LI Q, ZHANG D X, WANG Y B, et al. MiR-21/Smad 7 signaling determines TGF- $\beta$ 1-induced CAF formation[J/OL]. *Sci Rep*, 2013, 3: 2038[2019-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3687228/>. DOI:10.1038/srep02038.
- [18] MELLING G E, FLANNERY S E, ABIDIN S A, et al. A miRNA-145/TGF- $\beta$ 1 negative feedback loop regulates the cancer-associated fibroblast phenotype[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39(6): 798-807. DOI: 10.1093/carcin/bgy032.
- [19] BULLOCK M D, PICKARD K M, NIELSEN B S, et al. Pleiotropic actions of miR-21 highlight the critical role of deregulated stromal microRNAs during colorectal cancer progression[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e684[2019-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

- articles/PMC3702298/. DOI:10.1038/cddis.2013.213.
- [20] ZHOU Y, REN H Z, DAI B, et al. Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-associated fibroblasts[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 324[2019-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307162/>. DOI:10.1186/s13046-018-0965-2.
- [21] DAI G Y, YAO X G, ZHANG Y B, et al. Colorectal cancer cell-derived exosomes containing miR-10b regulate fibroblast cells via the PI3K / Akt pathway[J]. *Bull Cancer*, 2018, 105(4): 336-349. DOI: 10.1016/j.bulcan.2017.12.009.
- [22] DROR S, SANDER L, SCHWARTZ H, et al. Melanoma miRNA trafficking controls tumour primary niche formation[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(9): 1006-1017. DOI:10.1038/ncb3399.
- [23] CHEN S, CHEN X, SHAN T, et al. MiR-21-mediated metabolic alteration of cancer-associated fibroblasts and its effect on pancreatic cancer cell behavior[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(1): 100-110. DOI: 10.7150/ijbs.22555.
- [24] YAN W, WU X W, ZHOU W Y, et al. Cancer-cell-secreted exosomal miR-105 promotes tumour growth through the MYC-dependent metabolic reprogramming of stromal cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(5): 597-609. DOI:10.1038/s41556-018-0083-6.
- [25] CHIARUGI P, CIRRI P. Metabolic exchanges within tumor microenvironment[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1): 272-280. DOI:10.1016/j.canlet.2015.10.027.
- [26] SHEN H, YU X B, YANG F M, et al. Reprogramming of normal fibroblasts into cancer-associated fibroblasts by miRNAs-mediated CCL2/VEGFA signaling[J/OL]. *PLoS Genet*, 2016, 12(8): e1006244 [2019-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991802/>. DOI:10.1371/journal.pgen.1006244.
- [27] WANG R F, SUN Y Q, YU W W, et al. Downregulation of miRNA-214 in cancer-associated fibroblasts contributes to migration and invasion of gastric cancer cells through targeting FGF9 and inducing EMT[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 20[2019-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6334467/>. DOI: 10.1186/s13046-018-0995-9.
- [28] TANG X, HOU Y, YANG G, et al. Stromal miR-200s contribute to breast cancer cell invasion through CAF activation and ECM remodeling[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(1): 132-145. DOI:10.1038/cdd.2015.78.
- [29] LI B L, LU W, QU J J, et al. Loss of exosomal miR-148b from cancer-associated fibroblasts promotes endometrial cancer cell invasion and cancer metastasis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2943-2953. DOI:10.1002/jcp.27111.
- [30] AST V, KORDAB T, OSWALD M, et al. MiR-192, miR-200c and miR-17 are fibroblast-mediated inhibitors of colorectal cancer invasion[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(85): 35559-35580. DOI: 10.18632/oncotarget.26263.
- [31] YANG X D, XU X H, ZHU J J, et al. MiR-31 affects colorectal cancer cells by inhibiting autophagy in cancer-associated fibroblasts[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 79617-79628. DOI: 10.18632/oncotarget.12873.
- [32] TANAKA K, MIYATA H, SUGIMURA K, et al. MiR-27 is associated with chemoresistance in esophageal cancer through transformation of normal fibroblasts to cancer-associated fibroblasts[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(8): 894-903. DOI:10.1093/carcin/bgv067.
- [33] QIN X, GUO H Y, WANG X N, et al. Exosomal miR-196a derived from cancer-associated fibroblasts confers cisplatin resistance in head and neck cancer through targeting CDKN1B and ING5[J/OL]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 12[2019-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6332863/>. DOI: 10.1186/s13059-018-1604-0.
- [34] LI J M, GUAN J, LONG X P, et al. Mir-1-mediated paracrine effect of cancer-associated fibroblasts on lung cancer cell proliferation and chemoresistance[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(6): 3523-3531. DOI: 10.3892/or.2016.4714.
- [35] SANSONE P, BERISHAJ M, RAJASEKHAR V K, et al. Evolution of cancer stem-like cells in endocrine-resistant metastatic breast cancers is mediated by stromal microvesicles[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(8): 1927-1941. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-16-2129.
- [36] KUNITA A, MORITA S, IRISA T U, et al. MicroRNA-21 in cancer-associated fibroblasts supports lung adenocarcinoma progression[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8838[2019-09-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995955/>. DOI: 10.1038/s41598-018-27128-3.
- [37] COUTO N, CAJA S, MAIA J, et al. Exosomes as emerging players in cancer biology[J/OL]. *Biochimie*, 2018, 155: 2-10[2019-09-22]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300908418300671?via%3Dihub>. DOI:10.1016/j.biochi.2018.03.006.
- [38] NISHIDA-AOKI N, OCHIYA T. Interactions between cancer cells and normal cells via miRNAs in extracellular vesicles[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(10): 1849-1861. DOI:10.1007/s00018-014-1811-0.
- [39] JAVEED N, MUKHOPADHYAY D. Exosomes and their role in the micro-/macro-environment: a comprehensive review[J]. *J Biomed Res*, 2017, 31(5): 386-394. DOI:10.7555/JBR.30.20150162.
- [40] NOURAE N, VAN ROOSBROECK K, VASEI M, et al. Expression, tissue distribution and function of miR-21 in esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73009[2019-09-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769386/>. DOI:10.1371/journal.pone.0073009.
- [41] LI P, SHAN J X, CHEN X H, et al. Epigenetic silencing of microRNA-149 in cancer-associated fibroblasts mediates prostaglandin E2/interleukin-6 signaling in the tumor microenvironment[J]. *Cell Res*, 2015, 25(5): 588-603. DOI:10.1038/cr.2015.51.
- [42] ZHANG D X, WANG Y B, SHI Z M, et al. Metabolic reprogramming of cancer-associated fibroblasts by IDH3 $\alpha$  downregulation[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(8): 1335-1348. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.02.006.
- [43] HAN Y L, ZHANG Y W, JIA T H, et al. Molecular mechanism underlying the tumor-promoting functions of carcinoma-associated fibroblasts[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1385-1394. DOI: 10.1007/s13277-015-3230-8.
- [44] ZHANG J, LIU J, LIU Y, et al. MiR-101 represses lung cancer by inhibiting interaction of fibroblasts and cancer cells by down-regulating CXCL12[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2015, 74: 215-221. DOI:10.1016/j.biopha.2015.08.013.
- [45] SCHOEPP M, STRÖSE A J, HAIER J. Dysregulation of miRNA expression in cancer associated fibroblasts (CAFs) and its consequences on the tumor microenvironment[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(6): E54[2019-09-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC5483873/. DOI:10.3390/cancers9060054.
- [46] DONAHUE T R, NGUYEN A H, MOUGHAN J, et al. Stromal microRNA-21 levels predict response to 5-fluorouracil in patients with pancreatic cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(8): 952-959. DOI:10.1002/jso.23750.
- [47] AU YEUNG C L, CO N, TSURUGA T, et al. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1[J/OL]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11150[2019-09-24]. <https://www.nature.com/articles/ncomms11150>. DOI:10.1038/ncomms11150.
- [48] NISHIYAMA M, TSUNEDOMI R, YOSHIMURA K, et al. Metastatic ability and the epithelial-mesenchymal transition in induced cancer stem-like hepatoma cells[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(4): 1101-1109. DOI:10.1111/cas.13527.
- [49] YASUDA K, TORIGOE T, MARIYA T, et al. Fibroblasts induce expression of FGF4 in ovarian cancer stem-like cells/cancer-initiating cells and upregulate their tumor initiation capacity[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(12): 1355-1369. DOI:10.1038/labinvest.2014.122.
- [50] HASEGAWA T, YASHIRO M, NISHII T, et al. Cancer-associated fibroblasts might sustain the stemness of scirrhous gastric cancer cells via transforming growth factor- $\beta$  signaling[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(8): 1785-1795. DOI:10.1002/ijc.28520.
- [51] WU Y, LI J, SUN C Y, et al. Epigenetic inactivation of the canonical Wnt antagonist secreted frizzled-related protein 1 in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Neoplasia*, 2012, 59(3): 326-332. DOI:10.4149/neo\_2012\_042.
- [52] SCHWARZENBACH H, NISHIDA N, CALIN G A, et al. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(3): 145-156. DOI:10.1038/nrclinonc.2014.5.

[收稿日期] 2019-09-15

[修回日期] 2019-11-05

[本文编辑] 黄静怡