

MIR4435-2HG 在消化道恶性肿瘤中的研究进展

秦玉宁¹ 杨蕾² 陈建立¹

1 华北理工大学附属医院 2 唐山市妇幼保健院

DOI:10.12238/bmtr.v4i1.4804

[摘要] MIR4435-2HG是一种近些年被发现的癌基因,对多种消化道恶性肿瘤的发生发展产生影响。MIR4435-2HG可以作为一种全新的肿瘤标志物在多种消化道肿瘤的筛查、预后评估以及靶向治疗中起到关键作用。本文主要阐述了近几年关于MIR4435-2HG在多种消化道恶性肿瘤中的研究进展,旨探讨MIR4435-2HG在未来的研究价值。

[关键词] 长链非编码RNA; 消化道恶性肿瘤; MIR4435-2HG; 信号通路
中图分类号: R246.5 **文献标识码:** A

Research progress of MIR4435-2HG in Malignant tumor of digestive tract

Yuning Qin¹ Lei Yang² Jianli Chen¹

1 Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology

2 Tangshan Maternal and Child Health Hospital

[Abstract] MIR4435-2HG is an oncogene that has been identified in recent years and influences the development of a variety of digestive tract malignancies. MIR4435-2HG can play a key role as a novel tumor marker in the screening, prognosis assessment and targeted therapy of many digestive tract malignancies. This paper mainly describes the research progress of MIR4435-2HG in various digestive tract malignancies in recent years, and aims to discuss the future research value of MIR4435-2HG.

[Key words] Long non-coding RNA; Malignant tumor of digestive tract; MIR4435-2HG; Signal pathway

消化道恶性肿瘤是指源于消化道部位的恶性肿瘤的统称,其中常见的包括结直肠癌、食管癌、胰腺癌、小肠癌、胃癌、肝癌等。其具有发病率高、易转移、起病隐匿、病死率高等特点。根据2020年世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)所发布的最新全球恶性肿瘤数据显示,我国于2020年恶性肿瘤新发人数达457万例,其中死亡比例达65.6%;新发病例排名前5位的癌症包含结直肠癌、乳腺癌、肺癌、胃癌及肝癌,这5种恶性肿瘤占中国所有新发病例数的58.7%;其中胃癌、结直肠癌、食管癌发病占比及排名均高于世界水平;死亡病例数排名前5位的是肺癌、肝癌、胃癌、食管癌及结直肠癌,占全国癌症死亡总数的68.7%。消化道恶性肿瘤的致病因素有很多,包括饮食不当、癌基因的激

活、信号通路的异常、抑癌基因的失活及炎症介质的参与等,但胃肠道恶性肿瘤发生发展的具体调控机制仍不明确。在治疗方面,目前仍以手术治疗结合化疗、放疗为主,但对其疗效的评价不一,且患者五年生存率并不理想。随着肿瘤分子生物学方面研究的不断深入,分子靶向治疗及其与传统治疗方案结合等新型治疗手段受到越来越多的重视,肿瘤对应的特异性生物学标志物在诊断、治疗及预测预后中的作用也越来越不容忽视。癌症已经是人类健康安全的重要危险因素,其中消化道恶性肿瘤已成为主要死因,必须引起高度重视。

人类基因组同时编码蛋白质编码的信使RNA(mRNAs)和非编码的RNA(ncRNAs),尽管ncRNAs是癌症生物学中的关键决定因素,但他的功能仍不清楚。与mRNAs不同,ncRNAs直接参与生理和病理过程。长

链非编码RNA(LncRNAs)是ncRNAs的一个主要亚类,现已证明是癌症生物学中的关键角色。lncRNAs在多种机制中发挥关键作用,包括细胞发育和分化、细胞生长停滞和凋亡以及X染色体失活。多条证据表明,lncRNA通过表观遗传学、转录和转录后调控来调控靶基因的表达,通常会与人类癌症进展有关的基因产物的异常表达。例如,HOTAIR是研究最充分的lncRNAs之一,它的表达失调可以导致靶基因表达的改变,并有助于多种癌症的侵袭和转移。LncRNA MIR4435-2HG(也称为AK001796和LINC00978)编码在人类染色体2Q13上。作为一个癌基因,MIR4435-2HG最初的特征是参与了白藜芦醇介导的肺癌细胞生长抑制,随后,研究发现MIR4435-2HG的表达与乳腺癌患者的不良预后呈正相关^[1]。近年来,MIR4435-2HG在消化道恶性肿瘤中的研究陆续开展,

许多研究表明MIR4435-2HG的异常表达在消化道恶性肿瘤的多种生物学过程中产生影响。本文简要回顾了MIR4435-2HG在消化道肿瘤领域的研究进展。目的是对MIR4435-2HG的研究现状做出总结,并且探讨其在未来临床应用方面的潜在价值。

1 不同消化道恶性肿瘤中MIR4435-2HG的研究进展

1.1 肝细胞癌

肝癌是癌症患者的第二大死因,肝癌的主要病因是长期感染乙肝病毒、丙肝病毒、接触黄曲霉毒素、酗酒和肥胖,肝癌发病机制不明是临床治疗失败的主要原因。事实上,越来越多的研究表明, lncRNAs在许多类型的癌症中起着关键作用,包括肝细胞癌。原发性肝癌中种类最多的即肝细胞癌,肝细胞癌在全球与肿瘤相关的死亡原因中位列第3。早期的肝细胞癌可以通过手术切除、肝移植、介入治疗或消融等方法达到相当的临床治愈。然而,如果被诊断为晚期肝细胞癌,大多数患者无法接受根治性治疗,这往往导致治疗效果不佳,生存预后较差,生存时间较短。近年来,肝癌的发病率逐渐上升,由于缺乏特定的生物标志物,肝癌的死亡率也在逐年上升。肝癌的增殖、迁移及侵袭等生物学过程受多种基因以及信号通路的调节,但其发病机制尚不清楚。因此,深入研究肝癌发生的分子机制将有助于肝癌患者的诊断和治疗。Kong^[2]等的实验发现MIR4435-2HG的表达与肿瘤大小有关,但与肿瘤转移无关。MIR4435-2HG是miRNA-487a的上游激活子, MIR4435-2HG过表达导致肝癌细胞中miRNA-487a表达上调从而促进了肝癌细胞的增殖,而miRNA-487a的敲除部分减弱了MIR4435-2HG过表达对癌细胞增殖的促进作用。段^[3]等的实验证明下调MIR4435-2HG的肝癌细胞中的表达抑制了MAPK信号通路关键分子ERK、p38和JUN蛋白及其磷酸化水平,结果发现p-ERK、p-p38和p-JUN蛋白表达水平下调,而ERK、p38和JUN蛋白水平无明显改变,说明下调MIR4435-2HG可抑制MAPK信号通路的激活。从而推测MIR4435-2HG可以通过MAPK信号通路抑制肝癌细胞增殖、

侵袭和迁移。Shen^[4]等学者研究发现MIR4435-2HG在肝细胞癌组织中过表达,高水平的MIR4435-2HG预示着肝细胞癌患者预后较差。MIR4435-2HG、miR-22-3p和YWHAZ在肝细胞癌中可能存在潜在的ceRNA关系。YWHAZ是一种参与许多重要信号传导途径的中心蛋白,在多种恶性肿瘤中参与广泛的细胞活动,包括生长、细胞周期、凋亡和迁移。它可以通过与磷酸化的Atg9相互作用,在多种肿瘤中诱导上皮间充质转化(EMT),促进细胞自噬。此外,YWHAZ还可以参与肝癌细胞的增殖、克隆形成、迁移、侵袭和凋亡过程。miR-22-3p则是一种抑癌基因在许多人类肿瘤中发挥作用,YWHAZ是miR-22-3p在肝细胞癌中的靶基因。而miR-22-3p抑制剂可阻断MIR4435-2HG siRNA对野生型YWHAZ 3'-UTR荧光素酶报告载体YWHAZ表达和荧光素酶活性的抑制作用,因此得出结论, MIR4435-2HG可以通过与miR-22-3p结合释放YWHAZ转录产物来促进YWHAZ的表达。MIR4435-2HG通过调节miR-22-3p/YWHAZ轴促进肝癌的增殖和转移。综上所述, MIR4435-2HG可以通过不同通路促进肝细胞癌的发生发展,它有可能成为肝细胞癌患者的预后标志物和治疗靶点,这为肝细胞癌的精准治疗提供了新的方向。

1.2 胃癌

胃癌(GC)是最常见的癌症之一,也是全球发病率和死亡率最高的实体肿瘤之一。根据《2012年全球癌症统计》,全球发生了超过720万与胃癌相关的死亡病理和约950万新确诊病例。此外,在2015年中国最常见的癌症发病和死亡原因中,胃癌均排名第二。尽管几十年来胃癌的发病率和死亡率略有下降,但胃癌患者的预后不良是一个重要的关注点,即大多数胃癌患者都是在晚期确诊的,正式因为检测方法有限和病人预后不佳,迄今为止胃癌的诊断和治疗仍然是一个重大的临床挑战。早期诊断、治疗过程监测和预后评估的特异性生物标志物以及开发新的治疗靶点是改善胃癌预后的有效策略。越来越多的证据表明, lncRNAs可能在胃癌的发生、发展、转移和预后

中发挥重要作用。已有文章报道MIR4435-2HG对胃癌患者的生存有显著的预后价值,并且可以独立预测胃癌患者的总生存率,此外,通过4个lncRNA(LINC01018、LOC553137、MIR4435-2HG和TTY14)所构建的风险模型能够准确的对胃癌患者的预后做出评价^[5]。也有学者通过实验证实MIR4435-2HG在胃癌组织及细胞中呈现高表达,其表达增高与癌症大小、肿瘤TNM分期及淋巴结转移相关。另外MIR4435-2HG能激活TGF- β /SMAD信号通路促使EMT发生,进而促进肿瘤细胞的转移^[6]。上皮-间充质转化(EMT)指的是上皮细胞通过特定程序摆脱上皮特征,转化并具有间充质细胞特征的生物学过程,在EMT发生过程中,上皮细胞及上皮细胞间许多接触结构,如桥粒、附着连接和紧密连接等极性发生转变,从而导致它们与正常上皮细胞之间发生分离。随后发生了一系列间质细胞的特性,包括增强了细胞的迁移、侵袭能力,抑制肿瘤细胞的凋亡及促进大量细胞外基质的产生。肿瘤细胞利用EMT过程使其具备迁移和侵袭能力,EMT是肿瘤转移发生过程的关键,而肿瘤基质信号,如TGF- β 、EGF、FGF、PDGF和HGF,通过下游信号通路,如TGF- β /SMAD、wnt/ β -catenin、MAPK/ERK、PI3K/Akt及Notch等信号通路,来诱导肿瘤细胞EMT的发生。Wang^[7]等的实验证明MIR4435-2HG上调促进了胃癌细胞的增殖、克隆形成、体外迁移和侵袭,以及增加了对小鼠的致瘤性。MIR4435-2HG的表达与 β -连环蛋白和层蛋白B1的表达密切相关,这两种蛋白是激活WNT规范途径的两个关键角色。在将WNT蛋白连接到各自的细胞表面受体后, β -连环蛋白从降解复合体中释放出来,并移位到细胞核中,从而影响基因的表达。桥粒蛋白(DSP)是Plakin蛋白家族的创始成员和桥粒斑块的重要组成部分,DSP的缺失在人类肿瘤中并不少见,可能是癌症发生的早期步骤。在胃癌细胞中,DSPs的上调减少了核 β -连环蛋白的表达,从而抑制了wnt/ β -连环蛋白通路的激活。此外,DSP基因敲除导致N-钙粘蛋白、波形蛋白和c-myc的表达降低,而Ecadherin的表达增加,

提示DSP通过抑制EMT而抑制了胃癌细胞的转移潜能。wnt/ β -catenin抑制剂可减弱由DSPs基因敲除所促进的EMT。由此推断MIR4435-2HG/DSP/WNT轴在胃癌的发生和发展中起关键作用,可用于治疗以改善患者的预后。

1.3 结直肠癌

结直肠癌是世界上第三大常见恶性肿瘤,每年有超过69万名患者死于结直肠癌。最新发现,在许多国家结直肠癌(CRC)是致死率最高的三种癌症之一。近几年结直肠癌发病率上升,居我国恶性肿瘤的第四位,严重威胁着人民群众的生命健康。虽然放化疗、外科治疗和免疫治疗在治疗结直肠癌方面取得了很大效果,但晚期结直肠癌患者的预后仍然不佳。并且随着基因组学的发展,人们发现结直肠癌的发生发展与原癌基因和抑癌基因的改变密切相关。因此,确定结直肠癌转移的生物标志物和治疗靶点将有助于改善结直肠癌患者的预后。实验证实MIR4435-2HG在结直肠癌细胞及组织中表达升高,且其高表达与肿瘤分期、大小以淋巴结转移呈现显著相关。MIR4435-2HG经过敲减后c-myc、Slug、N-cad以及Vimentin的表达均呈现明显降低,但是E-cad则呈现高表达,而MIR4435-2HG过表达研究的实验结果与敲减研究结果相反。这表明MIR4435-2HG在结直肠癌中是一种促癌基因。此外,MIR4435-2HG对EMT过程中也有促进作用,并且可以激活TGF- β /SMAD信号通路产生EMT过程,从而促进结直肠癌的转移^[8]。随后也有文章报道结直肠癌恶性程度越高,MIR4435-2HG的表达越高,患者预后越差。下调的MIR4435-2HG能抑制细胞增殖,促进细胞凋亡。与之前的研究相同,结直肠癌组织中MIR4435-2HG的高表达与肿瘤大小有关,这对结直肠癌的诊断和预后有一定的提示作用^[9]。Dong^[10]等的实验再次证实MIR4435-2HG在结直肠癌组织中呈现高表达,与正常组织相比差异有统计学意义,且MIR4435-2HG的过表达与结肠癌患者的预后不良有关。MIR4435-2HG基因敲除后可抑制结直肠癌细胞的增殖、侵袭和迁移。此外,MIR4435-2HG基因敲除

对结直肠癌的生长和体外肝转移均有抑制作用。并且MIR4435-2HG作为竞争内源RNA(ceRNA)通过海绵作用上调YAP1。YAP1是河马信号通路的一个强有力的癌基因,在各种人类癌症中被扩增,它是一种重要的转录因子,控制多种肿瘤的发生发展,包括肿瘤的干细胞分化、转移、侵袭、迁移、EMT、化疗耐药和增殖等。MIR-206是MIR4435-2HG的潜在反应元件,它作为一种肿瘤抑制基因,对乳腺癌和肺癌的肿瘤生长和EMT具有抑制作用。MIR-206可以与一个或几个lncRNA结合,如MALAT1、HOTAIR和UCA1等,它们之间相互作用成为ceRNA在肿瘤的发生发展中发挥重要作用。而MIR4435-2HG在结直肠癌细胞中海绵状表达MIR-206。同时YAP1也可以通过与YAP13'-UTR相互作用而被MIR-206抑制,由此证实MIR4435-2HG通过MIR-206/YAP1轴促进了结直肠癌的生长和转移。根据以上研究,我们推测MIR4435-2HG有可能成为判断结直肠癌预后的重要指标和治疗靶点,同时为结直肠癌的精准治疗提供方向。

2 结语

至今,人类对恶性肿瘤的研究仍然十分浅显,而恶性肿瘤对人类健康的威胁日益增加,虽然手术和放化疗治疗在对抗癌症上早期效果良好,但特别是中晚期消化道恶性肿瘤病人预后多不佳,故寻找恶性肿瘤潜在的治疗靶点是个体化治疗和精准医学的重要任务,本文针对长链非编码RNA MIR4435-2HG及其近几年在消化道恶性肿瘤中的研究进展做一综述。大量实验及分析报道显示MIR4435-2HG作为一种促癌基因在多种消化道恶性肿瘤中呈现高表达,与肿瘤细胞的多种生物学行为及患者的预后呈现显著相关,并且MIR4435-2HG可以通过多种信息通路促进肝癌、胃癌及结肠癌的发生发展,复杂的信息通路网络还需进一步明确。MIR4435-2HG可能成为多种消化道恶性肿瘤患者的预后标志物和治疗靶点。然而,我们对MIR4435-2HG的潜在生物学功能的认知并不全面,目前MIR4435-2HG在消化系统恶性肿瘤中促进癌症发生发展的具体机制以及靶向

治疗的报道相对较少,并且恶性肿瘤的发生发展也受到多因素控制,故MIR4435-2HG的研究还需进一步深入,期望MIR4435-2HG的临床研究进一步突破,为疾病的预后检测及靶点治疗提供新方向。

[参考文献]

- [1]Deng LL, Chi YY, Liu L, Huang NS, Wang L, Wu J. LINC00978 predicts poor prognosis in breast cancer patients. *Sci Rep.* 2016;6:37936. Published 2016 Nov 29.
- [2]Kong Q, Liang C, Jin Y, et al. The lncRNA MIR4435-2HG is upregulated in hepatocellular carcinoma and promotes cancer cell proliferation by upregulating miRNA-487a. *Cell Mol Biol Lett.* 2019; 24:26. Published 2019 Apr 4.
- [3]段昆朋,高超,左彦波,等.长链非编码RNALINC00978通过调控MAPK信号通路对肝癌细胞的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2019,04:432-436.
- [4]Shen X, Ding Y, Lu F, Yuan H, Luan W. Long noncoding RNA MIR4435-2HG promotes hepatocellular carcinoma proliferation and metastasis through the miR-22-3p/WHAZ axis. *Am J Transl Res.* 2020;12(10):6381-6394. Published 2020 Oct 15.
- [5]Miao Y, Sui J, Xu SY, Liang GY, Pu YP, Yin LH. Comprehensive analysis of a novel four-lncRNA signature as a prognostic biomarker for human gastric cancer. *Oncotarget.* 2017;8(43):75007-75024. Published 2017 Aug 24.
- [6]黄振华. LINC00978在胃癌中的作用和临床意义研究[D]. 江苏大学, 2018.
- [7]Wang H, Wu M, Lu Y, et al. LncRNA MIR4435-2HG targets desmoplakin and promotes growth and metastasis of gastric cancer by activating Wnt/ β -catenin signaling. *Aging (Albany NY).* 2019; 11(17):6657-6673.
- [8]仓明明. LINC00978在结直肠癌中的表达变化与临床价值[D]. 江苏大学, 2019.

[9]Shen MY,Zhou GR,—Y Zhang Z. Lnc RNA MIR4435-2HG contributes into colo rectal cancer development and predic ts poor prognosis. Eur Rev Med Pharm acol Sci.2020;24(4):1771-1777.

[10]Dong X, Yang Z,Yang H, Li D, Qiu X. Long Non-coding RNA MIR4435-2HG Promotes Colorectal Cancer Proliferati on and Metastasis Through miR-206/Y AP1 Axis. Front Oncol. 2020;10:160.Pub

lished 2020 Feb 20.

作者简介：

秦玉宁(1994—),男,汉族,山东济宁人,研究生在读,研究方向：临床医学普 外科。

中国知网数据库简介：

CNKI介绍

国家知识基础设施(National Knowledge Infrastructure, NKI)的概念由世界银行《1998年度世界发展报告》提出。1999年3月,以全面打通知识生产、传播、扩散与利用各环节信息通道,打造支持全国各行业知识创新、学习和应用的交流合作平台为总目标,王明亮提出建设中国知识基础设施工程(China National Knowledge Infrastructure, CNKI),并被列为清华大学重点项目。

CNKI 1.0

CNKI 1.0是在建成《中国知识资源总库》基础工程后,从文献信息服务转向知识服务的一个重要转型。CNKI1.0目标是面向特定行业领域知识需求进行系统化和定制化知识组织,构建基于内容内在关联的“知网节”、并进行基于知识发现的知识元及其关联关系挖掘,代表了中国知网服务知识创新与知识学习、支持科学决策的产业战略发展方向。

CNKI 2.0

在CNKI1.0基本建成以后,中国知网充分总结近五年行业知识服务的经验教训,以全面应用大数据与人工智能技术打造知识创新服务业为新起点,CNKI工程跨入了2.0时代。CNKI 2.0目标是将CNKI 1.0基于公共知识整合提供的知识服务,深化到与各行业机构知识创新的过程与结果相结合,通过更为精准、系统、完备的显性管理,以及嵌入工作与学习具体过程的隐性知识管理,提供面向问题的知识服务和激发群体智慧的协同研究平台。其重要标志是建成“世界知识大数据(WKBD)”、建成各单位充分利用“世界知识大数据”进行内外脑协同创新、协同学习的知识基础设施(NKI)、启动“百行知识创新服务工程”、全方位服务中国世界一流科技期刊建设及共建“双一流数字图书馆”。