

miR-409-3p 与胃癌关系的研究进展

冯金鑫,张相良(广州医科大学附属肿瘤医院腹部综合外科,广东 广州,510095)

【摘要】 microRNA 是一种内源性非编码小 RNA,通过与靶 mRNA 的序列互补配对的方式调节靶 mRNA 的翻译。microRNA 多导致靶 mRNA 翻译受抑,甚至导致靶 mRNA 降解而失去功能,从而使相应的基因表达受影响。miR-409-3p 在胃癌组织中呈低表达,并与胃癌的浸润深度和淋巴结转移成负相关。本篇综述重点阐述其在胃癌的增殖、侵袭、转移的过程中出现的变化和相应发挥的作用,以期为胃癌的诊断及治疗提供新思路。

【关键词】 miR-409-3p; 胃癌; 肿瘤抑制

Research progress of microRNA miR-409-3p in gastric cancer FENG Jin-Xin, ZHANG Xiang-liang
(Department of Abdominal Comprehensive Surgery, Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, China)

Corresponding author: ZHANG Xiang-liang, E-mail: zhxl7229@163.com

【Abstract】 MicroRNA is a class of non-coding RNAs, which can result in degradation of specific mRNAs and inhibition of code translation. MicroRNAs are capable of silencing gene expression by translational repression or mRNA degradation through complementary base pairing with targeted mRNAs. They could fail translation of mRNAs and even silence their functions. The lower expression of miR-409-3p in gastric cancer is significant, which is associated with lymph node metastasis and regional invasion of gastric cancer (GC). This article reviews the role and regulation of miR-409-3p in GC, which is expected to provide new strategies for GC diagnosis and treatment.

【Key words】 miR-409-3p; Gastric cancer; Tumor suppressor

【Funding】 Natural Science Foundation of Guangdong Province (2015A030313478, 2017A030313763) and Guangzhou Science and Technology Program (201607012129)

微小 RNA (MicroRNA, miRNA) 是一类广泛存在于细胞内的内源性非编码单链 RNA, 长度约为 19~25 nt, 由具有发夹结构的 70~90 个碱基大小的单链 RNA 前体 (pre-miRNA) 经过酶切加工形成。成熟 miRNA 与 mRNAs 的 3'-UTRs 非翻译区互补结合, 诱导靶 mRNA 降解或抑制其翻译, 实现对基因的调控, 从而影响相应基因的功能和表达^[1,2]。miRNA 可耐受 RNA 酶的降解作用, 因此可在细胞及组织中稳定存在^[3]。随着对 miRNA 研究的深入, 其重要性被逐步发掘。据近年研究估计, miRNA 调控着 30%~90% 人类基因的表达, 并在细胞的分裂、增殖与分化、肿瘤的发生、侵袭、转移等生理、病理过程中均发挥着重要作用^[4,5]。其中, miR-409-3p 在胃癌组织中的特异性表达已被越来越多的学者发现, 因而推测其在胃癌中的临床意义和作用机制具有重要的研究价值。本文将围绕 miR-409-3p 在胃癌发生、发展过程中的变化、具体作用及临床价值

进行综述。

1 miR-409-3p 的生物学特征

miRNA 是一类相对保守的非编码 RNA, 系由 DNA 转录生成, 大量释放入胞质但不翻译成蛋白质。miR-409-3p 的首次报道是发现其在胚胎干细胞中表达^[6]。后续研究提示: 编码 miR-409-3p 的基因位于胞核 14 q32.31, 进一步使用 miRbase 检索包括人类在内的 11 个不同物种的 miR-409-3p 成熟 miRNA 序列并进行分析, 发现 miR-409-3p 编码序列中有 19 个碱基序列 (5'-AGGUUACCCGAGCAACUUU-3') 在上述物种中均高度保守, 但其在细胞内的具体功能尚不明确^[6]。

现已证实, miRNA 通过差异性表达在多种肿瘤的发生、发展、复发转移等病理过程中发挥重要作用。根据 miRNA 在肿瘤功能的不同可将其分为两类: ①促癌性 miRNA, 其在肿瘤中的表达处于上调状态, 主要的靶基因为抑癌基因, 该类 miRNA 的过表达会导致其靶抑癌基因低表达, 从而发挥促癌基因样效应; ②抑癌性 miRNA, 其在肿瘤中的表达处于下调状态, 主要的靶基因为癌基因,

基金项目: 广东省自然科学基金 (2015A030313478; 2017A030313763); 广州市科技计划 (201607012129)

通信作者: 张相良, E-mail: zhxl7229@163.com

该类 miRNA 的缺失会导致其靶标癌基因过表达,从而发挥其癌基因样效应。microRNA 的这种双重调节作用,表明其可能拥有复杂的网络调控系统参与肿瘤发生、发展的多个环节。已有研究表明,miR-409-3p 在前列腺癌^[7]、膀胱癌^[8]、乳腺癌^[9]中处于低表达,由此可见 miR-409-3p 在肿瘤组织中可能主要扮演抑癌性 miRNA 的角色。但在 Josson^[10]等的研究中,却发现 miR-409-3p 在前列腺癌组织中表达上调,能够促进前列腺癌的发生、促进上皮细胞到间质细胞的转变以及骨转移的发生。Josson 等的研究提示 miR-409-3p 可能是一种双向作用的 miRNA,在不同的肿瘤中发挥抑癌作用或致癌作用,甚至有可能在同一种肿瘤的不同阶段发挥不同的作用。

2 miR-409-3p 在胃癌中的特性

胃癌作为一种常见的消化道恶性肿瘤,也是世界范围内高发的恶性肿瘤之一^[11]。在过去几十年里,人们普遍认为编码蛋白的癌基因或抑癌基因的异常表达是胃癌发生的关键环节^[12]。然而,在对数千种编码 RNA 进行研究后发现,miRNA 在胃癌的发生、发展过程中有着重要作用。Ueda 等^[13]对 353 例胃癌大样本的 miRNA 芯片研究发现:胃癌进展和预后与特异的 microRNAs 表达谱密切相关。其中,miR-125b、miR-199a 及 miR-100 与胃癌进展、分期呈正相关,而高表达的 miR-214、低表达的 let-7g 和 miR-433 的患者预后不良,且是临床不良预后的独立预测指标。进一步研究 microRNAs 表达谱发现 miR-409-3p 与胃癌的浸润转移和腹腔转移有关。

Zheng^[14]等检测 miR-409-3p 在胃癌及相应癌旁组织中的表达情况,发现胃癌组织的 miR-409-3p 比癌旁组织表达明显下调。miR-409 成熟后同时表达 2 个产物,miR-409-3p 和 miR-409-5p,通过细胞迁移和侵袭实验进行对比发现,只有 miR-409-3p 表达水平的降低对 SGC-7901 细胞的迁移和侵袭有促进作用,降低 miR-409-5p 表达水平未见明显改变,肯定了 miR-409-3p 在胃癌中的作用。此外,伴有淋巴结转移的胃癌患者 miR-409-3p 表达更低,提示 miR-409-3p 在胃癌淋巴结转移中可能起到一定的作用。

在动物实验中,上调小鼠体内 miR-409-3p 的表达后,胃癌细胞肺转移和腹腔播散能力明显被抑制。Li^[15]等通过 qRT-PCR 方法及原位杂交方法对胃癌细胞和癌旁对照细胞进行分析,也发现胃癌组织细胞中的 miR-409-3p 的表达水平显著低于对照组织细胞的表达,并结合胃癌的临床病理指标的相关性分析结果表明,miR-409-3p 表达水平与胃癌的大小和浸润深度有关,即 miR-409-3p 表达水平越低,肿瘤体积越大,胃壁浸润越深。为更进一步明确 miR-409-3p 在胃癌组织中的生物学作用,使用转染 miR-409-3p 的方法构建其过表达逆转录病毒载体并感染胃癌细胞 SGC-7901 上调其表达水平,再通过与对照组比较发现 miR-409-3p 表达上调可明显抑制胃癌细胞增殖。后经

过细胞凋亡与细胞周期的检查,还发现 miR-409-3p 表达上调的胃癌细胞凋亡率明显上升。由此可见,miR-409-3p 可能作为抑癌性 miRNA 参与胃癌发生、发展的整个过程。

3 miR-409-3p 在胃癌中的调控

miRNA 的生物调控过程主要包含 3 个方面:①转录调控层面,主要是一些转录因子调控靶 miRNA 转录;②miRNA 生成过程中的调控;③转录后调控层面,主要是对 miRNA 稳定性的调节。

Zheng^[14]等发现,miR-409-3p 可通过调控 RDX 基因(Radixin)抑制胃癌细胞的侵袭和转移。RDX 基因为 Ezrin-radixin-moesin(ERM)家族成员之一,在肿瘤的侵袭转移中发挥着促进作用^[16,17]。进一步研究发现 miR-409-3p 通过下调 RDX 的表达发挥抑制胃癌细胞侵袭和转移的作用。除此之外,Li^[15]等上调胃癌细胞 SGC-7901 中 miR-409-3p 表达水平后,发现 miR-409-3p 可抑制胃癌细胞 SGC-7901 的 PHF10 蛋白表达。由此推断,miR-409-3p 过表达可间接引起 procaspase-3 及 caspase-3 蛋白表达增加。后续实验进一步证实 miR-409-3p 抑制胃癌细胞的 PHF10 基因翻译而非抑制其蛋白表达^[18]。还有研究证明 PHF10 可通过对 caspase-3 的转录调控来参与胃癌细胞的凋亡抑制^[19],说明 miR-409-3p 作为抑癌性 miRNA,其表达下调导致对癌基因 PHF10 的负性调控能力减弱,从而促进胃癌的发生发展。至于 miR-409-3p 在胃癌的发生、发展中是否还存在别的调控系统,还有待进一步研究。

4 miR-409-3p 的在其它肿瘤中的调控路径

miR-409-3p 还能通过调节纤维蛋白原 B β (FGB)的水平来抑制纤维蛋白原生长,而纤维蛋白原 B β 进一步通过血管内皮血管或者血管生成因子的交互作用来调节血管生成进而影响肿瘤的生长和转移^[20]。近年来,有研究发现 miR-409-3p 可通过靶基因 c-Met 促进肺癌细胞的增殖、凋亡^[21]。Xu^[22]等研究发现在膀胱癌细胞中 miR-409-3p 的表达上调能显著抑制膀胱癌的侵袭与转移,进一步应用生物信息学方法发现 c-Met 是 miR-409-3p 在膀胱组织及细胞中的潜在靶基因,c-Met 是一种亲转移基因,该研究还发现 miR-409-3p 下游的效应蛋白可能是 MMP-2 和 MMP-9。

Bai^[23]等在结肠癌的研究中发现,miR-409-3p 作用于靶基因 Grb2 相关结合蛋白(Grb2 associated binding protein,GAB1)。GAB1 属于接头蛋白家族,能介导多条信号传导途径,能与多种受体结合,如生长因子、细胞因子、抗体受体等,进而调节细胞的生长和分化,从而发挥抑制结肠癌细胞侵袭和转移的作用。而 Liu^[24]等还发现 miR-409-3p 调控的另一个靶基因——Nemo 样激酶(nemo-like kinase,NLK),通过 NLK 抑制结肠癌细胞的侵袭和转移。NLK 属于丝/苏氨酸蛋白激酶,在 Wnt/ β -catenin 途径等多种信号通路中发挥重要作用,同时也在肿瘤的进展中扮演关键角色。

Zhang^[25]等发现在骨肉瘤中 miR-409-3p 下调进而调

控 ELF2 来抑制骨肉瘤的发生发展过程。ELF2 是 EST 类转录因子^[26], EST 在肿瘤的增殖、分化、凋亡、侵袭和转移中均发挥重要作用^[27]。Zhang^[28]等在乳腺癌的研究中发现, miR-409-3p 处于低表达状态,而 AKT1 为 miR-409-3p 的直接靶基因。研究还发现高水平 miR-409-3p 能降低 AKT1 蛋白的表达。在多种哺乳动物体系中,持续活化的 Akt 及其亚型已被证明可加强癌细胞的侵袭能力^[29]。Shi^[30]等研究发现 miR-409-3p 靶基因富集于 PI3K-Akt 信号通路、Hippo 信号通路、AMPK 信号通路、神经营养蛋白信号通路和 B 细胞受体信号通路,提示 miR-409-3p 与神经系统的营养和功能发挥关系密切,可参与神经系统功能及其调节的生物学过程,与神经系统疾病的发生相关。

此外,miR-409-3p 可通过下调血管生成素的表达水平来抑制肿瘤的生长、血管生成和新陈代谢^[31]。这也显示了 miR-409-3p 在肿瘤中有着复杂的调控路径,值得广大科研人员更进一步探究,进而更全面地了解 miR-409-3p 在恶性肿瘤发生发展中的调控机制。

5 miR-409-3p 对胃癌诊断和治疗的临床价值

早期胃癌通常预后良好,5 年生存率高达 90%^[32]。然而,大多数早期胃癌缺乏特异性临床表现,而我国绝大多数胃癌患者在被诊断出胃癌时,已为肿瘤中晚期,即使行根治性手术,胃癌的复发率也很高。因此寻找一种高灵敏度和特异性的胃癌诊断标准物,对判断患者预后情况和治疗的有效性至关重要。

研究发现,miRNAs 在血液中具有较好的稳定性,加之其检测的可行性,提示其有可能成为应用于临床的生物标志物^[33]。Li^[34]等曾提出把 miR-10b、miR-21、miR-223、miR-338、let-7a、miR-30a-5p 和 miR-126 作为胃癌复发的生物标志,同时作为评估预后指标,并对 50 名患者和 60 名独立组患者进行上述 RNA 的检测。该研究发现这 7 种 RNA 与胃癌复发和总体生存期有关,说明 miRNA 对胃癌的预后具有重要作用。

Yang 等^[35]发现晚期胃癌患者在行高精度腹腔热灌注化疗(HIPEC)后,血清中的 miR-409-3p 上调明显,并且该组患者较非上调组有更长的中位生存时间,间接表明血清中的 miR-409-3p 有成为评估胃癌预后的生物标志物的可能。鉴于 miR-409-3p 可抑制胃癌细胞在小鼠肺转移和腹腔播散的实验,miR-409-3p 对人类胃癌的治疗具有潜在价值。近期研究提示提高 miR-409-3p 在胃癌组织中的有效表达含量可能成为控制胃癌的进展的可行方案。未来研究须进一步明确 miR-409-3p 的分子调控机制,从而指导胃癌患者的“精细化”治疗,以最小的副作用达到满意的胃癌治疗效果,最终为胃癌的治疗提供了新思路。

参考文献

[1] Liz J, Esteller M. lncRNAs and microRNAs with a role in cancer development [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1859(1):

169-176.

- [2] van Rooij E, Kauppinen S. Development of microRNA therapeutics is coming of age [J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(7): 851-864.
- [3] Lin S, Gregory RI. MicroRNA biogenesis pathways in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6):321-333.
- [4] Huang WJ, Lamb DJ, Kim ED, et al. Germ-cell nondisjunction in testes biopsies of men with idiopathic infertility [J]. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(6):1638-1645.
- [5] Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, et al. Analysis of meiosis in intratesticular germ cells from subjects affected by classic Klinefelter's syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(10):3807-3810.
- [6] Altuvia Y, Landgraf P, Lithwick G, et al. Clustering and conservation patterns of human microRNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(8):2697-2706.
- [7] Nguyen HC, Xie W, Yang M, et al. Expression differences of circulating microRNAs in metastatic castration resistant prostate cancer and low-risk, localized prostate cancer [J]. *Prostate*, 2013, 73(4):346-354.
- [8] Homami A, Ghazi F. MicroRNAs as biomarkers associated with bladder cancer [J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2016, 30:475.
- [9] Ma Z, Li Y, Xu J, et al. MicroRNA-409-3 p regulates cell invasion and metastasis by targeting ZEB1 in breast cancer [J]. *I-UBMB Life*, 2016, 68(5):394-402.
- [10] Szczyrba J, Nolte E, Wach S, et al. Downregulation of Sec23A protein by miRNA-375 in prostate carcinoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 9(6):791-800.
- [11] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87-108.
- [12] Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(4):259-269.
- [13] Ueda T, Volinia S, Okumura H, et al. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(2):136-146.
- [14] Zheng B, Liang L, Huang S, et al. MicroRNA-409 suppresses tumour cell invasion and metastasis by directly targeting radixin in gastric cancers [J]. *Oncogene*, 2012, 31(42):4509-4516.
- [15] Li C, Nie H, Wang M, et al. MicroRNA-409-3 p regulates cell proliferation and apoptosis by targeting PHF10 in gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2012, 320(2):189-197.
- [16] Ou-Yang M, Liu HR, Zhang Y, et al. ERM stable knockdown by siRNA reduced in vitro migration and invasion of human SGC-7901 cells [J]. *Biochimie*, 2011, 93(5):954-961.
- [17] Yu H, Zhang Y, Ye L, et al. The FERM family proteins in cancer invasion and metastasis [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16:1536-1550.
- [18] Banga SS, Peng L, Dasgupta T, et al. PHF10 is required for cell proliferation in normal and SV40-immortalized human fibroblast cells [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2009, 126(3):227-242.

- [19] Wei M, Liu B, Su L, et al. A novel plant homeodomain finger 10-mediated antiapoptotic mechanism involving repression of caspase-3 in gastric cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6):1764-1774.
- [20] Majewski N, Nogueira V, Bhaskar P, et al. Hexokinase-mitochondria interaction mediated by Akt is required to inhibit apoptosis in the presence or absence of Bax and Bak [J]. *Mol Cell*, 2004, 16(5):819-830.
- [21] Wan L, Zhu L, Xu J, et al. MicroRNA-409-3 p functions as a tumor suppressor in human lung adenocarcinoma by targeting c-Met[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34(4):1273-1290.
- [22] Xu X, Chen H, Lin Y, et al. MicroRNA-409-3 p inhibits migration and invasion of bladder cancer cells via targeting c-Met [J]. *Mol Cells*, 2013, 36(1):62-68.
- [23] Bai R, Weng C, Dong H, et al. MicroRNA-409-3 p suppresses colorectal cancer invasion and metastasis partly by targeting GAB1 expression [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(10):2310-2322.
- [24] Liu M, Xu A, Yuan X, et al. Downregulation of microRNA-409-3 p promotes aggressiveness and metastasis in colorectal cancer: an indication for personalized medicine [J]. *J Transl Med*, 2015, 13:195.
- [25] Zhang J, Hou W, Jia J, et al. MiR-409-3 p regulates cell proliferation and tumor growth by targeting E74-like factor 2 in osteosarcoma[J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(3):348-357.
- [26] Wilkinson DA, Neale GA, Mao S, et al. Elf-2, a rhombotin-2 binding ets transcription factor: discovery and potential role in T cell leukemia[J]. *Leukemia*, 1997, 11(1):86-96.
- [27] Sharrocks AD. The ETS-domain transcription factor family [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(11):827-837.
- [28] Zhang G, Liu Z, Xu H, et al. miR-409-3 p suppresses breast cancer cell growth and invasion by targeting Akt1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(2):189-195.
- [29] Kim D, Kim S, Koh H, et al. Akt/PKB promotes cancer cell invasion via increased motility and metalloproteinase production [J]. *FASEB J*, 2001, 15(11):1953-1962.
- [30] 时伟丽, 王鑫, 廖世秀. 人类微小 RNA-409-3 p 靶基因预测及生物信息学分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017, (11):18-19.
- [31] Weng C, Dong H, Chen G, et al. miR-409-3 p inhibits HT1080 cell proliferation, vascularization and metastasis by targeting angiogenin [J]. *Cancer Lett*, 2012, 323(2):171-179.
- [32] Wang Z, Ma L, Zhang XM, et al. Long-term outcomes after D2 gastrectomy for early gastric cancer: survival analysis of a single-center experience in China [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17):7219-7222.
- [33] Shin VY, Chu KM. MiRNA as potential biomarkers and therapeutic targets for gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(30):10432-10439.
- [34] Li X, Zhang Y, Zhang Y, et al. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature [J]. *Gut*, 2010, 59(5):579-585.
- [35] 杨素冰, 张相良. 高精度腹腔灌注化疗患者血清中 miR-409-3 p 表达水平与胃癌预后的关系 [J]. *分子影像学杂志*, 2016, 39(3):257-259.

(收稿日期:2018-04-20)

·读者·作者·编者·

本刊最新出版发行情况说明

《消化肿瘤杂志(电子版)》(国际刊号 ISSN 1674-7402, 国内刊号 CN 11-9301/R)是国家卫生和计划生育委员会主管、人民卫生出版社主办、中山大学附属第一医院为主编单位的消化肿瘤专业电子学术期刊。本刊目前被《中国核心期刊(遴选)数据库》《中国学术期刊网络出版总库》《中文科技期刊数据库》全文收录。本刊旨在为广大医务工作者提供了一个优秀的专业论文发表和交流平台。本刊每年主办或参与举办的全国性和区域性大型学术会议达 10 余次,大大促进了消化肿瘤学术领域的交流,同时出版发行量大、覆盖范围广、在国内具有一定的影响力。欢迎各位同仁向本刊投稿,同时欢迎订阅。