

DOI: 10.13376/j.cblls/2019124

文章编号: 1004-0374(2019)10-1012-07

## miR-373与肿瘤相关作用的研究进展

郑素娟, 李力\*

(广西医科大学附属肿瘤医院妇科, 区域性高发肿瘤早期防治研究教育部重点实验室, 南宁 530021)

**摘要:** miRNA 是一类非编码小 RNA, 经转录后调节靶基因的表达, 影响细胞的功能。异常表达的 miRNA 可引起包括癌症在内的各种疾病的发生发展。miR-373 通过参与病毒感染和炎症反应、细胞的增殖和凋亡、迁移和侵袭以及作为生物标志物评估临床肿瘤特征在肿瘤中发挥作用。miR-373 在许多肿瘤中表达异常: 一方面, 其受上游调控因子作用表达异常, 影响肿瘤细胞的功能; 另一方面, 异常表达的 miR-373 通过调控下游靶基因介导信号通路影响肿瘤细胞的功能。故 miR-373 可作为肿瘤早期诊断、基因治疗靶点或是临床预后监测指标。该文就 miR-373 在肿瘤中的功能作用和调节机制的相关研究进展作一综述。

**关键词:** miR-373; 肿瘤; 生物功能; 调节机制

**中图分类号:** Q71; R730.231 **文献标志码:** A

## Advances in research of miR-373 in tumors

ZHENG Su-Juan, LI Li\*

(Department of Gynecologic Oncology, Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Key Laboratory of Early Prevention and Treatment for Regional High Frequency Tumor, Ministry of Education, Nanning 530021, China)

**Abstract:** MiRNAs are a class of small non-coding RNAs that regulate the expression of target genes after transcription and affect the functions of cells. Abnormal expression of miRNAs can cause the development of various diseases including cancer. MiR-373 plays a role in many kinds of tumors by participating in viral infections, inflammatory reactions, cell proliferation, apoptosis, migration, invasion, and as a biomarker to assess clinical tumor characteristics. MiR-373 is abnormally expressed in many tumors. On one hand, miR-373 is abnormally expressed by upstream regulatory factors to affect the biological functions of tumor cells; on the other hand, abnormally expressed miR-373 affects the function of tumor cells through downstream signaling pathway mediated by its target genes. So miR-373 can be used as an early diagnosis of tumors, a target for gene therapy or a clinical prognostic indicator. This article reviews the recent research progress of the functional role and regulatory mechanism of miR-373 in tumors.

**Key words:** miR-373; tumor; biological function; regulatory mechanism

miRNA (microRNA) 是真核生物中一类长 20~23 个核苷酸的单链小分子非编码 RNA, 其通过与特定的靶基因 mRNA 3' 非翻译区 (UTR) 以完全或者不完全互补的碱基配对形式结合, 使靶基因降解或者抑制翻译, 降低靶蛋白的产量。miRNA 参与调控约 30% 的具有各种生物学功能 (如细胞发育、细胞凋亡等) 的蛋白质表达, 影响细胞的增殖、分化以及肿瘤的发生、发展<sup>[1]</sup>。miRNA 表达异常可引发多种疾病的进程, 特别是癌症<sup>[2-3]</sup>。在多数恶性

肿瘤中, miRNA 通过调控相应靶基因参与不同的生物学过程影响肿瘤的发展。越来越多的研究发现, miRNA-373 在不同肿瘤中的失调表达促进了肿瘤的发生发展。本文就 miR-373 在肿瘤中的功能作用和调节机制的相关研究进展作一综述。

收稿日期: 2019-03-14; 修回日期: 2019-04-28

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划课题(桂科攻 14124004); 广西自然科学基金项目(2014GXNSFAA118147)

\*通信作者: E-mail: lili@gxmu.edu.cn

### 1 miR-373概述

miR-373 定位于染色体 19q13.42, 属于 miR-371-3 基因簇, 其被转录成多顺反子初级转录物 pri-miR-371-3, 然后 pri-miR-371-3 被加工成 3 种 pre-miRNA: pre-miR-371、pre-miR-372 和 pre-miR-373, 产生 4 种成熟 miRNA: miR-371、miR-372、miR-373 (miR-373-3p) 和 miR-373\*(miR-373-5p)<sup>[4-5]</sup>。miR-373 通过与特定的靶基因 mRNA 3' UTR 配对结合, 在转录后抑制基因的表达来调节细胞的生物学功能。现已发现 miR-373 与许多靶基因 mRNA 结合, 并

在多种疾病中发挥了生物学作用 (表 1)。研究表明, miR-373 通过以下几种作用机制在肿瘤中发挥调控作用: (1) miR-373 受其上游调控因子作用抑制其自身表达, 进而影响肿瘤细胞的功能; (2) miR-373 通过调控靶基因介导相关信号通路影响肿瘤细胞的功能。

### 2 miR-373在肿瘤中的功能作用

#### 2.1 miR-373参与肿瘤相关的病毒感染和炎症反应

病毒感染在某些癌症的发生、发展进程中有着重要的作用。慢性肝炎与肝癌的关系密切, 在丙型肝炎

表1 miR-373在相关疾病中的调控机制及功能

| 相关疾病         | miR-373 表达情况 | 上游调控因子 | 靶基因                 | 分子调控机制                               | 参与细胞功能             | 参考文献    |
|--------------|--------------|--------|---------------------|--------------------------------------|--------------------|---------|
| 乳腺癌          | ↑            | -      | TXNIP               | miR-TXNIP-HIF1 $\alpha$ -TWIST       | EMT、迁移、侵袭          | [6-7]   |
| 食管鳞状细胞癌      | ↑            | -      | TIMP3               | miR-TIMP3                            | 增殖、凋亡、迁移、侵袭        | [8]     |
| 脊柱性骨肉瘤       | ↑            | -      | -                   | PI3K/AKT-Rac1-JNK                    | 增殖、凋亡、迁移、侵袭        | [9]     |
| 胰腺癌          | ↓            | -      | CCND2               | miR-CCND2                            | 增殖、凋亡、迁移、侵袭        | [10]    |
| T细胞淋巴瘤       | ↓            | -      | CCND1               | miR-CCND1                            | 增殖、凋亡              | [11]    |
| 非小细胞肺癌       | ↓            | -      | BRF2                | miR-BRF2                             | 迁移、侵袭              | [12]    |
| 多形性胶质母细胞瘤    | ↓            | -      | CD44、TGBR2          | miR-CD44/TGBR2                       | EMT、迁移、侵袭          | [13]    |
| 肾细胞癌         | ↑            | -      | -                   | -                                    | 增殖、凋亡              | [14]    |
| 子宫内膜癌        | ↑            | -      | LATS2               | miR-LATS2-Wnt/ $\beta$ -catenin      | EMT、增殖、迁移、侵袭       | [15]    |
| 恶性胶质瘤        | ↓            | LncRNA | -                   | HOXA-AS2-miR-EGFR-PI3K/AKT           | VM、增殖、迁移、侵袭        | [16]    |
| 胆管癌          | ↓            | LncRNA | CXCR4               | HULC-miR-CXCR4                       | 迁移、侵袭              | [17]    |
| 卵巢癌          | ↓            | LncRNA | Rab22a              | HOTAIR-miR-Rab22a                    | 增殖、凋亡迁移、侵袭         | [18]    |
| 肺癌           | ↓            | DNA甲基化 | RelA、PIK3CA         | DNA methylation-miR-RelA/PIK3CA      | 凋亡、迁移              | [19]    |
| 肺癌           | ↑            | -      | TIMP2               | miR-TIMP2-PI3K/AKT-Smad              | 迁移、侵袭              | [20]    |
| 肺腺癌          | ↓            | -      | APP                 | miR-APP                              | 增殖                 | [21]    |
| 前列腺癌         | ↓            | -      | TR4                 | miR-TR4-TGF- $\beta$ R2/p-Smad3      | 迁移、侵袭              | [22]    |
| 前列腺癌         | ↑            | -      | CD44                | miR-CD44                             | 迁移、侵袭              | [23]    |
| 舌鳞状细胞癌       | ↑            | -      | DKK1                | miR-DKK1-Wnt/ $\beta$ -catenin       | EMT、增殖、迁移、侵袭       | [24]    |
| 胃癌           | ↑            | -      | Vimentin            | miR-Vimentin                         | 迁移、侵袭              | [25]    |
| 结直肠癌         | ↑            | -      | MTUS1               | miR-MTUS1                            | 细胞-细胞黏附、炎症反应、增殖、侵袭 | [26]    |
| 宫颈癌          | ↑            | -      | YOD1                | miR-YOD1                             | 增殖                 | [27]    |
| 乳腺、结肠、鼻咽处转移癌 | ↑            | -      | TRPS1               | miR-TRPS1                            | EMT、迁移、侵袭          | [28]    |
| 肾损伤、纤维化      | ↑            | -      | SIRT1               | miR-SIRT1-NF- $\kappa$ B/MMP9        | 去乙酰化               | [29]    |
| 骨关节炎         | ↓            | -      | P2X7R               | miR-P2X7R                            | 增殖、炎症反应            | [30-31] |
| PRPSV感染      | ↓            | -      | NFIA/B、IRAK1/4、IRF1 | miR-NFIA/B、IRAK1/4、IRF1-IFN- $\beta$ | 促进病毒复制             | [32]    |
| HSV-1感染      | ↑            | -      | IRF1                | miR-IRF1-IFN-1                       | 促进病毒复制             | [33]    |

肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染的慢性肝炎的研究中发现, miR-373 可通过靶向作用 IRF5, 激活 1 型干扰素 (interferon-1, IFN-1) 应答, 进而减少 HCV 的复制, 提示 miR-373 在治疗 HCV 感染的慢性肝炎方面是潜在的基因治疗靶点<sup>[34]</sup>。1 型单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 感染后可引发多种免疫逃避机制, 而 miRNA 的失调是其中之一。Xie 等<sup>[33]</sup> 研究发现, 在被 HSV-1 感染的 HeLa 细胞中, 上调表达的 miR-373 靶向作用 IRF1 并负向调节 IFN-1, 抑制 ISG 的表达, 进而促进 HSV-1 在体内复制和感染, 这或是潜在的抗 HSV-1 的治疗靶标。在黏液性结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 患者中, miR-373 抑制细胞-细胞黏附作用并促进癌细胞的侵袭, 驱动了炎症相关的肿瘤进展<sup>[35]</sup>。

## 2.2 miR-373 参与肿瘤细胞的增殖和凋亡、迁移和侵袭

恶性肿瘤的发生、发展是肿瘤细胞无限增殖和细胞凋亡被抑制的共同结果。越来越多的研究证实, miR-373 与肿瘤细胞的增殖和凋亡相关。在肾细胞癌 (renal cell cancer, RCC) 组织和细胞系中, miR-373 表达较正常组织显著上调, 通过 MTT、集落形成、流式细胞术实验以及裸鼠体内成瘤性实验证明, miR-373 可以通过促进肿瘤细胞的增殖、抑制肿瘤细胞的凋亡来促进 RCC 的进展<sup>[14]</sup>。在 T 细胞淋巴瘤 (T-cell lymphoma) 的研究中发现, miR-373 在 T 细胞淋巴瘤组织中表达下调, 通过 CCK-8 和 MTT 实验分析肿瘤细胞的增殖情况, 以及流式细胞术分析肿瘤细胞的凋亡发现, miR-373 通过改变细胞增殖来影响癌细胞的生长<sup>[11]</sup>。在食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 中, miR-373 通过靶向作用 TIMP3, 促进肿瘤细胞的侵袭和迁移; 同时在体外 ECA109 细胞系中, 上调 miR-373 的表达可促进细胞增殖、增加 G<sub>1</sub> 期细胞的比例, 而在 KYSE410 细胞系中抑制 miR-373 的表达则抑制了细胞增殖、降低了 G<sub>1</sub> 期细胞比例, 改善了细胞凋亡。这些说明, miR-373 或可作为致癌因子, 成为诊断和治疗 ESCC 的可靠生物标志物<sup>[8]</sup>。

肿瘤细胞的迁移和侵袭代表癌症的侵袭性, 提示患者的预后不良。探索细胞迁移和侵袭的潜在机制, 对于提高我们对肿瘤转移的认识以及发现潜在治疗靶点至关重要。研究发现, 在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 中, miR-373 表达下调, 而在体外 A549 细胞中过表达 miR-373 可以通过靶向作用 BRF2, 抑制癌细胞上皮-间质转

化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 以及癌细胞的迁移和侵袭<sup>[12]</sup>。在吉西他滨耐药的胰腺癌细胞 (GEM-PANC-1) 中, 过表达 miR-373 可以通过靶向作用 CCND2, 抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[10]</sup>。在多形性胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GM) 细胞系 U251 中, 过表达的 miR-373 通过靶向下调 CD44 和 TGFBR2 的表达, 抑制癌细胞的迁移和侵袭<sup>[36]</sup>。而在乳腺、结肠、鼻咽处的高转移癌中, 上调表达的 miR-373 通过负调控 TRPS1, 抑制 FOXA1 的转录而促进 EMT 和细胞迁移<sup>[28]</sup>。此外, 在同种肿瘤的不同病理类型中, miR-373 发挥不同的作用。如有研究报道, miR-373 在肺癌 (lung cancer) 细胞中表达上调, 而抑制 miR-373 的表达, 其可通过靶向作用于 TIMP2 抑制 PI3K/AKT 和 Smad 信号通路, 进而抑制了肺癌细胞的迁移和侵袭, 并提高了肺癌细胞放射治疗的敏感性<sup>[20]</sup>。这与前述研究报道 NSCLC 中 miR-373 表达下调相悖, 由此推测, miR-373 是调控某些恶性肿瘤迁移和侵袭的相关因子, 但这种调控在不同肿瘤以及同种肿瘤的不同病理类型中发挥不一样的作用, 具有多向性。

## 2.3 miR-373 可作为评估临床肿瘤特征的生物标志物

除了在体内外实验中证实 miR-373 表达异常与肿瘤细胞的发生、发展相关外, 研究发现其还与临床病理特征相联系。在多数癌症中, miRNA 已被证明可以作为非侵入性诊断的生物标记物<sup>[37]</sup>。Hua 等<sup>[38]</sup> 从 103 名胰腺癌患者、30 名良性胰腺肿瘤患者、20 名慢性胰腺炎患者和 50 名健康志愿者的血液样本研究中发现, 胰腺癌患者血清中 miR-373 显著低表达, 并且 miR-373 的表达水平与 TNM 分期、淋巴结转转移和远处转移相关; 同时, 血清 miR-373 水平越低的胰腺癌患者的 5 年总生存期越长。Tu 等<sup>[39]</sup> 对比 50 例原发性口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 患者的癌组织与正常组织发现, 在 OSCC 组织中 miR-372 和 miR-373 均表达上调, 同时在不同的临床变量中, miR-372 和 miR-373 的过表达与淋巴结转转移、淋巴血管侵犯和不良预后相关, 是 OSCC 患者生存率的独立预测因子。来自 miR-371-373 和 miR-302-367 簇的 miRNA 在所有恶性生殖细胞瘤 (germ cell tumor, GCT) 中表达上调<sup>[40]</sup>, 在睾丸生殖细胞癌 (testicular germ cell cancer, TGCC) 的初诊和预后检测指标中, 胚胎 miRNA (miR-371a-3p、miR-372-3p、miR-373-3p、miR-367-3p) 水平比传统的肿瘤生物标志物——人绒毛膜促

性腺激素- $\beta$  ( $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -HCG)、甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 或乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 具有更高的敏感性和特异性<sup>[41-43]</sup>。通常对非精原细胞生殖细胞肿瘤化疗后大于 1 cm 的残留肿块, 建议行腹膜后淋巴结清扫术, 但目前没有可靠的化疗后腹膜后淋巴结清扫组织学预测因子。Leao 等<sup>[44]</sup>检测了 82 名 (包含 72 名患者接受了睾丸切除术) 患者血清中的 miRNA (miR-371a-3p、miR-373-3p、miR-367-3p) 水平, 结果显示, miR-371a-3p 对于化疗后预测残留肿块中存活的肿瘤细胞具有高分辨力和敏感性。临床血清标本证实, miR-373 在恶性和良性卵巢癌细胞中均表达上调, 并且其水平在所有 FIGO 阶段均升高, 同时, 又与淋巴结状态无关<sup>[45]</sup>。与临床病理特征的关联性研究说明, miR-373 可以作为一些肿瘤的临床预后生物标记, 或可用于监测指导临床治疗。

### 3 miR-373影响肿瘤细胞功能的调节机制

#### 3.1 miR-373受上游调控因子作用影响细胞功能

##### 3.1.1 DNA甲基化沉默miR-373的表达影响细胞功能

DNA 甲基化 (DNA methylation) 是指在 DNA 甲基化转移酶的作用下, 在基因组 CpG 二核苷酸的胞嘧啶 5' 碳位共价键上结合一个甲基基团, 可在不改变 DNA 序列的前提下, 改变遗传表型。大量研究表明, DNA 甲基化可引起染色质结构、DNA 构象、DNA 稳定性及 DNA 与蛋白质相互作用方式的改变, 从而控制基因的表达。例如, 表观遗传中的基因沉默的主要机制涉及 DNA 的高甲基化, 特别是基因启动子和增强子附近的 CpG 岛<sup>[46-47]</sup>; CpG 二核苷酸中的胞嘧啶甲基化可招募组蛋白去乙酰化酶, 引起染色质固缩而导致转录抑制<sup>[48]</sup>。在多种癌症中, miRNA 表达失调与 DNA 甲基化状态的改变相关<sup>[49]</sup>。Adi Harel 等<sup>[19]</sup>研究发现, 19 号染色体上的两个 miR 簇: C19MC (ch19 miR 簇) 和 miR-371-373 簇, 被启动子甲基化沉默, 导致肺癌细胞在顺铂作用下的凋亡减少, 而抑制 DNA 甲基化和组蛋白去乙酰化可以增强肺癌细胞对顺铂的敏感性; miR-512 和 miR-373 分别是这两个 miR 簇最具有代表性的 miRNA, 重新激活这两个 miRNA 的表达, 发现顺铂诱导的细胞凋亡增多、细胞迁移被抑制; miR-512 的再表达还减少了肺癌细胞的增殖。同时, Laurent 等<sup>[50]</sup>研究发现 C19MC (ch19 miR 簇) 和 miR-371-373 簇这两者与人胚胎干细胞有关。这提示了利用表观遗传特性的肿瘤治疗法——“表观遗

传疗法”, 可部分通过沉默 miRNA 的再激活起作用。

##### 3.1.2 LncRNA竞争性下调miR-373的表达对肿瘤细胞的功能作用

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 是长度大于 200 nt 的非编码 RNA, 是人类基因组中非常重要的表观遗传调控因子, 其主要通过担任信号分子、与 DNA 或蛋白质结合将特定复合体引导到正确的染色体位置上和作为分子诱饵诱导特定蛋白并与其结合抑制下游反应等机制发挥生物学作用。此外, 其可作为一种竞争性内源性 RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 与 miRNA 相互作用, 参与靶基因的表达调控过程, 在肿瘤的发生发展中起重要作用。在恶性胶质瘤 (malignant glioma) 样本中, LncRNA HOXA-AS2 表达上调导致血管生成拟态 (vasculogenic mimicry, VM), 而敲低 HOXA-AS2 将引起 miR-373 的表达上调从而抑制 VM 的形成和表皮生长因子的表达<sup>[6]</sup>。胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 细胞中, LncRNA HULC 受氧化应激的作用而表达上调, 起到 ceRNA 的作用, 引起 miR-373 表达下调, 激活了趋化因子 CXCR4 的表达, 促进 CCA 细胞的迁移和侵袭<sup>[7]</sup>。类似地, 卵巢癌 (ovarian cancer) 中, LncRNA HOTAIR 表达上调, 竞争性引起 miR-373 的表达下调, 从而激活了 Rab22a 的表达, 促进了卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[18]</sup>。可见, 在肿瘤细胞的发生发展中, ceRNA 竞争性结合 miR-373 进而调控其靶基因的表达而发挥作用, 这为进一步探索 miR-373 与肿瘤发生的相关机制提供了方向。

#### 3.2 miR-373调控下游靶基因介导经典肿瘤相关信号通路影响肿瘤进展

##### 3.2.1 miR-373介导Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的激活促进肿瘤的发展

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是经典的 Wnt 信号通路<sup>[51]</sup>, 该通路的激活会导致  $\beta$ -连环蛋白在胞浆内大量聚集, 最终作为转录因子易位到细胞核, 与 T 细胞因子 / 淋巴增强因子 (T-cell factor / lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 相互作用, 启动下游转录过程, 导致下游靶癌基因 (Cyclin、C-myc、Survivin 等) 的表达, 从而促进肿瘤的发生发展<sup>[52-53]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制因子 (WIF-1、sFRP、DKK 等) 的表达在各种肿瘤中都有重要意义。miRNA 往往通过靶向作用抑制因子而激活 Wnt 通路, 这也是许多肿瘤发生的重要原因。在舌鳞状细胞癌 (tongue squamous cell carcinoma, TSCC)<sup>[24]</sup> 中, miR-373 通

过靶向抑制 DKK1 的表达而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 诱导 EMT 而促进 TSCC 的转移。类似地, 在子宫内膜癌 (endometrial cancer)<sup>[15]</sup> 中, miR-373 通过靶向抑制 LATS2 的表达而激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 从而促进子宫内膜癌的 EMT 和转移。可见, 肿瘤中 miR-373 与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路间能相互调控, 而这种机制也为以 miR-373 或 Wnt 通路因子作为肿瘤治疗新靶点或判断预后的分子标志物提供了理论支持。

### 3.2.2 miR-373介导TGF- $\beta$ 信号通路的激活/抑制影响肿瘤的进展

TGF- $\beta$  信号通路, 即转化生长因子- $\beta$  信号通路, 其通过胞膜上的受体 (TGF- $\beta$ R1、TGF- $\beta$ R2 和 TGF- $\beta$ R3) 和胞内 Smads 家族向胞核内传递信号<sup>[54-55]</sup>, 调控基因表达。TGF- $\beta$  对肿瘤的发生发展过程具有复杂的调控作用。在肿瘤发生早期, TGF- $\beta$  抑制肿瘤细胞的生长; 而在肿瘤中晚期 TGF- $\beta$  主要表现为促进肿瘤的进展。对雌激素受体阴性 (ER (-)) 的乳腺癌 (breast cancer)<sup>[56]</sup> 患者的研究发现, miR-520/miR-373 靶向抑制 TGF- $\beta$ R2 的表达, 抑制 TGF- $\beta$ R2/Smad 信号通路, 进而抑制肿瘤细胞的侵袭。而在前列腺癌 (prostatic cancer, PCa)<sup>[22]</sup> 中, miR-373 靶向上调 TR4 的表达, 激活 TGF- $\beta$ R2/p-Smad3 信号通路, 促进了癌细胞的侵袭。把控好 miR-373 与 TGF- $\beta$  信号通路的关键调节蛋白, 可以有效地预防肿瘤细胞的侵袭发展。

### 3.2.3 miR-373介导NF- $\kappa$ B信号通路的激活/抑制影响肿瘤细胞功能

核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 是真核细胞中广泛存在的一种核转录因子。细胞受到一定刺激并激活 NF- $\kappa$ B 信号通路后, NF- $\kappa$ B 与相应基因上游调控序列结合, 从而调节靶基因的表达<sup>[57]</sup>。例如, miRNA 可以通过定位到某些上游的信号分子或者 NF- $\kappa$ B 家族成员本身来调控 NF- $\kappa$ B 信号通路。而 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活往往伴随着炎症及肿瘤的发生<sup>[58-59]</sup>。ER (-) 的乳腺癌细胞<sup>[56]</sup> 中, miR-520/miR-373 靶向作用于 RELA 而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 引起炎症因子白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和白介素-8 (interleukin-8, IL-8) 低表达而影响炎症反应。人纤维肉瘤 (human fibrosarcoma) HT1080 细胞中<sup>[60]</sup>, miR-520c/miR-373 通过直接靶向抑制 mTOR 和 SIRT1 的表达, 激活 Ras/Raf/MEK/Erk 和 NF- $\kappa$ B 信号通路, 导致 MMP9 表达上调, 促进 3D I 型胶原凝胶中细胞的生长和迁移。

### 3.2.4 miR-373介导PI3K/AKT信号通路的激活/抑制影响肿瘤细胞功能

PI3K/AKT 信号通路, 指磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/ 丝氨酸苏氨酸激酶 (serine-threonine kinase, AKT) 信号通路。蛋白酪氨酸激酶受体或 G 蛋白偶联受体可激活 PI3K, 随后磷酸化激活 AKT, 传递信号到下游不同靶点, 从凋亡、炎症反应、免疫等多方面影响肿瘤的发生发展。这一通路的激活因子包括 EGF、PI3K、AKT、RHEB、mTOR 等, 拮抗因子包括 PTEN、TSC1/2、LKB1 和 PIP 等<sup>[61]</sup>。miRNA 往往通过靶向调控这些激活因子 / 拮抗因子在肿瘤中激活 / 抑制 PI3K/AKT 信号通路发挥作用。恶性胶质瘤 (malignant glioma) 中<sup>[16]</sup>, miR-373 通过靶向抑制 EGF 受体的表达, 提高人血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin)、MMP-2、MMP-9 的活性水平, 激活 PI3K/AKT 信号通路, 引起恶性胶质瘤中 VM 的形成。脊柱骨肉瘤 (osteosarcoma, OS)<sup>[9]</sup> 中, 上调表达的 miR-373 可抑制 P53 基因及其下游靶基因的表达, 有序地激活 PI3K/AKT-Rac1-JNK 途径, 促进 OS 的生长和侵袭。

## 4 结语与展望

miR-373 参与了多种肿瘤的发生、发展, 众多研究证实其发挥了重要的作用。综上, miR-373 通过参与病毒感染和炎症反应、细胞的增殖和凋亡、迁移和侵袭以及作为生物标志物评估临床肿瘤特征在肿瘤中发挥作用。miRNA 的上游调控因素, 如 DNA 甲基化、LncRNA 等是引起 miR-373 在肿瘤细胞中表达异常的重要调控点; 同时, miR-373 通过调控下游靶基因介导 Wnt/ $\beta$ -catenin、TGF- $\beta$ 、NF- $\kappa$ B、PI3K/AKT 等信号通路影响肿瘤细胞的功能。miR-373 在病毒感染、炎症反应这些与肿瘤发展密切相关的因素中发挥了重要作用, 提示基因治疗可以早期控制疾病的发展。而在与临床肿瘤病理特征的关联性验证中, 也凸显了 miR-373 表达水平与体内实验相符的具体临床效应, 为进一步用于临床生物诊断标志物提供了理论依据。了解肿瘤中 miRNA 的上游或下游的调控因子、研究其表达调控机制可加快新肿瘤疗法的研发以及临床预后监测指标的开发。

miRNA 与其靶基因之间的一对多、多对一的调控模式, 使其在研究过程中受到很多因素的影响, 对网状调控机制的研究任重而道远。越来越多的信号转导通路被发现与肿瘤的发生及预后密切相关,

而机体内的信号转导通路是个错综复杂的网络, 进一步整体和全面地研究其相互关系及作用机制是突破肿瘤防治的关键点。目前已有许多关于 miR-373 在肿瘤方面的机制研究, 而对其同级的成熟体研究甚少, 其他成熟体是否具有和 miR-373 相似的功能, 也是值得去入手的切入点, 可拓宽研究肿瘤发生发展的领域, 实现临床的个体化治疗。

### [参 考 文 献]

- [1] Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 857-66
- [2] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 2004, 116: 281-97
- [3] Bartels CL, Tsongalis GJ. MicroRNAs: novel biomarkers for human cancer. *Clin Chem*, 2009, 55: 623-31
- [4] Suh MR, Lee Y, Kim JY, et al. Human embryonic stem cells express a unique set of microRNAs. *Dev Biol*, 2004, 270: 488-98
- [5] Voorhoeve PM, le Sage C, Schrier M, et al. A genetic screen implicates miRNA-372 and miRNA-373 as oncogenes in testicular germ cell tumors. *Cell*, 2006, 124: 1169-81
- [6] Chen D, Dang BL, Huang JZ, et al. MiR-373 drives the epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis via the miR-373-TXNIP-HIF1 $\alpha$ -TWIST signaling axis in breast cancer. *Oncotarget*, 2015, 6: 32701-12
- [7] Ding W, Fan XL, Xu X, et al. Epigenetic silencing of ITGA2 by miR-373 promotes cell migration in breast cancer. *PLoS One*, 2015, 10: e0135128
- [8] Liu W, Li M, Chen X, et al. MicroRNA-373 promotes migration and invasion in human esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting TIMP3 expression. *Am J Cancer Res*, 2016, 6: 1-14
- [9] Liu Y, Cheng Z, Pan F, et al. MicroRNA-373 promotes growth and cellular invasion in osteosarcoma cells by activation of the PI3K/AKT-Rac1-JNK pathway: The potential role in spinal osteosarcoma. *Oncol Res*, 2017, 25: 989-99
- [10] Hu W, Liu Q, Pan J, et al. MiR-373-3p enhances the chemosensitivity of gemcitabine through cell cycle pathway by targeting CCND2 in pancreatic carcinoma cells. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 887-98
- [11] Tian YY, Jia CM, Li Y, et al. Restoration of microRNA-373 suppresses growth of human T-cell lymphoma cells by repressing CCND1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20: 4435-44
- [12] Wang L, Qu J, Zhou L, et al. MicroRNA-373 inhibits cell proliferation and invasion via targeting BRF2 in human non-small cell lung cancer A549 cell line. *Cancer Res Treat*, 2018, 50: 936-49
- [13] Wei F, Wang Q, Su Q, et al. miR-373 inhibits glioma cell U251 migration and invasion by down-regulating CD44 and TGFBR2. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36: 1389-97
- [14] Li Y, Zhang D, Wang J. MicroRNA373 promotes tumorigenesis of renal cell carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 7048-55
- [15] Li Y, Sun D, Gao J, et al. MicroRNA-373 promotes the development of endometrial cancer by targeting LATS2 and activating the Wnt/ $\beta$ -Catenin pathway. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 8611-8
- [16] Gao Y, Yu H, Liu Y, et al. Long non-coding RNA HOXA-AS2 regulates malignant glioma behaviors and vasculogenic mimicry formation via the miR-373/EGFR axis. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45: 131-47
- [17] Wang WT, Ye H, Wei PP, et al. LncRNAs H19 and HULC, activated by oxidative stress, promote cell migration and invasion in cholangiocarcinoma through a ceRNA manner. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 117
- [18] Zhang Z, Cheng J, Wu Y, et al. LncRNA HOTAIR controls the expression of Rab22a by sponging miR-373 in ovarian cancer. *Mol Med Rep*, 2016, 14: 2465-72
- [19] Adi Harel S, Bossel Ben-Moshe N, Aylon Y, et al. Reactivation of epigenetically silenced miR-512 and miR-373 sensitizes lung cancer cells to cisplatin and restricts tumor growth. *Cell Death Differ*, 2015, 22: 1328-40
- [20] Guo Y, Jiang Y, Sang M, et al. Down-regulation of miR-373 increases the radiosensitivity of lung cancer cells by targeting TIMP2. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 99: 203-10
- [21] Fan X, Xu S, Yang C. miR-373-3p promotes lung adenocarcinoma cell proliferation via APP. *Oncol Lett*, 2018, 15: 1046-50
- [22] Qiu X, Zhu J, Sun Y, et al. TR4 nuclear receptor increases prostate cancer invasion via decreasing the miR-373-3p expression to alter TGF $\beta$ 2/p-Smad3 signals. *Oncotarget*, 2015, 6: 15397-409
- [23] Yang K, Handorean AM, Iczkowski KA. MicroRNAs 373 and 520c are downregulated in prostate cancer, suppress CD44 translation and enhance invasion of prostate cancer cells *in vitro*. *Int J Clin Exp Pathol*, 2009, 2: 361-9
- [24] Weng J, Zhang H, Wang C, et al. miR-373-3p targets DKK1 to promote EMT-induced metastasis via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in tongue squamous cell carcinoma. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6010926
- [25] Shi Y, Shi H, Zhang B, et al. miR-373 suppresses gastric cancer metastasis by downregulating vimentin. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 4027-34
- [26] Ozcan O, Kara M, Yumrutas O, et al. MTUS1 and its targeting miRNAs in colorectal carcinoma: significant associations. *Tumour Biol*, 2016, 37: 6637-45
- [27] Wang LQ, Zhang Y, Yan H, et al. MicroRNA-373 functions as an oncogene and targets YOD1 gene in cervical cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 459: 515-20
- [28] Huang JZ, Chen M, Zeng M, et al. Down-regulation of TRPS1 stimulates epithelial-mesenchymal transition and metastasis through repression of FOXA1. *J Pathol*, 2016, 239: 186-96
- [29] Yang H, Liao D, Tong L, et al. MiR-373 exacerbates renal injury and fibrosis via NF- $\kappa$ B/matrixmetalloproteinase-9 signaling by targeting Sirtuin1. *Genomics*, 2019, 111: 786-92

- [30] Jin R, Shen M, Yu L, et al. Adipose-derived stem cells suppress inflammation induced by IL-1 $\beta$  through down-regulation of P2X7R mediated by miR-373 in chondrocytes of osteoarthritis. *Mol Cells*, 2017, 40: 222-9
- [31] Zhang W, Zhong B, Zhang C, et al. miR-373 regulates inflammatory cytokine-mediated chondrocyte proliferation in osteoarthritis by targeting the P2X7 receptor. *FEBS Open Bio*, 2018, 8: 325-31
- [32] Chen J, Shi X, Zhang X, et al. MicroRNA 373 facilitates the replication of porcine reproductive and respiratory syndrome virus by its negative regulation of type I interferon induction. *J Virol*, 2017, 91: e01311-16
- [33] Xie Y, He S, Wang J. MicroRNA-373 facilitates HSV-1 replication through suppression of type I IFN response by targeting IRF1. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1409-16
- [34] Gong W, Guo X, Zhang Y. Depletion of microRNA-373 represses the replication of hepatitis C virus via activation of type I interferon response by targeting IRF5. *Yonsei Med J*, 2018, 59: 1181-9
- [35] Eyking A, Reis H, Frank M, et al. MiR-205 and miR-373 are associated with aggressive human mucinous colorectal cancer. *PLoS One*, 2016, 11: e0156871
- [36] Wei F, Wang Q, Su Q, et al. miR-373 inhibits glioma cell U251 migration and invasion by down-regulating CD44 and TGFBR2. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36: 1389-97
- [37] Zhou Q, Zuo MZ, He Z, et al. Identification of circulating microRNAs as diagnostic biomarkers for ovarian cancer: A pooled analysis of individual studies. *Int J Biol Markers*, 2018, 33: 379-88
- [38] Hua Y, Chen H, Wang L, et al. Low serum miR-373 predicts poor prognosis in patients with pancreatic cancer. *Cancer Biomark*, 2017, 20: 95-100
- [39] Tu HF, Chang KW, Cheng HW, et al. Upregulation of miR-372 and -373 associates with lymph node metastasis and poor prognosis of oral carcinomas. *Laryngoscope*, 2015, 125: E365-70
- [40] Murray MJ, Bell E, Raby KL, et al. A pipeline to quantify serum and cerebrospinal fluid microRNAs for diagnosis and detection of relapse in paediatric malignant germ-cell tumours. *Br J Cancer*, 2016, 114: 151-62
- [41] Murray MJ, Huddart RA, Coleman N. The present and future of serum diagnostic tests for testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol*, 2016, 13: 715-25
- [42] Van Agthoven T, Eijkenboom WMH, Looijenga LHJ. microRNA-371a-3p as informative biomarker for the follow-up of testicular germ cell cancer patients. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40: 379-88
- [43] Van Agthoven T, Looijenga LHJ. Accurate primary germ cell cancer diagnosis using serum based microRNA detection (ampTSMiR test). *Oncotarget*, 2017, 8: 58037-49
- [44] Leao R, van Agthoven T, Figueiredo A, et al. Serum miRNA predicts viable disease after chemotherapy in patients with testicular nonseminoma germ cell tumor. *J Urol*, 2018, 200: 126-35
- [45] Meng X, Muller V, Milde-Langosch K, et al. Circulating cell-free miR-373, miR-200a, miR-200b and miR-200c in patients with epithelial ovarian cancer. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 924: 3-8
- [46] Aran D, Hellman A. DNA methylation of transcriptional enhancers and cancer predisposition. *Cell*, 2013, 154: 11-3
- [47] Bergman Y, Cedar H. DNA methylation dynamics in health and disease. *Nat Struct Mol Biol*, 2013, 20: 274-81
- [48] Barneda-Zahonero B, Parra M. Histone deacetylases and cancer. *Mol Oncol*, 2012, 6: 579-89
- [49] Biagioni F, Bossel Ben-Moshe N, Fontemaggi G, et al. miR-10b\*, a master inhibitor of the cell cycle, is down-regulated in human breast tumours. *EMBO Mol Med*, 2012, 4: 1214-29
- [50] Laurent LC, Chen J, Ulitsky I, et al. Comprehensive microRNA profiling reveals a unique human embryonic stem cell signature dominated by a single seed sequence. *Stem Cells*, 2008, 26: 1506-16
- [51] Song JL, Nigam P, Tektas SS, et al. microRNA regulation of Wnt signaling pathways in development and disease. *Cell Signal*, 2015, 27: 1380-91
- [52] Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8: 387-98
- [53] De Sousa EMF, Vermeulen L. Wnt signaling in cancer stem cell biology. *Cancers (Basel)*, 2016, 8: 60
- [54] Moses HL, Roberts AB, Derynck R. The discovery and early days of TGF- $\beta$ : a historical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8: a021865
- [55] Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- $\beta$  and the TGF- $\beta$  family: context-dependent roles in cell and tissue physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8: a021873
- [56] Keklikoglou I, Koerner C, Schmidt C, et al. MicroRNA-520/373 family functions as a tumor suppressor in estrogen receptor negative breast cancer by targeting NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$  signaling pathways. *Oncogene*, 2012, 31: 4150-63
- [57] Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 years of NF- $\kappa$ B: a blossoming of relevance to human pathobiology. *Cell*, 2017, 168: 37-57
- [58] Mothes J, Busse D, Kofahl B, et al. Sources of dynamic variability in NF- $\kappa$ B signal transduction: a mechanistic model. *Bioessays*, 2015, 37: 452-62
- [59] DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF- $\kappa$ B and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev*, 2012, 246: 379-400
- [60] Liu P, Wilson MJ. miR-520c and miR-373 upregulate MMP9 expression by targeting mTOR and SIRT1, and activate the Ras/Raf/MEK/Erk signaling pathway and NF- $\kappa$ B factor in human fibrosarcoma cells. *J Cell Physiol*, 2012, 227: 867-76
- [61] Aoki M, Fujishita T. Oncogenic roles of the PI3K/AKT/mTOR axis. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 407: 153-89