

microRNA 在星形细胞瘤治疗中的研究进展

丁建¹, 李季林², 于明琨¹

1. 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院神经外科, 上海 200003;

2. 复旦大学附属中山医院青浦分院神经外科, 上海 201700

关键词: 星形细胞瘤; microRNA; microRNA-21; microRNA-181; microRNA-7; microRNA-128

中图分类号: R 739.4 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)03-0414-03

星形细胞瘤(astrocytoma)是一种以星形胶质细胞所形成的脑部恶性病变,小脑、大脑、脑部中央区、脑干和脊髓等脑部和神经系统的各个区域均可发病^[1]。根据临床表现及病理分级,星形细胞瘤可分为毛细胞型星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、多形性星形细胞瘤和胶质母细胞瘤^[2]。作为最常见的颅内肿瘤,星形细胞瘤在男性中的发病率高于女性,多见于45岁以上人群^[3]。目前,星形细胞瘤诊断主要依靠CT、MRI等影像学检查结合病人临床表现^[4];而经手术切除结合放疗,患者一般预后较好^[5]。有报道称,星形细胞瘤彻底切除辅以术后放疗可获得超过90%的5年生存率^[6]。

microRNA(miR)是一类存在于植物、动物和病毒体内的由约22个核苷酸组成的非编码RNA分子,在RNA沉默和基因表达的转录后调控中发挥作用^[7]。既往研究发现,miR与多种人体肿瘤的增殖、侵袭、转移及患者生存、临床病理特征相关^[8]。此外,miR还可以作为肿瘤诊断的生物标志物、潜在药物靶标和预后指标^[9]。本文主要就几种重要的miR分子在星形细胞瘤中的作用和功能作一综述。

1 miR-21

既往研究表明,miR-21在胃癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、结直肠癌、口腔癌、膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈鳞状细胞癌等多种人体肿瘤发生发展中发挥了重要作用^[10]。与正常脑组织和胶质细胞相比,miR-21在胶质母细胞瘤组织和A172、U87、U373、LN229、LN428及LN308等6种胶质母细胞瘤细胞系中的表达水平显著上调;在胶质母细胞瘤细胞中下调miR-21表达可诱导caspase通路活化,从而导致细胞凋亡增加,提示miR-21可能是胶质母细胞瘤的一个抗凋亡因子^[11]。进一步研究证实,miR-21是胶质母细胞瘤的一个重要原癌基因^[12-13]。Zhi等^[14]采用实时定量茎环逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)技术检测了84份星形细胞瘤标本和20份正常邻近组织中200个miR分子的表达水平,发现miR-21高表达与患者预后较差高度相关,Cox比例风险回归分析显示miR-21对预后的影响不依赖于其他临床病理因素,提示miR-21对于预测星形细胞瘤术后临床转归具有重要潜在价值。同时检

测miR-21和miR-181c表达预测诊断后6个月内胶质母细胞瘤进展时间的敏感性为92%,特异性为81%,提示miR-21结合miR-181c是一种高度敏感和特异的、可用于筛选具有高危术后早期进展的胶质母细胞瘤患者的检测技术^[15]。

在胶质母细胞瘤T98G细胞中研究发现,肿瘤抑制蛋白程序性细胞凋亡因子4(PDCD4)表达水平与miR-21表达水平呈负相关,抑制miR-21表达可增加细胞中内源性PDCD4含量,而miR-21过表达可抑制PDCD4依赖的细胞凋亡^[16]。采用特异性反义寡核苷酸下调胶质母细胞瘤U251和LN229细胞中miR-21表达后,可诱导细胞发生凋亡、抑制细胞周期进程、上调细胞中EGFR、cyclinD和Bcl-2表达;基因芯片检测发现,miR-21下调可显著改变与9条细胞周期和信号通路相关的169个基因表达水平^[17]。上述研究表明,miR-21似可作为一种新的胶质母细胞瘤治疗靶标。

研究还发现miR-21与星形细胞瘤化疗敏感性有关。Li等^[18]报道miR-21参与调控胶质母细胞瘤细胞对化疗药物VM-26的耐药性,下调胶质母细胞瘤U373细胞中miR-21表达后,可提高VM-26对U373细胞的毒性作用。Ren等^[19]发现,抑制miR-21表达可提高胶质母细胞瘤U251和LN229细胞对紫杉醇的敏感性,联合应用miR-21抑制剂和紫杉醇可极大降低胶质母细胞瘤细胞的半数致死浓度(IC50);值得注意的是,miR-21抑制剂可增加紫杉醇对U251细胞的毒性,并对紫杉醇抗LN229细胞的毒性效果起到增效作用。经烷化剂类抗肿瘤药物替莫唑胺处理的胶质母细胞瘤U87MG细胞较未处理的细胞凋亡显著增加,但过表达miR-21可显著降低替莫唑胺诱导的细胞凋亡^[20]。而miR-21抑制剂伍用替莫唑胺可显著促进胶质母细胞瘤干细胞凋亡,可作为一种预防胶质母细胞瘤复发的有效策略^[21]。此外,miR-21还具有成为获得性替莫唑胺耐药性生物标志物的潜力,抑制miR-21表达有望成为替莫唑胺耐药胶质母细胞瘤辅助治疗的一种潜在策略^[22]。近期研究还发现,采用寡核苷酸沉默miR-21表达可提高抗血管生成药物、酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼抗胶质母细胞瘤的活性^[23]。

近年来研究发现,miR-21还参与了星形细胞瘤放疗敏感性的调节。在暴露于电离辐射的胶质母细胞瘤U251细胞中,可检测到miR-21表达上调;而miR-21抑制剂可增加电离辐射诱导的U251细胞生长停滞和凋亡^[24]。采用锁核酸脂质纳米微囊复合物沉默miR-21表达可增加U87MG细胞对外部放射

线暴露诱导的细胞死亡的敏感性^[25]。Chao 等^[26]研究发现,胶质母细胞瘤组织和细胞中的 miR-21 表达水平与放射敏感性呈负相关;miR-21 过表达可导致放射抵抗性,而抑制 miR-21 表达会增加胶质母细胞瘤细胞对放疗的敏感性。

2 miR-181

作为一个古老且在进化中非常保守的 miR 分子,miR-181 家族在细胞发育、增殖、分化、凋亡以及免疫和炎症反应等过程中均发挥了重要调控作用^[27]。此外,研究还发现 miR-181 家族成员在肺癌、口腔癌、白血病、前列腺癌、结直肠癌、肝癌等恶性肿瘤的发生和发展中扮演重要角色,且与肿瘤患者临床病理特征、预后、化疗敏感性密切相关^[28]。Ruan 等^[29]研究发现,miR-181c 抑制胶质母细胞瘤细胞增殖和侵袭、降低细胞自我更新能力,且可作为胶质母细胞瘤患者的一个独立预后因素。He 等^[30]发现,体内胶质母细胞瘤组织中 miR-181c 高表达的患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)显著延长;miR-181c 过表达可显著抑制胶质母细胞瘤 T98G 细胞迁移和侵袭。Wang 等^[31]发现,整个 miR-181 家族均可抑制胶质母细胞瘤细胞侵袭和增殖,miR-181b 是最有效的抑制因子;此外,miR-181b 还可以抑制胶质母细胞瘤细胞上皮间质转化,并与患者 OS 密切相关。这些研究提示,miR-181 家族成员在胶质母细胞瘤发生发展中扮演着抑癌因子的角色,且似可作为预后指标。进一步研究发现,miR-181 还与胶质母细胞瘤化疗、放疗效果有关。短暂过表达 miR-181a 可显著提高胶质母细胞瘤 U87MG 细胞对放疗的敏感性^[32]。而 miR-181a、miR-181b、miR-181c 或 miR-181d 中的任何一个分子均可提高胶质母细胞瘤细胞对替莫唑胺的敏感性^[33]。miR-181 是否可以增强胶质母细胞瘤细胞对其他抗癌药物的敏感性,以及其会否增强肿瘤患者的化放疗敏感性值得进一步研究。

3 miR-7

miR-7 在进化中高度保守,其生物学功能也同样具有高度保守性^[34]。与正常脑组织相比,miR-7 在胶质母细胞瘤组织中低表达^[35]。miR-7 过表达可抑制胶质母细胞瘤 U87 和 U251 细胞生长、侵袭、迁移和转移^[36-37];在胶质母细胞瘤小鼠动物模型中发现,miR-7 治疗可显著抑制移植瘤生长和血管生成^[38]。结合体内、体外研究结果,表明 miR-7 在胶质母细胞瘤发生进展中扮演了抑癌因子的作用,并可作为胶质母细胞瘤的潜在药物靶标。近期研究发现,miR-7-1-3p 过表达可增强天然黄酮类化合物木犀草素和水飞蓟素体内和体外抗胶质母细胞瘤效果^[39],但 miR-7 分子能否增强胶质母细胞瘤对其他化学合成化疗药的抗肿瘤效果尚有待进一步研究。

4 miR-128

miR-128 在神经系统中高表达,参与了胃癌、肺癌、白血病等多种肿瘤的发生和发展^[40]。研究发现,miR-128-1 在胶质母细胞瘤中低表达^[41]。体外研究发现,miR-128 高表达可抑制胶质母细胞瘤细胞增殖、迁移和侵袭;动物试验显示,miR-128 过表达可抑制移植瘤生长^[42]。结果表明,miR-128 在胶质

母细胞瘤发生发展中发挥抑癌作用。此外,miR-128 还可增强胶质母细胞瘤细胞对替莫唑胺的化疗敏感性^[43]。

5 小结

鉴于 miR 分子在诸多人体恶性肿瘤中被异常转录,因而其表达水平的上调或下调对肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡等生物学特征起到调节作用,并可作为诊断、预后生物标志物及潜在药物靶标^[8-9]。miR 在肿瘤发生发展中的作用及其用于肿瘤早期诊断和治疗的当前价值是当前肿瘤研究领域的热点,并且专门发展了一个“OncomiR”的概念(指在癌症发生发展中发挥作用的 miRNAs)^[44]。除 miR-7、miR-21、miR-128 和 miR-181 外,miR-221、miR-222、miR-34 等 miR 分子亦在胶质母细胞瘤发生发展中发挥了重要作用^[45]。随着 TCGA 数据库的完善^[46]和测序技术的日益发展,会有越来越多的 OncomiR 被发现,从而为人类征服星形细胞瘤提供了新的希望。

参考文献

- 代爱军. 单羧酸转运蛋白 1、2 在不同病理级别星形细胞瘤组织中的表达[J]. 中国临床研究, 2015, 28(4): 504-506.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(6): 803-820.
- Ding H, Nagy A, Gutmann DH, et al. A review of astrocytoma models [J]. Neurosurgical Focus, 2000, 8(4): 1-8.
- Walker DG, Kaye AH. Diagnosis and management of astrocytomas, oligodendrogliomas and mixed gliomas: a review[J]. Australas Radiol, 2001, 45(4): 472-482.
- Pedersen CL, Romner B. Current treatment of low grade astrocytoma: a review[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(1): 1-8.
- Kristof RA, Neuloh G, Hans V, et al. Combined surgery, radiation, and PCV chemotherapy for astrocytomas compared to oligodendrogliomas and oligoastrocytomas WHO grade III[J]. J Neurooncol, 2002, 59(3): 231-237.
- Fabrizi M, Croce CM, Calin GA. MicroRNAs[J]. Cancer J, 2008, 14(1): 1-6.
- Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer[J]. Annu Rev Med, 2009, 60: 167-179.
- Jansson MD, Lund AH. MicroRNA and cancer[J]. Mol Oncol, 2012, 6(6): 590-610.
- 梁燕, 吴建新. miR-21 与肿瘤研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(12): 949-952.
- Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells [J]. Cancer Res, 2005, 65(14): 6029-6033.
- Yang CH, Yue J, Pfeffer SR, et al. MicroRNA-21 promotes glioblastoma tumorigenesis by down-regulating insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP3) [J]. J Biol Chem, 2014, 289(36): 25079-25087.
- Papagiannakopoulos T, Shapiro A, Kosik KS. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells [J]. Cancer Res, 2008, 68(19): 8164-8172.

- [14] Zhi F, Chen X, Wang S, et al. The use of hsa-miR-21, hsa-miR-181b and hsa-miR-106a as prognostic indicators of astrocytoma [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(9): 1640-1649.
- [15] Lakomy R, Sana J, Hankeova S, et al. MiR-195, miR-196b, miR-181c, miR-21 expression levels and O-6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation status are associated with clinical outcome in glioblastoma patients [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(12): 2186-2190.
- [16] Chen Y, Liu W, Chao T, et al. MicroRNA-21 down-regulates the expression of tumor suppressor PDCD4 in human glioblastoma cell T98G [J]. *Cancer Lett*, 2008, 272(2): 197-205.
- [17] Zhou X, Ren Y, Moore L, et al. Downregulation of miR-21 inhibits EGFR pathway and suppresses the growth of human glioblastoma cells independent of PTEN status [J]. *Lab Invest*, 2010, 90(2): 144-155.
- [18] Li Y, Li W, Yang Y, et al. MicroRNA-21 targets LRRFIP1 and contributes to VM-26 resistance in glioblastoma multiforme [J]. *Brain Res*, 2009, 1286: 13-18.
- [19] Ren Y, Zhou X, Mei M, et al. MicroRNA-21 inhibitor sensitizes human glioblastoma cells U251 (PTEN-mutant) and LN229 (PTEN-wild type) to taxol [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 27.
- [20] Shi L, Chen J, Yang J, et al. MiR-21 protected human glioblastoma U87MG cells from chemotherapeutic drug temozolomide induced apoptosis by decreasing Bax/Bcl-2 ratio and caspase-3 activity [J]. *Brain Res*, 2010, 1352: 255-264.
- [21] Zhang S, Wan Y, Pan T, et al. MicroRNA-21 inhibitor sensitizes human glioblastoma U251 stem cells to chemotherapeutic drug temozolomide [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 47(2): 346-356.
- [22] Wong ST, Zhang XQ, Zhuang JT, et al. MicroRNA-21 inhibition enhances in vitro chemosensitivity of temozolomide-resistant glioblastoma cells [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(7): 2835-2841.
- [23] Costa PM, Cardoso AL, Nóbrega C, et al. MicroRNA-21 silencing enhances the cytotoxic effect of the antiangiogenic drug sunitinib in glioblastoma [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(5): 904-918.
- [24] Li Y, Zhao S, Zhen Y, et al. A miR-21 inhibitor enhances apoptosis and reduces G(2)-M accumulation induced by ionizing radiation in human glioblastoma U251 cells [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2011, 28(3): 209-214.
- [25] Griveau A, Bejaud J, Anthiya S, et al. Silencing of miR-21 by locked nucleic acid-lipid nanocapsule complexes sensitize human glioblastoma cells to radiation-induced cell death [J]. *Int J Pharm*, 2013, 454(2): 765-774.
- [26] Chao TF, Xiong HH, Liu W, et al. MiR-21 mediates the radiation resistance of glioblastoma cells by regulating PDCD4 and hMSH2 [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol (Med Sci)*, 2013, 33(4): 525-529.
- [27] Yang Z, Wan X, Gu Z, et al. Evolution of the mir-181 microRNA family [J]. *Comput Biol Med*, 2014, 52: 82-87.
- [28] 朱耀魁, 程妮, 张磊, 等. MiRNA-181 家族与恶性肿瘤的研究进展 [J]. *肿瘤*, 2012, 32(10): 837-841.
- [29] Ruan J, Lou S, Dai Q, et al. Tumor suppressor miR-181c attenuates proliferation, invasion, and self-renewal abilities in glioblastoma [J]. *Neuroreport*, 2015, 26(2): 66-73.
- [30] He X, Liu Z, Peng Y, et al. MicroRNA-181c inhibits glioblastoma cell invasion, migration and mesenchymal transition by targeting TGF- β pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(4): 1041-1048.
- [31] Wang H, Tao T, Yan W, et al. Upregulation of miR-181s reverses mesenchymal transition by targeting KPNA4 in glioblastoma [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13072.
- [32] Chen G, Zhu W, Shi D, et al. MicroRNA-181a sensitizes human malignant glioma U87MG cells to radiation by targeting Bcl-2 [J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(4): 997-1003.
- [33] She X, Yu Z, Cui Y, et al. miR-181 subunits enhance the chemosensitivity of temozolomide by Rap1B-mediated cytoskeleton remodeling in glioblastoma cells [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(4): 892.
- [34] 周角凡, 李国庆. miRNA-7 与肿瘤关系的研究进展 [J]. *社区医学杂志*, 2013, 11(24): 66-68.
- [35] Kefas B, Godlewski J, Comeau L, et al. microRNA-7 inhibits the epidermal growth factor receptor and the Akt pathway and is down-regulated in glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(10): 3566-3572.
- [36] Wu DG, Wang YY, Fan LG, et al. MicroRNA-7 regulates glioblastoma cell invasion via targeting focal adhesion kinase expression [J]. *Chin Med J*, 2011, 124(17): 2616-2621.
- [37] Liu Z, Jiang Z, Huang J, et al. miR-7 inhibits glioblastoma growth by simultaneously interfering with the PI3K/ATK and Raf/MEK/ERK pathways [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(5): 1571-1580.
- [38] Babae N, Bourajaj M, Liu Y, et al. Systemic miRNA-7 delivery inhibits tumor angiogenesis and growth in murine xenograft glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(16): 6687-6700.
- [39] Chakrabarti M, Ray SK. Anti-tumor activities of luteolin and silibinin in glioblastoma cells; overexpression of miR-7-1-3p augmented luteolin and silibinin to inhibit autophagy and induce apoptosis in glioblastoma in vivo [J]. *Apoptosis*, 2016, 21(3): 312-328.
- [40] 曹建刚, 李赫宁, 陈临溪. microRNA-128: 肿瘤治疗新靶点? [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(9): 849-853.
- [41] Skalsky RL, Cullen BR. Reduced expression of brain-enriched microRNAs in glioblastomas permits targeted regulation of a cell death gene [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24248.
- [42] Shan ZN, Tian R, Zhang M, et al. miR128-1 inhibits the growth of glioblastoma multiforme and glioma stem-like cells via targeting BMI1 and E2F3 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78813-78826.
- [43] She X, Yu Z, Cui Y, et al. miR-128 and miR-149 enhance the chemosensitivity of temozolomide by Rap1B-mediated cytoskeletal remodeling in glioblastoma [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3): 957-964.
- [44] Cho WC. OncomiRs: the discovery and progress of microRNAs in cancers [J]. *Mol Cancer*, 2007, 6: 60.
- [45] Karsy M, Arslan E, Moy F. Current progress on understanding microRNAs in glioblastoma multiforme [J]. *Genes Cancer*, 2012, 3(1): 3-15.
- [46] Shi X, Yi H, Ma S. Measures for the degree of overlap of gene signatures and applications to TCGA [J]. *Brief Bioinform*, 2015, 16(5): 735-744.