

microRNA 与结直肠癌转移的相关性研究进展

赖浩, 张杰, 左红群, 柳俊刚, 覃海泉, 茹海明, 莫显伟

基金项目: 广西重点研发计划资助项目(编号:桂科 AB16380202)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学附属肿瘤医院胃肠外科, 广西结直肠癌诊疗中心

作者简介: 赖浩(1982-), 男, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 胃肠肿瘤的基础与临床。E-mail: laiha066@sina.cn

通讯作者: 莫显伟(1976-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 胃肠肿瘤的基础与临床。E-mail: moxianwei168@sina.cn



莫显伟, 硕士研究生导师, 广西医科大学附属肿瘤医院胃肠外科二病区主任, 中华结直肠外科学院第一届学术委员会委员, 中国医师协会微创医学专业委员会结直肠专业委员会委员, 中国医师协会结直肠肿瘤专委会遗传性结直肠癌委员会委员, 中国抗癌协会肿瘤营养与支持专业委员会委员, 卫生部医学参考报营养学频道第二届编辑委员会编委。曾到德国、美国进修学习, 熟练掌握胃肠道肿瘤的微创及传统开腹手术治疗, 每年主刀完成 200 例以上腹腔镜或开腹胃肠肿瘤根治术, 多次受邀在国家级及区内会议上进行腹腔镜胃肠肿瘤手术现场演示, 每年受邀到其他单位进行胃肠道肿瘤手术会诊 100 余次。曾获广西科技进步奖三等奖 2 次, 广西医药卫生适宜技术推广奖一等奖 1 次, 二等奖 1 次, 2 项腹腔镜器械获国家专利。发表学术论文 20 余篇, 其中以第一作者及通讯作者在 SCI 收录医学杂志上发表论文 8 篇。

莫显伟, 硕士研究生导师, 广西医科大学附属肿瘤医院胃肠外科二病区主任, 中华结直肠外科学院第一届学术委员会委员, 中国医师协会微创医学专业委员会结直肠专业委员会委员, 中国医师协会结直肠肿瘤专委会遗传性结直肠癌委员会委员, 中国抗癌协会肿瘤营养与支持专业委员会委员, 卫生部医学参考报营养学频道第二届编辑委员会编委。曾到德国、美国进修学习, 熟练掌握胃肠道肿瘤的微创及传统开腹手术治疗, 每年主刀完成 200 例以上腹腔镜或开腹胃肠肿瘤根治术, 多次受邀在国家级及区内会议上进行腹腔镜胃肠肿瘤手术现场演示, 每年受邀到其他单位进行胃肠道肿瘤手术会诊 100 余次。曾获广西科技进步奖三等奖 2 次, 广西医药卫生适宜技术推广奖一等奖 1 次, 二等奖 1 次, 2 项腹腔镜器械获国家专利。发表学术论文 20 余篇, 其中以第一作者及通讯作者在 SCI 收录医学杂志上发表论文 8 篇。

[摘要] 结直肠癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤, 严重危害人们的健康和生活质量。结直肠癌的发生发展是一个多因素、多步骤的过程。microRNA(miRNA) 是一类近年发现的内源性、非编码单链小分子 RNA, 它在细胞增殖、分化、凋亡以及肿瘤发生发展等过程中发挥着重要作用。目前许多 miRNA 已被证实参与结直肠癌进程中起着至关重要的作用。该文就 miRNA 在结直肠癌转移中所起的作用作一综述。

[关键词] 结直肠癌; microRNA; 转移

[中图分类号] R 735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)11-1168-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.05

Advances in research on the correlation between microRNA and colorectal cancer metastasis LAI Hao, ZHANG Jie, ZUO Hong-qun, et al. Department of Gastrointestinal Surgery, Tumor Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Guangxi Colorectal Cancer Diagnosis and Treatment Center, Nanning 530021, China

[Abstract] Colorectal cancer(CRC) is the most common malignant tumor of digestive tract in China and seriously endangers people's health and quality of life. The occurrence and development of CRC is a multi-factor and multi-step process. microRNA(miRNA) is an endogenous, non-coding single stranded small RNA, and plays an important role in cell proliferation, differentiation, apoptosis, and tumorigenesis and development. At present, several miRNAs are found to play important role in CRC progress. In this paper, we review the role of miRNAs in CRC metastasis.

[Key words] Colorectal cancer(CRC); Micro ribonucleic acid(microRNA, miRNA); Metastasis

结直肠癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一, 发病率居高不下^[1]。以手术为主, 各种放化疗为辅是治疗结直肠癌的基本手段。近十余年来, 各种新治疗技术层出不穷, 但结直肠癌的 5 年生存率仍徘徊不前^[2]。转移是影响结直肠癌患者预后的主要原因^[3]。结直肠癌的转移是一个多因素、多步骤的过程, 而 microRNA(miRNA) 在结直肠癌的转移中起着至关重要的作用。miRNA 是一类内源性的、非编

徊不前^[2]。转移是影响结直肠癌患者预后的主要原因^[3]。结直肠癌的转移是一个多因素、多步骤的过程, 而 microRNA(miRNA) 在结直肠癌的转移中起着至关重要的作用。miRNA 是一类内源性的、非编

码单链小分子 RNA,长度为 19~25 个核苷酸,它广泛存在于真核细胞生物体内。miRNA 主要参与细胞增殖、凋亡、分化、免疫调控以及肿瘤发生发展等许多重要生物学过程,其中特别与肿瘤的转移密切相关^[4]。本文就 miRNA 在结直肠癌的转移中所起的作用作一综述。

1 miRNA 的概述

miRNA 是一类真核生物中长度为 19~25 个核苷酸的非编码单链小 RNA 分子,通过碱基互补配对的方式与靶基因的 3'非翻译区部分或完全互补,剪切靶基因的转录产物或者抑制转录产物的翻译,从而起到转录后调控靶基因表达的作用^[5]。1993 年, Ambros 小组在研究线虫发育过程中,第一次发现了 miRNA:lin-4^[6]。2000 年,Ruvkun 实验室又发现另一个 miRNA 分子 let-7,miRNA 逐渐进入人们的视野^[7]。自此以后,大量的 miRNA 被研究者发现和鉴定,这些 miRNA 在生物体内担负着重要的调控功能。

2 miRNA 与肿瘤的发生发展

miRNA 具有高度保守性,一个 miRNA 可以调控不同的靶基因,一个基因可能受多个 miRNA 调控^[8]。miRNA 参与调节胚胎发育、器官分化、细胞增殖、细胞凋亡、细胞代谢等多个生理过程^[9]。研究发现 miRNA 在疾病,尤其是肿瘤的发生和发展过程中具有重要的调控作用。许多 miRNAs 可调节细胞的增殖、分化等功能,若这类 miRNAs 表达异常,则可能会导致肿瘤的发生。例如,miR-21 与原发肝癌的发生和迁移有关^[10]。miR-15、miR-16 位于染色体上的 13q14,在 B 细胞慢性淋巴细胞白血病中,半数以上的患者此区段表达下调或者消失^[11]。同时,miRNAs 也有抑癌作用。Takahashi 等^[12]发现,miR-107、miR-105 通过对于细胞周期的阻滞而抑制肺癌的发展。此外,let-7、miR-330 等通过调节其靶基因从而抑制肿瘤生长^[13]。

3 miRNA 与结直肠癌转移的相关性

研究表明 miRNA 在结直肠癌不同组织中存在差异表达,并且影响结直肠癌发生转移的过程。

3.1 let-7 家族 let-7 家族是最早发现的 miRNAs 之一,人类 let-7 家族一共有 13 位成员,其中包括 let-7a-1、let-7a-2、let-7a-3、let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、let-7f-1、let-7f-2、let-7g、let-7i、miR-202、miR-98,其主要参与了细胞增殖、细胞分化以及调节干细胞分化等多种生命活动过程^[14]。Akao 等^[15]研究发现 let-7 miRNA 在结直肠癌组织中呈低表达,将转染 let-7 至结肠癌细胞之后,测定发现 KRAS 和促进肿瘤血管

生成的 c-myc 蛋白水平均降低,抑制了结肠癌的发生发展。此外,King 等^[16]通过 Lin28b 蛋白抑制 let-7 的生成,从而促进了结肠癌转移的发生。证明 let-7 miRNA 的负调控与转移性结肠癌息息相关。

3.2 miR-17 miR-17-92 基因簇位于人染色体 13q31.3 处,是一种典型的含有多顺反子启动子的高度保守的基因簇,其中包含 6 个独立的成熟 miRNAs:miR-17、miR-18a、miR-19a、miR-19b-1、miR-20a 和 miR-92a-1。miR-17-92 基因簇参与了各器官系统的发育、血管生成和脂肪细胞分化等多个过程,同时其在多种实体肿瘤中高度表达,因此也被称为“癌基因”^[17]。Donayo 等^[18]报道,miR-17 在肿瘤组织中高水平表达。Xu 等^[19]研究也发现,非编码长链 RNA MIR17HG 通过 miR-17 促进结直肠癌的转移。研究^[20~22]表明,miR-17 的表达升高也会促进结直肠癌发生转移。Ma 等^[23]证实,miR-17 通过抑制 P130 基因,促进结直肠癌细胞转移。

3.3 miR-200 miR-200 家族是众多被发现的 miRNAs 之一,包括 5 位成员,分别是 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、miR-429。miR-200 家族主要参与了上皮来源肿瘤的增殖、分化、迁徙过程^[24~26]。上皮细胞-间充质转化(EMT)是指上皮细胞转化为具有间充质特性细胞的生物学过程,其在胚胎发育、慢性炎症、组织纤维化、肿瘤转移等多种疾病中发挥着重要作用^[27,28]。EMT 是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得增殖、迁移、侵袭能力的最重要生物学过程之一,是恶性肿瘤发生转移的关键步骤^[29,30]。研究表明,miR-200 家族是肿瘤细胞发生 EMT 的关键因子,miR-200 的表达异常可促进肿瘤细胞 EMT,从而导致转移^[31]。Meta 分析证实,miR-200 家族与结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭息息相关^[32]。

3.4 miR-21 miR-21 位于人 17q23.2 染色体上,是一种具有自主转录单位的 miRNA,大量研究^[33,34]证实 miR-21 在不同恶性肿瘤细胞中表达存在差异,其参与调控了各种抑癌基因的表达,在肿瘤的发生发展过程中起着重要的作用。除了 miR-200 家族之外,miR-21 也参与了肿瘤细胞的 EMT 过程^[35]。Liu 等^[36]对结直肠癌和正常组织进行的荧光定量检测表明,结直肠癌组织中 miR-21 的表达水平显著高于正常组织。此外,亦有研究^[37]表明 miR-21 的上调会抑制包括 PTEN 在内的多个肿瘤转移抑制基因的表达,从而导致结直肠癌转移的发生。

3.5 miR-23a miR-23a 是 miR-23 的一种亚型,它主要参与了细胞分化、细胞凋亡、细胞变异等细胞发

育的各个阶段,miR-23a 在肿瘤的发生发展过程中亦起到重要作用^[38,39]。Karimi 等^[40]研究发现,miR-23a 在结肠癌中的表达上调,与肿瘤临床分期和浸润深度有关,可成为结直肠癌早期诊断的重要指标。细胞实验亦发现,miR-23a 可调控结直肠癌细胞凋亡,促进其迁移和侵袭^[41]。因此,miR-23a 与结直肠癌的发生、发展、转移密不可分。

3.6 miR-126 miR-126 位于人 9q34.3 染色体上,是一种高度表达于血管丰富组织中的 miRNA。miR-126 参与细胞增殖、细胞凋亡、血管形成、器官发育及肿瘤发生发展等重要生命进程^[42,43]。研究^[44]表明 miR-126 在绝大多数肿瘤中低表达,发挥着抑癌基因的作用。miR-126 的低表达与结直肠癌转移有关^[45]。

4 展望

越来越多的 miRNA 被发现与转移性结直肠癌有关。在结直肠癌中,miR-29 家族、miR-34 家族、miR-451 等通过调控细胞凋亡过程而影响结直肠癌的发生发展过程。miR-22、miR-619、miR-107 则是通过影响组织血管生成,为肿瘤细胞脱落迁徙转移提供途径。miR-101、miR-132、miR-150 等与结直肠癌的临床病理息息相关^[46~48]。随着基因芯片技术的高速发展与实时荧光定量 PCR 技术的普及,miRNA 可作为一种肿瘤分子标志物来预测肿瘤细胞的增殖、迁徙、侵袭及转移过程,从而对肿瘤的转移进行早期诊断。同时,也有望通过对 miRNA 的靶向干预提高肿瘤复发、转移的治疗效果。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- 王金贵. 肿瘤性疾病诊疗的现状与展望[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2015, (30):49, 51.
- Shi D, Wang H, Ding M, et al. MicroRNA-26a-5p inhibits proliferation, invasion and metastasis by repressing the expression of Wnt5a in papillary thyroid carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12:6605-6616.
- Xu F, Xu F, Xie S, et al. MicroRNA-448 overexpression inhibits fibroblast proliferation and collagen synthesis and promotes cell apoptosis via targeting ABCC3 through the JNK signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2019. [Epub ahead of print]
- Cui J, Shu J. Circulating microRNA trafficking and regulation: computational principles and practice[J]. Brief Bioinform, 2019. [Epub ahead of print]
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14[J]. Cell, 1993, 75(5):843-854.
- Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, et al. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in Caenorhabditis elegans[J]. Nature, 2000, 403(6772):901-906.
- Wang Q, He Y, Kan W, et al. microRNA-32-5p targets KLF2 to promote gastric cancer by activating PI3K/AKT signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(8):4895-4908.
- Chen WY, Xu YY, Zhang XY. Targeting GOLM1 by microRNA-200a in melanoma suppresses cell proliferation, invasion and migration via regulating PI3K/Akt signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(16):6997-7007.
- Qu J, Yang J, Chen M, et al. MicroRNA-21 as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(5):1466-1471.
- Calva-Lopez A, Tirado CA. The Role of miR-15a and miR-16-1 in the Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia, and the Importance of microRNAs in Targeted Therapies[J]. J Assoc Genet Technol, 2018, 44(3):84-87.
- Takahashi Y, Forrest AR, Maeno E, et al. MiR-107 and MiR-185 can induce cell cycle arrest in human non small cell lung cancer cell lines[J]. PLoS One, 2009, 4(8):e6677.
- Chen J, Chen T, Zhu Y, et al. circPTN sponges miR-145-5p/miR-330-5p to promote proliferation and stemness in glioma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):398.
- Chirshv E, Oberg KC, Ioffe YJ, et al. Let-7 as biomarker, prognostic indicator, and therapy for precision medicine in cancer[J]. Clin Transl Med, 2019, 8(1):24.
- Akao Y, Nakagawa Y, Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells[J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(5):903-906.
- King CE, Wang L, Winograd R, et al. LIN28B fosters colon cancer migration, invasion and transformation through let-7-dependent and -independent mechanisms[J]. Oncogene, 2011, 30(40):4185-4193.
- Plum PS, Warnecke-Eberz U, Drebber U, et al. Upregulation of miR-17-92 cluster is associated with progression and lymph node metastasis in oesophageal adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):12113.
- Donayo AO, Johnson RM, Tseng HW, et al. Oncogenic Biogenesis of pri-miR-17 ~ 92 Reveals Hierarchy and Competition among Polycistronic MicroRNAs[J]. Mol Cell, 2019, 75(2):340-356. e310.
- Xu J, Meng Q, Li X, et al. Long Noncoding RNA MIR17HG Promotes Colorectal Cancer Progression via miR-17-5p[J]. Cancer Res, 2019, 79(19):4882-4895.
- Ast V, Kordaß T, Oswald M, et al. MiR-192, miR-200c and miR-17 are fibroblast-mediated inhibitors of colorectal cancer invasion[J]. Oncotarget, 2018, 9(85):35559-35580.
- Fu F, Jiang W, Zhou L, et al. Circulating Exosomal miR-17-5p and miR-92a-3p Predict Pathologic Stage and Grade of Colorectal Cancer[J]. Transl Oncol, 2018, 11(2):221-232.
- Jepsen RK, Novotny GW, Klarskov LL, et al. Early metastatic colorectal cancers show increased tissue expression of miR-17/92 cluster members in the invasive tumor front[J]. Hum Pathol, 2018, 80:231-238.

- 23 Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Elevated oncofoetal miR-17-5p expression regulates colorectal cancer progression by repressing its target gene P130[J]. *Nat Commun*, 2012,3:1291.
- 24 Jauhari A, Yadav S. MiR-34 and MiR-200: Regulator of Cell Fate Plasticity and Neural Development [J]. *Neuromolecular Med*, 2019,21(2):97-109.
- 25 Liu C, Hu W, Li LL, et al. Roles of miR-200 family members in lung cancer: more than tumor suppressors [J]. *Future Oncol*, 2018,14(27):2875-2886.
- 26 Title AC, Hong SJ, Pires ND, et al. Genetic dissection of the miR-200-Zeb1 axis reveals its importance in tumor differentiation and invasion[J]. *Nat Commun*, 2018,9(1):4671.
- 27 Hao YH, Yu SY, Tu RS, et al. TNNT1, a prognostic indicator in colon adenocarcinoma, regulates cell behaviors and mediates EMT process[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019;1-7. [Epub ahead of print]
- 28 Jiao X, Ye J, Wang X, et al. KIAA1199, a Target of MicoRNA-486-5p, Promotes Papillary Thyroid Cancer Invasion by Influencing Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) [J]. *Med Sci Monit*, 2019,25:6788-6796.
- 29 Yao X, Liu C, Liu C, et al. LncRNA SNHG7 sponges miR-425 to promote proliferation, migration, and invasion of hepatic carcinoma cells via Wnt/ β -catenin/EMT signalling pathway[J]. *Cell Biochem Funct*, 2019. [Epub ahead of print]
- 30 Ye F, Tian L, Zhou Q, et al. LncRNA FER1L4 induces apoptosis and suppresses EMT and the activation of PI3K/AKT pathway in osteosarcoma cells via inhibiting miR-18a-5p to promote SOCS5[J]. *Gene*, 2019,721:144093.
- 31 Diaz-Riascos ZV, Ginesta MM, Fabregat J, et al. Expression and Role of MicroRNAs from the miR-200 Family in the Tumor Formation and Metastatic Propensity of Pancreatic Cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019,17:491-503.
- 32 Yu C, Wan H, Shan R, et al. The Prognostic Value of the MiR-200 Family in Colorectal Cancer: A Meta-analysis with 1882 Patients[J]. *J Cancer*, 2019,10(17):4009-4016.
- 33 Ibrahim NH, Abdellateif MS, Kassem SH, et al. Diagnostic significance of miR-21, miR-141, miR-18a and miR-221 as novel biomarkers in prostate cancer among Egyptian patients[J]. *Andrologia*, 2019:e13384. [Epub ahead of print]
- 34 Xia H, Xiu M, Gao J, et al. LncRNA PLAC 2 downregulated miR-21 in non-small cell lung cancer and predicted survival[J]. *BMC Pulm Med*, 2019,19(1):172.
- 35 Su C, Cheng X, Li Y, et al. MiR-21 improves invasion and migration of drug-resistant lung adenocarcinoma cancer cell and transfor-
- mation of EMT through targeting HBPI [J]. *Cancer Med*, 2018,7(6):2485-2503.
- 36 Liu Q, Yang W, Luo Y, et al. Correlation between miR-21 and miR-145 and the incidence and prognosis of colorectal cancer[J]. *J BUON*, 2018,23(1):29-35.
- 37 Wu Y, Song Y, Xiong Y, et al. MicroRNA-21 (Mir-21) Promotes Cell Growth and Invasion by Repressing Tumor Suppressor PTEN in Colorectal Cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017,43(3):945-958.
- 38 Ding F, Lai J, Gao Y, et al. NEAT1/miR-23a-3p/KLF3: a novel regulatory axis in melanoma cancer progression [J]. *Cancer Cell Int*, 2019,19:217.
- 39 Zhang X, Wu N, Wang J, et al. LncRNA MEG3 inhibits cell proliferation and induces apoptosis in laryngeal cancer via miR-23a/APAF-1 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2019,23(10):6708-6719.
- 40 Karimi N, Ali Hosseinpour Feizi M, Safaralizadeh R, et al. Serum overexpression of miR-301a and miR-23a in patients with colorectal cancer[J]. *J Chin Med Assoc*, 2019,82(3):215-220.
- 41 Yong FL, Wang CW, Roslani AC, et al. The involvement of miR-23a/APAF1 regulation axis in colorectal cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2014,15(7):11713-11729.
- 42 Monaco F, Gaetani S, Alessandrini F, et al. Exosomal transfer of miR-126 promotes the anti-tumour response in malignant mesothelioma: Role of miR-126 in cancer-stroma communication[J]. *Cancer Lett*, 2019,463:27-36.
- 43 Xiao J, Lai H, Wei SH, et al. LncRNA HOTAIR promotes gastric cancer proliferation and metastasis via targeting miR-126 to active CXCR4 and RhoA signaling pathway [J]. *Cancer Med*, 2019. [Epub ahead of print]
- 44 Wang H, Wang G, Tian WL. MiR-126 inhibits the proliferation and invasion of gastric cancer by downregulation of IGF-1R[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2019,41(7):508-515.
- 45 Ebrahimi F, Gopalan V, Wahab R, et al. Deregulation of miR-126 expression in colorectal cancer pathogenesis and its clinical significance[J]. *Exp Cell Res*, 2015,339(2):333-341.
- 46 樊智彬, 于卫芳, 张丽静, 等. microRNA-150 在结直肠癌组织中的表达及临床意义[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2013,51(11):85-89.
- 47 赖明广, 青海涛, 王立生. microRNA-101 和 COX-2 在结肠癌中的表达及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2016,32(5):739-742.
- 48 赵继明, 彭健. MicroRNA-132 在结肠癌中的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2016,26(5):48-52.
- [收稿日期 2019-09-25][本文编辑 吕文娟 余军]