

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2022.03.17

MicroRNA-183 家族在肿瘤中的异常表达及其机制研究进展*

李媛¹, 李可², 刘维薇³, 翁文浩¹ (1.上海市杨浦区中心医院检验科, 上海 200090; 2.上海市第十人民医院检验科, 上海 200070; 3.上海中医药大学附属龙华医院检验科, 上海 200032)

摘要: MicroRNA-183 (miRNA-183, miR-183) 家族基因位于人类 7 号染色体, 作为高度保守的 miRNA 家族成员, 已有多项研究证实其与肿瘤的发生存在关联。该文总结了 miR-183 家族在不同肿瘤中表达变化的机制, 以及其对肿瘤增殖、凋亡、侵袭等生物学行为的调控机制, 为 miR-183 家族作为肿瘤标志物单独及联合其他指标检测对肿瘤的诊断及预后价值提供依据。

关键词: MicroRNA-183 家族; 肿瘤标志物; 调控机制

中图分类号: R446.9

文献标志码: A

MicroRNA-183 (miRNA-183, miR-183) 家族包括 miR-183、miR-96 和 miR-182, 是一类非编码 RNA 中的 microRNA 基因簇, 其基因位于人类 7 号染色体。目前已发现在肝癌、肺癌、乳腺癌、胶质瘤以及白血病等肿瘤中 miR-183 的表达水平均有不同程度的降低^[1-2], 故而曾被认为是一种抑癌基因。但近来另有学者报道, 在舌癌、间皮瘤等肿瘤中 miR-183 可呈现出促癌效应^[3-4]。miR-183 家族在不同肿瘤中呈现出不同效应, 原因主要取决于其所调控的不同下游基因。

1 miRNA-183 家族与消化道肿瘤

1.1 肝细胞癌 在人肝癌细胞系 HCC 中 miR-183 主要发挥抑癌作用。有学者通过 Target Scan 软件预测发现 miR-183 与 *MTA1* 基因的 3' 端非翻译区 (3' UTR) 结合, 并证实过表达的 miR-183 可通过下调 *MTA1* 基因的表达水平, 从而起到对肿瘤的抑制作用^[5]。另有研究^[6]证实, miR-183 在肝细胞癌中可启动附近 CpG 岛, 从而出现异常的 DNA 甲基化现象, 该类甲基化现象在良性肝损伤 [如肝细胞腺瘤 (HCA, 又称肝腺瘤)、肝局灶性结节增生 (focal nodular hyperplasia, FNH) 等]、肝癌组织 [肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)、肝癌相关抗原 (HCA)] 以及肝正常组织中均有所表达, miR-183 可作为多种基因甲基化改革的诊断标志物, 用于鉴别恶性肿瘤和良性病变。

1.2 胃癌 多项生物信息分析证实, miR-183 可与多种下游基因的 3' UTR 结合, 从而表现出抑癌或促癌的效应。例如, Xu 等^[7]通过实验证实, miR-183 通过直接靶向 *bmi-1* 基因, 抑制胃癌的增殖和侵袭; 而 Yuan 等^[8]证实 miR-183 通过结合抗紫外线相关基因 (*UVRAG*), 抑制其发挥凋亡、自噬作用, 从而促进肿瘤的发生、发展与转移。可见 miR-183 在胃

癌中的具体效应与其作用的靶点相关, 作用靶点不同则在胃癌中发挥不同的作用。

1.3 结直肠癌 近期研究发现, miR-183 的表达与否及表达水平高低与结直肠癌的预后、分期紧密相关^[9]。研究证实, 在结直肠癌组织中, miR-183 的相对表达水平明显高于正常黏膜 ($P < 0.001$), 对于较晚临床分期 (III ~ IV 期) ($P = 0.030$)、淋巴结转移 ($P = 0.012$)、远处转移 ($P = 0.049$) 的组织, miR-183 的相对表达水平升高更为明显; 此外, 进一步的 Kaplan-Meier 分析发现, miR-183 高表达组的预后明显差于低表达组 ($P = 0.002$, log-rank 检验), 原因可能为 miR-183 可以降低结直肠癌细胞中蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTEN) 的表达, 使得 PI3K/PAKT 通路的负向调节作用降低, 从而导致结直肠癌细胞的增殖、侵袭、转移能力增强; 郑俊俊等^[10]通过对临床结直肠癌组织及癌旁组织进行基因芯片检测, 共筛选出 73 个差异表达且具有统计学意义的 miRNA, 并对差异明显的前 13 个上调及前 13 个下调的基因进行分析总结 (包括所调控的靶基因、富集的生物过程和信号通路等), 发现抑癌基因 *APC*、*WNT2/3* 信号通路均受到 miR-183 的调节, miR-183 在肿瘤组织中的表达明显高于癌旁组织。

1.4 胰腺癌 Yang 等^[11]通过实验发现抑制 miR-183 的表达可激活 PTEN/PI3K/Akt 信号通路, 促使胰腺癌细胞增殖, 抑制胰腺癌细胞正常凋亡, 表现为促癌效应; 此外, 在同一项研究中还发现, 通过抑制 miR-183 的表达, 胰腺癌细胞对 5-氟尿嘧啶和吉西他滨的敏感性增强; Miao 等^[12]发现在胰腺癌细胞系 PANC-1 中 miR-183 的表达明显高于正常胰管细胞系 HPDE6-C7 ($P = 0.0003$), 其主要通过抑制细胞因子信号抑制物 (SOCS-6) 的表达促进肿瘤发生和转移。

2 miR-183 家族与呼吸道肿瘤

* 基金项目: 上海市卫生计生系统优秀学科带头人培养计划项目 (2018br07); 国家自然科学基金 (81572061)。

作者简介: 李媛, 1993 年生, 女, 硕士研究生, 主要从事肿瘤分子生物学研究。

通信作者: 翁文浩, 主任技师, 副教授, 博士研究生导师, E-mail: wengwenhao2010@163.com。

miR-182 是 miR-183 家族中重要的成员之一,研究发现,miR-182 通过增加钙黏蛋白水平,降低上皮间质转化(EMT),从而抑制非小细胞肺癌的转移,即 miR-182 可以通过抑制 EMT 进而抑制非小细胞肺癌的侵袭^[13]。另有研究显示,miR-182 可能通过下调程序性细胞凋亡因子 4(PDCD4),影响非小细胞肺癌对顺铂化疗的敏感性^[14],这表明抑制 miRNA-182 可作为一种非小细胞肺癌治疗的有效策略。miR-185-5p 作为 miR-183 家族中另一个重要的成员,可作用于 *ABCC1* 基因,促进 p21、p27、FASL、Bim 凋亡蛋白的表达,增加非小细胞肺癌系 A549 对顺铂的敏感性,从而起到抑制肿瘤的效果^[15]。

3 miR-183 家族与泌尿系肿瘤

3.1 肾透明细胞癌 miR-183 家族的表达与泌尿系肿瘤的相关性研究较少,但也具有重大意义的研究。有学者^[16-17]通过对不同患者的肾透明细胞癌组织进行对比分析发现,在组织学分级较高(Ⅲ~Ⅳ级)、临床病理分期较晚(Ⅲ~Ⅳ期)或在伴远处转移的患者中,miR-183 和 miR-96 的表达均有不同程度升高($P < 0.05$)。此外,还证实了 miR-183 可作为肾透明细胞癌患者独立的预后评估因素,并提出产生这一差异的原因可能与乳腺癌 1 号基因(*BRCA1*)相关蛋白-1 突变体相关。

3.2 前列腺癌 研究表明,miR-183 家族簇的过度表达降低了正常前列腺组织细胞、前列腺上皮细胞的锌转运蛋白和细胞内可用锌离子水平,并进一步证实细胞内锌离子的表达水平降低可导致肿瘤组织黏附、迁移过程明显增强,进而促进肿瘤的进展^[18]。

4 miR-183 家族与生殖系统肿瘤

4.1 卵巢癌 有学者指出,在卵巢癌中,miR-183 通过(TGF)- β /Smad4 通路,使得 Smad4 功能失活,从而调控卵巢癌细胞的生物学功能,并促进卵巢癌的进展^[19]。研究发现,蟾毒素是重要的卵巢癌治疗的辅助用药,在对蟾毒素不敏感的患者中,miR-183 的表达水平明显升高,可见 miR-183 在卵巢癌中发挥促癌效应并可有效抑制药物作用^[20]。另有学者证实,miR-183 通过抑制 T 淋巴瘤侵袭转移诱导因子 1(Tiam1)的表达,从而促进卵巢癌浸润与转移^[21]。

4.2 子宫内膜癌 有学者通过生物信息学分析发现,miR-183 可与基质金属蛋白酶 9(*MMP-9*)基因 3'端非翻译区(3'UTR)结合,通过下调 *MMP-9* 在子宫内膜癌(EC)中的表达水平,促进肿瘤细胞的增殖和侵袭,在 EC 的发生、发展过程中起到关键作用^[22]。

5 miR-183 家族与其他类型的肿瘤

5.1 乳腺癌 Macedo 等^[23]通过生物芯片技术分析证实,miR-183 通过调节视网膜母细胞瘤蛋白 1(RB1)的表达,调控细胞周期的相关蛋白,miR-183 可令 RB1 失活后释放 E2 因子,促进细胞周期从 G₁ 期向 S 期过渡或直接刺激细胞增殖,从而促进乳腺癌的进展和转移。

5.2 黑色素细胞瘤 研究证实,miR-183 可通过抑制整合素

$\beta 1$ (*ITGB1*)启动子活性而抑制细胞增殖,而 MALAT1 可作为黑色素瘤中内源竞争 RNA(ceRNA),与 miR-183 竞争性结合 *ITGB1*,促进黑色素瘤的发展^[24-26]。因此,上述研究结果发现了 1 个非编码 RNA 相互作用调控网络——MALAT1-miR-183-*ITGB1* 轴,并证实其在黑色素瘤进展中发挥关键作用。

5.3 鼻咽癌 对顺铂化疗的鼻咽癌患者病理组织进行分析,发现 miR-183 可以抑制转移相关蛋白 1(MTA1)活性,从而增强顺铂的细胞毒性作用,并抑制鼻咽癌的发生^[27]。亦有学者指出,在与 EBV 感染相关的鼻咽癌中,miR-183 可通过抑制肿瘤干细胞多能性,而抑制鼻咽癌的发生与发展^[28]。

5.4 慢性粒细胞性白血病 在慢性粒细胞性白血病患者中,通过抑制 hsa-miR-183 可减少慢性粒细胞干细胞集落(cml-SPCs)的增殖和损伤集落形成,造成这一效应的原因在于一种新的 BCR-ABL1 蛋白激酶依赖性途径,在该途径下游,过表达 hsa-miR-183 可下调早期生长反应 1(EGR1)和转录因子(E2F1),促进 *P53* 基因介导的凋亡^[29],增加慢性粒细胞干细胞集落(cml-SPCs)的凋亡。因此,该研究证实了 hsa-miR-183 是 cml-SPCs 存活的一个新的关键因素,为白血病干细胞的根除提供了新的依据。

6 miR-183 检测技术

目前,已经开发了多种检测及分析 microRNA 的方法,包括 Northern blot、电化学法和荧光发光微阵列芯片法、实时荧光定量 PCR 等。Wang 等^[30]认为,miRNA 作为临床生物标志物的检测对象,其发展受制于缺少标准化定量检测方法。因此,其采用了一种免提取式 PCR-荧光毛细管电泳法技术,也称作 miRNA 来源的片段长度多态性技术(miR-FLP),提高了标本检测的灵敏度,实现了在房水等含量甚微的体液中的检测;除此之外,基于信号放大技术的 miRNA 检测方法^[31],包括液环扩增技术(RCA)、基于 RCA 信号放大的细胞内原位检测技术、基于特异性辅酶的检测技术等,都极大提高了 miRNA 检测的灵敏度;miR-183 作为目前研究较为广泛的特异性 miRNA,与多种疾病的进展、预后息息相关,有望随着 microRNA 检测技术的发展,作为潜在的临床生物标志物。

7 小结与展望

miR-183 家族作为进化上保守的 miRNA 成员,在多种肿瘤中发挥原癌或抑癌基因作用,且 miR-183 表达水平与肿瘤的浸润深度、有无淋巴结转移或远处转移及 TNM 分期具有关联性。国内外对其在肿瘤组织或细胞中的研究虽较为局限,但应根据现有研究结果,对 miR-183 及其下游靶基因采取检测及分析,发挥其基因治疗的作用。此外,还应在临床中积极发展肿瘤的基因诊断和基因治疗方法,以实现科研成果与临床应用的早日转化。

8 参考文献

[1] Zhu QB, Sun WY, Okano K, et al. Sponge transgenic mouse model reveals important roles for the microRNA-183 (miR-183)/96/182

- cluster in postmitotic photoreceptors of the Retina[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(36): 31749-31760.
- [2] Zhang QH, Sun HM, Zheng RZ, *et al.* Meta-analysis of microRNA-183 family expression in human cancer studies comparing cancer tissues with noncancerous tissues[J]. *Gene*, 2013, 527(1): 26-32.
- [3] Supic G, Zeljic K, Rankov AD, *et al.* miR-183 and miR-21 expression as biomarkers of progression and survival in tongue carcinoma patients[J]. *Clin Oral Investig*, 2018, 22(1): 401-409.
- [4] Suzuki R, Amatya VJ, Kushitani K, *et al.* miR-182 and miR-183 promote cell proliferation and invasion by targeting FOXO1 in mesothelioma[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 446.
- [5] Bian W, Zhang HF, Tang M, *et al.* Potential role of microRNA-183 as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2065-2072.
- [6] Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, *et al.* Hsa-mir-183 is frequently methylated and related to poor survival in human hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(9): 1568-1575.
- [7] Xu L, Li YH, Yan D, *et al.* microRNA-183 inhibits gastric cancer proliferation and invasion via directly targeting Bmi-1[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(5): 2345-2351.
- [8] Yuan Y, Zhang YW, Han L, *et al.* miR-183 inhibits autophagy and apoptosis in gastric cancer cells by targeting ultraviolet radiation resistance-associated gene[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(6): 3562-3570.
- [9] Zhou T, Zhang GJ, Zhou H, *et al.* Overexpression of microRNA-183 in human colorectal cancer and its clinical significance[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 26(2): 229-233.
- [10] 郑俊俊, 毛玉娣, 汪朝靓, 等. 结肠癌组织中 microRNA 表达谱的变化[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(3): 348-353.
- [11] Yang XP, Wang W, Zhang X, *et al.* Downregulation of miR-183 inhibits the growth of PANC-1 pancreatic cancer cells in vitro and in vivo, and increases chemosensitivity to 5-fluorouracil and gemcitabine[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 1697-1705.
- [12] Miao F, Zhu JH, Chen YL, *et al.* microRNA-183-5p promotes the proliferation, invasion and metastasis of human pancreatic adenocarcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 134-140.
- [13] Li YW, Zhang HB, Li Y, *et al.* miR-182 inhibits the epithelial to mesenchymal transition and metastasis of lung cancer cells by targeting the Met gene[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(1): 125-136.
- [14] Ning FL, Wang F, Li ML, *et al.* microRNA-182 modulates chemosensitivity of human non-small cell lung cancer to cisplatin by targeting PDCCD4[J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9: 143.
- [15] Pei K, Zhu JJ, Wang CE, *et al.* microRNA-185-5p modulates chemosensitivity of human non-small cell lung cancer to cisplatin via targeting ABCC1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(22): 4697-4704.
- [16] Yuan J, Dong R, Liu F, *et al.* The miR-183/182/96 cluster functions as a potential carcinogenic factor and prognostic factor in kidney renal clear cell carcinoma[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 2457-2464.
- [17] Xing TY, He HY. Epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: mechanisms and potential use in molecular pathology[J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(1): 80-91.
- [18] Dambal S, Baumann B, McCray T, *et al.* The miR-183 family cluster alters zinc homeostasis in benign prostate cells, organoids and prostate cancer xenografts[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7704.
- [19] Zhou JH, Zhang CX, Zhou B, *et al.* miR-183 modulated cell proliferation and apoptosis in ovarian cancer through the TGF- β /Smad4 signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(4): 1734-1746.
- [20] Chen HX, Zhang L, Zhang LL, *et al.* microRNA-183 correlates cancer prognosis, regulates cancer proliferation and bufalin sensitivity in epithelial ovarian cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(4): 1748-1755.
- [21] Li J, Liang SH, Jin HY, *et al.* Tiam1, negatively regulated by miR-22, miR-183 and miR-31, is involved in migration, invasion and viability of ovarian cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 1835-1842.
- [22] Ruan HJ, Liang X, Zhao W, *et al.* The effects of microRNA-183 promotes cell proliferation and invasion by targeting MMP-9 in endometrial cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 812-818.
- [23] Macedo T, Silva-Oliveira RJ, Silva VAO, *et al.* Overexpression of mir-183 and mir-494 promotes proliferation and migration in human breast cancer cell lines[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 1054-1060.
- [24] Sun Y, Cheng HY, Wang GJ, *et al.* Deregulation of miR-183 promotes melanoma development via lncRNA MALAT1 regulation and ITGB1 signal activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3509-3518.
- [25] Tay Y, Rinn J, Pandolfi PP. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition[J]. *Nature*, 2014, 505(7483): 344-352.
- [26] Kartha RV, Subramanian S. Competing endogenous RNAs (ceRNAs): new entrants to the intricacies of gene regulation[J]. *Front Genet*, 2014, 5: 8.
- [27] Wang GH, Wang SJ, Li CY. miR-183 overexpression inhibits tumorigenesis and enhances DDP-induced cytotoxicity by targeting MTA1 in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317703825.
- [28] Cheung CCM, Lun SWM, Chung GTY, *et al.* microRNA-183 suppresses cancer stem-like cell properties in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 495.
- [29] Pellicano F, Park L, Hopcroft LEM, *et al.* Hsa-mir183/EGR1-mediated regulation of E2F1 is required for CML stem/progenitor cell survival[J]. *Blood*, 2018, 131(14): 1532-1544.
- [30] Wang WJ, Shi Q, Mattes WB, *et al.* Translating extracellular microRNA into clinical biomarkers for drug-induced toxicity: from high-throughput profiling to validation[J]. *Biomark Med*, 2015, 9(11): 1177-1188.
- [31] 招嘉敏, 吕微风, 郑磊. 基于信号放大技术的 miRNA 检测方法的研究进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(7): 548-551.

(收稿日期:2021-05-20)

(本文编辑:许晓蒙)