

肿瘤中 miRNA - 21 及其对 PDCD4 和 PTEN 作用的研究进展

李亚萍 陈玉龙 杨联河

摘要 miRNA - 21 的编码基因在 17 号染色体的 q23.2 的区域内,多项研究结果表明,其主要调控肿瘤细胞增殖、凋亡和侵袭;PDCD4 最终抑制肿瘤生成;PTEN 的机制则是参与抑制肿瘤的侵袭转移。PDCD4、PTEN 均是 miRNA - 21 的靶基因且被其负向调控。随着对 miRNA - 21、PDCD4、PTEN 以及 miRNA - 21 与 PTEN 和 PDCD4 关系的研究成果不断报道,有关此三者的研究也越加深入清晰,本文拟就此进行综述。

关键词 肿瘤 miRNA - 21 PTEN PDCD4

中图分类号 R3;R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.002

miRNA - 21 是属于一类广泛存在于真核生物细胞的长度约 22 ~ 28 个核苷酸的非编码低分子 RNA,与靶基因 3' - UTR 区互补结合使靶标降解或翻译受抑制。人 miRNA - 21 编码基因定位于跨膜蛋白 (TMEM49) 基因编码区域内,主要在转录后水平对基因表达发挥负调控作用,参与细胞增殖、生长、发育、凋亡等生物过程。抑癌基因 PDCD4 启动并促进细胞凋亡,PTEN 蛋白可以多途径抑制细胞的增殖、诱导凋亡并阻滞癌细胞的转移和侵袭。PDCD4、PTEN 均是 miRNA - 21 的下游靶基因且被其负向调控。诸多文献报道肿瘤的发生演进与肿瘤实质中 miRNA - 21 的高表达和 PDCD4、PTEN 的低表达乃至缺失表达有关。

一、miRNA - 21 与肿瘤

miRNA - 21 在多种实体瘤中表达增高,其本身经过转录修饰加工成熟并不翻译表达,而是参与各种调控机制干扰正常的增殖、生长、发育、凋亡等,类似于原癌基因影响肿瘤的进展。主要通过降解其靶基因 mRNA 或抑制其表达使肿瘤细胞增殖抑制失调及凋亡失控,其主要靶基因有 PDCD4、PTEN、PTPN14、p53、RECK 等。miRNA - 21 不仅在肿瘤细胞的生长

增殖过程中发挥重要作用,而且还是一个重要的诊断以及判断预后的标志物,很有可能成为治疗肿瘤的靶点^[1,2]。

在星形胶质母细胞瘤 (GBM) 中下调 miRNA - 21 后,细胞凋亡明显,阻滞在 G₀/G₁ 期细胞增多,抑制细胞增殖、侵袭迁移,且降低肿瘤耐药性^[3]。有研究组用 miRNA - 21 转基因鼠做研究,过表达 miRNA - 21 时,发现有前 B 淋巴细胞恶性淋巴瘤表型,使用 miRNA - 21 抑制物后,鼠体内肿瘤短小时内消失^[4];miRNA - 21 在肝内胆管癌中高表达,在转染干扰 miRNA - 21 后可以使细胞周期阻滞并且促进癌细胞的凋亡;通过基因敲除和过表达非细胞肺癌小鼠的 miRNA - 21 后发现,过表达者有助于肺癌发生,而基因敲除者则相反,其机制可能与 miRNA - 21 抑制丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK/ERK) 信号转导途径的负向调控因子有关^[5]。

二、miRNA - 21 正反向调控因子

miRNA - 21 有正负向调节因子,分转录前和转录后调节因子。正向调节因子转化生长因子 (TGF - β)、活化蛋白 (AP - 1) 及信号转导转录活化因子 3 (STAT3) 都上调 miRNA - 21 表达,骨形成蛋白 4 (BMP4) 上调 miRNA - 21 前体 (pre - miR - 21) 表达;负调节因素 BMP6、雌激素抑制 miRNA - 21 表达,增强子结合蛋白抑制 miRNA - 21 转录。

STAT3 上调 miR - 21 使其作用于靶基因 PTEN,通过 PTEN - AKT 途径最终诱导鼻咽癌细胞的增殖并抑制其凋亡^[6]。Davis 等发现 TGF - β 、BMP4 上调 pre - miR - 21 是通过加速初级转录本转化并成熟为

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (面上项目) (81373535);河南省科技攻关计划项目 (142102310038)

作者单位:450000 郑州,河南中医药大学基础医学院科研实验中心 (李亚萍、杨联河),分子生物实验中心 (陈玉龙)

通讯作者:杨联河,副教授,硕士生导师,电子信箱:13598420711@139.com

pre-miR-21 这一进程; BMP6 也属于 TGF- β 超家族, 被证实乳癌中和 miRNA-21 表达负相关, 荧光素酶基因报告实验表明 BMP6 通过 E2-box 和 AP-1 结合位点抑制 miRNA-21 启动子活性^[7]。有文献报道, 肝癌细胞中转录因子 AP-1 可激活 miRNA-21 转录, miRNA-21 增加下游调控因子癌基因 c-Jun 的磷酸化和 AP-1 活性, 上调基质金属蛋白酶 (MMPs) 转录表达, 促进癌细胞的侵袭和转移; 雌激素受体 E₂ 抑制 miRNA-21 表达并使 PDCD4、PTEN 和白血病基因 (Bcl2) 表达上调, 推测雌激素结合受体有激活 miRNA-21 基因启动区雌激素相应元件的作用^[8]。用生物信息软件发现 miRNA-21 基因上游 -470bp 点有核因子 (NF- κ B) 位点, 运用电泳迁移率实验验证 NF- κ B 与该位点结合后影响 miRNA-21 转录^[4]。

三、PDCD4、PTEN 与肿瘤

1. PDCD4: PDCD4 程序性死亡因子 4 基因被发现参与细胞凋亡过程, 人类该基因定位于 10q24 区域内, 编码的蛋白含 469 个氨基酸; PDCD4 蛋白氨基酸端 164~275 区和 329~440 区含 2 个 α 螺旋结构丝裂原活化区 (MA3), 此区与真核细胞翻译起始因子 (eIF4A) 偶联后可抑制核糖体复合物形成, 阻止蛋白质翻译, 促进细胞凋亡。后来又发现 PDCD4 在多种实体瘤中低表达。

卵巢癌中通过异常高表达 PDCD4 可以明显诱导细胞停滞在 G₁ 期以及上调细胞周期抑制基因 p27 和 p21 表达而抑制细胞增殖, 同时细胞中高表达的 PDCD4 还可以促进 PTEN 的表达^[9]。鼻咽癌组织的 PDCD4 基因的转录和蛋白表达比正常鼻黏膜组织中的明显偏低, 在稳定过表达 PDCD4 的鼻咽癌细胞实验中, 癌细胞存活能力明显下降, 体外增殖能力被抑制, G₁ 期和 G₂ 期细胞比重增加, S 期细胞比下降, 裸鼠实验结果表明体内成瘤速度明显减缓^[10]。

miRNA-21 可以通过与 PDCD4 的 mRNA 的 3' 非翻译区结合以降解 mRNA 或抑制 mRNA 翻译蛋白, 即参与转录后调节。同时也有研究发现一个之前未有研究的信号节点, 即高表达的 miRNA-21 减少 rictor-PDCD4 复合物的形成及其相互间的作用, 同时上调 Akt 的磷酸化水平增加肿瘤的转移概率^[11]。肝癌细胞实验中, miRNA-21 增加下游调控因子 c-Jun 的磷酸化和 AP-1 活性, 上调 MMPs 转录表达, 介导肝癌侵袭转移; miRNA-21-PDCD4-AP-1 环路维持 miRNA-21 的生物学功能及肝癌细胞的恶

性表型^[8]。PDCD4 的 mRNA 水平在急性白血病 (AML) 患者身上的表达低于对照组患者 (缺铁性贫血患者), PDCD4 蛋白水平在 AML 的表达明显低于对照组患者, 提示 PDCD4 参与 AML 患者骨髓单个核细胞凋亡阻滞, 促进白血病发生、发展^[12]。

2. PTEN: PTEN 张力蛋白同源 10q 丢失的磷酸酶基因又名 MMA1 或者 TEP1, 人类基因定位于染色体 10q23 区域内, 属抑癌基因, 参与调节正常细胞生长、发育, 抑制肿瘤细胞增殖、浸润转移。PTEN 抑制肿瘤的主要机制是其蛋白质形式的脂质磷酸酶活性可以去磷酸化 PIP3 为 PIP2, 从而抑制 PIK3 的致癌活性, 且 PTEN 是 PKB/AKT 激活过程的负调控因子, 抑制内皮细胞向间充质细胞的转化 (EMT), 降低肿瘤细胞的侵袭和转移的可能性^[13]。在很多的肿瘤细胞中例如恶性胶质瘤、黑色素瘤、子宫内膜癌以及结肠癌中都有自身 PTEN 的功能缺失。

EGFR/PI₃K/AKT 途径使得 PTEN 蛋白泛素化并降解, 加速肿瘤的发生、进展^[14]。miRNA-21 经过转录后调控下调 PTEN 的表达促进癌细胞的增殖并加速侵袭转移^[1]。乳腺癌耐吉西他滨模型中, PTEN 明显下调, 正常化 PTEN 表达后发现可以阻滞 miRNA-21 诱导的 EMT 并增加乳腺癌对吉西他滨的敏感度^[15]。在肾透明细胞癌研究中发现癌组织较癌旁组织高表达 PI₃K 蛋白和 AKT 蛋白, 却高比例丢失表达 PTEN 蛋白^[16]。肺癌伴发 EMT 的细胞中 PTEN 表达总量减少, 同时磷酸化的 PTEN 增加进一步加速 EMT 促进肿瘤的进展^[17]。

四、miRNA-21、PDCD4 及 PTEN 为肿瘤治疗靶点的研究

目前, 对 miRNA-21、PDCD4 和 PTEN 与肿瘤关系的研究不断增多, 多方证实三者在肿瘤发生过程中的作用, 并且三者之间的信号转导反馈机制也越加清晰, 使得众多研究者在治疗肿瘤方面的研究也更加趋于分子水平、靶向治疗。其中研究天然中药材作用于肿瘤的机制也已有文章报道, 大鼠肝癌模型体内实验发现姜黄素可降低 miRNA-21 的表达以及 K-ras 蛋白的表达^[18]; 苦参碱对人肾母细胞瘤的体外实验表明其可提高 PDCD4 表达, 增加肿瘤细胞对顺铂的敏感度以及凋亡率^[19]。提取分离的半枝莲黄酮化合物 D 被证明可抑制肿瘤增殖、促进凋亡, 且呈现剂量依赖性, 得出是抑制了 survivin 蛋白表达、上调 PTEN 蛋白表达, 也可能是抑制 survivin 对 VEGF 的正向调控, 并增强 PTEN 对 VEGF 的负向调控, 下调 VEGF

表达,阻断肿瘤血管生成,诱导凋亡^[20]。

五、展 望

对 miRNA - 21、PDCD4 和 PTEN 与肿瘤发生、发展关系的研究已越来越细微完善,以 miRNA - 21、PDCD4 和 PTEN 为标识反应肿瘤的发生、进行诊治、判断预后情况的探索也已开启。但是人体实体瘤环境有别于体外单一肿瘤细胞培养环境;人体实体瘤的细胞成分多样化,除肿瘤细胞外的其他细胞有血管内皮细胞、成纤维细胞和免疫细胞等等,而这些细胞和肿瘤细胞之间的作用不是很明确,相关研究有待于细化深入研究。故此,肿瘤微环境的研究也值得重视。细胞的共培养、微环境中 miRNA - 21 的细胞间的传递情况以及发挥的效应也都应进一步研究阐明。以便于对 miRNA - 21、PDCD4 及 PTEN 和肿瘤发生、发展关系的认识更加的详细,同时有助于进一步对以 miRNA - 21、PDCD4 和 PTEN 为靶标探所治疗肿瘤新方法的研究发展。

参考文献

- 1 Peralta - Zaragoza O, Deas J, Meneses - Acosta A, *et al.* Relevance of miR - 21 in regulation of tumor suppressor gene PTEN in human cervical cancer cells[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 215. doi:10.1186/s12885-016-2231-2233
- 2 Wang LJ, He CC, Sui X, *et al.* MiR - 21 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and growth *in vitro* and *in vivo* by targeting PTPN14 and PTEN[J]. Oncotarget, 2015, 6(8): 5932 - 5946
- 3 Wang JJ, Tang HM. Targeting strategies on miRNA - 21 and PDCD4 for glioblastoma[J]. Arch Biochem Biophys, 2015, 580: 64 - 74
- 4 王旭东. miRNA - 21 调控多发性骨髓瘤细胞生长与耐药机制研究[D]. 上海:第二军医大学, 2011
- 5 Hatley ME, Patrick DM, Garcia MR, *et al.* Modulation of K - Ras - dependent lung tumorigenesis by microRNA - 21[J]. Cancer Cell, 2010, 18: 282 - 293
- 6 Ou H, Li Y, Kang M. Activation of miR - 21 by STAT3 Induces Proliferation and Suppresses Apoptosis in Nasopharyngeal Carcinoma by Targeting PTEN Gene[DB/OL]. Cheng JQ, ed. PLoS ONE, 2014, 9(11): e109929. doi:10.1371/journal.pone.0109929
- 7 Regalla K, Ingo V, Thomas T. Regulation and function of miRNA - 21 in health and disease[J]. RNA Biol, 2011, 8: 706 - 713

- 8 朱勤. miR - 21 - PDCD4 - AP - 1 反馈环路参与肝癌细胞侵袭转移的机制研究[D]. 长沙:中南大学, 2012
- 9 Wei N, Liu SS, Chan KKL, *et al.* Tumour Suppressive Function and Modulation of Programmed Cell Death 4 (PDCD4) in Ovarian Cancer [DB/OL]. Hotchin NA, ed. PLoS ONE. 2012, 7(1): e30311. doi: 10.1371/journal.pone.0030311
- 10 甄艳. PDCD4 调控 miR - 184 靶向 C - MYC 和 BCL - 2 抑制鼻咽癌细胞增殖和促进凋亡[D]. 广州:南方医科大学, 2013
- 11 Bera A, Das F, Ghosh - Choudhury N, *et al.* microRNA - 21 - induced dissociation of PDCD4 from rictor contributes to Akt - IKK β - mTORC1 axis to regulate select renal cancer cell invasion [J]. Exp Res, 2014, 328(1): 99 - 117
- 12 孔海丽. PDCD4、TGF - β 1 在急性髓系白血病患者骨髓中的表达及意义[D]. 济南:山东大学, 2011
- 13 Gil A, Rodríguez - Escudero I, Stumpf M, *et al.* A functional dissection of PTEN N - terminus: implications in PTEN subcellular targeting and tumor suppressor activity [J]. Uversky VN, ed. PLoS ONE, 2015, 10(4): e0119287. doi:10.1371/journal.pone.0119287
- 14 Lee MS, Jeong MH, Lee HW, *et al.* PI3K/AKT activation induces PTEN ubiquitination and destabilization accelerating tumorigenesis [J]. Nat Commun, 2015, 6: 7769. doi:10.1038/ncomms8769
- 15 Wu ZH, Tao ZH, Zhang J, *et al.* MiRNA - 21 induces epithelial to mesenchymal transition and gemcitabine resistance via the PTEN/AKT pathway in breast cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(6): 7245 - 7254
- 16 陈林宝. PI₃K/PTEN/AKT 信号转导通路在肾透明细胞癌组织中的表达及其临床意义[D]. 银川:宁夏医科大学, 2013
- 17 Kohnoh T, Hashimoto N, Ando A, *et al.* Hypoxia - induced modulation of PTEN activity and EMT phenotypes in lung cancers[J]. Cancer Cell Int, 2016, 16: 33. doi:10.1186/s12935-016-0308-3
- 18 高建芝, 王永玲, 李佳, 等. 姜黄素对 miR - 21 靶标的信号转导蛋白 K - ras 的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 12: 1409 - 1411
- 19 毛玲, 薛天阳, 许伟. 苦参碱联合顺铂对人肾母细胞瘤 SK - NEP - 1 细胞 PDCD4 表达的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 2: 115 - 119
- 20 王笑娜. 半枝莲黄酮化合物调控胃癌细胞 Survivin、PTEN 蛋白表达的实验研究[D]. 扬州:扬州大学, 2010

(收稿日期: 2016 - 07 - 22)

(修回日期: 2016 - 08 - 22)

(接第 133 页)

- 12 Yang Y, Zhou Z, Niu XM, *et al.* Clinical analysis of postoperative venous thromboembolism risk factors in lung cancer patients[J]. J Surg Oncol, 2012, 106(6): 736 - 741
- 13 赵小军, 魏娟, 王建云. 血栓标志物对恶性肿瘤患者发生静脉血栓的风险评估效果[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(36): 58 - 63
- 14 Walker AJ, Baldwin DR, Card TR, *et al.* Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data[J]. Br J Cancer, 2016, 115(1): 115 - 121

- 15 Lund JL, Østgård LS, Prandoni P, *et al.* Incidence, determinants and the transient impact of cancer treatments on venous thromboembolism risk among lymphoma patients in Denmark[J]. Thromb Res, 2015, 136(5): 917 - 923
- 16 石宗华, 师广勇, 孙哲, 等. 肺癌合并肺栓塞危险因素病例对照研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(11): 863 - 866

(收稿日期: 2016 - 07 - 13)

(修回日期: 2016 - 07 - 18)