

# 肿瘤转移与 microRNA 的研究新进展

李 巍, 信 欣 综述, 李 旭 审校  
(天津市环湖医院检验科 300350)

**关键词:** microRNA; 肿瘤; 转移

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.032

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2016)21-3034-03

肿瘤转移指恶性肿瘤细胞脱离原发肿瘤,通过各种途径,到达远处组织或器官并继续增殖生长,形成转移灶的过程。此过程涉及细胞间黏附的改变、基底膜的降解、新生血管生成、肿瘤细胞的侵袭运动等多个步骤。最近研究表明, microRNA(后简称 miRNA)在诸多步骤中可能发挥一定作用,这为肿瘤转移的诊断和治疗提供了新思路。

## 1 miRNA 的生物合成与作用机制

miRNA 是一种内源性、大小为 21~25 个碱基的非编码微小 RNA,基于其高度保守序列的存在,可用生物信息学的方法鉴定<sup>[1]</sup>。miRNA 包含于长约数千个碱基的初级转录本(Pri-miRNA)中,由 RNA 聚合酶 II 催化合成,随后由核酸内切酶 Drosha 切割茎环部分形成约 70 nt 的 Pre-miRNA<sup>[2-4]</sup>。Pre-miRNA 由核转运受体 exportin-5 运到细胞质中<sup>[5]</sup>,再由核酸内切酶 Dicer 切割生成活性 miRNA,并结合生成 RNA 诱导沉默复合物(RISC)。RISC 与靶 mRNA 的 3'非翻译区配对,主要通过 2 种机制负向调控基因表达:当 miRNA 与目的 mRNA 完全或几乎完全互补时,直接导致目的 mRNA 降解;当不完全互补时,则负向调控翻译过程,阻碍蛋白质翻译,对靶基因 mRNA 无影响<sup>[6]</sup>。

## 2 肿瘤转移过程及 miRNA 的靶基因

肿瘤转移包括以下过程:瘤细胞从原发灶脱离,进入血液或淋巴系统<sup>[7-8]</sup>,浸润及扩散至细胞外基质,以单细胞形式或者汇集成细胞团、簇。转移过程的发生依赖于细胞与细胞、细胞与基质的相互作用。某些肿瘤(如肉瘤)以单细胞形式扩散,而上皮细胞瘤通常以细胞簇形式转移。上皮细胞常通过蛋白酶依赖的间充质细胞化方式,往往会导致细胞外基质降解,从而使细胞得以移出<sup>[9]</sup>。

组织侵袭与转移需要细胞具备不同能力(如从原发灶脱离及黏附于远处的转移位点),快速地进行细胞适应及克隆选择,因此只有很少部分细胞发生转移。转移效率与细胞存活率相关<sup>[10]</sup>。而促使细胞在原发灶内增殖及存活的癌基因(如 BCL2A 或活性 RAS),同样也能促使恶性细胞在转移灶内存活。另外,转移灶内的细胞必须表现出较高复制潜力。曾经有学者表示,只有具备自我更新能力的“肿瘤干细胞”到达次级部位,才能形成肉眼可见的转移灶。

近年来,越来越多的研究指向与肿瘤转移相关的 miRNA,并指出相关 miRNA 的靶基因大多为某些调节细胞运动、细胞与细胞间黏附及细胞与基质相互作用的蛋白质。

在高侵袭及转移的鼻咽癌细胞中, miR-29c 的表达显著降低,优先作用于编码细胞外基质蛋白(如胶原或  $\gamma$ -层粘连蛋白)的基因<sup>[11]</sup>,表明了局部微环境对于肿瘤细胞迁移及生存的重要性。乳腺癌模型中, miR-373 及 miR-520c 下调黏附分子 CD44 的表达,证明其为促使乳腺癌转移的 miRNA。然而, CD44 在大多数恶性肿瘤中表达量的增加可调节细胞黏附、运

动、基质降解、细胞增殖及生存<sup>[12-13]</sup>。某些 miRNA 通过改变细胞骨架蛋白的表达水平,影响细胞的形态及运动力。已证实, miR-21 可降低原肌球蛋白-1 的水平,影响细胞侵袭。此外, miR-21 通过作用于 PTEN 促使肿瘤细胞的转移。这种转移依赖于 Akt 生存途径及 Akt 对黏着斑激酶磷酸化及基质金属蛋白酶(MMP)水平的调节作用<sup>[14]</sup>。MiR-21 在肿瘤形成过程中扮演重要角色,包括直接作用于 MARCKS 抑制前列腺癌细胞的凋亡以及促进其侵袭;调节食管癌细胞的增殖与侵袭<sup>[15]</sup>;转录后水平下调肿瘤抑制因子 PDCD4,促使结直肠癌细胞的侵袭、进入血管及远处转移;在其他类型肿瘤中调节其肿瘤的进展。有学者研究证实, miR-122 是肝细胞特异性分化的标志物,在预后较差的原发肿瘤组织中低表达,导致细胞迁移及侵袭的增加。已证实 miR-221 的下调与原发性前列腺癌中原癌基因 c-kit 的表达呈负相关关系。miR-221 的下调与临床病理学方面的指标相关,如 Gleason 评分及随访期间临床复发率。据统计资料显示, miR-221 的下调与高风险前列腺癌的肿瘤进展及复发有关,证明其为高风险前列腺癌预后相关的重要因子。在高转移性胰腺导管腺癌(PDAC)细胞中, miR-194、miR-200b、miR-200c 及 miR-429 可使 EP300 的 mRNA 及蛋白表达量降低。有学者研究证实,在高侵袭及转移 PDAC 中, miR-224 及 miR-486 可下调细胞表面 CD40 蛋白的表达量。上述结果证实, miRNA 可通过调节转移特异性抑制基因的表达,从而调控肿瘤的转移行为。

## 3 miRNA 在肿瘤转移过程不同环节中的作用

**3.1 miRNA 在上皮细胞间质转型(EMT)过程的作用** 研究表明,多 miRNA 与 EMT 密切相关。EMT 过程是胚胎发育的一部分,参与肿瘤发生过程。整个过程中,分化肿瘤细胞的特殊细胞形态消失,使细胞获得更具有侵袭力的表型。此为 1 种适应性应答和迁移逃脱机制:黏着丝和桥粒部分解离,上皮细胞从集聚侵袭模式转变为解离和播散的细胞迁移模式。研究证实, miR-506 可通过靶定并抑制波形蛋白(vimentin)及 N-钙黏素(N-Cad)的表达而抑制 EMT 过程,并进一步抑制卵巢癌细胞的侵袭及迁移。miR-29c 也被证实参与调控结肠癌细胞的 EMT 过程;其通过调控 PTP4A 和 GNA13,进而影响  $\beta$ -catenin 信号通路。研究表明, miR-122 为另外 1 个重要调控分子,它在肝癌中可启动 EMT 过程并通过靶定 RhoA,抑制肝癌细胞的运动及侵袭。另外, miR-7 通过负调控 STAT3 途径,抑制 SETDB1 的表达,从而逆转乳腺癌干细胞的 EMT 过程。

**3.2 miRNA 参于肿瘤细胞运动的调节** 肿瘤细胞可采取不同的运动方式以到达远处器官,较快的运动方式(变形虫样运动)同时伴随 Rho 途径的激活增加。近年来,研究证实多种 miRNA 参与调控肿瘤细胞的运动。miR-484-5p 通过直接靶定 RhoGDI1 及 ALCAM,可促进肺腺癌的侵袭及转移<sup>[16]</sup>。miR-10b 靶定 syndecan-1 可促进乳腺癌细胞的运动及侵袭功

能,其依赖于 Rho-GTPase 及 E-cadherin 的机制实现。miR-31 可抑制乳腺癌转移过程中诸多步骤,包括局部侵袭、外渗及在远处组织中存活等;而此种多基因效应是通过抑制包括 RhoA 在内的转移促进基因表达来实现。miR-10b 可靶定 HOXD10 通过 RhoC-AKT 途径促进胃癌细胞的侵袭<sup>[17]</sup>。MiR-493 作为 1 种肿瘤抑制因子通过负调控 RhoC 及 FZD4 可抑制胆囊癌细胞的运动及迁移。

#### 4 miRNA 与常见肿瘤转移的关系

**4.1 miRNA 与乳腺癌** 有学者概括了乳腺癌中最常见的调控 miRNA,上调的 miRNA 包括 miR-21(靶基因为 Bcl-2、TPM1 及 PDCD4)、miR-155、miR-206(ER-a)、miR-373 及 miR-520。下调的 miRNA 包括 miR-125a/b(ERRB2-ERRB3)、miR-145、miR-10b(HOXD10)、miR-9-1、let-7、miR-27a 及 miR-17-5p,其中,后 2 种 miRNA 在乳腺癌细胞系中起癌基因的作用。miR-10b、miR-373 及 miR-520 在乳腺癌侵袭及转移过程中发挥作用,miR-335、miR-126 及 miR-206 均为转移抑制因子。最新研究显示,miR-100 可在乳腺癌中抑制干细胞样细胞的自我更新及乳腺癌的发展。MiR-30c 通过靶定 NOV/CCN3 提高乳腺癌细胞的侵袭能力。miR-124 可靶定 Ets-1 从而抑制乳腺癌细胞的增殖及侵袭能力。miR-10b 在乳腺癌中呈显著高表达,且与乳腺癌的转移密切相关<sup>[18]</sup>。miR-495 通过靶定 JAM-A,也可促进乳腺癌细胞的迁移。

**4.2 miRNA 与前列腺癌** MiR-181 可调控 DAX-1 的表达,从而增强前列腺癌细胞的增殖能力;相反,miR-130b 可通过下调 MMP2 的表达而抑制前列腺癌的转移。研究表明,EpCAM 在原发及转移的前列腺癌中显著高表达,在化学治疗后表达显著下降,而其受 EMT 相关的 miR-200c/205 调控。miR-124 可调控 TGF- $\alpha$  介导的 EMT 过程,从而影响肿瘤的转移<sup>[19]</sup>。

**4.3 miRNA 与卵巢癌** 2 项不同研究结果显示,卵巢癌中最常见的调控 miRNA 包括 miR-15-16、miR-29a/b、miR-30b/d、miR-181b、miR-105、miR-143、miR-203 及 miR-373。miR-200 成员的表达在不同研究中不一致。与正常人的卵巢组织或卵巢表面上皮细胞比较,卵巢癌患者的卵巢组织中 miR-200 的表达量增加<sup>[20]</sup>。最近有研究发现,上述情况下 miR-200 表达量没有变化,而有学者认为其表达量应为降低。miR-25 可通过靶定 LATS2 促进卵巢癌细胞的增殖及运动能力<sup>[21]</sup>。miR-497 在卵巢癌中可靶定血管内皮生长因子 A,并进一步通过 PI3K/AKT 及 MAPK/ERK 途径抑制卵巢癌的血管形成能力,从而影响转移灶的形成。

**4.4 miRNA 与肝癌** 大多数的原发性肝癌(95%)来源于肝细胞(HCC)。在人类 HCC 中,miR-34a 的表达量降低,并被认为是与肿瘤侵袭相关。在 HepG2 细胞中,通过降低 c-Met 介导的 ERKs1/2 的磷酸化,miR-34a 的异位表达可抑制肿瘤细胞的迁移与侵袭。在其他 HCC(SK-Hep1C3)中,miR-23b 的过表达可导致尿激酶型纤维蛋白酶原激活剂及 c-Met 的下调,从而降低细胞的迁移及增殖能力<sup>[22]</sup>。miR-26a 被证实在 MYC 介导的肝癌中发挥重要作用,可使人类肝癌细胞停止在 G1 期。Gramantieri 等<sup>[23]</sup>发现,其他某些 miRNA 也可在肝癌中发挥重要作用;下调 miR-1 及 miR-199a 可调控 HGF/MET,下调 let-7 及上调 miR-21 可调控 RAS 及 PI3K 途径;上调 miR-221 及 miR-222 可通过抑制 p27 及 p57 来影响细胞周期的进展。miR-122 作为 1 种肿瘤抑制因子在肝癌中有显著作用。miR-126-3p 可靶定 LRP6 及 PIK3R2 抑制肝癌转移及血管形成。而 miR-10b 在肝癌中显著高表达,并通过调控 RhoC、uPAR 及 MMPs 促进肝癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力。

**4.5 miRNA 与胰腺癌** 胰腺癌是 1 种多基因作用的致死性疾病,目前对于此病的诊断及治疗方法暂不令人满意,且鉴别此病的某些特异性标志物较少。迄今为止,有 4 项研究针对于胰腺中的 miRNA,仅有 miR-216 为特异性 miRNA。有研究显示,肿瘤与慢性胰腺炎、正常胰腺、胰腺细胞系及相邻的正常组织中,miRNA 的表达差异较大。其中,报告了 20 种 miRNA 的差异表达,大多数表达量增高(如 miR-155、miR-221、miR-100、miR-125b-1、miR-21、miR-181a/c、miR-107、miR-424、miR-301、miR-212、miR-92-1、miR-16-1、let-7d/f1、let-15b、let-24-1/2 及 let-376a),而只有小部分 miRNA 表达量降低(如 miR-139、miR-345、miR-142p)<sup>[24]</sup>。miR-155 在胰腺癌过表达,可作用于 TP53INP1,使其表达量降低,发挥类似于癌基因的作用。P53 基因的失活可一定程度上降低 miR-34a 水平,miR-34a 的功能缺失则可能会导致胰腺癌发病。最新研究表明,miR-193b 直接靶定 STMN1 及 uPA 并抑制胰腺癌的生长及转移。miR-183 通过调控 Bmi-1 的表达而促进胰腺癌细胞的增殖并影响患者的生存率及预后。miR-218 通过调控 ROBO1,抑制胰腺癌细胞的迁移及侵袭。

**4.6 miRNA 与胃癌** 胃癌在肿瘤发病中占第 4 位,其中 80%~90% 的患者会发生转移。胃癌病死率较高,在致死性癌症中占第 2 位。只有极少数 miRNA 被证实与胃癌相关。miR-451 通过原位杂交技术在胃上皮细胞中被检测到,其低表达使胃癌的预后较差。近年研究确定了某些相关的新 miRNA。miR-520d-3p 通过下调 EphA2 的表达,抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力。胃癌中通过靶定 c-myc 基因,下调 miR-155 的表达能加速胃癌细胞的生长及侵袭能力<sup>[25]</sup>。miR-145、miR-133a 及 miR-133b 通过靶定转录生长因子 Sp1,抑制胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭及细胞周期进程。

#### 5 小结

综上所述,miRNA 在肿瘤转移过程中发挥重要作用,其不同肿瘤中表现不同,机制各异。miRNA 各种组织中的表达具有特异性,是组织分化程度的标志物。不同肿瘤转移过程中出现不同特征的 miRNA,可用其表达谱作为不同肿瘤转移的诊断和预后标志物。

现有的分子生物学技术已证实某些 miRNA,但仍有许多 miRNA 未被发现,miRNA 在肿瘤转移中作用的研究尚处于初级阶段。各种肿瘤转移中 miRNA 表达谱不同,特异表达的 miRNA 尚需确立,其靶基因尚需验证。此外,miRNA 的调控和被调控机制尚需更进一步的研究。这需要进一步研究 miRNA 对肿瘤转移的作用,并以此为基础,将 miRNA 发展为肿瘤转移诊断及预后评估的重要手段,开辟新的肿瘤治疗方法。

#### 参考文献

- [1] Bentwich I. Prediction and validation of microRNAs and their targets[J]. FEBS Lett, 2005, 579(26): 5904-5910.
- [2] Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II [J]. EMBO J, 2004, 23(20): 4051-4060.
- [3] Borchert GM, Lanier W, Davidson BL. RNA polymerase III transcribes human microRNAs[J]. Nat Struct Mol Biol, 2006, 13(12): 1097-1101.
- [4] Gregory RI, Yan KP, Amuthan G, et al. The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs[J]. Nature, 2004, 432(7014): 235-240.
- [5] Bohnsack MT, Czapinski K, Godich D. Exportin 5 is a

- RanGTP-dependent dsRNA-binding protein that mediates nuclear export of pre-miRNAs[J]. *RNA*, 2004, 10(2): 185-191.
- [6] Hutvagner G, Zamore PD. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex[J]. *Science*, 2002, 297(5589):2056-2060.
  - [7] Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2(8):563-572.
  - [8] Sahai E. Illuminating the metastatic process[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2007, 7(10):737-749.
  - [9] Wolf K, Mazo I, Leung H, et al. Compensation mechanism in tumor cell migration; mesenchymal-amoeboid transition after blocking of pericellular proteolysis[J]. *Journal of Cell Biology*, 2003, 160(2):267-277.
  - [10] Kim JW, Wong CW, Goldsmith JD, et al. Rapid apoptosis in the pulmonary vasculature distinguishes nonmetastatic from metastatic melanoma cells[J]. *Cancer Letters*, 2004, 213(2):203-212.
  - [11] Sengupta S, Boon JAD, Chen IH, et al. MicroRNA 29c is down-regulated in nasopharyngeal carcinomas, up-regulating mRNAs encoding extracellular matrix proteins[J]. *PNAS*, 2008, 105(15):5874-5878.
  - [12] Ponta H, Sherman L, Herrlich PA. CD44: from adhesion molecules to signalling regulators[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2003, 4(1):33-45.
  - [13] Marhaba R, Klingbeil P, Nuebel T, et al. CD44 and Ep-CAM; cancer-initiating cell markers[J]. *Current Molecular Medicine*, 2008, 8(8):784-804.
  - [14] Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(2):647-658.
  - [15] Hiyoshi Y, Kamohara H, Karashima R, et al. MicroRNA-21 regulates the proliferation and invasion in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2009, 15(6):1915-1922.
  - [16] Song Q, Xu Y, Yang C, et al. miR-483-5p promotes invasion and metastasis of lung adenocarcinoma by targeting RhoGDI1 and ALCAM[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11):3031-3042.
  - [17] Liu Z, Zhu J, Cao H, et al. miR-10b promotes cell invasion through RhoC-AKT signaling pathway by targeting HOXD10 in gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5):1553-1560.
  - [18] Ahmad A, Sethi S, Chen W, et al. Up-regulation of microRNA-10b is associated with the development of breast cancer brain metastasis[J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(4):384-390.
  - [19] Qin W, Pan Y, Zheng X, et al. MicroRNA-124 regulates TGF- $\alpha$ -induced epithelial-mesenchymal transition in human prostate cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(3):1225-1231.
  - [20] Yang H, Kong W, He L, et al. MicroRNA expression profiling in human ovarian cancer; miR-214 induces cell survival and cisplatin resistance by targeting PTEN [J]. *Cancer Research*, 2008, 68(2):425-433.
  - [21] Feng S, Pan W, Jin Y, Zheng J. MiR-25 promotes ovarian cancer proliferation and motility by targeting LATS2[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12):12339-12344.
  - [22] Salvi A, Sabelli C, Moncini S, et al. MicroRNA-23b mediates urokinase and c-met downmodulation and a decreased migration of human hepatocellular carcinoma cells [J]. *FEBS Journal*, 2009, 276(11):2966-2982.
  - [23] Gramantieri L, Fornari F, Callegari E, et al. MicroRNA involvement in hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2008, 12:2189-2204.
  - [24] Jiang J, Lee EJ, Gusev Y, et al. Real-time expression profiling of microRNA precursors in human cancer cell lines [J]. *Nucleic Acids Research*, 2005, 33(17):5394-5403.
  - [25] Sun S, Sun P, Wang C, et al. Downregulation of microRNA-155 accelerates cell growth and invasion by targeting c-myc in human gastric carcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3):951-956.

(收稿日期:2016-04-21 修回日期:2016-06-30)

(上接第 3028 页)

- [3] 丁志祥, 张红, 金文涛, 等. UF-1000i 尿有形成分分析仪在尿路感染筛查中的应用评价[J]. *检验医学*, 2013, 28(10):921-924.
- [4] 张红霞, 费安兴, 江鸿, 等. 尿干化学分析法、尿沉渣分析仪法和显微镜检查法联合检测尿白、红细胞及管型结果分析[J]. *试验与检验医学*, 2012, 30(3):288-290.
- [5] 王雅萍. 尿沉渣与尿常规在尿液检验中的相关性探讨[J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(28):178-179.
- [6] 邵婧, 牛国平, 徐萍萍. UF-1000i 尿沉渣分析仪联合尿干化学分析仪在诊断尿路感染中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(12):1460-1462.
- [7] 吕翠清, 邹伟. 尿沉渣镜检与尿液分析仪检测结果的探讨[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(8):57.
- [8] 李孝伦. 干化学法与尿沉渣工作站联合用于尿常规检验[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(30):131-132.
- [9] 张昭勇, 杨宏伟, 谢飞, 等. UF-1000i 尿分析仪有形成分检测筛查尿路感染的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(12):1523-1524.
- [10] 许德翔. UF-1000i 尿液有形成分分析仪对尿路感染诊断的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(17):2314-2315.
- [11] 袁明生. 尿沉渣法和尿干化学法结果在尿路感染诊断中的初筛价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(16):2218-2219.
- [12] 骆赞, 高发平, 詹小静. 干化学法与镜检法检测尿红细胞白细胞的研究[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(36):57-58.
- [13] 马萍, 聂庆东, 李洪利, 等. 不同方法检测尿红细胞的对比分析[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(15):1874-1875.

(收稿日期:2016-02-02 修回日期:2016-04-22)