

miR-181a 与消化系统常见肿瘤关系的研究进展^①

曹聪¹, 黄桂柳², 黄赞松¹, 周喜汉^{1②}

(1. 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西 百色 533000 E-mail: 281261971@qq.com;

2. 右江民族医学院研究生院, 广西 百色 533000)

摘要: 消化系统肿瘤是严重影响人类健康的疾病, 目前其发生发展、侵袭转移、化疗耐药等机制尚未明确。miR-181a 是 miRNA 家族的重要一员, 研究发现其在消化系统肿瘤的发生发展、侵袭转移等方面具有重要作用。故本文对 miR-181a 与消化系统肿瘤的关系作一综述, 为探索消化系统肿瘤的发生发展及临床治疗提供一定的理论依据。

关键词: 微小 RNA-181a; 消化系统; 肿瘤

中图分类号: R735 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2017)03-0229-03

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.03.023

微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 是一类长约 19~25 个核苷酸的内源性非编码小分子 RNA, 通过与靶 mRNA 3' 端非翻译区的碱基完全或不完全配对, 引起 mRNA 的降解或翻译抑制, 从而在转录水平调节靶基因的表达, 预测超过 60% 的人类蛋白质编码基因被 miRNA 调控^[1]。因此, 以 miRNA 为靶点的治疗为一种新的、前景好的治疗策略。miR-181a 作为重要的一种 miRNA, 自首次发现 miR-181a 在血液系统中的作用后, 很多学者对其进行了广泛的研究, 发现其在消化系统肿瘤中起重要作用, 故本文对 miR-181a 在消化系统肿瘤中的研究进展作一综述。

1 miR-181a 结构与功能

miRNA 有前体序列与成熟序列, 前体序列经由基因转录加工形成后再转运至细胞质内加工为成熟序列才能发挥作用。来自前体 5' 端的成熟序列称为 5p 单链序列, 而 3' 端为 3p 单链序列, 两条序列均可发挥生物学功能, 具体由其在组织器官中的表达丰度决定^[2]。miR-181a 有 2 条前体序列: miR-181a-1 与 miR-181a-2, 有 3 条成熟序列: miR-181a-5p, miR-181a-3p, miR-181a-2-3p, 前体序列 miR-181a-1 位于 1 号染色体负链, miR-181a-2 位于 9 号染色体上正链, 两条基因经转录形成前体序列后再进一步加工为成熟序列, 成熟序列长约 23 nt, 进而调控靶基因表达。

作为重要的 miR-181 家族成员, miR-181a 种子区域高度保守, 其不仅参与细胞的分化发育^[3], 还在介导肿瘤发生、发展、侵袭转移或化疗耐药等方面发挥重要作用^[4-5], 同时被确定为多种肿瘤如乳腺癌、口腔鳞状细胞癌及胶质母细胞瘤的潜在生物标志物^[6-8]。

2 miR-181a 与消化系统常见肿瘤的关系

研究报道 miR-181a 在食管癌、胃癌、肝癌、胰腺

癌、结肠癌等消化系统肿瘤中存在不同程度的表达异常, 其可通过调控不同的靶基因参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、自噬、凋亡等调控肿瘤的发生发展、侵袭转移、耐药等过程。

2.1 miR-181a 与胃癌的关系 胃癌是世界上常见的恶性肿瘤之一, 研究显示异常 miRNA 可能作为癌基因和(或)抑癌基因在胃癌发生发展中起重要作用^[9]。研究发现 miR-181a 在胃癌细胞中表达上调, 沉默其表达后细胞增殖、侵袭能力降低, 细胞凋亡增加, 并发现其可靶向作用于毛细血管扩张性共济失调突变基因 (ataxia-telangiectasia mutated, AMT) 及 Kruppel 样因子 6 (Kruppel like factor 6, KLF6) 基因而起作用的^[10-11]。但也有研究发现 miR-181a 在胃癌中表达下调, 上调表达后细胞增殖、侵袭、迁移能力降低^[12], 与学者们^[10-11]的研究结果相矛盾, 考虑可能与肿瘤起源、肿瘤类型等因素相关, 但可以肯定的是 miR-181a 在胃癌的发生发展中起一定的作用, 其具体机制需要深入研究。

在胃癌组织中, miR-181a 的表达高于癌旁组织, 且两者均高于慢性浅表性胃炎组织, 其表达水平与患者淋巴结转移、肿瘤分期、年龄及远处浸润有关, 还发现其在人胃癌血清中的表达高于正常人, 提示 miR-181a 可能成为胃癌诊断及预后的标志物^[13-14]。

2.2 miR-181a 与结直肠癌的关系 结直肠癌是常见的恶性肿瘤, 每年有超过 600,000 例患者死亡^[15]。研究发现 miR-181a 在结肠癌组织中的表达高于正常组织, 进一步研究发现 miR-181a 通过靶向抑制第 10 染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因 (PTEN) 的表达而促进结肠癌细胞增殖, 参与结肠癌的发生并促进其侵袭迁移^[16-17], 另一研究也提示抑制 miR-181a 可提高

① 基金项目: 2016 年广西高校中青年教师基础能力提升项目 (KY2016LX255); 2016 年百色市科学研究与技术开发项目 (百科计 20160613)

② 通信作者, E-mail: 1019846481@qq.com

结肠癌细胞的存活能力,但其靶基因为蛋白激酶 δ [18],提示 miR-181a 在同一肿瘤中可能通过调节不同的靶基因,通过多种机制参与调控结肠癌的发生发展。

肝脏转移是晚期结直肠癌最常见的转移途径,探讨结直肠癌肝转移的机制具有重要意义。Ji D 等[19]使用 miRNA 芯片分析伴或不伴肝转移患者的结肠直肠癌组织中微小 RNA 的表达,结果显示差异表达最明显的是 miR-181a,且其表达水平与肿瘤分期、远处转移呈正相关,可作为总体生存和预后的独立危险因素,其表达越高预后越差。但 Pichler 等[20]则发现 miR-181a 与使用 EGFR 靶向治疗的结直肠癌患者预后呈正相关,即表达越低预后越差。

尽管 miR-181a 在结直肠癌中的作用在各个不同的研究中仍存在争议,但仍提示其在结直肠癌的发生发展、侵袭转移等方面起重要作用,有可能成为结直肠癌诊断、治疗、预后判断的新靶点。

2.3 miR-181a 与肝癌的关系 为了解 miR-181a 在肝癌发生中的作用,有学者将致癌物苯并芘作用于肝癌细胞 HepG2,于 6 h、12 h、18 h、24 h、36 h 及 48 h 等不同时间段中观察 miR-181a 的表达,结果显示各时间段中 miR-181a-1-3p 表达均升高,且在多个时间点中也出现 miR-181a-1-5p、miR-181a-2-5p 及 miR-181 家族其他成员的表达上升[21],提示 miR-181 家族特别是 miR-181a 在肝癌的发生中起重要作用,但其具体机制仍需进一步研究。

HBV 是原发性肝癌的重要致病原因之一,其诱发肝癌发生的机制尚未明确。研究显示转染乙肝病毒基因组的 HepG2 2.2.15 细胞中 miR-181a 表达水平高于 HepG2 细胞[22-24],并推测其靶基因可能为 HLA-A,提示 miR-181a 的高表达可能会导致 HLA-A 低表达,从而导致 HBV 逃避机体的免疫反应而在体内持续复制,而病毒在体内长期复制是肝癌发生的重要原因[22],邹程程则报道 HBV 通过上调 miR-181a 表达而靶向抑制 Fas、E2F5 表达,从而促进细胞增殖,抑制细胞凋亡,促进裸鼠皮下移植瘤的生长,提示 miR-181a 在 HBV 相关的肝癌发生发展中作为原癌基因起作用[23-24]。提示 miR-181a 在肝癌中表达上调,参与肝癌的发生发展等,但也有研究显示其在肝癌中表达下调,上调 miR-181a 表达可抑制细胞侵袭与转移[25]。

2.4 miR-181a 与食管癌的关系 食管癌是致命的恶性肿瘤之一,多种研究显示 miR-181a 与食管癌的发生发展、侵袭转移、临床预后等相关。有学者使用 miRNA 芯片技术发现 miR-181a 在食管癌伴淋巴结转移的组织中的表达高于无转移的食管癌组织。另有学者的进一步研究显示其在食管癌细胞中过表达能够增强细胞的增殖、迁移和侵袭能力[26],提示 miR-181a 与食管癌的侵袭和转移相关。另一实验分析 105 例食管鳞

状细胞癌组织和配对的癌旁组织,五种人食管癌细胞 KYSE150、KYSE410、OE19、ECa109 和 EC9706,及正常人食管上皮细胞中 miR-181a 的表达,结果显示 miR-181a 在食管鳞状细胞癌组织及细胞中的表达高于癌旁组织与正常食管细胞,进一步分析 miR-181a 表达与临床病理的关系发现 miR-181a 在伴淋巴结转移患者中的表达高于无淋巴结转移的患者,且与食管鳞状细胞癌 TNM 分期、总生存期及无瘤生存期相关,但与其他临床参数如性别、年龄、分化、位置或深度等无明显相关[27]。提示在食管癌中 miR-181a 可能作为致癌因子起作用,可能是预测该疾病的一个独立和重要的预后因子。

2.5 miR-181a 与胰腺癌的关系 胰腺癌是世界上最高致命的癌症之一,其恶性程度高、侵袭性强,5 年生存率小于 5% [28]。多种研究显示 miR-181a 在胰腺癌组织及细胞中过表达[29-30]。李军建[29]研究显示 miR-181a 在胰腺癌组织和细胞中的表达高于正常胰腺组织和细胞,沉默其表达后细胞增殖能力降低、细胞凋亡率增加,但对皮下移植瘤的体积、重量及抑瘤率等无明显影响。Zhang P 等[31]的体外细胞学实验结果与李军建[29]结果类似,且体内实验显示抑制 miR-181a 表达后裸鼠皮下移植瘤生长抑制,与体外细胞实验结果相一致,并证实其靶基因为肿瘤坏死因子诱导蛋白 1 基因(TNFPI1)。由此可见,miR-181a 可能通过调节胰腺癌细胞增殖、凋亡、迁移能力等参与胰腺癌的发生发展、侵袭转移。

3 小结

综上所述,miR-181a 与消化系统肿瘤的发生、发展、侵袭转移及化疗耐药等密切相关,还可能作为消化系统肿瘤诊断及判断预后的生物学标记物和潜在的靶向治疗因子。其可能作为癌基因,也可能作为抑癌基因起作用,但由于肿瘤的起因、组织学类型及个体差异等多种原因,miR-181a 在不同消化系统肿瘤中的表达趋势不相一致,即使在同一肿瘤中也存在差异,甚至是相反的,这也显示出其调控机制的多样性、复杂性及不确定性,其在消化系统肿瘤中的作用机制需进一步研究,其在消化系统肿瘤的诊断与治疗中显示出良好的前景。

参考文献:

- [1] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs[J]. *Genome Res*, 2009, 19(1):92-105.
- [2] Lima RT, Busacca S, Almeida GM, et al. MicroRNA regulation of core apoptosis pathways in cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(2):163-174.
- [3] Li QJ, Chau J, Ebert PJ, et al. miR-181a Is an Intrinsic Modulator of T Cell Sensitivity and Selection[J]. *Cell*,

- 2007,129(1):147-161.
- [4] Taylor MA, Sossey-Alaoui K, Thompson CL, et al. TGF- β upregulates miR-181a expression to promote breast cancer metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):150-163.
- [5] Zhu DX, Zhu W, Fang C, et al. miR-181a/b significantly enhances drug sensitivity in chronic lymphocytic leukemia cells via targeting multiple anti-apoptosis genes[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(7):1294-1301.
- [6] Guo LJ, Zhang QY. Decreased serum miR-181a is a potential new tool for breast cancer screening[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(3):680-686.
- [7] Yang CC, Hung PS, Wang PW, et al. miR-181 as a putative biomarker for lymph-node metastasis of oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2011, 40(5):397-404.
- [8] Slaby O, Lakomy R, Fadrus P, et al. MicroRNA-181 family predicts response to concomitant chemoradiotherapy with temozolomide in glioblastoma patients[J]. *Neoplasma*, 2010, 57(3):264-269.
- [9] Guo XB, Jing CQ, Li LP, et al. Down-regulation of miR-622 in gastric cancer promotes cellular invasion and tumor metastasis by targeting ING1 gene[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(14):1895-1902.
- [10] Zhang X, Nie Y, Li X, et al. MicroRNA-181a Functions as an Oncomir in Gastric Cancer by Targeting the Tumour Suppressor Gene ATM[J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(2):381-389.
- [11] Zhang X, Nie Y, Du Y, et al. MicroRNA-181a promotes gastric cancer by negatively regulating tumor suppressor KLF6[J]. *Tumor Biol*, 2012, 33(5):1589-1597.
- [12] Lin F, Li Y, Yan S, et al. MicroRNA-181a Inhibits Tumor Proliferation, Invasiveness, and Metastasis and Is Downregulated in Gastric Cancer[J]. *Oncol Res*, 2015, 22(2):75-84.
- [13] Chen G, Shen ZL, Wang L, et al. Hsa-miR-181a-5p expression and effects on cell proliferation in gastric cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(6):3871-3875.
- [14] Yao Y, Suo AL, Li ZF, et al. MicroRNA profiling of human gastric cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2009, 2(6):963-970.
- [15] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2):69-90.
- [16] Hai Ping P, Feng Bo T, Li L, et al. IL-1 β /NF-kb signaling promotes colorectal cancer cell growth through miR-181a/PTEN axis [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 604: 20-26.
- [17] Wei Z, Cui L, Mei Z, et al. miR-181a mediates metabolic shift in colon cancer cells via the PTEN/AKT pathway[J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(9):1773-1779.
- [18] 吴为明,李先鹏,郭世伟,等. miR-181a 调控结肠癌细胞生长的作用和机制研究[J]. *第二军医大学学报*, 2014, 35(5):574-576.
- [19] Ji D, Chen Z, Li M, et al. MicroRNA-181a promotes tumor growth and liver metastasis in colorectal cancer by targeting the tumor suppressor WIF-1 [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13(1):86.
- [20] Pichler M, Winter E, Röss AL, et al. miR-181a is associated with poor clinical outcome in patients with colorectal cancer treated with EGFR inhibitor[J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(3):198-203.
- [21] Caiment F, Gaj S, Claessen S, et al. High-throughput data integration of RNA-miRNA-circRNA reveals novel insights into mechanisms of benzo[a]pyrene-induced carcinogenicity[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(5):2525-2534.
- [22] 刘妍,王春梅,李绵洋,等. miR-181a 在转染乙型肝炎病毒基因组的 HepG2. 2. 15 细胞中的表达研究[J]. *解放军医学杂志*, 2008, 33(8):992-994.
- [23] Zou C, Chen J, Chen K, et al. Functional analysis of miR-181a and Fas involved in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma pathogenesis [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 331(2):352-361.
- [24] Zou C, Li Y, Cao Y, et al. Up-regulated MicroRNA-181a induces carcinogenesis in Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by targeting E2F5 [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:97.
- [25] Korhan P, Erdal E, Atabey N. miR-181a-5p is down-regulated in hepatocellular carcinoma and suppresses motility, invasion and branching-morphogenesis by directly targeting c-Met[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(4):1304-1312.
- [26] 李书军,牛秀兰,崔爱荣,等. miR-181a 对人食管癌 TE11 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响[J]. *肿瘤*, 2011, 31(7):613-618.
- [27] Xiang Z, Dong X, Sun Q, et al. Clinical significance of up-regulated miR-181a in prognosis and progression of esophageal cancer [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46(11):1007-1010.
- [28] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [29] 李军建. miR-181a——CARF 靶向关系在胰腺癌中的研究[D]. 杭州:浙江大学, 2011.
- [30] Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, et al. MicroRNA Expression Patterns to Differentiate Pancreatic Adenocarcinoma From Normal Pancreas and Chronic Pancreatitis[J]. *JAMA*, 2007, 297(17):1901-1908.
- [31] Zhang P, Guo Z, Hu R, et al. Interaction between microRNA-181a and TNFAIP1 regulates pancreatic cancer proliferation and migration[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(12):9693-9701.