

microRNA-454 在肿瘤中的研究进展

黎文华¹, 王鹏¹, 陆伦根²

1. 南京医科大学附属无锡第二医院消化内科, 江苏 无锡 214002;

2. 上海市第一人民医院消化内科, 上海 201600

摘要: 微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类进化保守、长度约为 22 个核苷酸的小分子非编码 RNA。miRNA 是以 RNA 形式发挥生物学功能的单链短分子,通过与靶 mRNA 结合,抑制目标基因翻译或降解 mRNA。目前,人类基因组中已确认的 miRNA 有 1 000 多种,其中 miRNA-454 因其重要的基因调控作用受到了广泛的关注。在多种肿瘤细胞及炎症细胞中均存在 miRNA-454 的异常表达,故推测其与肿瘤的发生、发展密切相关。随着研究的深入,miRNA-454 可能成为新的肿瘤标志物及肿瘤基因治疗的新靶点。

关键词: 微小核糖核酸; 肿瘤; miRNA-454; 基因表达调控因子; 肿瘤标志物; 基因治疗

中图分类号: R 73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)02-0264-03

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)作为一类最为庞大的基因表达调控因子,普遍存在于真核生物中,可能参与人类 30% 基因的表达调控^[1-2]。其一般通过非完全碱基互补配对方式识别靶基因 mRNA 3' 非翻译区(3'-UTR)的序列元件,在转录后水平负调控靶基因的表达,对个体的生长发育至关重要,同时在癌症、糖尿病、神经退行性疾病等人类重大疾病发生、发展密切相关。本文就 miRNA-454(miR-454)在肿瘤中的研究进展做一综述。

1 miR-454 的结构与生物学功能

miRNA 是一类进化上高度保守的短(20~24 nt)的单链非编码 RNA,其作用通过影响基因表达翻译的稳定性,进而在多细胞生物中的基因表达的转录后调控。它们由基因组 DNA 编码,在 RNA 聚合酶 II 的作用下转录成为蛋白质编码或非编码的、多聚腺苷酸化初级转录产物(pri-miRNA),通过一系列酶切之后形成成熟的 miRNA,与 RNA 诱导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RICS)结合于靶信使 RNA(mRNA)的 3'-UTR 区域,阻碍翻译甚至直接降解 mRNA,或抑制其翻译,从而在转录后对靶基因的表达进行调控^[3]。miRNA 在个体发育以及细胞的分化、增殖、凋亡、应激等生物学过程中发挥极其重要作用^[4-5]。越来越多研究表明,miRNA 表达异常与人类肿瘤的发生发展密切相关,包括结肠癌(colorectal cancer)^[6]。目前已证实多个 miRNA 在结肠癌组织及外周循环中表达紊乱,包括明显下降的 miR-133b 和 miR-145,以及明显上调的 miR-183、miR-96、miR-31、135b 等^[7]。miR-454 已被发现在多种肿瘤中发挥重要作用。Yu 等^[8]研究发现,miR-454 在肝癌中扮演肿瘤基因主角的作用。Zhou 等^[9]研究进一步证实其高表达可提示肝癌患者的预后不良。Zhu 等^[10]研究发现 miR-454 促进非小细胞肺癌的发生发展。Wu

等^[11]研究也证实 miR-454 下调可提高肾癌细胞对放疗的敏感性。然而,Niu 等^[12]研究却发现 miR-454 会在骨肉瘤中表达降低,且可抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。miRNA 与不同肿瘤相关性的差异可应用于肿瘤分型、诊断、预后判断、指导用药和疗效监测甚至进一步辅助治疗等。

由此可见,miR-454 在肿瘤中的作用及机制复杂,而对于其在溃疡性结肠炎(UC)相关性结直肠癌(UC-associated CRC, CAC)中的相关功能影响,目前仍未有完整明确报道^[13]。

2 miR-454 对肿瘤影响的机制

miRNA 的作用机制是从转录产生一定数量的核苷酸的初级产物(pri-miRNA)开始,然后在细胞核中被 Drosha 酶切割成发卡状前体(pre-miRNA,大小约为 70 个核苷酸);转运蛋白 Exportin-5 将前体由细胞核转运至细胞质,在细胞质中生成双链 RNA(长度约 22 nt),最后双链 RNA 被降解为成熟 miRNA,经相应靶基因的 3'非编码区进行互补配对,对其 mRNA 发挥翻译抑制或切割的作用^[14]。

目前 miR-454 为最近几年新发现的一类非编码小片段 RNA,对其的研究仍然较少。Liu 等^[15]在 2013 年通过对食管癌检测 miRNA 时发现 miR-454 的存在,且其表达量低于相应正常组织。随后对其进行了推广研究,作为 miRNA 家族中的成员之一,miR-454 的研究表明其在结肠癌、骨肉瘤、食管癌等恶性肿瘤组织及相应细胞系中存在异常表达^[15-17]。然而另有研究表明,miR-454 能够抑制骨肉瘤细胞增殖和侵袭,发挥类似抑癌基因的作用^[18]。有学者通过人为上调结肠癌细胞系中 miR-454 的含量,结果发现结肠癌细胞的增殖活性明显下降^[16]。miR-454 下调作用,直接针对 c-Met 抑制骨肉瘤细胞增殖和侵袭产生影响。单一种类的 miRNA 能够对其多个靶基因的表达进行调控,而单个靶基因亦可能同时受到不同种

类的 miRNA 的调控。因此,对 miRNA 的相关研究是一个非常复杂的过程。

有研究表明,miR-454 参与调节免疫细胞的分化,调节机体免疫反应,同时参与肿瘤免疫,miR-454 可以通过直接作用 Smad4,从而抑制肝星状细胞(HSCs)的活化,进而影响肝纤维化的进程^[16]。miR-454,Smad4 的靶 miRNA,在日本血吸虫感染引起的肝纤维化模型中的表达是下降的,而 α -SMA 和 Smad4 的表达是上升的,表明下调的 miR-454 可能参与调控日本血吸虫感染小鼠肝纤维化的发病机制^[19]。亦有报道称,在 1 型强直性肌营养不良患者的血液中 miR-454 表达增加^[20]。

3 miR-454 的临床意义与恶性肿瘤的关系

3.1 miR-454 与肿瘤的发生、发展(增殖) miR-454 为 miRNA 家族中的成员,研究表明其在结肠癌、骨肉瘤、食管癌等恶性肿瘤组织及相应细胞系中存在异常表达,同时还与恶性肿瘤的增殖具有密切联系,表明其可能与恶性肿瘤的发生、发展相关,及肿瘤的发生与其免疫逃避机制密切相关。有研究结果证实,miR-454 通过调节靶基因 PTEN 促进非小细胞肺癌细胞的增殖^[11]。在葡萄膜黑色素瘤的研究中发现,miR-454 过度表达导致细胞的增殖,显著促进细胞集落形成、侵袭,诱导细胞周期^[21]。

有报道称,miR-454 增强肝癌细胞增殖、浸润和上皮间质转化^[8]。有研究表明,miR-454 通过调节 Smad4 信号通路调节结肠癌细胞的增殖,从而在结肠癌中发挥作用^[21]。也有报道 miR-454 通过抑制 CYLD 表达,促进人结肠癌细胞增殖,从而在结肠癌发挥作用^[18]。miR-454 与肿瘤的发生中的免疫逃逸机制密切相关,作为 miRNA 中的一员,通过降低肿瘤免疫原性,阻碍免疫识别活化,破坏肿瘤微环境的平衡,影响抗肿瘤免疫应答,介导肿瘤免疫逃逸的发生。

3.2 miR-454 与肿瘤的分型、分期(复发与转移) 复发、转移和对现阶段放疗的抵抗往往是造成恶性肿瘤病人预后不良甚至死亡的主要原因,所以对恶性肿瘤发病机制的研究能够为恶性肿瘤的干预和治疗提供更为有效的手段。

国内外大量研究已发现有多种 miRNA 与恶性肿瘤的发生和发展有关,异常表达的 miRNA 在恶性肿瘤的生长、凋亡、侵袭以及转移过程中具有重要影响,同时还对肿瘤血管生成具有重要的生物学作用,因此其可能作为恶性肿瘤的标记物,在诊断和治疗的研究中发挥越来越大的影响^[22-23]。一些研究结果证实,miR-454 能够抑制恶性肿瘤细胞的增殖,miR-454 的过表达不仅能够诱导细胞凋亡的发生而且对细胞周期产生深远影响^[16,24]。

在食管癌组织及骨肉瘤中 miR-454 低表达提示其可能具有抑癌基因的作用^[12,15]。而在 miR-454 与恶性肿瘤的治疗与预后比较中发现,神经胶质瘤的预后好的研究组中,miR-454 表达明显低于那些对照组(预后差的神经胶质瘤患者),提示 miR-454 可能是一个新的潜在的预后标志物^[25]。在肾癌细胞中过表达增强,miR-454 对放疗辐射敏感性和细胞周期的改变有关联^[11]。有报道称,早期乳腺癌患者血标本检测发现 miR454-3p 上调^[26]。另有一项研究报道称,从一个多发性西

班牙裔妇女的病例系列中进行了 56 个肿瘤的 miRNA 谱分析,并评估了足月妊娠以来的时间表达模式,在被诊断出患有乳腺癌的妇女的产后组(自上次足月妊娠到发病间隔时间 ≤ 5.2 年)与晚期诊断组相比,miR-454 过度表达^[27]。三阴性乳腺癌亚型中,miRNA-454 的高表达与较差的临床预后呈正相关^[28]。在三阴性乳腺癌(TNBC)细胞中,miR-454 促进 TNBC 的增殖、迁移和侵袭能力的增强,同时,miR-454 提高了肿瘤细胞在电离辐射损伤后的存活率。miR-454 通过调节 caspase 3/7 和 Bcl-2 的表达抑制 TNBC 细胞的辐射诱导凋亡。此外,过表达 miR-454 后,TNBC 细胞同源缺失性磷酸酶-张力蛋白(PTEN)和磷酸化丝氨酸/苏氨酸激酶(pAKT)水平发生改变。miR-454 对 TNBC 肿瘤的发生和发展中起到重要作用,将来可能作为预测 TNBC 的放疗反应及预后的潜在生物标志物^[29]。作为众多致癌信号通路的趋同点,Stat3 通过调控细胞增殖和凋亡,通过 Bcl-2、c-Myc 和 cyclin D1^[30] 等直接靶点参与细胞生长,其中自噬基因(ATG12)是自噬体形成的关键因素^[31]。本研究表明,ATG12 是一个涉及放疗耐受的重要基因^[32]。基于此,有报道称 miR-454-3p 通过靶向 Stat3 和 Atg12,从而作为软骨肉瘤的一种新的抗肿瘤基因^[33]。另有研究表明 B 细胞易位基因 1(BTG1)是 miR-454-3p 的直接靶点。由于 BTG1 在细胞周期进程中的重要作用,其表达水平的变化可以改变肿瘤细胞对放疗的敏感性,而 miR-454-3p 可以通过下调 BTG1 的表达,进而改变肿瘤细胞对放疗的敏感性^[11]。

4 结 语

目前对 miRNA 在癌症发生发展中的功能机制最受关注。大量研究表明,许多 miRNA 的表达在肿瘤起始与恶性转化中被异常调控,其中一部分在肿瘤组织中被下调的 miRNA 往往抑制促癌基因的表达,表现为抑癌基因;而另一部分 miRNA 通常在肿瘤组织中表达上调,抑制抑癌基因的表达,发挥促癌作用,被称为致癌型 miRNA(oncomiRNA, oncomiR)。异常表达的 miRNA 或许可以成为肿瘤诊断和预后判断的潜在靶点^[34]。肝脏转移是大肠癌最常见的转移方式之一,综述了 microRNA 的生物学功能和分子机制,说明 microRNA 在结肠癌的转移中起着重要的作用,尤其是在肝转移中。肝癌的发生发展通过下调 PI3K/Akt/mTOR、RAS/MAPK、p53/Wnt/ β -catenin、MET、Myc 基因和转化生长因子 B 等多种分子途径引起分子遗传和表观遗传改变,其中异常表达的 miRNA 会影响这些关键的癌症相关途径。我国原发性肝癌的病因基本清楚,但发病机制复杂,缺乏有效的治疗方法。肝癌患者多为晚期,根治性手术复发率高达 21.8%。因此,寻找有效的生物标志物有助于原发性肝癌的早期诊断和治疗,控制疾病进展,降低死亡率。对差异表达的 miRNA 进行靶基因预测,KEGG 途径和 GO 分析表明,这些错配 miRNA 在细胞分化、细胞侵袭、细胞凋亡和 MAPK 信号转导途径中起重要作用。故 miRNAs 在肿瘤的病因和疾病的发展中起着重要作用。深入研究 miRNAs 的调控机制,将作为肿瘤预测的生物标志物,作为肿瘤的治疗靶点,指导肿瘤的治疗。

近年来,miRNAs 和肿瘤的研究取得了很大进展,但仍存

在许多问题有待解决。miRNA 介导的 RNAi 干扰技术作为一种新的基因治疗技术,具有很好的应用前景。然而,临床应用中仍存在许多需要解决的问题。相信随着 miRNAs 的深入研究和检测方法的进步,将有助于阐明更多肿瘤性疾病的发病机制,为肿瘤的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Shi M, Guo N. MicroRNA expression and its implications for the diagnosis and therapeutic strategies of breast cancer[J]. *Cancer Treat Rev* 2009, 35(4):328-334.
- [2] Ventura A, Jacks T. MicroRNAs and cancer: short RNAs go a long way[J]. *Cell*, 2009, 136(4):586-591.
- [3] Schirle NT, Sheu-Gruttadauria J, and MacRae IJ. Structural basis for microRNA targeting[J]. *Science*, 2014, 346(6209):608-613.
- [4] Mendell JT, Olson EN. MicroRNAs in stress signaling and human disease[J]. *Cell*, 2012, 148(6):1172-1187.
- [5] Ebert MS, Sharp PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes[J]. *Cell*, 2012, 149(3):515-524.
- [6] Mohammadi A, Mansoori B, Baradaran B. The role of microRNAs in colorectal cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:705-713.
- [7] Yi R, Li Y, Wang FL, et al. MicroRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in colorectal cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(4):330-340.
- [8] Yu L, Gong X, Sun L, et al. MiR-454 functions as an oncogene by inhibiting CHD5 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(36):39225-39234.
- [9] Zhou L, Qu YM, Zhao XM, et al. Involvement of miR-454 overexpression in the poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(5):825-829.
- [10] Zhu DY, Li XN, Qi Y, et al. MiR-454 promotes the progression of human non-small cell lung cancer and directly targets PTEN[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81:79-85.
- [11] Wu X, Ding N, Hu W, et al. Down-regulation of BTG1 by miR-454-3p enhances cellular radiosensitivity in renal carcinoma cells[J]. *Radiat Oncol*, 2014, 9:179.
- [12] Niu G, Li B, Sun J, et al. MiR-454 is down-regulated in osteosarcomas and suppresses cell proliferation and invasion by directly targeting c-Met[J]. *Cell Prolif*, 2015, 48(3):348-355.
- [13] Dahia PL. PTEN, a unique tumor suppressor gene[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2000, 7(2):115-129.
- [14] Josa-Prado F, Henley JM, Wilkinson KA. SUMOylation of Argonaute-2 regulates RNA interference activity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(4):1066-1071.
- [15] Liu SG, Qin XG, Zhao BS, et al. Differential expression of miRNAs in esophageal cancer tissue[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5):1639-1642.
- [16] Chang KH, Mestdagh P, Vandesompele J, et al. MicroRNA expression profiling to identify and validate reference genes for relative quantification in colorectal cancer[J]. *BMC cancer*, 2010, 10:173.
- [17] Lulla RR, Costa FF, Bischof JM, et al. Identification of differentially expressed microRNAs in osteosarcoma[J]. *Sarcoma*, 2011, 2011:732690.
- [18] Liang HL, Hu AP, Li SL, et al. MiR-454 prompts cell proliferation of human colorectal cancer cells by repressing CYL Dexpression[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(6):2397-2402.
- [19] Zhu D, He X, Duan Y, et al. Expression of microRNA-454 in TGF-beta1-stimulated hepatic stellate cells and in mouse livers infected with *Schistosoma japonicum*[J]. *Parasit Vectors*, 2014, 7:148.
- [20] Perfetti A, Greco S, Bugiardini E, et al. Plasma microRNAs as biomarkers for myotonic dystrophy type 1[J]. *Neuromuscul Disord*, 2014, 24:509-515.
- [21] Liu L, Nie J, Chen L, et al. The oncogenic role of microRNA-130a/301a/454 in human colorectal cancer via targeting Smad4 expression[J]. *PLoS One*, 2013, 8:e55532.
- [22] 赵欣. 载 microRNA-34a 脂质体靶向治疗肺癌干细胞靶的研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(1):68-71.
- [23] 骆晓梅, 刘家云, 苏明权, 等. Survivin 靶向 microRNA 表达载体的构建和鉴定[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2007, 14(2):187-189.
- [24] Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer[J]. *Gynecologic oncology*, 2008, 110(1):13-21.
- [25] Shao N, Wang L, Xue L, et al. Plasma miR454-3p as a potential prognostic indicator in human glioma[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36:309-313.
- [26] Mishra S, Srivastava AK, Suman S, et al. Circulating miRNAs revealed as surrogate molecular signatures for the early detection of breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 369:67-75.
- [27] Munoz-Rodriguez JL, Vrba L, Futscher BW, et al. Differentially expressed microRNAs in postpartum breast cancer in Hispanic women[J]. *PLoS One*, 2015, 10:124340.
- [28] Cao ZG, Li JJ, Yao L, et al. Cao ZG High expression of microRNA-454 is associated with poor prognosis in triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40):64900-64909.
- [29] Li Q, Liu J, Meng X, et al. MicroRNA-454 may function as an oncogene via targeting AKT in triple negative breast cancer[J]. *J Biol Res (Thessalon)*, 2017, 24:10.
- [30] Timme S, Ihde S, Fichter, CD, et al. STAT3 expression, activity and functional consequences of STAT3 inhibition in esophageal squamous cell carcinomas and Barrett's adenocarcinomas[J]. *Oncogene*, 2014, 33(25):3256-3266.
- [31] Otomo C, Metlagel Z, Takaesu G, et al. Structure of the human ATG12-ATG5 conjugate required for LC3 lipidation in autophagy[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20(1):59-66.
- [32] Y An, Z Zhang, Y Shang, et al. miR-23b-3p regulates the chemoresistance of gastric cancer cells by targeting ATG12 and HMGB2[J]. *Cell death & disease*, 2015, 6:e1766.
- [33] X Bao, T Ren, Y Huang, et al. Knockdown of long non-coding RNA HOTAIR increases miR-454-3p by targeting Stat3 and Atg12 to inhibit chondrosarcoma growth[J]. *Cell death & disease*, 2017, 8:e2605.
- [34] Hurst DR, Edmonds MD, Welch DR. Metastamir the field of metastasis-regulatory microRNA is spreading[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(19):7495-7498.