

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.09.048

MiRNA-664 在肿瘤中的研究进展 *

王同帅 张 颖 黄金凤 余 昶 周美娟[△]

(南方医科大学公共卫生学院放射医学系 广东 广州 515000)

摘要:近年来,研究者在肿瘤发生发展的相关研究中发现,microRNA-664(miR-664)很可能是一个在肿瘤发展进程中发挥重要作用的 miRNA。和肿瘤周围的正常组织相比,在不同的肿瘤组织中,miR-664 的表达水平有些出现升高,有些出现降低,因此,其在不同肿瘤中发挥的生物学功能也不尽相同。相关研究证实,miR-664 可影响细胞的增殖、周期调控、再生等过程,而其在代谢、凋亡和自噬等生物学功能中发挥何种作用仍需进一步深入探究。更加系统的深入研究 miR-664 将有助于发掘其在基因靶向诊断与治疗领域中的应用。

关键词:MicroRNA-664;增殖;信号通路;靶基因

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)09-1776-04

The Research Progress of MiRNA-664 in Cancer*

WANG Tong-shuai, ZHANG Ying, HUANG Jin-feng, YU Chang, ZHOU Mei-juan[△]

(Department of Radiation Medicine, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, 515000, China)

ABSTRACT: MicroRNA-664(miR-664) may play an important role in the development of cancer according to recent studies. Aberrant expression of miR-664 can be detected comparing with adjacent non-cancer tissues of patients, and it exerts different biological functions resting with its low or high expression in diseases. MiR-664 has been proved to be involved in proliferation, cell cycle, tissue regeneration and other biological processes. However, the functions of miR-664 in the field of metabolism, apoptosis and autophagy need deeper investigation. Further studies on the specific functions of miR-664 will contribute to the application of MicroRNA-664 in the field of gene targeting diagnosis and therapy.

Key words: MicroRNA-664; Proliferation; Signaling Pathway; Target gene

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)09-1776-04

前言

MicroRNAs(MiRNAs)是真核细胞中长度约为 18-22 核苷酸(nt)非编码小 RNA 分子,通过完全或不完全碱基互补配对原则与特定靶基因的 mRNA 的 3' 或 5'UTR 区结合,起到抑制靶向的 mRNA 翻译或直接降解其靶向的 mRNA,进而影响下游基因的表达,参与细胞增殖、分化、凋亡和自噬等肿瘤进程。研究表明 MiRNAs 在物种间具有高度的保守性、时序性和组织特异性,即在特定的时间、组织才会表达,作为一种调控细胞生物学功能的调控分子,目前已在多种肿瘤组织中检测到 MiRNAs 的表达,同种 MiRNAs 的表达量在不同组织或不同肿瘤发生发展过程中不同,所发挥的功能也不相同。在对靶基因的负调节过程中,一个 MiRNA 可以调节多个靶基因来影响同一个或不同生物学功能,也可以多个 MiRNAs 共同调节同一个靶基因进而影响下游蛋白的表达进而调节生物学功能。由于在肿瘤中所发挥重要功能,MiRNAs 逐渐引起研究者的重视。

MiR-664 是一个近年来发现的,在人、猿、牛、犬、鼠等 11

个物种中均有表达的、且高度保守的 miRNA。人源 miR-664 位于 1 号染色体上,在 miRBase 数据库中基因库编号 MI0006442,序列分为 has-mir-664-3p(5'-uauucauuuauccccagc-cuaca-3')及 has-mir-664-5p(5'-acuggcuagggaauugau-3'),人源序列与鼠源序列同源。近年来,不同的研究者在一些病变组织中检测到 miR-664 的差异表达,且可通过调控不同下游信号分子而发挥不同的生物学功能。本文就近年来 miR-664 在肿瘤中的作用进行综述。

1 MiR-664 的表达及预后

1.1 MiR-664 的表达

目前,在糖尿病、心脏病、骨肉瘤、甲状腺乳头状癌、宫颈癌、泌乳素瘤、胰腺癌等^[15,19]患者组织中都检测出 miR-664 的差异表达。

在宫颈癌的研究中,Zhang 等^[1]分析了 186 例宫颈癌患者未接受放/化疗之前的癌组织及癌旁组织的 miR-664 的表达水平,结果显示:宫颈癌组织中 miR-664 的表达明显低于癌旁

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81472922)

作者简介:王同帅(1990-),硕士研究生,主要从事紫外线辐射损伤研究,E-mail: op76@qq.com

[△] 通讯作者:周美娟(1974-),教授,博士生导师,主要从事紫外辐射损伤及细胞应激反应的信号转导研究,

电话:020-62789525,E-mail: lkzmj@smu.edu.cn

(收稿日期:2016-06-11 接受日期:2016-06-30)

组织;在宫颈癌细胞株中,Yang等^[3]发现5种宫颈癌细胞株(Si-Ha,Hela,Caski,C-33A,Hela-229)中miR-664的表达显著低于正常人星形胶质细胞(normal human astrocyte,NHA)。在皮肤疾病的相关肿瘤研究中,Ding等^[6]证实:和良性黑色素痣以及正常人黑素细胞(normal human melanocytes,NHM)相比,miR-664在黑色素瘤组织中呈低表达;与正常人黑素细胞对比,7种黑色素瘤细胞株(A375.S2,A7,MeWo,RPMI-7951,SK-MEL-5,SK-MEL-24,SK-MEL-28)中miR-664也呈低表达水平;类似的结果也见于Assumpcao MB等^[7]对胃癌组织miRNA表达水平的研究中。有关转移和非转移肿瘤的研究中,Wang等^[13]发现在乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma,PTC)患者的组织样本中miR-664表达水平比无淋巴结转移的患者的表达水平低。这种miR-664的差异表达,还见于在非肿瘤的疾病研究中,Yu等^[9]收集精神分裂症患者和正常人的外周血单个核细胞各60份,结果发现精神分裂症患者外周血单个核细胞中miR-664呈低表达水平。

和上述的miR-664在病变组织中低表达的报道相反,也有人指出,在另外一些病变组织中miR-664呈现高表达。Bao等^[4]和Chen等^[5]证实分别相对于正常组织及正常人成骨细胞(hFOB1.19),骨肉瘤患者组织样本中以及骨肉瘤细胞株(HOS,SAOS-2,SOSP-9607,MG63,U2-OS)中miR-664呈高表达;Yang等^[2]用Northern blot法对比肝癌组织和正常组织中miR-664表达,发现在肝癌组织中miR-664呈高表达水平;在非肿瘤的相关研究中,Bradley P. Ander等^[8]发现在人初级听皮层(primary auditory cortex,PAC)中miR-664表达水平较正常组织升高,Lu等^[10]发现房颤患者血样中的miR-664呈高表达水平。

1.2 MiR-664 相关疾病的预后

也有研究显示,miRNAs的表达水平增高或降低可以影响肿瘤患者的生存时间。研究者通过对采集的临床样本数据分析表明miR-664的表达水平跟患者的生存率有关联。Zhang等^[1]对186例宫颈癌患者使用Kaplan-Meier法进行生存分析,发现miR-664高表达的患者其生存率较其他患者高。在罹患黑色素瘤的病人中,Ding等^[6]对选取的96例患者通过Kaplan-Meier法分析,结果显示miR-664表达水平低的患者生存率较表达水平高的患者明显降低。但目前尚无miR-664是否为独立预后因素的报道。

由上述可见,在不同组织中miR-664呈现不同的差异表达,其在不同疾病发生发展过程中可能发挥了不同的作用,且与病人的生存率有关。

2 MiR-664 的功能

在不同的肿瘤中,研究者们发现miR-664参与了肿瘤细胞的增殖、迁移等能力的调控,主要表现提高miR-664的表达,可提高细胞的增殖和迁移等能力,而降低miR-664的表达,则会出现相反的结果。例如:在宫颈癌的研究中,Yang等^[3]发现在宫颈癌Hela细胞中过表达miR-664可以影响E-cadherin基因的表达,不仅可增强Hela细胞的增殖和迁移能力,而且能增加Hela对化疗药物顺铂的敏感性;在骨肉瘤的研究中,Bao等^[4]和Chen等^[5]提高骨肉瘤细胞MG-63、U2-OS中miR-664的表达,

可促进细胞的侵袭和迁移能力的增强;在白血病的研究中,Zhu等^[12]在人T淋巴细胞白血病细胞CCRF-CEM和Jurkat细胞中过表达miR-664,发现人T淋巴细胞白血病细胞过表达miR-664后细胞的增殖能力增强;在肝癌的研究中,Yang等^[2]揭示在肝癌细胞中高表达miR-664能降低甲硫氨酸腺苷转移酶(MAT1A)的表达,而抑制肝癌细胞中miR-664的表达,MAT1A的表达则升高,同时降低细胞存活率并增加凋亡;稳定过表达miR-664,肝癌细胞株Hap3B细胞皮下或实质内注射时能促进肿瘤生成和发生转移,反之抑制miR-664的表达,则增加MAT1A的表达,抑制肿瘤的生长、侵袭和转移;在黑色素瘤的研究中,Ding等^[6]发现提高黑色素瘤细胞A375.S2与SK-MEL-28中miR-664的表达能抑制细胞的增殖和迁移能力。这说明miR-664是一个与细胞增殖转移相关的microRNA,在不同细胞中对增殖的调控不同。

同样,miR-664调控细胞周期、组织再生及调节炎症因子释放等亦有报道。Ding等^[6]发现通过转染miR-664模拟物增加黑色素瘤细胞内miR-664的表达可以引起细胞周期蛋白p21的增加和CyclinD1的减少,使细胞发生G1/S期阻滞,抑制肿瘤细胞增殖,提示miR-664可通过参与细胞周期调控而影响细胞增殖。Monica B等^[7]对胃组织差异表达的miRNAs分析发现miR-664呈低表达,并分析其可能参与细胞分化与组织再生。Bradley等^[8]对大脑组织差异表达的miRNAs分析发现miR-664在初级听皮层高表达,生物信息学分析认为miR-664在神经系统中可能参与信号通路调控。Zhang等^[1]发现在高剂量阿卡波糖可以增加小鼠组织中miR-664表达从而减少炎症因子的释放。由此可见,miR-664在细胞周期,细胞分化,组织再生和细胞炎症因子调控等方面也发挥重要作用。

3 MiR-664 的靶基因及参与调控的信号通路

目前,关于miR-664作用机制的研究仍很匮乏,但通过对其靶基因的探索及表达的关联性分析,证实miR-664的靶基因有PLP2(Proteolipid protein 2)、FOXO4(Forkhead box protein O4)、SOX7(SRY-related HMG-box 7)。Ding等^[6]和Zhu等^[12]分别在黑色素瘤细胞A375.S2、SK-MEL-28中和人T淋巴细胞白血病细胞Jukat中证实了miR-664可以靶向PLP2,而PLP2是PI3K-AKT信号通路的上游基因^[20,21],提高miR-664可以降解PLP2,进一步激活下游基因Akt、p21,抑制CyclinD1的表达,发挥对细胞周期、增殖、侵袭的调控。Bao等^[4]发现在骨肉瘤细胞MG-63中miR-664可靶向SOX7,并在骨肉瘤患者样本中进一步验证了SOX7与miR-664的表达呈负相关,SOX7是一种抑制细胞增殖和迁移的转录因子^[22-24],miR-664靶向降解SOX7促进骨肉瘤细胞的增殖和迁移。Chen等^[5]在骨肉瘤细胞U2-OS中证实miR-664可以靶向FOXO4,上调内源性miR-664引起FOXO信号通路下游p21的上调、cyclinD1的抑制和Rb的磷酸化,促进骨肉瘤细胞的增殖^[25-27]。可以看出,miR-664是一个与细胞周期、增殖相关的microRNA,通过对mTOR、FOXO等信号通路下游蛋白的调节,改变细胞周期进程。同时,基于通路之间的交互调控,在以后对代谢、凋亡、自噬等生物学功能研究也提供了参考依据。

通过生物信息学分析软件 MiRANda、PicTar、TargetScan 对预测 miR-664 得分较高的靶基因分析得出,miR-664 还可调节凋亡(RIPK1、CASP7)、自噬(Atg2 β 、Atg12)等生物学功能。有相关研究报道,关于阿卡波糖(Acarbose)在糖尿病小鼠模型中作用机制的研究中发现高剂量阿卡波糖可以提高 miR-664 的表达水平,通过 KEGG 信号通路分析,miR-664 可靶向 Mapk1,减少 TNF- α 的释放,经由 MAPK 通路调节炎症因子释放^[11,28-30]。R.C.Bueno 等^[14]收集 52 例单发乳腺癌患者样本,统计分析了 ATM 的表达和 miR-664 的相关性,但结果提示 miR-664 的表达和 ATM 并不存在相关性,这说明 miR-664 可能不参与经典的 ATM 信号通路发挥调控作用。基于上述研究,我们发现 miR-664 在细胞增殖、细胞周期、炎症调控等发面发挥重要作用,为临床靶向治疗及基因靶向药物研发提供了参考依据。

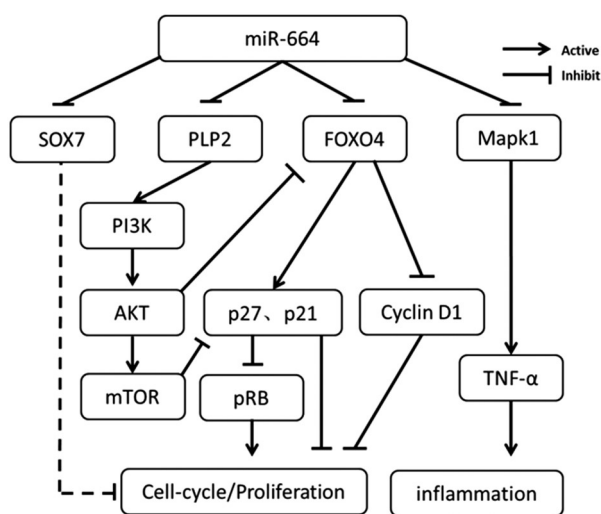


图 1 miR-664 参与的信号通路

Fig.1 The Signaling Pathways Involved by miRNA-664

4 总结与展望

综上所述,miR-664 在不同组织中表达水平不同,其作用也不同,可以通过 PI3K/AKT/Mapk 等信号通路影响细胞增殖、细胞周期、组织再生、调控炎症因子释放等生物学功能,其在组织中的表达水平与病人的存活率有关。本文也着重探讨了 miR-664 在信号通路中的靶点与下游的调控,虽然目前对于 miR-664 的研究尚处于起步阶段,多集中于检测不同组织中的表达及增殖功能,但通过生物信息学分析,我们认为 miR-664 可靶向 RIPK1、CASP7 等与凋亡相关基因,Atg2 β 、Atg12 等自噬相关基因及其他生物功能相关基因,预测其在凋亡及自噬中的作用亦不可小觑。同时,对 miR-664 靶基因及其在信号通路中的调控作用的探索为肿瘤治疗提供潜在靶点具有重要意义,相信随着更多相关研究的开展与深入,会逐渐加深对 miR-664 的认识,miR-664 在肿瘤基因靶向诊断与治疗的应用前景会更加广泛。

参考文献(References)

[1] Zhang YX, Qin LL, Yang SY. Down-regulation of miR-664 in cervical cancer is associated with lower overall survival [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(9): 1740-1744

[2] Yang H, Cho ME, Li TW, et al. MicroRNAs regulate methionine adenosyltransferase 1A expression in hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Invest, 2013, 123(1): 285-298

[3] Yang Y, Liu H, Wang X, et al. Up-regulation of microRNA-664 inhibits cell growth and increases cisplatin sensitivity in cervical cancer [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18123-18129

[4] Bao Y, Chen B, Wu Q, et al. Overexpression of miR-664 is associated with enhanced osteosarcoma cell migration and invasion ability via targeting SOX7 [J]. Clinical & Experimental Medicine, 2015, 12(s 1-6): 1-8

[5] Chen B, Bao Y, Chen X, et al. Mir-664 promotes osteosarcoma cells proliferation via downregulating of FOXO4 [J]. Biomed Pharmacother, 2015, 75: 1-7

[6] Ding Z, Jian S, Peng X, et al. Loss of MiR-664 Expression Enhances Cutaneous Malignant Melanoma Proliferation by Upregulating PLP2 [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(33): e1327

[7] Assumpcao M B, Moreira F C, Hamoy I G, et al. High-Throughput miRNA Sequencing Reveals a Field Effect in Gastric Cancer and Suggests an Epigenetic Network Mechanism [J]. Bioinform Biol Insights, 2015, 9: 111-117

[8] Gabriele C, Marco C, Maria B. Atypical miRNA expression in temporal cortex associated with dysregulation of immune, cell cycle, and other pathways in autism spectrum disorders [J]. Molecular Autism, 2015, 6(1): 1-13

[9] Yu H C, Wu J, Zhang H X, et al. Alterations of miR-132 are novel diagnostic biomarkers in peripheral blood of schizophrenia patients [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2015, 63: 23-29

[10] Lu Y, Hou S, Huang D, et al. Expression profile analysis of circulating microRNAs and their effects on ion channels in Chinese atrial fibrillation patients [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 845-853

[11] Zhang Q, Xiao X, Li M, et al. Acarbose reduces blood glucose by activating miR-10a-5p and miR-664 in diabetic rats [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79697

[12] Zhu H, Miao M H, Ji X Q, et al. miR-664 negatively regulates PLP2 and promotes cell proliferation and invasion in T-cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 459(2): 340-345

[13] Wang Z, Zhang H, Zhang P, et al. Upregulation of miR-2861 and miR-451 expression in papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis [J]. Medical Oncology, 2013, 30(2): 1-7

[14] Bueno RC, Canevari RA, Villacis RA, et al. ATM down-regulation is associated with poor prognosis in sporadic breast carcinomas [J]. Ann Oncol, 2014, 5(1): 69-75

[15] Lee KH, Lee JK, Choi DW, et al. Postoperative prognosis prediction of pancreatic cancer with seven microRNAs [J]. Pancreas, 2015, 44(5): 764-768

[16] Reddemann K, Gola D, Schillert A, et al. Dysregulation of microRNAs in angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. Anticancer Res, 2015, 35(4): 2055-2061

[17] Boisen M K, Dehlendorff C, Linnemann D, et al. Tissue microRNAs as predictors of outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first line Capecitabine and Oxaliplatin with or without Bevacizumab [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109430

- [18] Chen YX, Li Q, Wang CD, et al. Differential expression analysis of prolactinoma-related microRNAs [J]. National Medical Journal of China, 2012, 92(5): 320-323
- [19] Lu Y, Zhang Y, Wang N, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation [J]. Circulation, 2010, 122(23): 2378-2387
- [20] Madhunapantula SV, Mosca PJ, Robertson GP. The Akt signaling pathway: an emerging therapeutic target in malignant melanoma[J]. Cancer Biol Ther, 2011, 12(12): 1032-1049
- [21] Longo A, Librizzi M, Luparello C. Effect of transfection with PLP2 antisense oligonucleotides on gene expression of cadmium-treated MDA-MB231 breast cancer cells [J]. Anal Bioanal Chem, 2013, 405: 1893-1901
- [22] Bowles J, Schepers G, Koopman P. Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators[J]. Dev Biol, 2000, 227: 239-255
- [23] Gandillet A, Serrano AG, Pearson S, et al. Sox7-sustained expression alters the balance between proliferation and differentiation of hematopoietic progenitors at the onset of blood specification [J]. Blood, 2009, 114: 4813-4822
- [24] Cermenati S, Molero S, Cimbri S, et al. Sox18 and Sox7 play redundant roles in vascular development[J]. Blood, 2008, 111: 2657-2666
- [25] Katoh M, Katoh M. Integrative genomic analyses of CXCR4: transcriptional regulation of CXCR4 based on TGFbeta, Nodal, Activin signaling and POU5F1, FOXA2, FOXC2, FOXH1, SOX17, and GFI1 transcription factors[J]. Int J Oncol, 2010, 36(2): 415-420
- [26] M J Lee, G R Yu, H J Yoo, et al. ANXA8 downregulation by EGF-FOXO4 signaling is involved in cell scattering and tumor metastasis of cholangiocarcinoma [J]. Gastroenterology, 2009, 137 (3): 1138-1150
- [27] Chou J, Shahi P, Werb Z. MicroRNA-mediated regulation of the tumor microenvironment[J] Cell Cycle, 2013, 12(20): 3262-3271
- [28] Miska EA. How microRNAs control cell division, differentiation and death[J]. Curr Opin Genet Dev, 2005, 15(5): 563-568
- [29] Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue [J]. Proc Nutr Soc, 2001, 60(3): 349-356
- [30] Waetzig GH, Seeger D, Rosenstiel P, et al. p38 mitogen-activated protein kinase is activated and linked to TNF-alpha signaling in inflammatory bowel disease[J]. J Immunol, 2002, 168(10): 5342-5351

(上接第 1752 页)

- [12] Magaz VR, Alemany AS, Alfaro FH, et al. Efficacy of Adjunctive Er, Cr:YSGG Laser Application Following Scaling and Root Planing in Periodontally Diseased Patients [J]. Int J Periodontics Restorative Dent, 2016, 36(5): 715-721
- [13] Lee M, Choi YH, Sagong J, et al. The interactive association of smoking and drinking levels with presence of periodontitis in South Korean adults[J]. BMC Oral Health, 2016, 16(1): 80
- [14] Khalaf H, Nakka SS, Sandén C, et al. Antibacterial effects of Lactobacillus and bacteriocin PLNC8 $\alpha\beta$ on the periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis[J]. BMC Microbiol, 2016, 16(1): 188
- [15] Nędzi-Góra M, Kostrzewa-Janicka J, Górka R. Erratum:Elastase and metalloproteinase 9 concentrations in saliva in patients with chronic periodontitis[J]. Cent Eur J Immunol, 2016, 41(2): 2
- [16] Kim YG, Kim M, Kang JH, et al. Transcriptome sequencing of gingival biopsies from chronic periodontitis patients reveals novel gene expression and splicing patterns[H]. Hum Genomics, 2016, 10(1): 28
- [17] Khare P, Gupta P, Khare A, et al. Revisited: Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein (HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(6): ZL01
- [18] Alamanda M, Denthumdas SK, Wadgave U, et al. Comparative Evaluation of Ciprofloxacin Levels in GCF and Plasma of Chronic Periodontitis Patients: Quasi Experimental Study [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(6): ZC47- ZC50
- [19] Park J, Myoung H. Chronic suppurative osteomyelitis with proliferative periostitis related to a fully impacted third molar germ: a report of two cases [J]. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2016, 42 (4): 215-220
- [20] Dukić S, Matijević S, Daković D, et al. Comparison of cefixime and amoxicillin plus metronidazole in the treatment of chronic periodontitis[J]. Vojnosanit Pregl, 2016, 73(6): 526-530
- [21] Mannava P, Gokhale S, Pujari S, et al. Comparative Evaluation of C-reactive Proteins in Pregnant Women with and without Periodontal Pathologies: A Prospective Cohort Analysis [J]. J Contemp Dent Pract, 2016, 17(6): 480-483