

miRNA-144在食管癌中的研究进展

桃卓嫣 综述 吴伟东,古佳升 审校

暨南大学附属广州红十字会医院心胸外科,广东 广州 510220

【摘要】 microRNA (miRNA)是一类非编码RNA。近年来,科学家们发现miRNA能在人体内不同类型的恶性肿瘤中表达,并对细胞增殖、凋亡,以及肿瘤细胞的侵袭、迁移等有一定影响。我国是食管癌的高发国家之一,由于该疾病存在早期难以发现,中晚期治疗困难,预后较差的情况,目前在临床上拥有一定的治疗难度,对广大人民的健康存在较大威胁。有研究表明,miRNA-144的表达与食管癌存在着密切联系,本文就miRNA-144在食管癌中的最新研究作一综述。

【关键词】 miRNA;miRNA-144;食管癌;恶性肿瘤;临床治疗;研究进展

【中图分类号】 R735.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)21—2800—04

Research progress of miRNA-144 in esophageal cancer. TAO Zhuo-yan, WU Wei-dong, GU Jia-sheng. Department of Cardiothoracic Surgery Guangzhou Red Cross Hospital Affiliated to Jinan University, Guangzhou 510220, Guangdong, CHINA

【Abstract】 MicroRNA (miRNA) is a type of non-coding RNAs. In recent years, scientists have discovered that miRNAs can be expressed in different types of malignant tumors in the human body, and have certain effects on cell proliferation, apoptosis, tumor cell invasion and migration. China is one of countries with high incidence of esophageal cancer. Since the disease is difficult to detect in the early stage, difficult to treat in the middle and late stages, and has a poor prognosis, it is clinically difficult to treat and poses a greater threat to the health of the general public. It has been shown that the expression of miRNA-144 is closely related to esophageal cancer. This article reviews the latest research on miRNA-144 in esophageal cancer.

【Key words】 miRNA; miRNA-144; Esophageal cancer; Tumor; Clinical treatment; Research progress

食管癌(esophageal cancer)是一种常见的恶性肿瘤,在恶性肿瘤中它的发病率及死亡率均居全球前十,严重威胁人们的生命健康^[1-2]。我国是食管癌高发区域,据统计,截至2012年全球约半数以上新发食管癌患者属于我国^[3]。食管癌患者早期没有明显的症状体征,这直接导致了許多食管癌患者不能早发现,早诊断,早治疗。大多数食管癌患者确诊时已处于中晚期,预后较差,术后五年生存率不足10%。因此,在分子层面上重新认识食管癌的发生发展过程,从而改善食管癌的早期诊断方式和治疗策略是至关重要的。近年来,有大量的研究表明microRNAs在恶性肿瘤的发生发展中起重要作用。microRNAs可以通过影响相应的mRNA进而影响蛋白的表达,从而影响细胞的增殖、分化。而miR-144作为microRNAs中的一员,近年来被越来越多的研究证明参与多种生物学过程,包括增殖、凋亡、侵袭、迁移等,并在肿瘤发病机制中扮演着关键角色。现就miR-144的基本特点、在食管癌中表达及作用以及其对食管癌靶基因的调控及应用展望作一综述。

1 miR-144基本特点

MicroRNA (miRNA)广泛分布在组织、细胞以及

细胞外液中。作为非编码的单链微小分子RNA,miRNA由21~25个核苷酸组成。通过与靶mRNA的3'非翻译区(3'UTR)碱基互补配对从而抑制mRNA翻译进而发挥作用^[4]。miRNAs在一系列生物活动中发挥着重要作用,例如细胞增殖、细胞凋亡、新陈代谢和分化^[5]。自从1993年第一个miRNA lin-4被发现^[6]以来,关于miRNAs生物学领域的研究在过去的20多年里迅速发展,到目前为止,已在人类基因组中鉴定出1 000多个miRNAs^[7]。各种miRNAs在许多不同类型的人类癌症中存在异常表达,在miRNAs与食管癌的研究中,CHEN等^[8]发现miR-26b通过抑制食管癌中肿瘤坏死因子受体相关因子5来调节癌细胞的增殖、迁移和细胞周期转变;FAN等^[9]发现miR-125b通过靶向bcl2修饰因子抑制食管癌细胞增殖和诱导细胞凋亡;在DONG等^[10]的另一项临床研究中,提示miR-216a/b的异常调节可能参与食管癌的发生发展。这些数据表明miRNAs是食管癌组织细胞的重要调节因子,参与食管癌细胞的增殖、分化等一系列生物学行为。

miR-144为miRNAs其中一员,已被广泛研究,并被报道为肿瘤发展的重要调节因子,在不同组织来源

基金项目:广东省广州市科技创新发展专项资金项目(编号:201902010003)

通讯作者:吴伟东,主任医师,博士,教授,博士生导师,E-mail:william0406@163.com

的肿瘤中存在表达异常。目前,miR-144在人类癌症中的作用仍存在争议,尽管大量研究表明 miR-144在许多不同类型的人类癌症中表达下调,且它可能作为肿瘤抑制因子,如肺癌^[11]、胃癌^[12]、甲状腺乳头状癌^[13]、骨肉瘤^[14]和结直肠癌^[15]。但也有研究表明 miR-144能促进骨髓增生异常综合征(MDS)细胞^[16]和鼻咽癌细胞^[17]的增殖,进而影响疾病的进展。

2 不同来源 miR-144在食管癌中的表达水平及临床意义

在 miR-144在食管癌中的表达情况的研究中,笔者团队^[18]前期通过采集了67例食管癌患者和50名健康中老年人的唾液,采用定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 miRNA-144在标本中的表达,发现食管癌组全唾液和唾液上清液 miR-144的表达均显著高于对照组($P<0.05$);在全唾液中,miR-144检测的敏感性为74.6%,特异性为92.0%;在唾液上清液中,miR-144的敏感性和特异性分别为53.7%和94.0%,提示 miR-144在全唾液和唾液上清液中的诊断价值中等。因此推测 miR-144在食管癌患者唾液中高表达,并得出结论唾液中的 miR-144可作为早期诊断食管癌的基因标志物。GAO等^[19]最近的一项研究表明,miR-144可能在食管癌的发展过程中发挥重要作用,并可能被认为是在疾病早期检测食管癌的一个生物标志物。这与笔者团队的研究结论相一致。然而,在他们的研究中,miR-144被认为在食管癌组织和细胞系中表达下调,并且在体外,过表达的 miR-144可以抑制食管癌细胞的增殖。SHARMA等^[20]使用qPCR检测食管癌患者和正常人的血清样本中 miR-144的循环水平,以确定 miR-144的诊断潜力。研究结果显示,在食管癌患者的血清样本中,miR-144显著上调,表明其具有作为微创标志物的潜力。虽然不同来源的 miRNA-144在食管癌疾病中的表达水平有差异,但普遍认为 miR-144可以作为食管癌早期诊断的生物标志物。

在食管癌的诊断方面,目前最具权威性的手段仍是内窥镜下的组织活检,虽然随着内镜技术的发展和推广,食管癌的整体检出率相比于以往有一定增加。但对于食管癌的诊治而言,重点仍然在于早期诊断,而在应用内窥镜下活检进行诊断时,由于在食管癌早期肿瘤组织的镜下形态变化不显著,观察后不易得出准确结果,从而导致漏诊率较高。miRNA广泛存在于组织、细胞中,也存在于血液、唾液中。有研究表明,相较于细胞中的 miRNA,血清等体液中的 miRNA更加稳定^[21]。因此体液中 miRNA 表达水平检测作为一种全新的无创检测技术应运而生,为食管癌的早期筛查带来了便利。从上述诸多学者的研究中可知,在

食管癌患者中,miR-144无论是在食管癌组织中还是在血清、唾液中均表达异常,所以通过检测 miR-144水平能够成为确诊食管癌的一种重要手段,对食管癌早期的检出率的提升有重要意义。

3 MiR-144对食管癌靶基因的调控及临床意义

miRNAs在基因调控中扮演着关键角色,靶基因受到 miRNA 的调节作用,并且一个 miRNA 就具备着调节多个靶基因的能力。近年来,各种研究报道 miR-144可通过差异性表达与下游靶基因 mRNA 碱基互补配对,降解相应的靶基因 mRNA,从而参与细胞增殖、分化、代谢等,介导肿瘤的发生、发展。miR-144可以靶向不同分子的分子机制已经在不同的研究中得到了证实,例如 miR-144可通过靶向作用于含 WW 结构域的转录调节蛋白1(WWTR1)进而抑制甲状腺乳头状癌细胞的增殖^[13]。在骨肉瘤中,miR-144通过直接靶向 mTOR,然后抑制 mTOR 信号通路进而发挥抑癌作用^[14]。又如在一项关于 miR-144-3p 在口腔鳞状细胞癌中的表达与增殖的影响的研究中,研究者们发现 ERO1L 是 miR-144-3p 的直接靶点,miR-144-3p 下调 ERO1L 抑制了 OSCC 细胞中信号传感器和转录激活因子3(STAT3)的活性进而抑制肿瘤的发生^[22]。这些研究均可以说明 miR-144 可以调节不同的基因或信号通路来影响肿瘤的发生。

虽然目前对 miR-144 研究尚浅,其在食管癌中的机制也还处于探索阶段,但通过相关研究可以发现,miR-144 与食管癌的进展有着密切联系。比如在 GAO 等^[19]先前的研究中发现 miR-144/451 的下调与食管癌的高风险有关。在其团队最近的一项研究中,他们认为 miR-144-3p、miR-144-5p 和 miR-451 的高表达导致食管癌细胞凋亡,并抑制其迁移、侵袭和增殖,此过程是通过靶向 Myc 和 P-ERK 实现的^[23]。SHARMA 等^[24]的另一项研究提示,miR-144 通过靶向 pur-alpha (Pura)进而在食管癌细胞中发挥癌基因的作用,他们通过沉默 KYSE-410 细胞中的 miR-144 随后进行细胞周期分析以及细胞活力和侵袭实验来检测 miR-144 在食管癌细胞中发挥的作用,结果显示,沉默 miR-144 可显著抑制食管癌细胞增殖($P=0.029$)。此外,与阴性对照相比,miR-144 的抑制显著降低了 KYSE-410 细胞的迁移和侵袭能力。MU 等^[25]不仅观察到与邻近的非肿瘤组织相比,miR-144 在食管鳞癌组织中的呈低表达。除此之外,他们还针对 miRNA-144 的作用机制也做出了相关研究,研究发现,miR-144 在食管癌细胞中直接靶向糖酵解和凋亡调控子(TIGAR),从而抑制食管鳞癌细胞的增殖和侵袭。TIGAR 是一种糖酵解抑制剂,在许多不同类型的人类癌症中高度表达,是目前已知的唯一受 TP53

调节的磷酸酶糖酵解调节剂^[26]。先前的研究表明, TIGAR是调节应激水平、修复DNA损伤和抑制糖酵解的重要因素。在胶质母细胞瘤细胞系中, TIGAR的沉默导致这些细胞中果糖2 (Fru2)和6-二磷酸(6-P2水平升高), 增加糖酵解, 导致活性氧积累, 最终促进细胞死亡^[27]。TIGAR在食管鳞癌组织中的表达显著上调, 并且与食管鳞癌的肿瘤大小和TNM分期密切相关, 间接证实了miR-144在食管癌组织中的作用。

综上, miR-144可通过靶向调控上游和下游基因的表达, 从而调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移, 对食管癌的发展起到至关重要的作用。所以该miRNA可以作为重要的干预靶点, 通过调控miR-144对靶基因的干预水平, 有目的地达到抑制食管癌的作用效果。分子靶向治疗是通过精确致癌位点选择相应的治疗药物, 用药后效果更为显著, 同时特异性也相对更高。靶向治疗的具体的治疗靶点是基因片段或是蛋白, 这些靶点在肿瘤细胞的生长凋亡过程中有着重要作用。另外需要明确的一点是, 此项治疗方式相较其他方式而言, 对正常细胞影响较小, 因在保障疗效的同时, 治疗的安全性比常规药物或放化疗更高。从此技术当前癌症治疗中的总体趋势来看, 在肺癌^[28]、大肠癌^[29]等疾病中已取得成果, 因此在食管癌中的应用研究也应当刻不容缓。miR-144可通过靶向调控基因表达从而调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移, 对食管癌的发展起到至关重要的作用, 所以该miRNA可以作为重要的干预靶点, 通过调控miR-144对靶基因的干预水平, 有目的地达到抑制食管癌的作用效果。这样靶向干预miR-144在食管癌患者体内的表达, 进而影响食管癌患者的病情进展, 可作为miR-144在食管癌靶向治疗中的新的研究思路。

4 miRNA-144对肿瘤化疗耐药性的影响及临床意义

YANG等^[30]发现在肺腺癌中沉默LINC00483可以竞争性地与miR-144结合, 从而上调homeobox A10 (HOXA10)。干扰LINC00483减弱其对miR-144的竞争性结合能力, 从而降低HOXA10在肺腺癌中的表达, 可增强放射敏感性。TIAN等^[31]在对顺铂有耐药性的非小细胞肺癌患者的组织中发现, miR-144-3p参与了非小细胞肺癌对顺铂的耐药机制, miR-144-3p过表达降低了顺铂对细胞的迁移和侵袭的抑制作用。提示miR-144-3p的高表达可提高非小细胞肺癌细胞的化疗敏感性。

食管癌的治疗按照病情阶段不同, 疗法选择也有差异。例如早期时手术为首选方案; 而中晚期则更加

依托于放化疗。尤其颈段及胸上段食管处病灶因为手术难度和风险高, 预后较差, 放射治疗应用较广。因此在食管癌的治疗中放射疗法占据主流, 如果可以提高放疗敏感性, 那么将有利于疗效和生活质量的提升。由此, 可将后续的研究方向可将目光集中于: miR-144在食管癌患者体内的表达水平是否影响放化疗的效果。为未来如何选择敏感化疗药物以及有效应用放化疗治疗食管癌提供基础。

5 结语

食管癌作为当前危害人类健康的重要疾病, 因其早期缺乏典型的特征, 易使患者错失黄金治疗机会。待发展至中晚期, 病情进一步恶化后治疗难度激增。随着当前医学水平的迅速发展, 食管癌的诊断技术的也在不断改善、进步。据研究表明, miR-144参与到食管癌病情进展中, 和肿瘤细胞增殖、分化、转移有很大关联, 但具体的作用机制, 仍然缺乏深入认知。所以在今后的研究中, 务必将miR-144与靶基因间的机制作为一项重要研究项目, 着眼于在放化疗中的优势, 力图为后续诊断、治疗、预后等方面提供新的契机。

参考文献

- [1] ABBAS G, KRASNA M. Overview of esophageal cancer [J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2017, 6(2): 131-136.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] CHEN W, ZHENG R, ZENG H, et al. The incidence and mortality of major cancers in China, 2012 [J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1): 73.
- [4] SHAHABI A, NAGHILI B, ANSARIN K, et al. The relationship between microRNAs and Rab family GTPases in human cancers [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 12341-12352.
- [5] PENG L, CHEN Y, MA N, et al. NARRMDA: negative-aware and rating-based recommendation algorithm for miRNA-disease association prediction [J]. *Mol Biosyst*, 2017, 13(12): 2650-2659.
- [6] 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.
- [7] PRICE C, CHEN J. MicroRNAs in cancer biology and therapy: current status and perspectives [J]. *Genes Dis*, 2014, 1(1): 53-63.
- [8] CHEN Z, ZHAO L, ZHAO F, et al. MicroRNA-26b regulates cancer proliferation migration and cell cycle transition by suppressing TRAF5 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(5): 1957-1970.
- [9] FAN YX, BIAN XH, QIAN PD, et al. MicroRNA-125b inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by targeting BMF [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(1): 61-72.
- [10] DONG S, YIN H, DONG C, et al. Predictive value of plasma microRNA-216a/b in the diagnosis of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 1857067.
- [11] JIANG W, XU Z, YU L, et al. MicroRNA-144-3p suppressed TGF-beta1-induced lung cancer cell invasion and adhesion by regulating the Src-Akt-Erk pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2019. doi: 10.1002/

- cbin.11158. Online ahead of print.
- [12] MUSHTAQ F, ZHANG J, LI J. miR-144 suppresses cell proliferation and invasion in gastric cancer through downregulation of activating enhancer-binding protein 4 [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 5686-5692.
- [13] SUN W, LAN X, WANG Z, et al. MicroRNA-144 inhibits proliferation by targeting WW domain-containing transcription regulator protein 1 in papillary thyroid cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 1007-1013.
- [14] REN YF, ZHANG TH, ZHONG S, et al. miR-144 suppresses proliferation and induces apoptosis of osteosarcoma cells via direct regulation of mTOR expression [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 1163-1169.
- [15] JIANG Y, CAI Y, SHAO W, et al. MicroRNA144 suppresses aggressive phenotypes of tumor cells by targeting ANO1 in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4): 2361-2370.
- [16] QIAN W, JIN F, ZHAO Y, et al. Downregulation of microRNA-144 inhibits proliferation and promotes the apoptosis of myelodysplastic syndrome cells through the activation of the AKAP12-dependent ERK1/2 signaling pathway [J]. *Cell Signal*, 2020, 68: 109493.
- [17] ZHANG LY, HO-FUN LEE V, WONG AM, et al. MicroRNA-144 promotes cell proliferation, migration and invasion in nasopharyngeal carcinoma through repression of PTEN [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(2): 454-463.
- [18] 吴伟东, 侯文进, 吴哲凡, 等. 唾液中 miRNA-144 可作为早期诊断食道癌的标志物 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(12): 1783-1786.
- [19] GAO Z, LIU R, LIAO J, et al. Possible tumor suppressive role of the miR-144/451 cluster in esophageal carcinoma as determined by principal component regression analysis [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3805-3813.
- [20] SHARMA P, SARAYA A, SHARMA R. Potential diagnostic implications of miR-144 overexpression in human oesophageal cancer [J]. *Indian J Med Res*, 2016, 143: S91-S103.
- [21] KOGA K, MATSUMOTO K, AKIYOSHI T, et al. Purification, characterization and biological significance of tumor-derived exosomes [J]. *Anticancer Res*, 2005, 25: 3703-3707.
- [22] LI X, LI Y, JIANG C, et al. MicroRNA-144-3p inhibits tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma by downregulating ERO1L [J]. *J Cancer*, 2020, 11(3): 759-768.
- [23] GAO Z, ZHANG P, XIE M, et al. miR-144/451 cluster plays an oncogenic role in esophageal cancer by inhibiting cell invasion [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 184.
- [24] SHARMA P, SHARMA R. miR-144 functions as an oncomiR in KYSE-410 human esophageal carcinoma cell line in vitro and targets PURA [J]. *Neoplasma*, 2018, 65(4): 542-551.
- [25] MU Y, WANG Q, TAN L, et al. microRNA-144 inhibits cell proliferation and invasion by directly targeting TIGAR in esophageal carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 3079-3088.
- [26] KO YH, DOMINGO-VIDAL M, ROCHE M, et al. TP53-inducible glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR) metabolically reprograms carcinoma and stromal cells in breast cancer [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(51): 26291-26303.
- [27] XU X, LIU C, BAO J. Hypoxia-induced hsa-miR-101 promotes glycolysis by targeting TIGAR mRNA in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(3): 1373-1378.
- [28] HAO S, DU X, SONG Y, et al. Targeted gene therapy of the HSV-TK/hIL-12 fusion gene controlled by the hSLPI gene promoter of human non-small cell lung cancer in vitro [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 6503-6512.
- [29] KIANI M, MIRZAZADEH TEKIE FS, DINARVAND M, et al. Thiolated carboxymethyl dextran as a nanocarrier for colon delivery of hSET1 antisense: In vitro stability and efficiency study [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 62: 771-778.
- [30] YANG QS, LI B, XU G, et al. Long noncoding RNA LINC00483/microRNA-144 regulates radiosensitivity and epithelial-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma by interacting with HOXA10 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11805-11821.
- [31] TIAN LJ, WU YP, WANG D, et al. Upregulation of long noncoding RNA (lncRNA) X-inactive specific transcript (XIST) is associated with cisplatin resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC) by downregulating microRNA-144-3p [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8095-8104.

(收稿日期:2021-02-21)