

miR-130 在恶性肿瘤中作用研究进展

胡思思¹, 凌志强^{2,3}, 葛明华²

(1.温州医学院, 浙江 温州 325000; 2.浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022;

3.浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:微小 RNA(miRNAs)是一组在转录后水平上调节基因表达的非编码 RNA 分子,通常结合到 mRNA 分子上导致靶 mRNA 降解或翻译抑制。microRNA-130(miR-130)包括 miR-130a 和 miR-130b。研究发现,miR-130 在多种机制调控下,在一些肿瘤中发挥癌基因作用,而在另一些肿瘤中发挥抑癌作用,并且与多种肿瘤化疗耐药性有关。本文就 miR-130 在肿瘤中的作用做一综述。

关键词:microRNA-130;肿瘤;化疗耐药性

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2014)02-0136-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.02.A012

Research Progress in the Effect of microRNA-130 on Carcinoma

HU Si-si¹, LING Zhi-qiang^{2,3}, GE Ming-hua²

(1.Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China; 2.Zhejiang Cancer Research Institute, Hangzhou 310022, China; 3.Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: MicroRNAs (miRNAs) are short non-coding RNA molecules those regulate post-transcriptional gene expression. MiRNA will bind to mRNA resulting in target mRNA degradation or translational repression. Researches confirm that the microRNA-130(miR-130) family, which consists of miR-130a and miR-130b, correlates with tumor genesis, metastasis and multiple drug resistance, and is regulated by various mechanisms. We review the relationship between miR-130 and neoplasms.

Key words: microRNA-130; neoplasms; chemoresistance

肿瘤的发生发展涉及多种机制,包括遗传学和表观遗传学的改变^[1]。微小 RNA 的表达具有组织特异性,在不同的组织中,微小 RNA 具有抑癌和促癌双重作用,其中具有致癌作用的微小 RNA 被称为“oncomirs”(癌基因微小 RNA),这些微小 RNA 可以通过与抑癌基因 mRNA 的 3'-非编码区的配对,使靶基因 mRNA 降解或翻译抑制;而促进肿瘤转移或者抑制肿瘤转移的微小 RNA 则被称为“metastamirs”,这些微小 RNA 可以直接作用于肿瘤转移相关基因,从而影响肿瘤迁移以及侵袭能力。

miR-130 家族包括 miR-130a 和 miR-130b,人类 *miRNA-130b* 基因编码一种长度为 22 个核苷酸的

成熟序列(5'-CAGUGCAAUGAUGAAAGGGCAU-3')。miR-301b 和 miR-130b 共同位于 22 号染色体,两者距离为 10 kb,它们在细胞中可能串联表达,并且可能拥有相似的生物学功能。目前的研究证明 miR-130 在多种肿瘤中表达失调,如肝细胞癌^[2]、肺癌^[3]和胃癌^[4]等,另外 miR-130 与神经变性疾病如阿尔兹海默症和帕金森有关^[5],对 CD8⁺ T 细胞的生存及聚集起重要作用^[6],miR-130 还抑制脂肪生成^[7]。现就 miR-130 与恶性肿瘤的关系作一综述。

1 miR-130 的抑癌作用

已有研究证明 miR-130b 具有抑癌作用。miR-130b 是 EMT 调节蛋白锌指 E 盒结合同源盒蛋白 1

收稿日期:2013-05-13;修回日期:2013-08-15

通讯作者:葛明华, E-mail: gemingh@163.com

(ZEB1)负调控子,可通过抑制 EMT 相关机制发挥抑癌作用。Dong 等^[8]在子宫内膜癌中发现突变型 *p53* 基因通过调节 miR-130b-ZEB1 轴,诱导 EMT 发生,促进肿瘤发展;该研究发现与正常组织相比,子宫内膜癌组织中 miR-130b 表达显著降低,长期随访提示 miR-130b 高表达的患者生存时间更长。研究者将 *p53* 突变体转入无 *p53* 的子宫内膜癌细胞中,检测微小 RNA 表达,发现突变型 *p53* 可以直接与 miR-130b 的启动子结合,抑制其转录。异位表达的突变型 *p53* 基因抑制 miR-130b,并且触发 ZEB1 依赖的 EMT,增加肿瘤侵袭能力;相反的,内源性突变型 *p53* 基因的缺失可以使 miR-130b 表达上调,并且减少 ZEB1 表达,抑制 EMT 发生。因此,上调 miR-130b 的表达可以抑制肿瘤进展和转移,这为子宫内膜癌患者提供了一个潜在的治疗方案。

Su 等^[9]研究证明 TAp63 可以调节 Dicer 酶(miRNA 剪切成熟的关键酶)和 miR-130b,抑制肿瘤转移^[9]。Su 等在 TAp63 缺失的小鼠胚胎成纤维细胞和人肿瘤转移组织中发现 Dicer 酶和 miR-130b 的表达量很低,在缺乏 TAp63 的细胞中增加 Dicer 酶和 miR-130b 表达,则可使细胞转移能力降低;该研究还发现 TAp63 缺失的小鼠胚胎成纤维细胞中 miR-130 的前体 pre-miR-130b 表达量低,染色质免疫沉淀试验发现 *p63* 直接与 Dicer、miR-130b 启动子结合,萤光素酶试验证实 TAp63 能使两者活化,因而 TAp63 直接参与 Dicer、miR-130b 的转录调控。另外在小鼠胚胎成纤维细胞中调节 TAp63 表达水平,miR-130b 表达量也随之改变,两者呈正相关;在组织中进行验证时,他们发现 TAp63、Dicer 以及 miR-130b 在中晚期肺腺癌和头颈鳞癌组织中均呈低水平表达。而其他研究也证实 miR-130a/b 在肺鳞癌^[3]以及耐多西紫杉醇的头颈鳞癌中表达下调^[10]。提示 miR-130b 在多种肿瘤(如肺腺癌、头颈鳞癌)中受 TAp63 的调控,抑制肿瘤转移。

多项研究已表明微小 RNA 可以通过调控多种干细胞因子(如 Sox2, Klf4, CD44 和 Notch 等)的表达,调节肿瘤干细胞,影响肿瘤进展。Luo 等^[11]发现高淋巴转移胰腺癌细胞株 BxPC-3-LN 具有肿瘤干细胞特性,包括淋巴转移潜能、自我更新能力以及化疗耐药性。与亲本细胞株相比,BxPC-3-LN 细胞株中包括 miR130 在内的多个微小 RNA 均呈低表达。通

过该研究我们可以猜测,在胰腺癌中,包括 miR130 在内的微小 RNA 可能通过抑制肿瘤干细胞从而抑制淋巴转移。另有研究证实 miR-130a/b 与肿瘤转移及侵袭有关。Wotschovsky 等^[12]发现 miR-130a 在透明性肾细胞癌组织以及正常组织中表达无显著性差异,但是在转移组织中表达下降;临床病理资料统计分析显示,miR-130a 与肿瘤分期相关($P<0.05$);他们通过三种计算机预测程序(miRanda, PicTar 和 TargetScan)筛选出 5 种 miR-130 相关靶基因: *MET*、*EGLN3*、*SOS1*、*PAK6*、*EP300*。另外,Yip 等^[13]发现与非侵袭性甲状腺乳头状癌相比,侵袭性甲状腺乳头状癌中 miR-130b 表达下调。

miR-130 受多种基因的调控,并通过多种途径(包括 EMT 相关机制、TAp63 相关作用等)抑制肿瘤、转移等,另外 miR-130 也可以抑制肿瘤干细胞,这为多种肿瘤提供了潜在的治疗方法,但由于微小 RNA 的组织特异性,具体肿瘤中 miR-130 的抑癌机制有待进一步研究。

2 miR-130 的癌基因作用

MiR-130 调节的基因不同导致其功能具有两面性,在一些肿瘤中 miR-130 具有抑癌作用,而在另一些肿瘤中则具有癌基因作用。目前已有许多关于 miRNA 与抑癌基因关系的研究,miRNA 对抑癌基因的抑制可能是肿瘤形成的常见机制之一。已有研究表明,miR-130b 可以抑制抑癌基因 *RUNX3*(Runt 相关转录因子 3)蛋白合成,促进肿瘤形成。Lai 等^[4]对 8 个胃癌细胞株的微小 RNA 和抑癌基因 *RUNX3* 进行分析,生物信息学方法、基因水平及蛋白表达均提示 miR-130b 具有 *RUNX3* 结合位点;增加胃癌细胞株中 miR-130b 的表达,导致 *RUNX3* 蛋白表达减少,血清转化生长因子- β 介导的凋亡受抑制,细胞活力增加,凋亡蛋白 Bim 表达减少。53% 的原发性胃癌中 miR-130b 过量表达,这与 *RUNX3* 在细胞质中的异位表达发生率一致(53%),高于 *RUNX3* 甲基化发生率(40%),并且在 15 例胃癌标本中,miR-130b 高表达,与 *RUNX3* 甲基化呈负相关。说明 *RUNX3* 失活主要受 miR-130b 调控。目前很多研究均表明 *RUNX3* 基因甲基化是 miR-130b 沉默的主要机制之一^[14],但是也有很多文献报道 *RUNX3* 下调,不伴随

RUNX3 甲基化, 而 miR-130b 抑制 *RUNX3* 表达可能是 *RUNX3* 基因沉默的另一种机制。由此, 我们得知, miR-130b 在胃癌中通过抑制 *RUNX3* 基因, 发挥癌基因作用。关于胃癌的另一项研究证实^[15], 与正常黏膜相比, 中晚期胃癌患者手术标本中 miR130 呈高表达, 临床病理资料统计分析提示 miR130 与淋巴结转移相关($P<0.05$), 而长期随访也显示 miR130 的高表达提示预后不良, 故高表达 miR130 是胃癌的高危因素。

miR-130 在肝癌中的研究较多。Ma 等^[16]着重对照研究 CD133+ 和 CD133- 肝细胞癌中微小 RNA 的表达。与 CD133- 细胞相比, CD133+ 细胞具有肿瘤干细胞潜能和自我更新能力; 研究发现 miR-130b 在 CD133+ 肝癌组织和细胞株中均高表达。使用慢病毒载体将 miR-130b 转导入 CD133- 细胞中, 该细胞对化疗药物呈现良好的耐受性, 体外致瘤性加强, 并且有更好的自我修复能力; 通过 mRNA 表达谱分析及计算机模型分析确定 *Tp53INP1* (肿瘤蛋白 p53 诱导型核蛋白基因) 为 miR130b 的靶基因。增加 CD133- 细胞中 miR-130b 表达可导致 *Tp53INP1* 表达下降, 而降低 *Tp53INP1* 表达可以增加细胞自我更新能力, 促进肿瘤发生。因此, miR-130b 可能通过抑制 *Tp53INP1* 表达来促进 CD133+ 肝细胞癌的生长。Kutay 等^[2]发现 miR-130-130a 在小鼠肝细胞癌组织中高表达。Liu 等^[17]研究证实 miR-130b、miR-15b 在原发性肝癌组织、血浆以及肝癌细胞株中均高表达, 并且, 原发性肝癌患者术后血浆中 miR-130b、miR15b 表达量显著降低, 这也提示了这两种微小 RNA 可能来源于肿瘤。另外, Liu 等^[17]进行了一个涵盖 57 例原发性肝癌和 30 名健康人群的多中心研究, 他们指出用 miR-130b 和 miR-15b 作为原发性肝癌检测指标, 敏感度为 98.2%, 特异性为 91.5%; 而在低 AFP($<20\text{ng/ml}$) 的原发性肝癌中, 其敏感度为 96.7%。因此 miR130b 和 miR-15b 也可用于无显著性 AFP 改变的早期原发性肝癌的诊断。miR-15b 和 miR-130b 有望成为原发性肝癌的血浆生物标志物, 并用于临床筛查。

miR-130 在其他肿瘤中也可高表达, 并且与肿瘤发生发展相关。Namlos 等^[18]在骨肉瘤细胞株的研究中发现, 与正常组织相比, 肿瘤细胞株中 miR-130 和 miR-301 表达上调, 并且抑癌基因 *PTEN* (磷酸酶

和张力蛋白同系物) mRNA 表达量与 miR-130、miR-310/301 呈一定的负相关($r=-0.4\sim-0.5$)。有研究证实 AP-1 诱导 miR-21 在肿瘤中高表达, 进一步抑制抑癌基因 *PTEN* 和 *PDCD4* (人程序性细胞死亡因子 4)^[19], miR-130、miR-310/301 能否直接抑制 *PTEN* 和 *PD-CD4* 尚不明确, 有待进一步研究。在乳腺组织中, miR-130b 也可通过下调细胞周期抑制剂 p21Waf1/Cip1 从而抑制乳腺上皮细胞凋亡, 促进肿瘤生长^[20]。Wu 等^[21]证实了 miR-130b 在肾透明细胞癌中高表达, 并且与肿瘤转移和预后相关, 但 miR-130b 作为肾透明细胞癌的生物标志物, 仍需要更大样本的验证。以上研究均证实 miR-130 直接或间接与肿瘤进展相关, 检测 miR-130b 的表达水平有望用于原发性肝癌、肾透明细胞癌等肿瘤的筛查及预后判断, 另外 miR-130 在这些肿瘤中所起到的癌基因的作用也为这些肿瘤的治疗提供了新的治疗方向。

3 miR-130 与肿瘤耐药性

miR-130 在卵巢癌中可抑制肿瘤耐药性的形成。Sorrentino 等^[22]采用 miRNA 芯片筛选出 6 个微小 RNA, 其中 miR-130b 在 4 株耐药的卵巢癌细胞株中低表达, 并且确定 *M-CSF* 基因 (集落刺激因子-1) 是其下游基因, miR-130b 抑制 *M-CSF* 翻译。Yang 等^[23]进一步研究 miR-130b 在卵巢癌组织中的作用, 发现下调的 miR-130b 与 FIGO III~IV 临床分期以及更差的组织分化程度相关。具有多重耐药性的卵巢癌细胞株中 miR-130b 表达进一步下调, 增加 miR-130b 的表达可以恢复这些细胞对抗癌药物的敏感性; 另外在这些细胞中发现 miR-130b 甲基化, 且 miR-130b 甲基化水平与 miR-130 表达水平呈负相关, 使用 5-aza-CdR 去甲基化后, miR-130b 表达上调, 并且细胞恢复对顺铂以及紫杉醇的敏感性。在研究 miR-130b 下游靶点的时候发现, 卵巢癌组织以及细胞株中 *M-CSF* 基因的表达均与 miR-130b 表达呈负相关, 而荧光素酶检测试验也提示 *M-CSF* 基因是 miR-130b 的直接作用靶点, 敲除 *M-CSF* 基因可以恢复细胞对抗癌药物的敏感性。该研究证实 miR-130b 的表达下调促进其下游靶点 *M-CSF* 表达上调, 从而促使卵巢癌细胞多重抗药性的形成, 而 130b 沉默机制可能是 DNA 甲基化。故 miR-130b 在卵巢癌中抑

制 *M-CSF* 的表达,起到抑癌基因的作用,并且抑制化疗抗药性的形成。另外,miR-130a、miR-130b 在很多具有多重耐药性的肿瘤细胞及组织中表达下调,包括头颈鳞癌^[10]以及高淋巴转移胰腺癌细胞株 Bx-PC-3-LN^[11]等,提示 miR-130a、miR-130b 的高表达可能可以抑制上述肿瘤化疗耐药性的形成。

最近的研究也证实了 miR-130 可促进多发性骨髓瘤细胞对糖皮质激素耐药性的形成。Tessel 等^[24]发现耐糖皮质激素的多发性骨髓瘤细胞中 miR-130b 表达上调,若对糖皮质激素敏感的细胞中增加 miR-130b 的表达,则内源性糖皮质激素受体蛋白减少、活性下降,细胞产生对糖皮质激素的抗药性,并且 miR-130b 能抑制糖皮质激素诱导的凋亡;miR-130b 在多发性骨髓瘤中可促使癌细胞对糖皮质激素耐药。以上研究证实 miR-130 在不同的肿瘤中既可促进肿瘤对药物耐药,也可抑制耐药性的形成,miR-130 在不同肿瘤中与耐药性的相关性可用于抑制肿瘤耐药性的形成,为肿瘤患者带来新的希望。

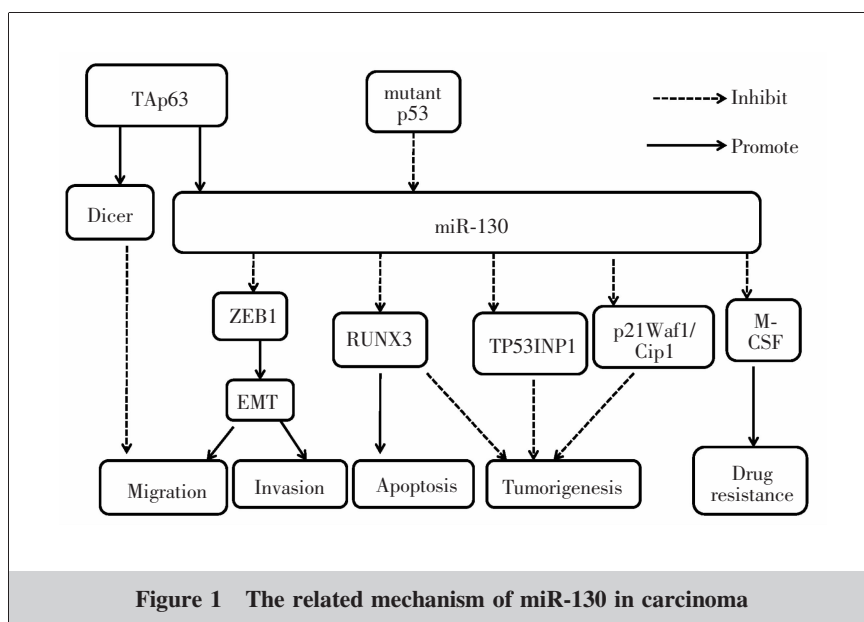
4 小 结

将 miR-130 在恶性肿瘤中的相关作用总结如 Figure 1,miR-130 在子宫内膜癌、肺腺癌、头颈鳞癌、侵袭性甲状腺乳头状癌等肿瘤中表达下调,其抑癌作用涉及 EMT 相关机制、受 TAp63 的调控;miR-130 在胃癌、肝癌以及骨肉瘤等肿瘤中表达上调,直

接或间接与肿瘤发展相关。不同研究证明 miR-130a 和 miR-130b 在同种肿瘤中也可能拥有不同的功能,miR-130a 在转移性肾透明细胞癌组织中表达下调,与肿瘤分期相关^[12],而 miR-130b 在肾透明细胞癌中高表达,并且与肿瘤转移以及预后相关^[21]。另外,miR-130 可抑制卵巢癌、头颈鳞癌细胞多重抗药性的发生,也可促使多发性骨髓瘤细胞对糖皮质激素耐药性的形成。这些研究结果证明 miR-130b 具有抑癌和促癌双重作用,其具体的作用随肿瘤类型和细胞背景的改变而不同,而 miR-130 与肿瘤耐药性的关系研究可能为具有多重耐药的肿瘤患者提供新的治疗方向。

参考文献:

- [1] Nguyen DX, Bos PD, Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(4): 274-284.
- [2] Kutay H, Bai S, Datta J, et al. Downregulation of miR-122 in the rodent and human hepatocellular carcinomas [J]. J Cell Biochem, 2006, 99(3): 671-678.
- [3] Gao W, Shen H, Liu L, et al. MiR-21 overexpression in human primary squamous cell lung carcinoma is associated with poor patient prognosis [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2011, 137(4): 557-566.
- [4] Lai KW, Koh KX, Loh M, et al. MicroRNA-130b regulates the tumour suppressor RUNX3 in gastric cancer [J]. Eur J Cancer, 2010, 46(8): 1456-1463.
- [5] Shacka JJ, Roth KA, Zhang J. The autophagy-lysosomal degradation pathway: role in neurodegenerative disease and therapy [J]. Front Biosci, 2008, 13: 718-736.
- [6] Zhang N, Bevan MJ. Dicer controls CD8+ T-cell activation, migration, and survival [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(50): 21629-21634.
- [7] Lee EK, Lee MJ, Abdelmohsen K, et al. miR-130 suppresses adipogenesis by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression [J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(4): 626-638.
- [8] Dong P, Karaayvaz M, Jia N, et al.



- Mutant p53 gain-of-function induces epithelial-mesenchymal transition through modulation of the miR-130b-ZEB1 axis [J]. *Oncogene*, 2013, 32(27):3286–3295.
- [9] Su X, Chakravarti D, Cho MS, et al. TAp63 suppresses metastasis through coordinate regulation of Dicer and miRNAs [J]. *Nature*, 2010, 467(7318):986–990.
- [10] Dai Y, Xie C H, Neis JP, et al. MicroRNA expression profiles of head and neck squamous cell carcinoma with docetaxel-induced multidrug resistance [J]. *Head Neck*, 2011, 33(6):786–791.
- [11] Luo G, Long J, Cui X, et al. Highly lymphatic metastatic pancreatic cancer cells possess stem cell-like properties [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(3):979–984.
- [12] Wotschovsky Z, Liep J, Meyer HA, et al. Identification of metastamirs as metastasis-associated microRNAs in clear cell renal cell carcinomas [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(10):1363–1374.
- [13] Yip L, Kelly L, Shuai Y, et al. MicroRNA signature distinguishes the degree of aggressiveness of papillary thyroid carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(7):2035–2041.
- [14] Kim TY, Lee HJ, Hwang KS, et al. Methylation of RUNX3 in various types of human cancers and premalignant stages of gastric carcinoma [J]. *Lab Invest*, 2004, 84(4):479–484.
- [15] Kim BH, Hong SW, Kim A, et al. Prognostic implications for high expression of oncogenic microRNAs in advanced gastric carcinoma [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(5):505–510.
- [16] Ma S, Tang KH, Chan YP, et al. miR-130b Promotes CD133 (+) liver tumor-initiating cell growth and self-renewal via tumor protein 53-induced nuclear protein 1 [J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(6):694–707.
- [17] Liu AM, Yao TJ, Wang W, et al. Circulating miR-15b and miR-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2012, 2(2):e000825.
- [18] Namlos HM, Meza-zepeda LA, Baroy T, et al. Modulation of the osteosarcoma expression phenotype by microRNAs [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e48086.
- [19] Talotta F, Cimmino A, Matarazzo MR, et al. An autoregulatory loop mediated by miR-21 and PDCD4 controls the AP-1 activity in RAS transformation [J]. *Oncogene*, 2009, 28(1):73–84.
- [20] Borgdorff V, Leonart ME, Bishop CL, et al. Multiple microRNAs rescue from Ras-induced senescence by inhibiting p21(Waf1/Cip1) [J]. *Oncogene*, 2010, 29(15):2262–2271.
- [21] Wu X, Weng L, Li X, et al. Identification of a 4-microRNA signature for clear cell renal cell carcinoma metastasis and prognosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e35661.
- [22] Sorrentino A, Liu CG, Addario A, et al. Role of microRNAs in drug-resistant ovarian cancer cells [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(3):478–486.
- [23] Yang C, Cai J, Wang Q, et al. Epigenetic silencing of miR-130b in ovarian cancer promotes the development of multidrug resistance by targeting colony-stimulating factor 1 [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2):325–334.
- [24] Tessel MA, Benham AL, Krett NL, et al. Role for microRNAs in regulating glucocorticoid response and resistance in multiple myeloma [J]. *Horm Cancer*, 2011, 2(3):182–189.