

УДК 616-092.11

## Патогенетическое значение ангиогенина при онкологических и нейродегенеративных заболеваниях, метаболическом синдроме

Крупаткин Илья Александрович<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Научный руководитель – к.м.н Фокина М. А.)

<sup>2</sup> ФБГОУ ВО "РосУниМед" МЗ РФ

---

### Аннотация

Ангиогенин – белок из группы рибонуклеаз, выполняющий пролиферативную и ангиогенную функцию. Реализация его влияния происходит через связывание с  $\alpha$ -актином и стимуляцию деградации базальной мембраны, сигнальной трансдукции, ядерной транслокации и рибонуклеазной активности. Был проведен поиск литературы на тему роли ангиогенина в патогенезе онкологических и нейродегенеративных заболеваний, метаболического синдрома по исследованиям за последние 5 лет. Найденные материалы были оценены по приведенным в статье критериям. В результате было отобрано 11 актуальных исследований. Изученные данные указали на существование патогенетических механизмов, реализуемых при посредничестве ангиогенина или с его прямым участием. Актуальные данные онкологических исследований позволяют утверждать о центральной роли ангиогенина в росте и злокачественности опухолей. Исследования процессов нейродегенерации сообщают о функции ангиогенина в защите нейронов от оксидативного стресса и гипоксии. Новейшие исследования эндокринных патологий предполагают, что ангиогенин и связанное с ним воспаление влияет на наследственную передачу этих патологий. Исследование механизмов действия и ангиогенина и возможностей использования этих механизмов открывает путь к новым методам лечения и ранней диагностики заболеваний.

Ключевые слова: Ангиогенин, рак, злокачественность, нейродегенеративные заболевания, метаболический синдром

## Pathogenetic Significance of Angiogenin in Oncological and Neurodegenerative Diseases, Metabolic Syndrome

Krupatkin Ilya Aleksandrovich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) (Scientific advisor – c.m.s. Fokina M. A.)

<sup>2</sup> RosUniMed of the Ministry of Health of the Russian Federation

---

### Abstract

Angiogenin is a protein from the ribonuclease group that performs proliferative and angiogenic functions. Its effect is realized through binding to  $\alpha$ -actin and stimulation of degradation of the basal membrane, signal transduction, nuclear translocation and its ribonuclease activity. A literature search was conducted on the role of angiogenin in the pathogenesis of oncological and neurodegenerative diseases, metabolic syndrome among the researches over the past 5 years. The materials found were evaluated according to the criteria given in the article. As a result, 11 relevant studies were selected. The studied data indicated the existence of pathogenetic mechanisms mediated by angiogenin or with its direct participation. Current data from oncological studies suggest the central role of angiogenin in the growth and malignancy of tumors. Studies of neurodegeneration processes report the function of angiogenin in protecting neurons from oxidative stress and hypoxia. Recent studies of endocrine pathologies suggest that angiogenin and associated inflammation affect the hereditary transmission of these pathologies. The study of the mechanisms of action of angiogenin and the possibilities of using these mechanisms opens the way to new methods of treatment and early diagnosis of diseases.

Keywords: Angiogenin, cancer, malignancy, neurodegenerative diseases, metabolic syndrome

## **Введение**

Ангиогенин [ANG] - белок из группы рибонуклеаз. В нормальной физиологии его основная роль заключается в стимуляции пролиферации, миграции и организации эндотелиальных и гладкомышечных сосудистых клеток [1]. Механизм действия ANG реализуется через четыре пути: стимуляция деградации базальной мембраны, активация сигнальной трансдукции, ядерная транслокация и рибонуклеазная активность [2]. Ангиогенин является одним из первичных ангиогенных факторов наряду с VEGF и ангиопоэтинами. Однако зная, что сайтом связывания ANG является  $\alpha$ -актин [3], присутствующий в гликокаликсе многих других клеток организма [4, 5], следует предположить активное участие ангиогенина в патогенезе различных заболеваний. Целью данной работы является обзор актуальных научных данных о роли, которую играет ангиогенин в патологических процессах.

## **Материалы и методы**

Был осуществлен поиск по ключевым словам “angiogenin”, “angiogenin + disease” с использованием баз данных PubMed, Embase, CochraneLibrary. Материалы отбирались за период с 2019 по 2024 год. Было обнаружено 256 работ по ключевым словам. Из них были отобраны материалы, отвечающие следующим критериям:

- Патологический рассматривается на молекулярном уровне.
- Изучается роль ангиогенина в этом патологическом процессе на примере конкретного заболевания.
- Авторами проведено самостоятельное исследование.

По критериям было отобрано 11 материалов.

## **Результаты**

### **Ангиогенин - опухолевый маркер**

Идея исследования ангиогенина как маркера онкопроцессов существует с 1990-х годов. В самых первых исследованиях было обнаружена его оверэкспрессия в различных злокачественных опухолях [6]. Современные исследования более глубоко подходят к данной проблеме.

В исследовании рака мочевого пузыря авторы рассматривали связь между IL-13, имеющим изученную канцерогенную активность [7], и ангиогенином [8]. Результат исследования показал, что более высокий уровень провоспалительного IL-13 коррелировал с более низким уровнем ANG. Патогенетической основой этого результата является прямое влияние ангиогенина на плотность микрососудов, и как следствие на уровень гипоксии тканей, который в свою очередь влияет на уровни секреции провоспалительных цитокинов. Авторы указывают на роль воспаления в злокачественности опухоли, ссылаясь на

эксперимент Barderas et al. [9], что позволяет установить зависимость между низким уровнем ангиогенина в опухоли и развитием воспалительной опухолевой микросреды как фактора малигнизации.

Авторы материала 2021 года, исследуя уровень ангиогенина в клетках носоглоточной карциномы, обнаружили связь между резистентностью к лучевой терапии и экспрессией ANG [10]. По результатам сравнения нескольких групп опухолевых клеток были получены следующие данные: в радиорезистентных клетках уровень ANG повышен, так же как он повышен в клетках опухолей, взятых у пациентов с рецидивом. Патогенетическое обоснование радиорезистентности, по мнению авторов, состоит в стимуляции ANG ангиогенеза и пролиферативных процессов в опухоли и защите ее от вызванной радиотерапией гипоксии.

Зависимость значимых клинических показателей от уровня ANG была обнаружена в исследовании глиобластомы [11]. Исследуя его уровни экспрессии экспериментаторы обнаружили значительное их повышение в опухоли относительно здоровых тканей. Дальнейший анализ выявил, что экспрессия повышена во всех подтипах глиобластом. Однако только в пронеуральном подтипе была обнаружена прямая зависимость между повышением экспрессии ангиогенина и сокращением общей выживаемости пациентов. Предполагаемым молекулярным обоснованием полученных данных об общей выживаемости является мутация в гене IDH1 и усиление метилирования ДНК, обнаруживаемые в пронеуральном подтипе глиобластомы, но авторы не приводят подтверждения своих предположений.

Более подробное патогенез-ориентированное исследование было проведено по вопросу влияния ANG на рост колоректального рака [12]. Первым исследованием авторов было подтверждение ангиостатического действия miR-141 [13]. Исходя из полученных в нем данных и знания о повышенной экспрессии ангиогенина в колоректальных опухолях, было проведено исследование взаимосвязи этих двух явлений. Ими было обнаружено и подтверждено специфическое ингибирование miR-141 ангиогенином в цитоплазме на модели HUVECs. На следующем этапе данные были подтверждены *in vivo* и на опухолевых клетках. На основе экспериментальных данных был сделан вывод, что существует патологический сигнальный путь ANG-miR-141, усиливающий рост опухоли за счет стимуляции локального ангиогенеза.

На основе приведенных выше данных можно сделать вывод о ключевой роли ангиогенина в опухолевом процессе и его клинической значимости. Исследования показывают, что ангиогенин может стать важным диагностическим и прогностическим

признаком рака, а также основой для коррекции схем лечения и создания новых таргетных препаратов.

### **Мутации генов ANG играют одну из триггерных ролей в нейродегенеративных заболеваниях**

Данные о связи мутаций в гене ANG и возникновения БАС были опубликованы в 2007 году [14]. Автор предположил, что вследствие мутаций происходит потеря ангиогенином рибонуклеазной активности, способности к ядерной транслокации или обоих этих свойств. Роль ангиогенина в защите нейронов от повреждения была доказана экспериментально в 2009 году [15]. В исследовании мотонейроны подвергались искусственной гипоксии, в ответ на что выделяли HIF-1 $\alpha$ , в свою очередь стимулирующий выработку ANG. В другом исследовании было показано, что ангиогенин активирует астроцитарные факторы защиты нейронов [16]. Эти данные позволяют предположить стартовую роль ангиогенина в патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

В актуальном исследовании этого вопроса были получены данные о дополнительном факторе, который влияет на манифестацию и прогноз БАС - стабильности ангиогенина у пациентов с мутацией [17]. Исследователи измеряли рибонуклеазную активность ANG в процентах от нормы и его термостабильность. По результатам исследования была выявлена корреляция: у пациентов с низкоактивным и нестабильным ангиогенином БАС манифестировал в среднем на 10 и 15 лет раньше соответственно, чем в среднем случае. Однако также у них выявлялась более долгая средняя выживаемость - в среднем на 2 года.

В когортном исследовании пациентов с БАС 2,9% имели мутацию генов ANG [18]. Авторы приводят результаты фолдинг-анализа мутантных ангиогенинов, однако не указывают механизмы нарушения их работы.

Исследуя плазменные маркеры ангиогенеза у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, авторы другого исследования получили данные об отсутствии изменения уровней ANG по сравнению с контрольной группой [19].

В исследовании пациентов с болезнью Паркинсона был сделан вывод о роли ангиогенинов как факторов стресс-индуцированной защиты нервной системы [20]. Авторами было выделено 27 вариантов aberrантных ангиогенинов, ассоциированных с БАС, и 14 вариантов, ассоциированных с болезнью Паркинсона. Также было указано, что по экспериментальным данным ANG-нокаут не вызывает развитие нейродегенерации у ранее здоровых мышей [21], что указывает на необходимость комбинации триггеров для развития таких заболеваний.

Компилируя эти данные можно утверждать, что роль в развитии нейродегенеративных заболеваний частично играют мутантные ангиогенины, вне

зависимости от их уровня, и для диагностики в первую очередь следует проводить поиск генетических изменений.

### **Ангиогенин как компонент патогенеза коморбидности в метаболическом синдроме**

В свете последних данных о роли ангиогенина в патогенезе различных заболеваний, исследователи обращают внимание на один из основных факторов коморбидности в современном мире - метаболический синдром. Исследования роли ANG в эндокринных патологиях только начинаются, но уже сейчас есть возможность оценить первые результаты.

В материале 2023 года был исследован плазменный уровень ангиогенина у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 1 типа [22]. По результатам исследования было выявлено сильное снижение концентрации ANG в исследуемой группе в сравнении с контрольной. Эта информация может стать основой понимания патогенеза возникновения сосудистых и локально-гипоксических осложнений метаболического синдрома и СД1.

Также получены данные, что наличие воспаления у отца влияет на возникновение метаболических расстройств у его потомства, и ангиогенин играет в этом процессе ключевую роль [23]. Согласно данным исследования основным медиатором воспаления в придатке яичка и сперматогенных зонах является ANG. Для подтверждения этих данных липополисахарид-индуцированному воспалению были подвергнуты мыши с делецией гена ANG, что в результате критически снизило количество метаболических расстройств у потомства.

### **Вывод**

Ангиогенин благодаря своему механизму действия участвует во многих физиологических процессах, таких как ангиогенез, иммунный ответ и воспалительные реакции. Существующие данные указывают на центральную роль ангиогенина в патогенезе жизнеугрожающих заболеваний. Исследование молекулярных механизмов его действия и способов их использовать открывает возможности для новых принципов терапии и диагностики.

### **Благодарность**

Выражаю благодарность моему научному руководителю к.м.н, доценту кафедры патологической физиологии Фокиной М. А. за помощь в проведении работы.

### **Список литературы**

1. Gao X, Xu Z. Mechanisms of action of angiogenin. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2008 Jul;40(7):619-24. doi: 10.1111/j.1745-7270.2008.00442.x. PMID: 18604453.
2. Gao X, Xu Z. Mechanisms of action of angiogenin. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2008 Jul;40(7):619-24. doi: 10.1111/j.1745-7270.2008.00442.x. PMID: 18604453.

3. Soncin F. Angiogenin supports endothelial and fibroblast cell adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89: 2232–2236
4. Hu GF, Chang SI, Riordan JF, Vallee BL. An angiogenin-binding protein from endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Mar 15;88(6):2227-31. doi: 10.1073/pnas.88.6.2227. PMID: 2006162; PMCID: PMC51203.
5. Owen MJ, Auger J, Barber BH, Edwards AJ, Walsh FS, Crumpton MJ. Actin may be present on the lymphocyte surface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1978 Sep;75(9):4484-8. doi: 10.1073/pnas.75.9.4484. PMID: 309133; PMCID: PMC336140.
6. Yoshioka N, Wang L, Kishimoto K, Tsuji T, Hu GF. A therapeutic target for prostate cancer based on angiogenin-stimulated angiogenesis and cancer cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103: 14519–14524
7. Foerster J, Moleda A. Feasibility analysis of interleukin-13 as a target for a therapeutic vaccine. *Vaccines (Basel)* 2019; 7: 20. doi:10.3390/vaccines7010020
8. Szymanska B, Sawicka E, Jurkowska K, Matuszewski M, Dembowski J, Piwowar A. The relationship between interleukin-13 and angiogenin in patients with bladder cancer. *J Physiol Pharmacol*. 2021 Aug;72(4). doi: 10.26402/jpp.2021.4.13. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35072652.
9. Barderas R, Bartolome RA, Fernandez-Acenero MJ, Torres S, Casal JI. High expression of IL-13 receptor  $\alpha 2$  in colorectal cancer is associated with invasion, liver metastasis, and poor prognosis. *Cancer Res* 2012; 72: 2780-2790.
10. Guo SS, Liang YJ, Liu LT, Chen QY, Wen YF, Liu SL, Sun XS, Tang QN, Li XY, Mai HQ, Tang LQ. Increased Angiogenin Expression Correlates With Radiation Resistance and Predicts Poor Survival for Patients With Nasopharyngeal Carcinoma. *Front Pharmacol*. 2021 Aug 26;12:627935. doi: 10.3389/fphar.2021.627935. PMID: 34512316; PMCID: PMC8427601.
11. Hu JL, Luo WJ, Wang H. Angiogenin Upregulation Independently Predicts Unfavorable Overall Survival in Proneural Subtype of Glioblastoma. *Technol Cancer Res Treat*. 2019 Jan 1;18:1533033819846636. doi: 10.1177/1533033819846636. PMID: 31072237; PMCID: PMC6515846.
12. Weng C, Dong H, Bai R, Sheng J, Chen G, Ding K, Lin W, Chen J, Xu Z. Angiogenin promotes angiogenesis via the endonucleolytic decay of miR-141 in colorectal cancer. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2022 Jan 25;27:1010-1022. doi: 10.1016/j.omtn.2022.01.017. PMID: 35228896; PMCID: PMC8844805.

13. Dong H, Weng C, Bai R, Sheng J, Gao X, Li L, Xu Z. The regulatory network of miR-141 in the inhibition of angiogenesis. *Angiogenesis*. 2019 May;22(2):251-262. doi: 10.1007/s10456-018-9654-1. Epub 2018 Nov 21. PMID: 30465119.
14. Wu D, Yu W, Kishikawa H, Folknerth RD, Iafrate AJ, Shen Y, Xin W, Sims K, Hu GF. Angiogenin loss-of-function mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2007 Dec;62(6):609-17. doi: 10.1002/ana.21221. PMID: 17886298; PMCID: PMC2776820.
15. Sebastià J, Kieran D, Breen B, King MA, Nettelband DF, Joyce D, Fitzpatrick SF, Taylor CT, Prehn JH. Angiogenin protects motoneurons against hypoxic injury. *Cell Death Differ*. 2009 Sep;16(9):1238-47. doi: 10.1038/cdd.2009.52. Epub 2009 May 15. PMID: 19444281.
16. Hoang TT, Johnson DA, Raines RT, Johnson JA. Angiogenin activates the astrocytic Nrf2/antioxidant-response element pathway and thereby protects murine neurons from oxidative stress. *J Biol Chem*. 2019 Oct 11;294(41):15095-15103. doi: 10.1074/jbc.RA119.008491. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31431502; PMCID: PMC6791309.
17. Aluri KC, Salisbury JP, Prehn JHM, Agar JN. Loss of angiogenin function is related to earlier ALS onset and a paradoxical increase in ALS duration. *Sci Rep*. 2020 Feb 28;10(1):3715. doi: 10.1038/s41598-020-60431-6. PMID: 32111867; PMCID: PMC7048737.
18. Tripolszki K, Danis J, Padhi AK, Gomes J, Bozó R, Nagy ZF, Nagy D, Klivényi P, Engelhardt JI, Széll M. Angiogenin mutations in Hungarian patients with amyotrophic lateral sclerosis: Clinical, genetic, computational, and functional analyses. *Brain Behav*. 2019 Jun;9(6):e01293. doi: 10.1002/brb3.1293. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31025543; PMCID: PMC6576160.
19. Modgil S, Khosla R, Tiwari A, Sharma K, Anand A. Association of Plasma Biomarkers for Angiogenesis and Proteinopathy in Indian Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients. *J Neurosci Rural Pract*. 2020 Oct;11(4):573-580. doi: 10.1055/s-0040-1714314. Epub 2020 Aug 20. PMID: 33144793; PMCID: PMC7595776.
20. Prehn JHM, Jirström E. Angiogenin and tRNA fragments in Parkinson's disease and neurodegeneration. *Acta Pharmacol Sin*. 2020 Apr;41(4):442-446. doi: 10.1038/s41401-020-0375-9. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32144338; PMCID: PMC7470775.
21. Goncalves KA, Silberstein L, Li S, Severe N, Hu MG, Yang H, Scadden DT, Hu GF. Angiogenin Promotes Hematopoietic Regeneration by Dichotomously Regulating Quiescence of Stem and Progenitor Cells. *Cell*. 2016 Aug 11;166(4):894-906. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.042. PMID: 27518564; PMCID: PMC4988404.
22. Neubauer-Geryk J, Wielicka M, Kozera GM, Bieniaszewski L. Angiogenin Levels and Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Type 1 Diabetes and Metabolic Syndrome.

Biomedicines. 2023 Sep 21;11(9):2591. doi: 10.3390/biomedicines11092591. PMID: 37761032; PMCID: PMC10526946.

23. Zhang Y, Ren L, Sun X, Zhang Z, Liu J, Xin Y, Yu J, Jia Y, Sheng J, Hu GF, Zhao R, He B. Angiogenin mediates paternal inflammation-induced metabolic disorders in offspring through sperm tsRNAs. Nat Commun. 2021 Nov 29;12(1):6673. doi: 10.1038/s41467-021-26909-1. PMID: 34845238; PMCID: PMC8630171.