

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.024

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.024>

MiRNA 在结直肠癌干细胞信号通路中的作用

陈悦华 综述 戚基萍 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院病理科, 哈尔滨 150001)

[摘要] MiRNA是一类内源性非编码的单链小RNA, 可以通过调控结直肠癌干细胞(colorectal cancer stem cell, CCSC)等参与结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生发展的各种过程。CCSC被认为是导致CRC发生发展、转移复发以及耐药性的主要原因, miRNA在CCSC中差异表达, 并且可在CRC组织和不同体液中保持一定的特异性和稳定性, 因而miRNA可作为CRC临床早期检测诊断、疗效预测及个体化治疗的新型生物标志物。

[关键词] miRNA; 结直肠癌干细胞; 信号通路; 耐药性

Role of miRNA in colorectal cancer stem cell signaling pathway

CHEN Yuehua, QI Jiping

(Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract miRNA is a group of endogenous non-coding single-stranded small RNAs that can regulate various processes of colorectal cancer (CRC) development, including colorectal cancer stem cells (CCSC). CCSC are considered to be the main cause of the development, metastasis, recurrence and drug resistance of CRC. miRNA is differentially expressed in CCSC and can maintain its specificity and stability in CRC tissues and body fluids. Therefore, miRNA can be used as a new biomarker for the early clinical detection and diagnosis of CRC, prediction of therapy and individualized treatment.

Keywords miRNA; colorectal cancer stem cells; signaling pathways; drug resistance

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第二大癌症相关的死亡原因, 并且在中国发病率逐年增加, 根据最新的流行病学数据, CRC在我国的发病率位居第三, 致死率位居第四^[1]。但CRC是一种可通过筛查预防的疾病, 早期CRC通常可以治愈, 因此, 发现和利用更加准确地预测和预后生物标志物来诊断CRC是十分重要的。

结直肠癌干细胞(colorectal cancer stem cell, CCSC)被认为是导致CRC复发转移和耐药性的主要原因。癌干细胞(cancer stem cell, CSC)是肿瘤细胞中一小部分保留了无限自我更新能力, 可以启动和维持肿瘤生长的细胞。它们可以分化为无限数量、不同等级性的癌细胞, 导致肿瘤的异质性^[2], 且已在多种肿瘤类型(包括CRC)中发现和分

收稿日期 (Date of reception): 2020-04-10

通信作者 (Corresponding author): 戚基萍, Email: qijiping2003@163.com

离了CSC, 其被鉴定为造成癌症发展和扩散的主要原因。CSC是由正常组织干细胞的恶性转化或成熟细胞的去分化而形成的, CSC和正常干细胞均具有自我更新和分化的能力, 但CSC与正常干细胞不同, 它具有致癌和转移的能力, 而且CSC和正常干细胞表面标志的糖基化过程也有所不同^[3]。因此, 更加精确有效的标志物有助于区分鉴定并靶向有害的CSC。

除了染色质重塑、组蛋白变体、DNA甲基化以及对多梳子基因蛋白等调控外, CSCs还通过不同的miRNA来对表观遗传学进行调控, 这些miRNA可以改变关键的信号转导途径, 对癌症的发生发展具有重要作用。MiRNA是在真核生物中发现的一类内源性具有调控功能的非编码单链小RNA, 一般含有20~25个核苷酸, 主要通过降解RNA、影响转录、阻止mRNA翻译来调节基因表达。这些miRNA预计可以调节人类三分之一以上的基因以及大多数生物途径, 包括细胞发育、增殖、分化、迁移和凋亡以及各种病理过程, 它们可以通过调控不同目标而发挥致癌或抑癌的作用。大量流行病学、临床和实验研究的证据表明, 多种miRNA在结直肠肿瘤中发挥重要作用, 这些miRNA在CRC组织和不同体液(例如血清和血浆)中差异表达, 并且在对不同治疗方案敏感或抵抗的患者中, 其类型和含量也存在明显差异。因此, 对高CRC风险和已经确诊的患者来说, miRNA是一类可作为诊断、治疗反应性预测及预后的非侵入性新生物标志物^[4]。

1 MiRNA 在 CCSC 中的表达

CCSC与正常肠道干细胞(intestinal stem cell, ISC)均具有干性特性, 如自我更新和分化产生后代的能力等。在Monzo等^[5]的研究中发现: 胚胎组织中miRNA的分布水平与成熟组织CRC中miRNA的分布水平存在明显的重叠, 但未与成对的非癌性结肠组织中miRNA的分布重叠, 这证实了miRNA在胚胎发育和结肠上皮细胞肿瘤转化中都起重要作用。通过对人类CRC组织和已建立的细胞系上微阵列的数据进行分析, 发现了几种可调节正常ISC和恶性CSC的miRNA, 其中一项关于CSC的研究^[6]发现: 在结肠CSC中有46种miRNA差异表达, 其中miR-93和miR-1231的表达降低, 但miR-32、miR-33a、miR-215、miR-194、miR-29b和miR-192等的表达升高。进一步的研究^[7]发现: 从HT-29腺癌细胞系分离的结直肠CD133⁺CSC

中有20种miRNA失调(11种上调, 9种下调), 其中, miR-429和miR-155是最明显失调的miRNA。与上述发现一致, miR-429被确定为CRC中的致癌基因, 是影响预后的潜在因素^[8]。并且还有研究^[9]提出miR-155可以通过靶向E2F转录因子2(E2F transcription factor 2, E2F2)成为CRC细胞周期的重要调节剂。还有研究^[10]表明, miR-155可以通过沉默胶原三股螺旋重叠蛋白1(collagen triple helix repeat containing 1, CTHRC1)来防止CRC的进展和转移。而其他研究^[11]发现: 在从SW116结肠癌细胞分离的CSC中有62个miRNA失调, 其中miR-4521是最显著上调的miRNA, 而miR-194是最显著下调的miRNA, 但其具体作用机制还有待进一步研究。

最近, Cantini等^[12]对450个CRC样品的成对mRNA-miRNA表达数据进行分析, 并在CRC细胞系中进行功能验证, 结果表明miR-194、miR-200b、miR-203和miR-429存在相同的靶标基因和途径, 且可以抑制干性, 从而具有治疗预后差的肿瘤亚型的能力。这些在CCSC中差异表达的miRNA对鉴定和靶向CCSC具有很大的潜力, 值得进一步的探究。

2 MiRNA 在 CCSC 信号通路中的作用

2.1 MiRNA 对 Wnt 信号通路的影响

Wnt信号通路可以调节多种组织细胞的干性特征和祖细胞的更新。在CRC中, Wnt信号通路调节异常显著, 这表明它对于肿瘤的发生和维持至关重要。在大约75%的散发性CRC中, 存在肿瘤抑制性APC(adenomatous polyposis coli)基因突变失活, 因而常导致Wnt信号在CRC中的过度激活。此外, Wnt信号也可因为 β -连环蛋白(catenin beta-1, CTNNB1)基因突变或其他Wnt信号激活剂(如RSPO2/3), 以及Wnt阻遏物(如AXIN2、SFRP1、RNF43或ZNF3)的失活所激活^[13]。同时, Wnt信号通路也可以通过细胞外分子被调控, 如Notum, glypicans和其他共激活剂/抑制剂, 并且这些分子的表达水平失调与CRC相关^[14]。而miRNA则可以通过靶向抑制这些关键通路的组分来调节Wnt信号通路, 例如Wu等^[15]研究表明: 在CRC中过表达的miR-501-3p可以直接靶向抑制APC来促使Wnt信号激活。另外, miRNA也可以通过降低表达来解除抑制作用从而激活Wnt信号, 研究^[16]表明: 在CSC中, miR-520e的低表达可以降低对AEG-1(astrocyte elevated gene-1)的靶向抑制作用, 从而激活Wnt/

GSK-3 β / β -catenin通路。此外, 相同的miRNA可以靶向不同的信号通路, 例如在CRC中过表达的miRs-135b可以同时靶向APC和分泌的卷曲相关蛋白4(secreted frizzled-related protein 4, SFRP4)(Wnt信号抑制剂)来促进Wnt信号的激活^[17], 并且miR-135b也可以作用于不同的信号通路, 如2型TGF- β 受体(TGF- β receptor type 2, TGFBR2)^[18]。Wnt/ β -catenin信号通路中还有其他具有增强其信号的重要miRNA, 如具有促癌作用的miR-21和miR-17, miR-21可以通过增加 β -catenin的核转运来促进肿瘤恶性^[19], miR-17则可以靶向Wnt信号抑制剂P130^[20]。另一方面, 还有一些miRNA可以通过抑制Wnt信号通路转导从而具有抑制肿瘤的特性, 如miR-34家族^[21], miRs-29b/c和miR-93^[22]。总之, miRNA的作用强大, 可以促进或抑制Wnt通路, 影响肿瘤的发生。

2.2 MiRNA对Notch信号通路的影响

Notch通路对于结肠干细胞的分化至关重要, 它可以控制ISC的对称和非对称分裂, 并指导祖细胞在吸收或分泌的谱系中分化, 对于肠道细胞更替和隐窝稳态十分重要。和ISC相似, CCSC的自我更新也需要Notch信号转导。Bu等^[23]发现了结肠CSC中miR-34a显著下调的现象, 通过慢病毒转染miR-34a可导致CSC向非CSC分化, 这一现象揭示了在早期结肠CSC中存在miR-34a依赖性Notch调节机制, 即低水平的miR-34a激活Notch信号来维持CSC的特性, 而高水平的miR-34a则抑制Notch信号并促进子代细胞的产生, 从而影响结肠CSC进行对称或不对称分裂。Notch信号也参与了细胞上皮向间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的调控, 使分化的肿瘤细胞进行转变, 增加干性能力从而增强肿瘤转移。如Chen等^[24]发现: 与癌旁组织相比, miR-598在CRC组织中下调, 且与转移有关, 并且抑制miR-598表达可诱导CRC进行EMT, 而miR-598的过度表达会抑制EMT。此外, miRNA还通过影响Notch信号来引起CRC耐药性。最近Liu等^[25]发现, miR-139-3P表达的降低利于CRC发生转移和耐药性。MiR-139-5P不仅影响癌细胞的浸润转移, 还可以与基因Notch-1结合, 导致Notch蛋白的合成减少, 从而增加CRC对5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)化疗的敏感性。

总之, Notch信号通路与癌细胞干性的维持紧密相关, 值得更深入地研究探索miRNA对其的相关作用。

2.3 MiRNA与TGF- β 信号通路的影响

TGF- β 信号通路对细胞增殖、凋亡、分化、迁移、侵袭、转移和癌症的免疫调节反应均起关键的作用, 而miRNAs在TGF- β 信号转导途径中发挥着重要作用。许多研究证据表明, miR-17家族(miR-106b家族)的一些成员与TGF- β 信号通路相互作用, 以调节CRC中EMT和转移的能力。例如, miR-20a通过下调TGF- β 超家族的中心关键信号转导元件Smad4(mothers against decapentaplegic homolog 4)来促进CRC侵袭和转移^[26]。此外, 在人类CRC细胞中, miR-20a通过废除p21, Kruppel样因子11和E2F转录因子5(形成MYC抑制复合物)来诱导细胞周期的进程, 从而中和TGF- β 抑制生长的能力^[27], 并且miRs-106a/b能够通过不同的机制抑制TGFBR2来促进EMT和CRC转移^[28]。Zhang等^[29]研究发现miR-106b在转移性CRC组织和细胞系中显著上调, 且与淋巴结转移和更高的临床分期相关。进一步研究发现DLC1(deleted in liver cancer 1)是miR-106b的直接靶标, 从而导致CRC细胞的迁移和侵袭。这一结果与临床中miR-106b高/DLC1低的患者总生存期和无病生存期较短相符合。以上研究均表明了miRNA靶向TGF- β 信号与结肠癌的转移等级联反应相关。

2.4 MiRNA对RAS信号通路的影响

RAS蛋白是RAS基因的产物, RAS是由190个氨基酸残基组成的小单体三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)结合蛋白, 分布于质膜细胞质一侧, 具有GTP酶活性, 其活性通过与GTP或二磷酸鸟苷(guanosine diphosphate, GDP)的结合进行调节。当它与GTP结合时被激活, 而与GDP结合时为失活状态, 所以RAS蛋白具有分子开关的功能。RAS可以调控多种生物途径, 其中MAPK和PI3K/Akt途径被报道主要与结肠癌的生长相关。研究^[30]发现一些miRNA可通过影响RAS信号通路中MAPK或PI3K/Akt途径的不同成分, 影响肿瘤细胞的生长和存活。

CSC中的小GTP酶经常在KRAS和BRAF中突变, 从而激活MAPK途径来刺激细胞增殖^[31]。此外, 根据Sha等^[32]研究报道: let-7家族和miR-143在KRAS驱动的大肠癌发生中起抑癌作用。据报道^[32], let-7可以调节KRAS的基因表达, 同时, 更高的KRAS基因表达也会减少癌组织中的let-7。另外, 在CRC患者中还表现出了与KRAS相互作用的miR-143的下调现象^[33]。Kent等^[34]研究发现: miR-31通过对KRAS抑制因素RASA1的负调控, 可

激活CRC中的KRAS。此外, Kurihara等^[35]还发现miR-31的高表达与BRAF的突变和CRC中侵袭性表型有关。Wang等^[36]发现BRAF还可以被miR-378靶向, 导致CRC中细胞增殖抑制并诱导细胞凋亡。

另外, 研究显示PI3K/Akt信号通路通常也与CRC中miRNA表达水平的失调有关。最近新发现了一些对PI3K/Akt通路至关重要的miRNA, 它们主要与通路的激活增强有关, 如miR-126和miR-21^[37-38]。Liu等^[39]发现miR-135b和miR-182上调可以通过增强PI3K/Akt通路从而导致CRC细胞增殖。最新的一项研究^[40]揭示了几种可直接或间接调控PI3K/Akt途径的miRNA, 例如miR-203a, miR-6071和miR-375, 它们可调控PI3K/Akt信号通路, 对结肠癌的生长产生重要作用, 但机制尚未清楚, 需要进一步探究。

2.5 MiRNA 与 p53 在 CRC 进展中的相互作用

p53是由抑癌基因p53编码的蛋白质, 可作为转录因子控制细胞周期启动, 这是一种在癌症中经常被破坏的至关重要的肿瘤抑制途径, 而一些miRNA则可以通过作用于p53信号通路来影响结肠肿瘤进展。已发现几种miRNA均可直接靶标p53的转录产物, 如miR-34a、miR-200、miR-15a/16-1和miR-192/194/215簇, 以及miR-145和miR-107^[41]。通常这些miRNA表达的改变与结肠肿瘤不同的临床和病理分期相关联, 例如Gao等^[42]发现在II/III期CRC患者中, miR-34a-5p以p53依赖性方式抑制细胞生长、迁移和侵袭, 诱导细胞凋亡和细胞周期停滞来抑制CRC的复发。最近的研究^[43]发现: miR-34a除可诱导p53途径的上调外, 还可通过诱导E2F的下调来抑制癌细胞增殖, E2F是一组有丝分裂基因, E2F是编码参与细胞周期调控和DNA合成的一系列转录因子。此外, p53也可以被某些miRNA抑制而导致细胞凋亡和衰老的减少, 以及侵袭能力和干细胞自我更新的增加。如研究^[44]发现miR-125是p53诱导的发育和应激反应过程中细胞凋亡的负调节剂, 高水平的miR-125与CRC患者的肿瘤大小增加、侵袭增加和预后不良有关。p53通路与结肠癌的进展息息相关, 可以通过靶向和检测相关的miRNA辅助治疗和判断预后。

3 参与 CSC 耐药性的 miRNA

由于CRC内CSC的存在, 常导致CRC治疗中出

现耐药性, 因此, 发现并靶向相关的miRNA对改变CRC耐药具有重要意义。

目前已发现一些可导致CRC耐药性增加的miRNA。一项高通量miRNA表达的分析结果表明: miR-140的表达与CCSC(CD133high/CD44high结肠癌细胞)的化学敏感性有关。据Song等^[45]研究报道: 过表达的miR-140可以通过抑制组蛋白去乙酰化酶4(histone deacetylase 4, HDAC4)来减少细胞增殖, 从而提高CD133high/CD44high结肠癌细胞对甲氨蝶呤和5-FU的耐药性。Song等^[46]还发现miR-215可通过抑制无齿蛋白同源物(denticleless protein homolog, DTL)的表达, 提高因G₂阻滞而减少的细胞增殖, 从而导致结肠CSC(CD133high/CD44high的CRC细胞)对甲氨蝶呤和雷替曲塞的化学耐药性增强。另外, 最近的研究^[47]发现: 在ALDH1⁺的结肠CSC中, miRs-199a/b的过表达可以通过Wnt/ β -catenin-ABCG2信号转导促进CSC对顺铂的耐药性。

此外, 还有很多研究发现了可以增加CRC化疗敏感性的miRNA。例如将miR-34a引入对5-FU耐药的人结肠癌细胞(DLD-1细胞)后, 随着沉默信息调节因子(silent information regulator 1, SIRT1)蛋白表达的降低会显著提高DLD-1对5-FU的敏感性^[48-49]。而SIRT1被认为是维持结肠CSC干性特征的关键蛋白, 常与CCSC标志物CD133标记共表达, 在大肠CSC样细胞中过度表达^[48]。同样, 在HCT-116中, SIRT1也可以被miR-34a靶向来促进p53凋亡^[50]。这些研究表明: miR-34a可抑制SIRT1, 降低CRC对5-FU的耐药性。最近研究^[51]发现miR-34a还能通过影响乳酸脱氢酶A(lactate dehydrogenase A, LDHA)的表达而参与细胞对5-FU的敏感性。这提示我们, 靶向miR-34a介导的葡萄糖代谢抑制可以作为化疗耐药的CRC患者的治疗方案。此外, miR-34a还显示具有降低其他药物耐药性的能力。最近的一项研究^[52]表明: miR-34a可通过TGF- β /Smad4途径抑制巨噬细胞自噬, 从而介导CRC对奥沙利铂的抗性。

根据另一项miRNA芯片分析, 鉴定出miR-328为干细胞表型的抑制因子, 并且是导致CRC中CSC[SP(side population)细胞]数量减少的因素^[53]。研究发现miR-328的增强抑制了CSC的细胞侵袭性并逆转了对羟基喜树碱和5-FU的耐药性, 这是因为miR-328能够直接靶向基质金属蛋白酶16(matrix metalloproteinase 16, MMP16)和ATP结合盒转运蛋白G2(ATP binding cassette transporter G2, ABCG2), ABCG2是介导多药耐药性(multidrug

resistance, MDR)的ABC转运蛋白家族的成员, 从而影响他们在CSC中的转录和表达^[53]。此外, 有研究表明miR-451是另一种抑制CSC表型并且参与CRC多药耐药机制的miRNA。Bitarte等^[54]发现miR-451可以通过间接靶标Cox-2和直接靶标MIF来抑制CRC的MDR, 并且miR-451也参与了Cox-2表达的调节。

据报道紧密连接蛋白claudin-2常在II/III期大肠肿瘤中的表达, 可以提高CSC对5-FU的化学耐药性。而一项关于结直肠CSCs(ALDH1high细胞)的下一代测序数据表明, claudin-2与9种和干细胞信号有关的miRNA相关, 其中, miR-222-3p有助于提高癌细胞增殖, 降低claudin-2引起的对5-FU的化学耐药性^[55]。

总而言之, 尽管越来越多的数据显示出更多的miRNA参与了肿瘤化学耐药性, 但在CRC中miRNA介导的化学敏感性调节仍需进一步探究。

4 结语

MiRNA不仅可以作为分子标志物来为辅助CSC诊断和判断预后提供新手段, 还可以根据患者表现的各种癌症特征, 通过miRNA靶向不同的分子和通路, 来降低癌细胞恶性程度和抗药性, 为未来的治疗和研究提供方向。因此, 利用miRNA的治疗方案可成为消除肿瘤的新策略, 并使得推广个体化精准治疗成为可能。

参考文献

1. 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 等. 中国居民2015年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(1): 32-34.
LAN Lan, ZHAO Fei, CAI Yue, et al. Epidemiological analysis on mortality of cancer in China, 2015[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2018, 39(1): 32-34.
2. Munro MJ, Wickremesekera SK, Peng L, et al. Cancer stem cells in colorectal cancer: a review[J]. J Clin Pathol, 2018, 71(2): 110-116.
3. Mallard BW, Tiralongo J. Cancer stem cell marker glycosylation: Nature, function and significance[J]. Glycoconj J, 2017, 34(4): 441-452.
4. Carter JV, Galbraith NJ, Yang D, et al. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2017, 116(6): 762-774.
5. Monzo M, Navarro A, Bandres E, et al. Overlapping expression of microRNAs in human embryonic colon and colorectal cancer[J]. Cell Res, 2008, 18(8): 823-833.
6. Yu XF, Zou J, Bao ZJ, et al. miR-93 suppresses proliferation and colony formation of human colon cancer stem cells[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(42): 4711-4717.
7. Li J, Du L, Yang Y, et al. MiR-429 is an independent prognostic factor in colorectal cancer and exerts its anti-apoptotic function by targeting SOX2[J]. Cancer Lett, 2013, 329(1): 84-90.
8. Dong SJ, Cai XJ, Li SJ. The clinical significance of miR-429 as a predictive biomarker in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil treatment[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 3352-3361.
9. Li T, Yang J, Lv X, et al. miR-155 regulates the proliferation and cell cycle of colorectal carcinoma cells by targeting E2F2[J]. Biotechnol Lett, 2014, 36(9): 1743-1752.
10. Liu J, Chen Z, Xiang J, et al. MicroRNA-155 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer by targeting CTHRC1 in vitro[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 5561-5568.
11. Fang Y, Xiang J, Chen Z, et al. miRNA expression profile of colon cancer stem cells compared to non-stem cells using the SW1116 cell line[J]. Oncol Rep, 2012, 28(6): 2115-2124.
12. Cantini L, Isella C, Petti C, et al. MicroRNA-mRNA interactions underlying colorectal cancer molecular subtypes[J]. Nat Commun, 2015, 6: 8878.
13. Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer[J]. Oncogene, 2017, 36(11): 1461-1473.
14. De Robertis M, Arigoni M, Loiacono L, et al. Novel insights into Notum and glypicans regulation in colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(38): 41237-41257.
15. Wu F, Xing T, Gao X, et al. miR5013p promotes colorectal cancer progression via activation of Wnt/betacatenin signaling[J]. Int J Oncol, 2019, 55(3): 671-683.
16. Lv S, Zhang J, He Y, et al. MicroRNA-520e targets AEG-1 to suppress the proliferation and invasion of colorectal cancer cells through Wnt/GSK-3beta/beta-catenin signalling[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47(1): 158-167.
17. Nagel R, le Sage C, Diosdado B, et al. Regulation of the adenomatous polyposis coli gene by the miR-135 family in colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2008, 68(14): 5795-5802.
18. Valeri N, Braconi C, Gasparini P, et al. MicroRNA-135b promotes cancer progression by acting as a downstream effector of oncogenic pathways in colon cancer[J]. Cancer Cell, 2014, 25(4): 469-483.
19. Zhang Y, Tian S, Xiong J, et al. JQ-1 inhibits colon cancer proliferation via suppressing Wnt/beta-catenin signaling and miR-21[J]. Chem Res Toxicol, 2018, 31(5): 302-307.
20. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Elevated oncofetal miR-17-5p expression regulates colorectal cancer progression by repressing its target gene P130[J]. Nat Commun, 2012, 3: 1291.

21. Vu T, Datta PK. Regulation of EMT in colorectal cancer: a culprit in metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(12): 171.
22. Tang Q, Zou Z, Zou C, et al. MicroRNA-93 suppress colorectal cancer development via Wnt/beta-catenin pathway downregulating[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1701-1710.
23. Bu P, Chen KY, Chen JH, et al. A microRNA miR-34a-regulated bimodal switch targets Notch in colon cancer stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(5): 602-615.
24. Chen J, Zhang H, Chen Y, et al. miR-598 inhibits metastasis in colorectal cancer by suppressing JAG1/Notch2 pathway stimulating EMT[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(1): 104-112.
25. Liu H, Yin Y, Hu Y, et al. miR-139-5p sensitizes colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by targeting NOTCH-1[J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(7): 643-649.
26. Cheng D, Zhao S, Tang H, et al. MicroRNA-20a-5p promotes colorectal cancer invasion and metastasis by downregulating Smad4[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 45199-45213.
27. Sokolova V, Fiorino A, Zoni E, et al. The effects of miR-20a on p21: two mechanisms blocking growth arrest in TGF-beta-responsive colon carcinoma[J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(12): 3105-3114.
28. Feng B, Dong TT, Wang LL, et al. Colorectal cancer migration and invasion initiated by microRNA-106a[J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43452.
29. Zhang GJ, Li JS, Zhou H, et al. MicroRNA-106b promotes colorectal cancer cell migration and invasion by directly targeting DLC1[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015; 34: 73.
30. Morkel M, Riemer P, Bläker H, et al. Similar but different: distinct roles for KRAS and BRAF oncogenes in colorectal cancer development and therapy resistance[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 20785-20800.
31. Lundberg IV, Wikberg ML, Ljuslinder I, et al. MicroRNA expression in KRAS- and BRAF-mutated colorectal cancers[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(2): 677-683.
32. Sha D, Lee AM, Shi Q, et al. Association study of the let-7 miRNA-complementary site variant in the 3' untranslated region of the KRAS gene in stage III colon cancer (NCCTG N0147 Clinical Trial)[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(12): 3319-3327.
33. Karimi L, Zeinali T, Hosseinahli N, et al. miRNA-143 replacement therapy harnesses the proliferation and migration of colorectal cancer cells in vitro[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 21359-21368.
34. Kent OA, Mendell JT, Rottapel R. Transcriptional regulation of miR-31 by oncogenic KRAS mediates metastatic phenotypes by repressing RASA1[J]. *Mol Cancer Res*, 2016, 14(3): 267-277.
35. Kurihara H, Maruyama R, Ishiguro K, et al. The relationship between EZH2 expression and microRNA-31 in colorectal cancer and the role in evolution of the serrated pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12704-12717.
36. Wang Z, Ma B, Ji X, et al. MicroRNA-378-5p suppresses cell proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer cells by targeting BRAF[J]. *Cancer Cell Int*, 2015, 15: 40.
37. Banerjee N, Kim H, Talcott S, et al. Pomegranate polyphenolics suppressed azoxymethane-induced colorectal aberrant crypt foci and inflammation: possible role of miR-126/VCAM-1 and miR-126/PI3K/AKT/mTOR[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(12): 2814-2822.
38. Liu H, Wang J, Tao Y, et al. Curcumol inhibits colorectal cancer proliferation by targeting miR-21 and modulated PTEN/PI3K/Akt pathways[J]. *Life Sci*, 2019, 221: 354-361.
39. Liu B, Liu Y, Zhao L, et al. Upregulation of microRNA-135b and microRNA-182 promotes chemoresistance of colorectal cancer by targeting ST6GALNAC2 via PI3K/AKT pathway[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(12): 2669-2680.
40. Slattey ML, Mullany LE, Sakoda LC, et al. The PI3K/AKT signaling pathway: associations of miRNAs with dysregulated gene expression in colorectal cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(2): 243-261.
41. Rokavec M, Li H, Jiang L, et al. The p53/microRNA connection in gastrointestinal cancer[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2014, 7: 395-413.
42. Gao J, Li N, Dong Y, et al. miR-34a-5p suppresses colorectal cancer metastasis and predicts recurrence in patients with stage II/III colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(31): 4142-4152.
43. Slabáková E, Culig Z, Remšík J, et al. Alternative mechanisms of miR-34a regulation in cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3100.
44. Yang M, Tang X, Wang Z, et al. miR-125 inhibits colorectal cancer proliferation and invasion by targeting TAZ[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(12): BSR20190193.
45. Song B, Wang Y, Xi Y, et al. Mechanism of chemoresistance mediated by miR-140 in human osteosarcoma and colon cancer cells[J]. *Oncogene*, 2009, 28(46): 4065-4074.
46. Song B, Wang Y, Titmus MA, et al. Molecular mechanism of chemoresistance by miR-215 in osteosarcoma and colon cancer cells[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 96.
47. Chen B, Zhang D, Kuai J, et al. Upregulation of miR-199a/b contributes to cisplatin resistance via Wnt/beta-catenin-ABCG2 signaling pathway in ALDHA1(+) colorectal cancer stem cells[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(6): 1010428317715155.
48. Chen X, Sun K, Jiao S, et al. High levels of SIRT1 expression enhance tumorigenesis and associate with a poor prognosis of colorectal carcinoma patients[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7481.
49. Akao Y, Noguchi S, Iio A, et al. Dysregulation of microRNA-34a expression causes drug-resistance to 5-FU in human colon cancer DLD-1 cells[J]. *Cancer Lett*, 2011, 300(2): 197-204.
50. Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein CJ. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(36): 13421-13426.

51. Li X, Zhao H, Zhou X, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A by microRNA-34a resensitizes colon cancer cells to 5-fluorouracil[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 577-582.
52. Sun C, Wang FJ, Zhang HG, et al. miR-34a mediates oxaliplatin resistance of colorectal cancer cells by inhibiting macroautophagy via transforming growth factor-beta/Smad4 pathway[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(10): 1816-1827.
53. Xu XT, Xu Q, Tong JL, et al. MicroRNA expression profiling identifies miR-328 regulates cancer stem cell-like SP cells in colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(7): 1320-1330.
54. Bitarte N, Bandres E, Boni V, et al. MicroRNA-451 is involved in the self-renewal, tumorigenicity, and chemoresistance of colorectal cancer stem cells[J]. *Stem Cells*, 2011, 29(11): 1661-1671.
55. Paquet-Fifield S, Koh SL, Cheng L, et al. Tight junction protein claudin-2 promotes self-renewal of human colorectal cancer stem-like cells[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(11): 2925-2938.

本文引用: 陈悦华, 戚基萍. MiRNA在结直肠癌干细胞信号通路中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(6): 1388-1394. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.024

Cite this article as: CHEN Yuehua, QI Jiping. Role of miRNA in colorectal cancer stem cell signaling pathway[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(6): 1388-1394. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.024