

Wnt/ β -catenin 信号通路与 microRNAs 在肺癌中的调控机制

汪俊其 程万里 王 平 刘 鑫

摘要 微小核糖核酸(microRNAs)是一种保守性非编码小RNA,可以作为原癌基因或癌抑制基因。Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路参与肿瘤细胞更新、增殖和分化,进而影响肿瘤的发生和演变。同样,microRNAs异常表达与肿瘤形成过程有关,近年来许多研究发现,microRNAs的异常表达可以通过介导Wnt/ β -catenin信号通路激活和沉默来影响肺癌的发生、转移和耐药等过程,本文主要从Wnt/ β -catenin信号通路中的相关microRNAs失常对肺癌发生、发展的影响方面做一综述,以期为临床上开发肺癌治疗的新型药物提供治疗靶点。

关键词 微小核糖体核酸 Wnt/ β -catenin 信号通路 肺癌

中图分类号 R734.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.003

肺癌仍然是全球最致命的恶性肿瘤之一,近年来肺癌患者呈现年轻化趋势,特别是出现化疗耐药之后,患者生存及预后状况差^[1-3]。肺癌的主要病理组织类型包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌等,其中小细胞肺癌对人类健康的威胁性最大^[4]。病理组织活检仍是早期肺癌确诊及监测的最主要手段,但应用于中晚期发生转移的患者的预后监测显然不现实,并且频繁的穿刺活检有可能导致肿瘤细胞转移,同时会给患者带来严重的心理压力。传统的预后监测手段如肿瘤标志物、计算机断层扫描等特异性及敏感度不高,很难从微观层面追踪肿瘤特异性及微转移情况。既往有文献报道,Wnt/ β -catenin信号通路的激活和沉默参与肺癌发展过程,microRNAs的异常表达也与肺癌的发生、发展存在紧密的联系。近年来研究发现,microRNAs异常表达可以通过调控Wnt/ β -catenin信号通路的激活和沉默来影响肺癌迁移和侵袭等行为。本文就目前Wnt/ β -catenin信号转导通路相关microRNAs异常表达对肺癌发生、发展的影响研究等方面做一总结,以阐明两者的调控关系,并为肺癌的驱动基因靶点找到新的出路。

一、microRNAs概述、调控机制及预后监测

microRNAs是一类大小为19~24nt的小分子RNA,在转录后基因调控中起重要作用^[5]。研究表

明,microRNAs通过抑制翻译过程来调节其靶标mRNA,进一步调控肿瘤的恶性生物学行为^[6]。microRNAs异常表达常与肺癌的形成和发展有关。Xu等^[7]研究发现,过表达miR-205-3p可以通过结合下游靶基因肿瘤抑制因子APBB2 mRNA的表达量,促进A549和H1299肺癌细胞的活力和小鼠异常移植肿瘤生长,而经过miR-205-3p抑制剂转染的低表达miR-205-3p的肺癌细胞凋亡率明显增加。肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)已被证实可以通过对肿瘤微环境的调控来促进肺癌的进展。Lee等^[8]通过对小鼠肺肿瘤成纤维细胞转染miR-196a mimics后发现,细胞中miR-196a过表达可以引起靶基因ANXA1的表达水平降低,并增加CAFs的增殖和侵袭能力。Mao等^[9]研究发现,miR-375-3p通过作用于紧密连接蛋白claudin-1可以增加血管内皮细胞的通透性,进而促进SCLC的侵袭和转移。此外,有研究发现,miR-203靶向SMAD3抑制TGF- β 诱导的上皮-间质转化形成过程和促进NSCLC的侵袭和转移,提示miR-203可能成为抑癌分子用于肺癌靶向治疗^[10]。由此可知,microRNAs通过作用于各种不同靶基因mRNA或蛋白分子,调控着肺癌朝不同的方向发展,这些差异基因给肺癌的靶向治疗提供了新的思路,并可能成为肺癌分子治疗的潜在靶点。已有报道microRNAs可在血浆中稳定检测出,用于多种癌症的预后生物学标志物。Li等^[11]研究发现,在SCLC中,通过检测化疗前和耐药后miR-92b和miR-375的表达谱,他们发现化疗

基金项目:云南省卫生健康委员会医学后备人才培养计划项目(H2018027);云南省科技厅-昆医联合专项项目(201901C070324)

作者单位:650101 昆明医科大学第二附属医院

通信作者:刘鑫,电子邮箱:24798237@qq.com

耐药后这些 microRNAs 的表达均显著升高,并且与患者较短的 PFS 呈正相关。其研究表明,血浆 miR - 92b 和 miR - 375 是监测 SCLC 化疗耐药性和预后的潜在生物学标志物。miR - 92b 高表达在 NSCLC 中同样提示不良预后^[12]。此外,还有研究者通过检测 50 例 SCLC 患者和 30 例健康人群的 miRNA (miR - 20a - 5p、miR - 92a - 2 - 5p 和 miR - 17 - 5p) 进行定量分析,发现 SCLC 患者组血浆 miR - 92a - 2 水平高于健康对照组^[13]。以上研究提示,microRNAs 作为生物学标志物在肺癌的预后监测上具有强大的潜能。

二、Wnt/ β - catenin 信号通路和肺癌

Wnt 基因也曾叫 INT1 基因,最早由 Nusse 等^[14]在小鼠乳腺癌模型中发现。由 Wnt 基因如 Wnt - 1、Wnt - 2、Wnt - 3 编码产物介导的 Wnt/ β - catenin 信号通路参与人体的胚胎发育和肿瘤的发生等重要过程。在接收到上游激活信号后, β - catenin 作为最终效应分子。在缺乏 Wnt 配体时,AXIN、GSK3 β 等组成的破坏复合物可磷酸化 β - catenin,导致其被 β - TrCP 泛素化并蛋白酶体降解。而 Wnt 信号通路一旦被激活,胞内 β - catenin 迅速富集和稳定,然后进入到胞核内结合 LEF/TCF 蛋白家族形成活性复合物以启动下游基因的转录^[15,16]。

近年来许多研究发现,Wnt/ β - catenin 信号通路激活是肺癌发病机制的关键因素。Zha 等^[17]研究发现,过表达神经元特异性烯醇化酶(NSE)通过靶向和降解 β - catenin 持续激活 Wnt/ β - catenin 信号通路,上调 c - Myc、Snail 等下游基因的表达,促进小细胞肺癌上皮 - 间质转化(epithelial - mesenchymal transition, EMT)作用、侵袭和转移。Liao 等^[18]研究发现,促癌基因冷诱导 RNA 结合蛋白(CIRP)通过与 CTNNB1 mRNA 的 5' - UTR 和 3' - UTR 结合来增加 CTNNB1 表达,可以持续激活 Wnt/ β - catenin 信号通路来促进其下游基因 c - Myc、COX - 2、CCND1、MMP7、VEGFA 和 CD44 的表达,进而促进 NSCLC 细胞的增殖和侵袭。相反,利用 siRNA 技术敲低 CIRP,则 CTNNB1 mRNA 表达水平下降,NSCLC 细胞的增殖和转移能力均明显下降。

Wnt/ β - catenin 信号通路激活相关抑制物可能为肺癌靶向治疗提供思路。Zhang 等^[19]研究发现,叉头框 H1 蛋白(FOXH1)在 NSCLC 细胞中表达水平均升高,进一步研究发现,转染沉默 FOXH1 基因的 A549 和 PC9 细胞,细胞周期蛋白 D1、 β - catenin 和 GSK - 3 β 水平降低,细胞的 EMT 作用、侵袭和迁移

也受抑制,提示 Wnt/ β - 连环蛋白通路可能是 FOXH1 在肺癌细胞中激活的下游靶标。Han 等^[20]在 A549 细胞中发现总黄酮类化合物(TF)可以降低 COX - 2 /Wnt/ β - catenin 信号通路中 COX - 2、Wnt 和活化 β - catenin 的 mRNA 表达水平,并促进 A549 细胞的凋亡。Xie 等研究表明,FAM110 过表达导致 GSK - 3 β 、 β - catenin、细胞周期蛋白 B1、细胞周期蛋白 D1 的磷酸化减少进而沉默 Wnt/ β - catenin 信号通路。

三、Wnt/ β - catenin 信号通路相关 microRNAs 异常表达对肺癌的影响机制

近年来已有不少研究发现,microRNAs 异常表达可以靶向抑制或激活 Wnt/ β - catenin 信号通路,通过调控 Wnt/ β - catenin 信号通路相关基因的表达来影响肺癌的演变。Wang 等^[21]在体内和体外实验研究中发现,过表达 miR - 924 可以靶向抑制膜内丝氨酸蛋白酶(rhomboid domain containing 1, RHBDD1)表达和 Wnt 信号通路,而通过沉默 miR - 924 模型恢复 RHBDD1 表达时可以逆转 miR - 924 对肺癌迁移和侵袭作用。Ren 等^[22]研究显示,Wnt 信号通路调节因子结肠腺瘤性息肉病蛋白(APC)是 miR - 20b 的靶标,miR - 20b 可以通过靶向和抑制 APC 的转录水平激活 Wnt 信号通路来促进 NSCLC 细胞的细胞增殖、迁移和侵袭。而使用抑制剂敲低 miR - 20b 表达时,发现下游 c - Myc 和 Cyclin D1 的转录水平下调,提示 miR - 20b 和 Wnt 信号通路之间可能存在正反馈调节通路并形成生物调节回路。还有研究发现,miR - 147b 可以通过对 NSCLC 中的核糖体蛋白 S15A 进行负调节导致 Wnt 信号通路失活,促进 NSCLC 的恶性生物学行为。反过来,过表达核糖体蛋白 S15A 可以部分逆转 NSCLC 细胞中 miR - 147b 介导的抗肿瘤作用^[23]。此外,miR - 19b - 3p 通过下调 MYPT1 的表达,miR133b 靶向 NCAPH,使 Wnt/ β - catenin 信号通路失活,进而抑制 NSCLC 的侵袭和转移^[24,25]。

同源异型基因(homeotic gene, HOX)是一种高度保守的同源盒超家族,编码的蛋白产物在调节胚胎发育、细胞迁移、凋亡、血管生成等过程发挥重要的作用,已有不少研究发现,HOX 基因异常表达与肿瘤的进展有关。Han 等^[26]研究发现,HOXA1 在 NSCLC 组织中高表达,进一步研究发现,在 A549 和 SPC - A1 细胞中 miR - 100 通过靶向下调 HOXA1,抑制细胞周期蛋白 D1、c - Myc、 β - catenin 和 GSK3 β 的表达,从

而抑制 NSCLC 的 EMT 过程和 Wnt 信号通路的激活。Tan 等^[27]报道外源性 miR - 625 表达靶向抑制 HOXB5 介导 Wnt/ β - catenin 信号通路失活,恢复 HOXB5 表达时可以逆转 miR - 625 对 NSCLC 细胞增殖、侵袭和迁移的影响。综上所述,HOX 上调促进 NSCLC 的侵袭和转移,而 microRNAs 可以靶向 HOX 抑制 Wnt 信号通路的激活来发挥抑癌作用。

有研究表明,敲低锌指 E - box 结合同源异型盒 2 (ZEB2) 的表达可以抑制 Wnt/ β - catenin 信号通路的激活,并诱导细胞凋亡和抑制肿瘤的恶性生物学行为^[28,29]。Li 等^[30]研究发现,在 NSCLC 中 miR - 129 模拟物靶向 ZEB2 促进 β - catenin 和细胞周期蛋白 D1 等的表达并灭活 Wnt/ β - catenin 信号通路,从而抑制 NSCLC 的侵袭和迁移行为。而使用 miR - 129 抑制剂转染 NSCLC 细胞时,ZEB2 表达水平恢复,NSCLC 细胞的侵袭、迁移和 EMT 作用增强。在目前研究中发现,microRNA - 545 表达降低与 NSCLC 的淋巴结转移和肿瘤分期之间的密切关联。microRNA - 545 低表达患者预后较差,总生存期缩短。Cui 等^[31]在多种 NSCLC 细胞中 microRNA - 545 过表达能够通过下调 ZEB2 和 β - catenin 的表达来抑制 Wnt/ β - catenin 信号通路以负向调控 NSCLC 的恶性生物学行为。

顺铂 (DDP) 用于肺癌的化疗常导致耐药的产生,目前已有研究发现,DDP 对 NSCLC 的敏感度变化与 microRNAs 的异常表达有关。在 NSCLC 患者中过表达 microRNA - 32 和 microRNA - 548a 模拟物通过靶向 ROBO1 并在 NSCLC 细胞中灭活 Wnt/ β - catenin 信号通路来刺激 DDP 敏感度^[32]。Zhang 等^[33]在小鼠肺癌模型中研究发现,miR - 130b - 3p 通过靶向 PTEN 激活 Wnt/ β - catenin 信号通路增强 NSCLC 细胞对 DDP 的耐受能力并抑制细胞凋亡。还有研究发现,在 A549 细胞中低表达 miR - 448 抑制 Wnt/ β - catenin 信号通路的激活,促进细胞增殖和增强 A549 细胞的 DDP 耐药性,而利用 siRNA 下调 SATB1 的表达可以促进细胞凋亡和逆转细胞对 DDP 的敏感度^[34]。以上研究表明,microRNAs 可能成为具有 DDP 耐药性的 NSCLC 患者的潜在靶标。

四、展 望

目前肺癌的致死率及患者预后生存状况仍然不由乐观。microRNAs 作为目前炙手可热的靶点,已被证实可以对 Wnt/ β - catenin 信号通路的功能进行调控。Wnt/ β - catenin 信号通路是一个复杂的蛋白质

作用反馈网络,在人体的胚胎发育乃至癌症发展过程中起着重要的作用。本文阐述了 microRNAs 在 Wnt/ β - catenin 信号通路中的调节作用对肺癌细胞的耐药、增殖、侵袭和转移等生物学行为的影响,这些研究表明,Wnt/ β - catenin 信号通路在肺癌的发展和转移中起着重要作用,该通路为开发癌症预防和治疗药物提供了潜在靶点。但 Wnt/ β - catenin 信号通路相关 microRNAs 是否参与调节其他信号通路的功能等机制仍未阐明,还应该考虑靶向药物的不良反应,因此,深入了解 microRNAs 对 Wnt/ β - catenin 信号通路的调控作用及分子机制对于研发肺癌细胞新的治疗靶标具有重要的意义。

参考文献

- 1 李金, 黄文, 陈奇峰. 2014—2019 年绍兴市肺癌发病趋势分析 [J]. 预防医学, 2021, 33(9): 689 - 892
- 2 Ye T, Pan Y, Wang R, *et al.* Analysis of the molecular and clinicopathologic features of surgically resected lung adenocarcinoma in patients under 40 years old [J]. Thorac Dis, 2014, 6(10): 1396 - 1402
- 3 Kirby T. Young non - smoker diagnosed with lung cancer [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(2): 141 - 142
- 4 徐梦圆, 张俊文, 苏延军, 等. 小细胞肺癌分子分型研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(10): 734 - 738
- 5 Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(4): 1202 - 1207
- 6 Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, *et al.* An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5451 - 5465
- 7 Xu LB, Xiong J, Zhang YH, *et al.* miR - 205 - 3p promotes lung cancer progression by targeting APBB2 [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(2): 588
- 8 Lee S, Hong JH, Kim JS, *et al.* Cancer - associated fibroblasts activated by miR - 196a promote the migration and invasion of lung cancer cells [J]. Cancer Lett, 2021, 508: 92 - 103
- 9 Mao S, Zheng S, Lu Z, *et al.* Exosomal miR - 375 - 3p breaks vascular barrier and promotes small cell lung cancer metastasis by targeting claudin - 1 [J]. Transl Lung Cancer Res, 2021, 10(7): 3155 - 3172
- 10 Huang W, Wu Y, Cheng D, *et al.* Mechanism of epithelial - mesenchymal transition inhibited by miR - 203 in non - small cell lung cancer [J]. Oncol Rep, 2020, 43(2): 437 - 446
- 11 Li M, Shan W, Hong B, *et al.* Circulating miR - 92b and miR - 375 for monitoring the chemoresistance and prognosis of small cell lung cancer [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 12705
- 12 张文静, 马君, 许弘邦, 等. miR - 92b 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(3): 399 - 402
- 13 Yu Y, Zuo J, Tan Q, *et al.* Plasma miR - 92a - 2 as a biomarker for small cell lung cancer [J]. Cancer Biomark, 2017, 18(3): 319 -

327

14 Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome[J]. *Cell*, 1982, 31(1): 99 - 109

15 Zhang Y, Wang X. Targeting the Wnt/ β - catenin signaling pathway in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 165

16 张香红, 王荟荟, 黄小燕, 等. Wnt 信号通路在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(4): 628 - 631, 645

17 Zha Z, Li D, Zhang P, *et al.* Neuron specific enolase promotes tumor metastasis by activating the Wnt/ β - catenin pathway in small cell lung cancer[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(4): 101039

18 Liao Y, Feng J, Sun W, *et al.* CIRP promotes the progression of non - small cell lung cancer through activation of Wnt/ β - catenin signaling via CTNNB1[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 275

19 Zhang J, Zhang X, Yang S, *et al.* FOXH1 promotes lung cancer progression by activating the Wnt/ β - catenin signaling pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 293

20 Han L, Fang S, Li G, *et al.* Total flavonoids suppress lung cancer growth via the COX - 2 - mediated Wnt/ β - catenin signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 1824 - 1830

21 Wang H, Chen X, Yang B, *et al.* MiR - 924 as a tumor suppressor inhibits non - small cell lung cancer by inhibiting RHBDD1/Wnt/ β - catenin signaling pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 491

22 Ren T, Fan XX, Wang MF, *et al.* miR - 20b promotes growth of non small cell lung cancer through a positive feedback loop of the Wnt/ β - catenin signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(2): 470 - 479

23 Ning Q, Pang Y, Shao S, *et al.* MicroRNA - 147b suppresses the proliferation and invasion of non - small - cell lung cancer cells through downregulation of Wnt/ β - catenin signalling via targeting of RPS15A[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(3): 449 - 458

24 Wang Y, Wang L, Guo J, *et al.* MYPT1, regulated by miR - 19b - 3p inhibits the progression of non - small cell lung cancer via inhibiting the activation of wnt/ β - catenin signaling[J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119573

25 Xiong Q, Jiang L, Liu K, *et al.* miR - 133b targets NCAPH to promote β - catenin degradation and reduce cancer stem cell maintenance

in non - small cell lung cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 252

26 Han W, Ren X, Yang Y, *et al.* microRNA - 100 functions as a tumor suppressor in non - small cell lung cancer via regulating epithelial - mesenchymal transition and Wnt/ β - catenin by targeting HOXA1[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(6): 1679 - 1688

27 Tan X, Jiang L, Wu X, *et al.* MicroRNA - 625 inhibits the progression of non? small cell lung cancer by directly targeting HOXB5 and deactivating the Wnt/ β - catenin pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 346 - 356

28 Wang K, Yang S, Gao Y, *et al.* MicroRNA - 769 - 3p inhibits tumor progression in glioma by suppressing ZEB2 and inhibiting the Wnt/ β - catenin signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(1): 992 - 1000

29 Yang S, Li X, Shen W, *et al.* MicroRNA - 140 represses esophageal cancer progression via targeting ZEB2 to regulate Wnt/ β - Catenin pathway[J]. *J Surg Res*, 2021, 257: 267 - 277

30 Li X, Li C, Bi H, *et al.* Targeting ZEB2 by microRNA - 129 in non - small cell lung cancer suppresses cell proliferation, invasion and migration via regulating wnt/ β - catenin signaling pathway and epithelial - mesenchymal transition[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 9165 - 9175

31 Cui J, Pan G, He Q, *et al.* MicroRNA - 545 targets ZEB2 to inhibit the development of non - small cell lung cancer by inactivating Wnt/ β - catenin pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 2931 - 2938

32 Zheng J, Li X, Cai C, *et al.* MicroRNA - 32 and MicroRNA - 548a promote the drug sensitivity of non - small cell lung cancer cells to cisplatin by targeting ROBO1 and inhibiting the activation of Wnt/ β - Catenin axis[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 3005 - 3016

33 Zhang Q, Zhang B, Sun L, *et al.* MicroRNA - 130b targets PTEN to induce resistance to cisplatin in lung cancer cells by activating Wnt/ β - catenin pathway[J]. *Cell Biochem Funct*, 2018, 36(4): 194 - 202

34 Ning MY, Cheng ZL, Zhao J, *et al.* MicroRNA - 448 targets SATB1 to reverse the cisplatin resistance in lung cancer via mediating Wnt/ β - catenin signalling pathway[J]. *J Biochem*, 2020, 168(1): 41 - 51

(收稿日期: 2021 - 12 - 06)

(修回日期: 2021 - 12 - 16)

欢迎订阅 2022 年《医学研究杂志》

《医学研究杂志》(原名《医学研究通讯》)于 1972 年创刊,是由国家卫生健康委员会主管、中国医学科学院主办的国家级医学学术期刊。本杂志为中国科技论文统计源期刊,中国科技核心期刊,世界卫生组织西太区医学索引(WPRIM)收录期刊。月刊。CN11 - 5453/R,ISSN1673 - 548X。

本杂志信息量大,装帧精美。每册定价 10 元,全年 120 元(含邮费)。国内外公开发行人。邮发代号:2 - 590。编辑部电话:010 - 52328691,010 - 52328692,010 - 52328694;投稿网址:<http://www.yxyjzz.cn>。编辑部地址:北京市朝阳区雅宝路 3 号(邮编:100020)。