doi:10.11659/jjssx.10E023112

·综 述·

miR-192在肿瘤中的研究进展

莫日根,杨英海,洪格尔珠拉,齐吉日木图 (锡林郭勒盟蒙医医院胃肠外科,内蒙古 锡林浩特 026000)

[摘 要] miR-192是一种微小RNA,广泛表达于多种组织中,在细胞分化、凋亡和增殖等生物学过程中扮演着重要角色,并受到转录因子和表观遗传学修饰等多种因素的调控。miR-192的表达在不同组织和疾病中呈现差异性,且在肿瘤中起到抑制肿瘤生长、促进细胞凋亡和转移的作用。miR-192被认为是一种重要的肿瘤基因,在肺癌、乳腺癌、肝癌和结直肠癌中发挥着重要作用。其表达水平的变化可作为潜在的诊断和预后标志物,为这些肿瘤的治疗和预防提供了一定的参考价值。本文探讨miR-192在肿瘤发生、发展及治疗中的作用,揭示其作为肿瘤治疗靶点的潜力。

[关键词] miR-192;肺癌;乳腺癌;肝癌;结直肠癌

[中图分类号] R73-37 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-10-25

Research progress of miR-192 in tumors

MO Ri-gen, YANG Ying-hai, HONG Geerzhula, QI Jirimutu (Department of Gastrointestinal Surgery, Xilingol League Mongolian Medicine Hospital, Xilinhot Inner Mongolia 026000, China)

Abstract: MiR-192 is a kind of microRNA, which is widely expressed in various tissues, and plays an important role in biological processes such as cell differentiation, apoptosis, and proliferation, and is regulated by multiple factors, including transcription factors and epigenetic modifications. The expression of miR-192 varies in different tissues and diseases, and it plays a role in inhibiting tumor growth and promoting cell apoptosis and metastasis in tumors. MiR-192 is considered as a crucial tumor gene, which plays an important role in lung cancer, breast cancer, liver cancer, and colorectal cancer. The expression changes of miR-192 can be used as a potential diagnostic and prognostic markers, which provides certain reference value for the treatment and prevention of these tumors. This article explores the roles of miR-192 in tumor occurrence, progression, and treatment, revealing its potential as a target for tumor treatment.

Keywords: miR-192; lung cancer; breast cancer; liver cancer; colorectal cancer

miR-192是一种微小RNA,其长度一般为22个核苷酸,位于人类染色体11q13,与miR-194共同组成miR-192/194基因群,最早被发现在人体肝中高表达,后来在其他器官中也被广泛发现[1]。miR-192在多种生物学过程中扮演着重要的角色,包括细胞分化、凋亡、增殖等。miR-192表达受到细胞周期、细胞应激等多种肿瘤微环境的影响,同时也与多种miRNAs和RNA结合蛋白的调控有关,其通过调控转录因子影响肿瘤的发生与发展[2-4]。miR-192在不同肿瘤中表达存在差异。研究显示,miR-192在大肠癌等肿瘤中的表达显著下调,而在鼻咽癌等肿瘤中则表达上调[5-6],其异常表达与肿瘤的发生和发展密切相关。本文就miR-192在肿瘤发生、发展及治疗中的作用进行综述,揭示其作为肿瘤治疗靶点的潜力。

[通信作者] 杨英海,E-mail:morigen945@qq.com

1 miR-192在不同类型癌症中的作用

1.1 miR-192与肺癌

miR-192在肺癌中的表达水平与患者预后密切相关。在细胞层面,miR-192在肺癌组织[尤其是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)]中的表达显著下调[7],可促进肺癌细胞增殖、侵袭和转移,并与组织特性和肿瘤分期有关[8]。研究表明,miR-192在不同分期和不同组织类型的肺癌组织中的表达存在显著差异[9]。

在基因层面,miR-192在肺癌中的作用机制具有复杂性,主要包括:①miR-192通过调节肿瘤相关基因的表达来抑制肺癌的发展。研究显示,miR-192是一种肿瘤抑制性microRNA,其主要通过靶向特定基因表达实现[10]。Pan等[11]证实miR-192可通过靶向c-Myc基因的表达,抑制NSCLC的细胞增殖和转移。②miR-192在肺癌中的作用还涉及PI3K/AKT、Wnt/β-catenin等多种信号通路[7,11],其可通过靶向信号通路的关键成员,

抑制肺癌细胞的生长和扩散,从而抑制肺癌的发展[7]。

1.2 miR-192与乳腺癌

miR-192在乳腺癌中的表达水平与患者的预后也有关。就细胞层面而言,在乳腺癌细胞中,miR-192可通过抑制上皮-间充质转化,从而减少细胞的侵袭和转移[12-13]。miR-192在乳腺癌中的表达情况复杂多样,与不同的亚型和分子分级有关。三阴性乳腺癌是一类不表达雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和HER2蛋白的乳腺癌亚型,通常增殖能力较高、侵袭性强且治疗选择有限。miR-192在三阴性乳腺癌中的表达普遍上调,并且其高表达与肿瘤的侵袭性和不良预后密切相关,因此miR-192可能作为一个潜在的分子标志物,帮助识别该亚型[14]。在不同分子分级的乳腺癌中,miR-192的表达差异与其潜在的功能密切相关[15]。研究表明,在Luminal型(主要是ER阳性)和HER2过表达型乳腺癌中,miR-192的表达可能呈现较低或不均一的水平,miR-192的低表达与这些亚型中的肿瘤细胞周期调控相关,有可能导致肿瘤细胞的增殖能力增强[16-17]。

在基因层面,miR-192在乳腺癌中的作用机制也具有复杂性,主要包括:①miR-192通过靶向负调控细胞凋亡基因及细胞周期、DNA损伤修复和信号转导相关基因,促进乳腺癌细胞凋亡,从而抑制乳腺癌细胞的生长和转移[12-13]。②miR-192在乳腺癌中的表达还受到肿瘤微环境中细胞因子、信号分子和细胞外基质等因素的影响[15]。

1.3 miR-192与肝癌

在细胞层面,miR-192在肝癌中的表达通常呈现下调的趋势,miR-192表达下调可促进肝癌细胞增殖、侵袭和转移,并参与肝癌细胞的发生、发展和肝纤维化的发生[18]。研究显示,miR-192在肝癌组织中的表达水平显著低于正常肝组织,其表达水平与肿瘤的大小、浸润深度和淋巴结转移等呈负相关,且低表达miR-192肝癌患者的预后明显较差,复发率和病死率较高[19-20]。

在基因层面:①miR-192在肝癌中被认为是一种具有潜在治疗作用的肿瘤抑制miRNA,miR-192通过调节多种靶基因的表达来影响肝癌细胞的增殖、侵袭、转移和凋亡等生物学过程。其中miR-192抑制肝癌细胞增殖、侵袭和迁移的机制主要是通过下调多个靶基因的表达来实现的,如miR-192通过抑制SCD-1、HBX等基因的表达或调控c-Myc的表达,从而抑制肝癌细胞的增殖和侵袭[18,21-22]。此外,miR-192还可以通过抑制调节因子Circ102049的表达或调节肝癌干细胞的生长和分化,抑制肝癌细胞的增殖和侵袭[23-24]。同时miR-192还可通过调节多个凋亡相关基因的表达,如miR-192通过抑制IGF2、lncRNA HOTTIP、HBX等抗凋亡基因的表达,促进肝癌细胞的凋亡[25-27]。②miR-192在肝癌中的其他作用。研究显示,miR-192通过抑制AKT信号通路的关键基因LIF表达,从而抑制肝癌细胞的增殖和侵袭[28];其还可以通过抑制MEK/ERK信号通路的关键基因,促进肝癌细胞的增殖和抑制凋亡[20]。miR-192是SLC39A6/SNAIL信号通路的关键基因,miR-192能够靶向下调锌转运蛋白SLC39A6的表达,从而间接抑制SNAIL转录因子的活性,而SNAIL在上皮-间充质转化中扮演重要角色,是肿瘤细胞侵袭和转移的主要驱动因子之一[29]。因此,miR-192通过影响SLC39A6/SNAIL信号通路,减少肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,对抑制肝癌进展具有重要作用。

1.4 miR-192与结直肠癌

miR-192在结直肠癌中的表达水平与患者预后密切相关。在细胞层面,结直肠癌组织中miR-192的表达水平较正常结直肠组织呈下调趋势[30]。研究证实,miR-192表达下调可促进结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移[30-32]。

在基因层面,miR-192可以通过靶向调节相关基因抑制结直肠癌细胞增殖及迁移。例如,其可以通过靶向调节抑癌基因p53抑制结直肠癌细胞的增殖和侵袭[33]。同样PI3K/AKT信号通路在结直肠癌的发生和发展中扮演重要角色。PI3K/AKT信号通路是一条广泛参与调节细胞生长、增殖、凋亡、代谢和迁移等生命活动的信号传递通路,其通过下游信号分子,促进细胞增殖和抑制细胞凋亡,对于肿瘤的发生和发展具有重要的影响。在结直肠癌中,当PI3K/AKT信号通路被激活时,会通过下游信号影响多种转录因子,从而导致PI3K/AKT的活化,使miR-192表达下调,进而促进肿瘤细胞增殖和迁移[34]。PI3K/AKT信号通路的异常激活被广泛认为是结直肠癌重要的发生发展机制之一。

2 miR-192作为潜在治疗靶点

miR-192作为一种潜在的癌症治疗靶点,其表达水平受到化疗、免疫治疗等多方面的影响[35]。目前对于miR-192作为治疗靶点的临床效果尚不确切。但是miR-192可以作为预后评估和诊断的生物标志物,帮助临床医生更好地评估患者的预后和疾病进展。

miR-192作为辅助治疗具有广阔的前景。在结直肠癌的治疗中,miR-192的表达下调与5-氟尿嘧啶化

疗抗药性的产生密切相关[36]。在HER-2阴性胃癌患者中,肿瘤组织及血清中miR-192的表达水平与化疗方案的近期疗效呈正相关,即miR-192的高表达通常与更好的化疗反应相关,同时检测血浆中的miR-192水平可能成为一种有效的耐药性动态监测手段,有助于早期识别患者化疗耐药情况并调整治疗策略[37]。在顺铂耐药的肝细胞癌组织和细胞中,miR-192-5p的表达水平升高,导致TP53的表达降低;miR-192-5p通过直接抑制TP53的表达,促进肝癌细胞的耐药性,提示通过下调miR-192-5p的表达或提升TP53的水平,可以有效抑制顺铂耐药肝细胞癌的进展[38]。因此,miR-192可能成为一种化疗增敏剂,与化疗药物联合应用,可以有效提高化疗效果。然而miR-192作为治疗靶点,也存在一些挑战、副作用与安全性问题:①miR-192在正常细胞中也有重要功能,过度干预可能导致非特异性作用,引发毒副作用,如其可能影响正常细胞的增殖和凋亡,甚至引发细胞凋亡失调。因此,开发能够精确调控miR-192活性的技术,从而减少对正常组织的影响,是该治疗策略的重要前提。②异质性与个体差异。不同类型癌症中miR-192的表达水平和作用存在显著差异,患者个体差异也会影响治疗效果。因此,miR-192靶向疗法的效果可能因肿瘤类型和患者个体差异而变化,需要进一步研究,以识别哪些患者和癌症类型对miR-192靶向疗法最为敏感。③调控机制的复杂性。miR-192调控多个信号通路和基因,但具体机制尚未完全清楚。这种多重作用机制可能导致非预期的反应或信号通路失调,影响其治疗效果。因此,需要更深入地了解miR-192在癌细胞中的复杂调控网络,避免产生副作用。

3 展望与总结

miR-192作为一种重要的miRNA,在多种癌症中发挥着不同的作用。miR-192通过调节多种靶基因的表达影响癌症的生长、转移和耐药性的形成。同时,miR-192还具有作为治疗靶点和生物标志物的潜力。未来应该进一步探索miR-192的作用机制和调节途径,为miR-192的临床应用提供更为可靠的理论基础。在临床治疗中,miR-192的表达水平可以作为预后评估和治疗监测的生物标志物。然而,目前对于miR-192的研究仍存在一些问题和挑战。首先,miR-192在不同类型的癌症中可能具有不同的作用机制,需要进一步明确。其次,miR-192的调节途径仍不清楚,需要进一步研究miR-192的上游调节因子和下游靶基因。最后,miR-192的临床应用仍面临一些挑战,如何选择最合适的治疗策略、如何准确评估治疗效果等尚需进一步研究。

[参考文献]

[1] Mishan MA, Tabari MAK, Parnian J, et al. Functional mechanisms of miR-192 family in cancer[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2020, 59(12):722-735. doi:10.1002/gcc.22889.

[2] Lou L, Tian M, Chang J, et al. MiRNA-192-5p attenuates airway remodeling and autophagy in asthma by targeting MMP-16 and ATG7[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109692. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109692.

[3] Ni J, Tian W, Liang S, et al. Promoter methylation-mediated silencing of the mir-192-5p promotes endometrial cancer progression by targeting ALX1[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(12): 2510-2520. doi: 10.7150/ijms.58954.

[4] Zhang X, Peng Y, Yuan Y, et al. Histone methyltransferase SET8 is regulated by miR-192/215 and induces oncogene-induced senescence via p53-dependent DNA damage in human gastric carcinoma cells[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10): 937. doi: 10.1038/s41419-020-03130-4.

[5] Kang DW, Lee SW, Hwang WC, et al. Phospholipase D1 acts through Akt/TopBP1 and RB1 to regulate the E2F1-dependent apoptotic program in cancer cells[J]. Cancer Res, 2017, 77(1): 142-152. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3032.

[6] Huang Q, Hou S, Zhu X, et al. MicroRNA-192 promotes the development of nasopharyngeal carcinoma through targeting RB1 and activating PI3K/AKT pathway[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 29. doi:10.1186/s12957-020-1798-y.

[7] Canatan D, Sonmez Y, Yılmaz O, et al. The importance microRNAs as a biomarker in lung cancer[J]. Acta Biomed, 2023, 94(1): e2023045. doi:10.23750/abm.v94i1.13334.

[8] Zou P, Zhu M, Lian C, et al. MiR-192-5p suppresses the progression of lung cancer bone metastasis by targeting TRIM44[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):19619. doi:10.1038/s41598-019-56018-5.

[9] Jin H, Qiao F, Wang Y, et al. Curcumin inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human non-small cell lung cancer cells through the upregulation of miR-192-5p and suppression of PI3K/Akt signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2015, 34(5): 2782-2789. doi: 10.3892/or.2015.4258.

[10] Liu J, Wen Y, Liu Z, et al. VPS33B modulates c-Myc/p53/miR-192-3p to target CCNB1 suppressing the growth of non-small cell lung cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 23: 324-335. doi: 10.1016/j.omtn.2020.11.010.

[11] Pan Y, Sun Y, Liu Z, et al. MiR-192-5p upregulation mediates the suppression of curcumin in human NSCLC cell proliferation, migration and invasion by targeting c-Myc and inactivating the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(2): 1594-1604. doi:10.3892/mmr.2020.11213.

[12] Zhang Y, He Y, Lu LL, et al. MiRNA-192-5p impacts the sensitivity of breast cancer cells to doxorubicin via targeting peptidylprolyl isomerase A[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2019, 35(1): 17-23. doi: 10.1002/kjm2.12004.

[13] Chen P, Feng Y, Zhang H, et al. MicroRNA-192 inhibits cell proliferation and induces apoptosis in human breast cancer by targeting caveolin 1[J]. Oncol Rep, 2019, 42(5): 1667-1676. doi: 10.3892/or.2019.7298.

[14] Canatan D, Sönmez Y, Yılmaz Ö, et al. MicroRNAs as biomarkers for breast cancer [J]. Acta Biomed, 2021, 92(2): e2021028. doi: 10.23750/abm.v92i2.9678.

[15] Vajen B, Greiwe L, Schäffer V, et al. MicroRNA-192-5p inhibits migration of triple negative breast cancer cells and directly regulates Rho GTPase activating protein 19[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2021, 60(11): 733-742. doi: 10.1002/gcc.22982.

[16] MacCuaig WM, Thomas A, Claros-Sorto JC, et al. Differential expression of microRNA between triple negative breast cancer patients of African American and European American descent [J]. Biotech Histochem, 2022, 97(1): 1-10. doi: 10.1080/10520295.2021.2005147.

[17] Yang S, Du J, Wang Z, et al. Dual mechanism of deltaEF1 expression regulated by bone morphogenetic protein-6 in breast cancer[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(4): 853-861. doi: 10.1016/j.biocel.2008.08.030.

[18] Tang C, Yuan P, Wang J, et al. MiR-192-5p regulates the proliferation and apoptosis of cholangiocarcinoma cells by activating MEK/ERK pathway[J]. 3 Biotech, 2021, 11(2): 99. doi: 10.1007/s13205-021-02650-w.

[19] GuY, Ji F, Liu N, et al. Loss of miR-192-5p initiates a hyperglycolysis and stemness positive feedback in hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 268. doi: 10.1186/s13046-020-01785-7.

[20] 顾元卓. 肝脏特异性miR-192在调控肝细胞癌肿瘤干性中的作用[D]. 杭州:浙江大学,2020.

[21] Liu XL, Cao HX, Wang BC, et al. miR-192-5p regulates lipid synthesis in non-alcoholic fatty liver disease through SCD-1 [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(46): 8140-8151. doi: 10.3748/wjg.v23.i46.8140.

[22] 谢琼慧,何星星,常 莹,等. 乙型肝炎病毒X基因下调miR-192对人肝癌细胞株HepG2凋亡的影响[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(11): 857-860. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2011.11.015.

[23] Zhi Q, Wan D, Ren R, et al. Circular RNA profiling identifies circ102049 as a key regulator of colorectal liver metastasis[J]. Mol Oncol, 2021, 15(2): 623-641. doi: 10.1002/1878-0261.12840.

[24] 连俊伟. miR-192及miR-99a对肝癌侵袭与转移的作用及其分子机制研究[D]. 上海:上海交通大学,2015.

[25] Hu C, Li X, Sui Y, et al. Dicer deletion in hepatocytes promotes macrophages M1 polarization through dysregulated miR-192-3p/IGF2 in non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Gene Ther, 2022, 29(8/9): 1252-1262. doi: 10.1038/s41417-022-00432-x.

[26] Ge Y, Yan X, Jin Y, et al. MiRNA-192 [corrected] and miRNA-204 directly suppress lncRNA HOTTIP and interrupt GLS1-mediated glutaminolysis in hepatocellular carcinoma[J]. PLoS Genet, 2015, 11(12): e1005726. doi: 10.1371/journal.pgen.1005726.

[27] 谢琼慧,何星星,常 莹,等. HBx基因下调miR-192对人肝癌细胞株HepG2周期的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版),2011,40(3): 249-254. doi: 10.3870/j.issn.1672-0741.2011.03.001.

[28] Yin S, Jin W, Qiu Y, et al. Solamargine induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis and autophagy via inhibiting LIF/miR-192-5p/CYR61/Akt signaling pathways and eliciting immunostimulatory tumor microenvironment[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 32. doi: 10.1186/s13045-022-01248-w.

[29] Lian J, Jing Y, Dong Q, et al. MiR-192, a prognostic indicator, targets the SLC39A6/SNAIL pathway to reduce tumor metastasis in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(3): 2672-2683. doi: 10.18632/oncotarget.6603.

[30] 富荣威,张英辉. 结肠癌患者血清miR-192和miR-23a水平的变化及其临床意义[J]. 临床医学工程,2020,27(3): 289-290. doi: 10.3969/j.issn.1674-4659.2020.03.0289.

[31] 郑 敏. miR-192靶向CXCL2基因对结直肠癌细胞侵袭迁移能力的抑制作用[D]. 唐山:华北理工大学,2017.

[32] 吴巍芸,梁 坚,叶石才,等. MiR-192对结直肠癌细胞ZEB2表达及迁移和侵袭的影响[J]. 肿瘤,2014,34(1): 13-18.

[33] Rokavec M, Bouznad N, Hermeking H. Paracrine induction of epithelial-mesenchymal transition between colorectal cancer cells and its suppression by a p53/miR-192/215/NID1 axis [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2019, 7(4): 783-802. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.02.003.

[34] Zhao J, Xu J, Zhang R. SRPX2 regulates colon cancer cell metabolism by miR-192/215 via PI3K-Akt[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2): 483-490.

[35] 郭 鹏. 血清miR-192表达与晚期胃癌化疗效果的关系[J]. 中国现代普通外科进展,2020,23(2): 145-146. doi: 10.3969/j.issn.1009-9905.2020.02.017.

[36] Boni V, Bitarte N, Cristobal I, et al. miR-192/miR-215 influence 5-fluorouracil resistance through cell cycle-mediated mechanisms complementary to its post-transcriptional thymidilate synthase regulation [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(8): 2265-2275. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0061.

[37] 谷振芳,徐保彬,张春梅,等. miR-192、miR-196a表达与HER-2阴性晚期胃癌患者化疗疗效的相关性[J]. 中华保健医学杂志,2024,26(4): 467-469.

[38] 姚若兴,王 禅,张 瑜,等. miR-192-5p调节TP53对肝细胞癌顺铂耐药的影响[J/OL]. 生物技术,2024: 1-7. [2024-11-12]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/23.1319.q.20241009.1716.065.html.

(编辑:贺绍梅)