

microRNA-27a 在肿瘤中的研究进展

范佳音, 刘巍, 谭文华

哈尔滨医科大学附属第二医院妇产科, 黑龙江 哈尔滨 150086

摘要: microRNAs 是近年来发现的一类重要的基因调节分子, 在生物细胞的基因表达过程中起到关键作用, microRNA-27a 是 microRNA 的一种, 研究表明 microRNA-27a 在肿瘤的发生发展过程中起到关键性的调控作用, 并在正常组织和癌症组织中差异性表达, microRNA-27a 还可能影响药物敏感性、癌症治疗和患者预后。本文就 microRNA-27a 在肿瘤方面的国内外研究进展进行综述。

关键词: microRNA-27a; 肿瘤; 靶基因

中图分类号: R 730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)09-1289-03

microRNA 是一类约 19~25 核苷酸(nt)单链非编码 RNA 分子, 通过促进靶基因 mRNA 的降解、调控靶基因的翻译以及抑制靶基因的翻译, 参与细胞的分化、增殖、迁移与凋亡过程, 由此在生理与疾病过程中起着重要作用, 并参与多种癌症的病理过程。

microRNA-27a 位于 19 号染色体, 通过与 3'-UTR 特异性结合, 阻止细胞生长, 负向调控基因的表达^[1], microRNA 通过 RNA 聚合酶 II 的转录, 形成初级转录产物 pri-miRNA, 之后 Rnase III 酶对其进行剪切, 形成约 60 nt 的未成熟的茎环结构(pre-miRNA), 通过 exportin-5 蛋白转运进入细胞质, 通过 Rnase III Dicer 酶剪切成约 22 碱基对(bp)的短双链 miRNA 分子, 在 RNA 双链解旋酶作用下解螺旋, 剩下的那条链作为导链, 与 AGO2(argonaute)等蛋白质相互作用形成 RNA 诱导沉默复合体结合(RNA-induced silencing complex, RISC), 通过进一步与 3'-UTR 配对, 调控特定基因产物, 导致 mRNA 降解^[2-3]。研究表明 microRNA-27a 可以增强胰岛素抵抗^[4], 调控皮下和肌肉的脂类堆积水平^[5], 调节生物对结核分枝杆菌的抵抗力^[6]等作用, 有着非常广泛多样的生物功能, 诸多研究表明 microRNA-27a 在多种癌症组织器官中有不同程度表达, 可能是多种癌症的致癌基因或抑癌基因, 在癌症的发生、发展、侵袭与转移的过程中起着重要的调节作用, 还可能影响药物敏感性、癌症治疗和患者预后。但对其功能的研究仍是很大的挑战。

1 microRNA-27a 与各种肿瘤疾病的关系

1.1 microRNA-27a 与前列腺癌 王秀珍^[7] 实验中运用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测血液和组织标本中的 microRNA-27a 的浓度, 发现在前列腺癌组中 microRNA-27a 的表达水平明显升高, 实验发现 microRNA-27a 的表达水平与前列腺癌的分期呈正相关关系, 采用受试者工作特征曲线(ROC)发现 microRNA-27a 诊断前列腺癌灵敏度较高, 为前列腺癌的早期诊断提供可靠依据。Gao^[8]等在研究中发现 microRNA-27a 的表达量与前列腺癌患者的生存率呈负相关, 而

Sprouty2 与 microRNA-27a 的表达又呈负相关, 敲除 Sprouty2 可以促进前列腺癌细胞的增殖, 抑制 microRNA-27a 的表达可介导前列腺癌细胞增殖的细胞周期分布的增加。因此 microRNA-27a/Sprouty2 可能是提高前列腺癌患者生存率的新靶点。

1.2 microRNA-27a 与胃癌 许镇等^[9] 在实验中发现胃癌患者血清外泌体 microRNA-27a 表达水平与胃癌分级负相关。范波等^[10] 利用 RT-PCR 方式检测胃癌组织和癌旁正常组织细胞中的 microRNA-27a 表达水平, 发现 microRNA-27a 在胃癌细胞中的高表达与胃癌的分级呈正相关。采取蛋白质印迹法(Western Blot)发现 microRNA-27a 能够在胃癌细胞中对蛋白磷酸酶 2(PHLPP2)的活性产生抑制作用, 并且能够促进胃癌细胞的凋亡。Xu 等^[11] 在 microRNA-27a 低表达的胃癌细胞中转染 microRNA-27a 模拟物, microRNA-27a 高表达的细胞转染 microRNA-27a 抑制剂, 并分泌卷曲相关蛋白 1(SFRP1) siRNA, 通过一系列实验测定了胃癌细胞的生存能力、侵袭能力和迁移能力。发现下调胃癌细胞中 microRNA-27a 的表达后, SFRP1 的 mRNA 和蛋白表达增加, 细胞增殖速度减慢, 侵袭迁移能力下降。此外, 结合 microRNA-27a 和 SFRP1 的低表达, 胃癌细胞的增殖速率增加, 侵袭和迁移能力增强。microRNA-27a 的下调可以通过上调 SFRP1 来抑制胃癌细胞的生长和转移, 为胃癌的诊断和治疗提供可靠靶点。

1.3 microRNA-27a 与肝癌 Rashad 等^[12] 在 200 名参与者(其中 60 例丙型肝炎患者, 39 例丙型肝炎肝硬化患者, 51 例肝细胞癌患者和 50 名健康志愿者)采用 PCR 方法测定血清中 microRNA-27a 表达谱, 发现 microRNA-27a 表达水平在丙型肝炎肝硬化患者和肝细胞癌患者组中显著升高, microRNA-27a 表达水平与远处转移、Child-Pugh 分级、淋巴结转移呈正相关。ROC 分析显示 Child-Pugh 表达水平可有效区分慢性肝炎、肝硬化及肝细胞癌, 为肝细胞癌的诊断提供有效的诊断性生物标志物。杨志芳等^[13] 在实验中发现 Child-Pugh 可以明显抑制肝癌细胞增殖, 促进细胞凋亡及改变细胞周期的分布。

1.4 microRNA-27a 与结肠癌 Cui^[14] 在 40 例结肠恶性肿瘤

瘤组及 40 例结直肠息肉组中发现淋巴结转移和远处转移患者的 microRNA-27a 的表达水平高于无淋巴结转移和无远处转移患者,非黏液性癌患者与黏液性癌患者相比, microRNA-27a 的表达水平相对升高。在 Dukes 分级中, C 级和 D 级患者的 microRNA-27a 的表达水平高于 A 级和 B 级患者。实验证实 microRNA-27a 的表达水平与结直肠癌患者的远处转移和肿瘤分级相关, 与患者生存时间呈正相关, 具有较高的诊断价值。Xu 等^[15] 的实验表明在结肠癌中, microRNA-27a 的高表达与结肠癌的临床分期呈正相关关系。人淋巴管内皮细胞 (human lymphatic endothelial cells, HLECs) 中 microRNA-27a 的高表达促进了淋巴管的形成和迁移。实验发现 microRNA-27a 直接作用于转化生长因子- β (TGF- β) 通路中的 SMAD4, SMAD4 的表达水平与 HLECs 形成淋巴管的长度和迁移呈负相关, 结肠癌细胞诱导 HLECs 中 microRNA-27a 的表达, 并靶向作用 SMAD4 促进淋巴管生成, 从而影响结肠癌的扩散和转移。提示 microRNA-27a 可成为结肠癌治疗的新靶点。

1.5 宫颈癌 林乐千^[16] 将宫颈分为仅感染 HPV16 的正常宫颈组织、感染 HPV16 的 HSIL 组织以及感染 HPV16 的早期宫颈鳞癌组织, 运用 RT-PCR 方法测定三组宫颈细胞中 microRNA-27a 的表达水平, 增殖及凋亡, 实验检测 microRNA-27a 过表达及低表达对 Siha (鳞癌) 细胞的增殖、凋亡等生物学功能的影响, 并使用 Western blot 实验技术检测 Siha 细胞转染之后下游靶基因 SIPA1L3 的表达水平, 得出 microRNA-27a 通过下调 SIPA1L3 基因进而促进宫颈癌细胞增殖、抑制其凋亡, 从而起到了一定程度的促进宫颈鳞癌发生发展的作用。Fang 等^[17] 在实验中发现 microRNA-27a 类似物抑制 Hela (腺癌) 细胞的增殖、迁移和侵袭特性, 荧光素酶检测显示 microRNA-27a 直接作用于转化生长因子 β 受体 I (TGF- β RI) 的 3'-UTR, 下调 TGF- β 信号传导。TGF- β RI 表达载体的共转染在很大程度上恢复了 microRNA-27a 类似物介导的 TGF- β 信号传导、细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用。此外, microRNA-27a 类似物可减缓 Hela 皮下移植瘤的生长, 降低肿瘤组织中 TGF- β RI 的表达和 TGF- β 信号传导。组织芯片分析显示腺癌细胞中 microRNA-27a 水平较低, 与 TGF- β RI 表达呈负相关。高 TGF- β RI 与深部间质浸润和淋巴结转移有关。为宫颈癌的治疗提供新思路。

2 microRNA-27a 与其他肿瘤

Mu 等^[18] 通过研究发现骨肉瘤组织和细胞中 SFRP1 是 microRNA-27a 的靶基因, 通过失活 Wnt/ β 蛋白信号通路抑制 microRNA-27a 表达, 导致 SFRP1 上调, 从而抑制了骨肉瘤增殖与发展。崔子峰等^[19] 选取舌鳞癌及相应癌旁标本, 并检测各组细胞中 microRNA-27a 表达水平, 并将 microRNA-27a 抑制剂转入舌鳞癌 cal-27 细胞中, 采用细胞活力实验、细胞凋亡实验与流式细胞术检测 microRNA-27a 对舌鳞癌 cal-27 细胞活力的影响, 结果显示 microRNA-27a 在舌鳞癌中表达上调, 具有促进细胞增殖的作用。Chen 等^[20] 用致瘤实验、微阵列分析, 结果显示 microRNA-27a 的表达与黑色素瘤的肿瘤分期和淋巴结转移呈正相关。microRNA-27a 在黑色素瘤组织中表达的增加

导致酪氨酸激酶的表达减少, 上调酪氨酸激酶可抑制 microRNA-27a 的表达, 激活 mTOR 信号通路, 促进黑色素瘤细胞的自噬和凋亡, 降低其在体内的致瘤能力。

3 microRNA-27a 对肿瘤治疗的指导意义

microRNA-27a 对基因表达进行干预, 参与细胞分化、增殖、凋亡、侵袭及转移, 在基因表达方面, microRNA-27a 发挥着关键性的调控作用。所处的疾病类型不同、细胞生长周期不同, 均会影响 microRNA-27a 的表达, 从而影响肿瘤的发生与发展。在不同癌症细胞中, microRNA-27a 表达水平不同, 在同一种癌症细胞中, 不同期别 microRNA-27a 表达的水平不同, 为临床诊断提供有效依据, 为治疗提供有效靶点。

microRNA-27a 可以调控放化疗敏感性, 而放化疗敏感性可以有效影响肿瘤的治疗效果及预后。

增强放疗敏感性: Wang 等^[21] 应用 RT-PCR 检测食管鳞状细胞癌患者和健康志愿者血浆中 microRNA-27a 的表达, 采用 Western Blot 法分析热休克蛋白 90 (Hsp90) 及其与耐辐射相关的关键蛋白的表达, 通过 CCK-8、流式细胞术和克隆存活试验, 测定 microRNA-27a 对食管鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡、细胞周期和放射敏感性的影响, 提示 microRNA-27a 下调 Hsp90 并增强食管鳞状细胞癌的放射敏感性, 因此, 以 microRNA-27a 为基础的靶向 Hsp90 的治疗有望成为食管鳞状细胞癌对放疗增敏方案。

增强化疗敏感性: Si 等^[22] 通过实验发现在卵巢癌中 microRNA-27a 通过调节 CUL5 的表达发挥作用。CUL5 在卵巢癌组织和细胞系中被抑制, 抑制 microRNA-27a 的表达导致 CUL5 表达上调, CUL5 的过表达诱导 G2/M 阻滞, 抑制卵巢癌细胞系 SK-OV-3 和 OVACAR-3 细胞的增殖, 这与 microRNA-27a 的抑制作用类似。CUL5 过表达逆转了 microRNA-27a 抑制 SK-OV-3 细胞活力的作用。实验表明抑制 microRNA-27a 的表达可以增强 SK-OV-3 细胞对顺铂和多烯紫杉醇抗癌药物的化学敏感性, 并减少其迁移和侵袭, 可以为卵巢癌的治疗提供新的思路。高慧等^[23] 实验发现 miRNA27a 在顺铂耐药卵巢癌细胞株 SK-OV-3/DDP 中高表达, 调控转运糖蛋白 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的翻译水平, 导致了 SK-OV-3/DDP 对顺铂产生了明显的耐药性, 在 SK-OV-3 中转染 miRNA-27a 抑制剂从翻译水平抑制 P-gp 表达水平, 增强卵巢癌对顺铂的敏感性。

4 展望

microRNA-27a 在肿瘤发生发展等过程中发挥不同的作用, 既可作为一种新型的生物标记物来辅助诊断癌症并监测肿瘤的发展及预后, 也可作为今后治疗肿瘤疾病提供新的思路。如在基因治疗方面, 可以导入与其互补的反义寡核苷酸或类似物, 来改变 microRNA-27a 在肿瘤中的表达, 从分子水平有效抑制肿瘤的进展, 改善肿瘤的预后, 延长生存率, 为临床治疗提供更多的可能。

参考文献

[1] Musa GT, Srivastava S, Petzold J, et al. miR-27a/b is a posttranscrip-

- tional regulator of Gpr126 (Adgrg6) [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1456(1): 109 - 121.
- [2] Piva R, Spandidos DA, Gambari R. From microRNA functions to microRNA therapeutics: novel targets and novel drugs in breast cancer research and treatment (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(4): 985 - 994.
- [3] 韩晓翠, 左晓丽, 李敏, 等. 微 RNA 221/222 在乳腺癌中的研究进展 [J]. *中华乳腺病杂志 (电子版)*, 2017, 11(6): 369 - 371.
- [4] 谢军, 韩造木, 尹琬凌. 微 RNA-27a 介导 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗的作用机制 [J]. *安徽医药*, 2019, 23(12): 2378 - 2381.
- [5] Deng K, Ren C, Fan Y, et al. miR-27a is an important adipogenesis regulator associated with differential lipid accumulation between intramuscular and subcutaneous adipose tissues of sheep [J]. *Domest Animal Endocrinol*, 2020, 71: 106393.
- [6] Liu F, Chen JX, Wang P, et al. MicroRNA-27a controls the intracellular survival of *Mycobacterium tuberculosis* by regulating calcium-associated autophagy [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4295.
- [7] 王秀珍. 前列腺癌患者血清中 miR-27a 的表达和临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(21): 2662 - 2665.
- [8] Gao WY, Hong ZD, Huang HW, et al. miR-27a in serum Acts as biomarker for prostate cancer detection and promotes cell proliferation by targeting Sprouty2 [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(4): 5291 - 5298.
- [9] 许镇, 汪泳, 章礼久. 血清外泌体 miR-27a 在胃癌中的表达及其临床意义 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(8): 1296 - 1298.
- [10] 范波, 施莉. MicroRNA-27a 靶向 PHLPP2 促进胃癌细胞增殖和转移的机制探讨 [J]. *中国现代医生*, 2019, 57(11): 1 - 4.
- [11] Xu CL, Cheng H, Li N, et al. Relationship between microRNA-27a and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer and its mechanism in gastric cancer cell growth and metastasis [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20181175.
- [12] Rashad NM, El-Shal AS, Shalaby SM, et al. Serum miRNA-27a and miRNA-18b as potential predictive biomarkers of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 447(1/2): 125 - 136.
- [13] 杨志芳, 杨颖, 张瑞丽, 等. 微小 RNA-27a-3p 对肝癌细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(3): 198 - 203.
- [14] Cui QJ. Significance of miR-27a and miR-31 in early diagnosis and prognosis of colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 3092 - 3096.
- [15] Xu Q, Tong JL, Zhang CP, et al. miR-27a induced by colon cancer cells in HLECs promotes lymphangiogenesis by targeting SMAD4 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186718.
- [16] 林乐千. miR-27a 靶向调控 SIPA1L3 在宫颈癌发生中的作用及其相关机制的初步研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2018.
- [17] Fang F, Huang BX, Sun S, et al. miR-27a inhibits cervical adenocarcinoma progression by downregulating the TGF- β RI signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 395.
- [18] Mu Y, Zhang LN, Chen X, et al. Silencing microRNA-27a inhibits proliferation and invasion of human osteosarcoma cells through the SFRP1-dependent Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): BSR20182366.
- [19] 崔子峰. MicroRNA-27a 在舌鳞癌组织中的表达及对舌鳞癌 cal-27 细胞增殖与凋亡行为影响的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [20] Chen F, Chen ZQ, Zhu JJ. Silencing of microRNA-27a facilitates autophagy and apoptosis of melanoma cells through the activation of the SYK-dependent mTOR signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2020-02 - 17. [Epub ahead of print].
- [21] Wang XT, An DZ, Liu XM, et al. MicroRNA-27a downregulates the expression of Hsp90 and enhances the radiosensitivity in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 5967 - 5977.
- [22] Si LH, Jia Y, Lin RX, et al. MicroRNA-27a regulates the proliferation, chemosensitivity and invasion of human ovarian cancer cell lines by targeting Cullin 5 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 668: 9 - 15.
- [23] 高慧. 转染 miRNA27a 抑制物对卵巢癌耐药细胞系顺铂敏感性的研究 [J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2015, 37(3): 201 - 205, 241.

收稿日期: 2019 - 12 - 19 编辑: 王海琴

(上接第 1288 页)

- [51] Barrett HL, Dekker Nitert M, Conwell LS, et al. Probiotics for preventing gestational diabetes [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(2): CD009951.
- [52] Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, et al. Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Nutrients*, 2017, 9(5): 461.
- [53] O'Connor LM, Lentjes MAH, Luben RN, et al. Dietary dairy product intake and incident type 2 diabetes: a prospective study using dietary data from a 7-day food diary [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(5): 909 - 917.
- [54] Rao SSC, Rehman A, Yu S, et al. Brain foginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2018, 9(6): 162.
- [55] Lindsay KL, Kennelly M, Culliton M, et al. Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (Probiotics in Pregnancy Study) [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 99(6): 1432 - 1439.
- [56] Liu RX, Hong J, Xu XQ, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention [J]. *Nat Med*, 2017, 23(7): 859.
- [57] Vrieze A, van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913 - 916.
- [58] König J, Siebenhaar A, Högenauer C, et al. Consensus report: faecal microbiota transfer-clinical applications and procedures [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(2): 222 - 239.

收稿日期: 2020 - 01 - 08 编辑: 王娜娜