

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.031

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.031>

微小RNA-182在原发性肺癌中的研究进展

李红姬¹ 综述 金载勇² 审校

(吉林市中心医院 1. 肿瘤内科; 2. 普外科, 吉林 吉林 132011)

[摘要] 原发性肺癌, 简称肺癌, 是全球发病率及病死率均较高的恶性肿瘤之一。近年来微小RNAs(microRNAs, miRNAs)是恶性肿瘤研究领域的一大热点。多项研究表明miR-182与肺癌细胞的增殖、浸润及转移等生物学行为有关, 亦有研究报道miR-182可能用于肺癌的早期诊断及肺部结节的鉴别诊断, 且对患者预后具有一定预测价值。

[关键词] 肺癌; miR-182; 生物学行为; 诊断; 预后

Research progresses of miR-182 in primary lung cancer

LI Hongji¹, JIN Zaiyong²

(1. Department of Medical Oncology; 2. Department of General Surgery, Jilin Central Hospital, Jilin Jilin 132011, China)

Abstract Primary lung cancer, abbreviated as lung cancer, is one of the malignant neoplasms with high morbidity and mortality worldwide. In recent years, microRNA (miRNA) is a research hotspot in malignant tumors. Many studies have demonstrated the associations between miR-182 and the proliferation, invasion, metastasis of lung cancer. There were studies reported that miR-182 may be a marker for early diagnosis of lung cancer and differential diagnosis for nodes in lung as well. The prognostic significance of miR-182 was also studied in some reports.

Keywords lung cancer; miR-182; biological behaviors; diagnosis; prognosis

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一。国外最新数据显示肺癌的发病率占所有肿瘤的第二位, 但其病死率高居所有肿瘤之首^[1]。2018年美国预计新发肺癌患者234 030例, 预计死亡154 050例^[1]。2018年国内数据^[2]显示: 肺癌的发病率在男性中占第一位, 女性中占第二位, 为病死率最高的恶性肿瘤。肺癌可分为小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)与非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), SCLC约占20%, NSCLC约占

80%。大部分SCLC以化疗为主, 部分患者同时联合放射治疗(以下简称放疗)^[3]。I~II期的NSCLC患者以手术治疗为主, 部分患者联合化疗和/或放疗。III~IV期的患者以全身化疗为主, 部分患者采用放疗^[3]。此外, 靶向治疗药物(抗血管新生药物、表皮生长因子受体拮抗剂等)、免疫监测点抑制剂等也可用于NSCLC患者的治疗^[3]。国外报道肺癌的5年存活率约为18%^[1]。2003至2015年, 肺癌患者的5年存活率由16.1%升至19.7%^[4]。因此,

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-10

通信作者 (Corresponding author): 李红姬, Email: lhj132000@163.com

肺癌作为致死性最高的恶性肿瘤, 深入研究其发病机制、揭示新的治疗靶点, 才有可能开辟更多的治疗策略, 进而进一步改善患者的预后。

1 MiR-182与恶性肿瘤

微小RNA(microRNAs, miRNAs)是一组长21~25个核苷酸的非编码RNA^[5]。MiRNAs通过与信使RNA 3'端的非编码区结合进而诱导信使RNA降解, 抑制蛋白质表达^[6]。MiRNAs的此种调控机制存在于多种生物学过程中, 如细胞增殖、凋亡、分化及DNA修复等^[7]。大量研究显示在肿瘤中miRNAs存在异常表达, 异常表达的miRNA与肿瘤发生、浸润及转移等生物学行为密切相关^[8-9]。

MiR-182属于miR-183家族成员之一, 其编码基因位于小鼠染色体6q, 人类为7q32.2^[10]。在多种肿瘤中都存在miR-182的异常表达^[11-13]。MiR-182与多项肿瘤相关生物学过程有关, 如凋亡、DNA修复、血管新生、上皮间质转变、细胞迁移等^[10]。有研究^[10]报道在肿瘤患者中, miR-182表达上调, 可促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡、增强细胞的侵袭及远处转移能力。但亦有研究^[14]提示miR-182表达上调可能与患者治疗获益有关。

2 MiR-182与肺癌的关系

2.1 MiR-182在肺癌细胞中的表达

有研究^[15-18]报道肺癌细胞系与肺癌患者癌组织中miR-182表达明显升高。然而亦有研究^[19]报道miR-182的表达可能与肿瘤细胞生物学行为有关。在高转移潜能的肺癌细胞系A549与L9981中, miR-182启动子甲基化程度较高, 其表达水平低; 而在低转移活性的95C细胞中, miR-182启动子甲基化程度较低, 其表达水平高^[19]。采用去甲基化药物(阿扎腺苷)可上调miR-182表达^[19]。肺癌转移灶与原发性灶相比, miR-182表达水平明显降低^[20]。有研究^[21]发现在肺癌发病早期miR-182表达上调, 促进肿瘤细胞增殖, 在肿瘤晚期miR-182表达下调, 促进肿瘤侵袭、转移。综上, 目前研究提示miR-182在肺癌细胞中的表达存在一定异质性。

2.2 MiR-182与肺癌细胞增殖、浸润及转移的关系

程序性死亡受体4(programmed cell death 4, PD-4)基因是抑癌基因, 可以调控一系列基因的表达及信号通路的转导。Wang等^[22]通过体外实验证实miR-182可直接调控PD-4表达, 进而促进肺

腺癌细胞的增殖与迁移。在NSCLC中, miR-182与FBXW7, FBXW11的表达水平呈负相关。MiR-182过表达可促进肿瘤细胞增殖、集落形成、细胞周期进展, 同时可抑制肿瘤细胞凋亡。进一步研究^[17]发现miR-182可通过直接抑制FBXW7与FBXW11表达进而调控肿瘤的增殖。

G蛋白信号调节因子17(regulator of G-protein signaling 17, RGS17)在人类肺腺癌样本中高表达, 且在肿瘤细胞的生长中发挥十分重要的作用。MiR-182可负性调控RGS17的表达。体外实验^[23]证实miR-182表达上调可抑制RGS17表达, 进而使肿瘤细胞增殖受抑。皮层肌动蛋白基因(cortactin, CTTN)在肿瘤细胞增殖与浸润中发挥十分重要的作用。体外实验证实miR-182可抑制CTTN基因表达, 进而影响细胞周期进展、抑制肿瘤细胞增殖; 体内实验也证实过表达miR-182可通过抑制CTTN基因表达进而抑制肿瘤生长^[16,24]。Li等^[12]报道miR-182可通过抑制CTTN基因表达进而抑制癌细胞伪足形成及肿瘤转移。该课题组也发现过表达miR-182可抑制肿瘤细胞的迁移与浸润, 促进上皮细胞标志E-钙黏蛋白的表达, 抑制间质细胞标志snail表达^[20]。进一步研究^[20]发现在NSCLC中miR-182通过灭活Met/AKT/Snail信号通路进而抑制肿瘤细胞转移与上皮间质转变。

过表达特化蛋白1(specificity protein 1, Sp1)可增强肺癌细胞的增殖, 但可抑制其转移^[21]。Sp1过表达可提高叉头框蛋白O3(forkhead box 3, FOXO3)的转录活性, 但蛋白表达水平并未升高^[21]。其机制为Sp1表达上调促进miR-182表达, miR-182可诱导FOXO3 mRNA降解, 进而抑制基因表达。敲除miR-182可抑制肺癌细胞生长, 但可促进其转移^[21]。据此作者提出: 在肺癌发病早期Sp1上调miR-182表达, 后者可抑制FOXO3表达, 进而促进肿瘤细胞生长与增殖; 在肿瘤晚期, Sp1与miR-182表达下调, 使FOXO3表达上调, 从而促进肿瘤细胞侵袭、转移^[21]。

综上所述, miR-182对肺癌细胞增殖、浸润与转移的影响目前尚存在一定争议, 可能与肿瘤类型、肿瘤分期等有关。如何更加科学、合理地评估miR-182对肺癌细胞生物学行为的影响, 还有待今后更多研究阐释。

2.3 MiR-182在肺癌诊断及鉴别诊断中的应用

有研究^[25]对78例肺癌患者与68例正常对照进行血浆miRNAs表达谱分析, 结果发现I期患者血浆miR-182, miR-155与miR-197表达水平明显升

高($P<0.001$)。三者联合诊断早期肺癌的敏感性为81.33%,特异性为86.76%。原发性肺癌与肺部转移癌起源不同,因此其miRNAs表达谱可能不尽相同。有研究^[26]对76例原发性肺癌与肺部转移癌患者的miRNAs表达谱进行分析,结果发现原发性肺癌miRNAs表达谱与肺部转移癌不完全一致。MiR-182在原发性肺癌标本中高表达,而在肺转移癌标本中miR-126高表达。Abd-El-Fattah等^[27]对肺癌、肺结核与肺炎患者血浆miRNAs表达谱进行分析,结果发现miR-21, miR-155与miR-197在肺癌与肺炎患者血浆中明显升高,而miR-182, miR-197在肺癌与肺结核患者中明显升高。此外有研究^[28]报道血浆miR-182, miR-183, miR-210, miR-126可以用于早期NSCLC或NSCLC与吸烟但无肺癌及肺炎患者的鉴别诊断。因此,miR-182联合其他miRNAs有可能用于肺癌的早期诊断及肺部结节的鉴别诊断。

2.4 MiR-182的预后价值

与正常对照相比,肺癌患者肿瘤细胞及血浆中miR-183家族成员(miR-182, miR-183, miR-96表达水平明显升高),多因素分析结果显示,上述分子的高表达与患者的不良预后有关^[29]。有研究^[30]对335例NSCLC患者标本进行分析,结果发现miR-182高表达为II期鳞状细胞癌独立的预后良好指标之一。因此,miR-182可能作为肺癌的预后标志物,但考虑到miR-182在肺癌中表达的异质性及其对肺癌细胞增殖、转移等影响存在一定差异。因此,miR-182对肺癌的预后意义仍需更多研究深入探索。

2.5 其他

肺癌A549细胞miR-182的表达水平显著高于正常肺NHBE细胞。转染miR-182抑制质粒可增强A549细胞对顺铂的敏感性;而转染PD-4的小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)后,A549细胞对顺铂的耐药性明显增强。转染miR-182抑制质粒可上调PD-4表达,PD-4的siRNA可部分逆转miR-182抑制质粒对A549的增殖抑制作用^[15]。因而,miR-182可通过调控PD-4影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。代谢分析显示在NSCLC中上调miR-182可显著增强糖代谢及乳酸释放,此外糖代谢的中间产物水平也明显增加。机制分析显示miR-182对糖代谢的调节作用与其上调HIF-1 α 表达有关,进而增强肿瘤细胞的增殖能力^[31]。但目前有关miR-182对体内代谢影响的研究较少,仍有待更多研究探索。

3 结语

MiR-182在肺癌细胞系或肺癌患者临床标本中的表达存在一定异质性。MiR-182对肺癌细胞增殖、浸润及转移的影响也显示出一定的差异。此外,miR-182可能作为肺癌早期诊断、鉴别诊断及预后判断的潜在指标之一。调控miR-182表达可能影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性。近来,miR-182对体内代谢的影响也逐渐受到研究者的关注。因此,结合新的基因测序技术,采用生物信息学综合分析法,同时以大数据为研究背景,可能有助于进一步揭示miR-182在肺癌中的生物学功能,甚至有望开发新的治疗药物,进而改善肺癌患者的长期预后。

参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
2. Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(1): 1-12.
3. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4): 271-289.
4. Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567.
5. Lou W, Chen J, Ding B, et al. Identification of invasion-metastasis-associated microRNAs in hepatocellular carcinoma based on bioinformatic analysis and experimental validation[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 266.
6. Shukla GC, Singh J, Barik S. MicroRNAs: processing, maturation, target recognition and regulatory functions[J]. *Mol Cell Pharmacol*, 2011, 3(3): 83-92.
7. Mehta A, Baltimore D. MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(5): 279-294.
8. Amr KS, Elmawgoud Atia HA, Elazeem Elbnhawry RA, et al. Early diagnostic evaluation of miR-122 and miR-224 as biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Genes Dis*, 2017, 4(4): 215-221.
9. Hwang J, Min BH, Jang J, et al. MicroRNA expression profiles in gastric carcinogenesis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14393.
10. Wei Q, Lei R, Hu G. Roles of miR-182 in sensory organ development and cancer[J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(1): 2-9.
11. Bahrami A, Aledavood A, Anvari K, et al. The prognostic and therapeutic application of microRNAs in breast cancer: Tissue and circulating microRNAs[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(2): 774-786.

12. Li Y, Zhang H, Gong H, et al. MiR-182 suppresses invadopodia formation and metastasis in non-small cell lung cancer by targeting cortactin gene[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 141.
13. Cao MQ, You AB, Zhu XD, et al. miR-182-5p promotes hepatocellular carcinoma progression by repressing FOXO3a[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 12.
14. Kong WQ, Bai R, Liu T, et al. MicroRNA-182 targets cAMP-responsive element-binding protein 1 and suppresses cell growth in human gastric adenocarcinoma[J]. *FEBS J*. 2012, 279(7): 1252-1260.
15. 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.
16. Zhu YJ, Xu B, Xia W. Hsa-mir-182 downregulates RASA1 and suppresses lung squamous cell carcinoma cell proliferation[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(1): 155-159.
17. Chang H, Liu YH, Wang LL, et al. MiR-182 promotes cell proliferation by suppressing FBXW7 and FBXW11 in non-small cell lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(4): 1131-1142.
18. Luo J, Shi K, Yin SY, et al. Clinical value of miR-182-5p in lung squamous cell carcinoma: a study combining data from TCGA, GEO, and RT-qPCR validation[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 76.
19. 李永文, 孙永林, 任凡, 等. 肺癌细胞中miR-182启动子甲基化状态研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(5): 260-265.
LI Yongwen, SUN Yonglin, REN Fan, et al. Methylation status of miR-182 promoter in lung cancer cell lines[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2015, 18(5): 260-265.
20. Li Y, Zhang H, 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.
21. Yang WB, Chen PH, Hsu T, et al. Sp1-mediated microRNA-182 expression regulates lung cancer progression[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(3): 740-753.
22. Wang M, Wang Y, Zang W, et al. Downregulation of microRNA-182 inhibits cell growth and invasion by targeting programmed cell death 4 in human lung adenocarcinoma cells[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(1): 39-46.
23. Sun Y, Fang R, Li C, et al. Hsa-mir-182 suppresses lung tumorigenesis through down regulation of RGS17 expression in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(2): 501-507.
24. Zhang L, Liu T, Huang Y, et al. microRNA-182 inhibits the proliferation and invasion of human lung adenocarcinoma cells through its effect on human cortical actin-associated protein[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(3): 381-388.
25. Zheng D, Haddadin S, Wang Y, et al. Plasma microRNAs as novel biomarkers for early detection of lung cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(6): 575-586.
26. Barshack I, Lithwick-Yanai G, Afek A, et al. MicroRNA expression differentiates between primary lung tumors and metastases to the lung[J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(8): 578-584.
27. Abd-El-Fattah AA, Sadik NA, Shaker OG, et al. Differential microRNAs expression in serum of patients with lung cancer, pulmonary tuberculosis, and pneumonia[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(3): 875-884.
28. Zhu W, Zhou K, Zha Y, et al. Diagnostic value of serum miR-182, miR-183, miR-210, and miR-126 levels in patients with early-stage non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153046.
29. Zhu W, Liu X, He J, et al. Overexpression of members of the microRNA-183 family is a risk factor for lung cancer: a case control study[J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 393.
30. Stenvold H, Donnem T, Andersen S, et al. Stage and tissue-specific prognostic impact of miR-182 in NSCLC[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 138.
31. Wang M, Wang W, Wang J, et al. MiR-182 promotes glucose metabolism by upregulating hypoxia-inducible factor 1 α in NSCLC cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(2): 400-405.

本文引用: 李红姬, 金载勇. 微小RNA-182在原发性肺癌中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(2): 415-418. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.031

Cite this article as: LI Hongji, JIN Zaiyong. Research progresses of miR-182 in primary lung cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(2): 415-418. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.031