

HMGA2 在宫颈癌中的研究进展

常泽文¹ 李欣^{2*}

1 承德医学院 2 沧州市人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v6i4.8481

[摘要] HMGA2是一种细胞周期调控蛋白,属于高迁移率A族蛋白家族中的一员,在胚胎的发展过程中高表达,而在成年人正常的组织器官中几乎不存在,在高分化或成熟组织中基本检测不到。此外, HMGA2在多种肿瘤细胞中高表达,也与宫颈癌的发生发展、转移、侵袭等方面密切相关。HMGA2的高表达与宫颈病变程度呈正相关, HMGA2高表达会导致宫颈癌预后不良。HMGA2是宫颈癌发生发展过程中重要因子, miRNA、雌激素通过调控HMGA2表达调控肿瘤细胞,同时HMGA2也通过多种机制调节宫颈的增殖、凋亡、侵袭、转移及耐药性,本文就HMGA2在宫颈癌中的作用机制加以综述,为人们进一步研究HMGA2在宫颈癌方面的作用提供一定的依据。

[关键词] 宫颈癌; HMGA2; EMT; IMP3; miRNA; ER- α 36; 耐药

中图分类号: R711.74 **文献标识码:** A

Research progress of HMGA2 in cervical cancer

Zewen Chang¹ Xin Li²

1 Chengde Medical College 2 Cangzhou People's Hospital

[Abstract] HMGA2 is a cell cycle regulatory protein, a member of the high-mobility A-group protein family, which is highly expressed during embryonic development, while almost non-existent in normal tissues and organs of adults, and is basically undetectable in well-differentiated or mature tissues. In addition, HMGA2 is highly expressed in a variety of tumor cells, and is also closely related to the occurrence, development, metastasis, and invasion of cervical cancer. High expression of HMGA2 is positively correlated with the degree of cervical lesions, and high expression of HMGA2 leads to poor prognosis of cervical cancer. HMGA2 is an important factor in the occurrence and development of cervical cancer, miRNA and estrogen regulate tumor cells by regulating the expression of HMGA2, and HMGA2 also regulates the proliferation, apoptosis, invasion, metastasis and drug resistance of the cervix through a variety of mechanisms.

[Key words] Cervical cancer; HMGA2; EMT; IMP3; miRNA; ER- α 36; resistance

宫颈癌目前是困扰全球女性的最常见的妇科恶性肿瘤之一,且近年来有年轻化的趋势^[1]。基因表达失控是肿瘤发生的原因, HMGA2作为原癌基因和结构转录因子,几乎与所有类型的恶性肿瘤的增殖、凋亡、侵袭、转移及耐药性密切相关^[2]。本文将对HMGA2在宫颈癌中的作用进行综述,旨在为HMGA2在宫颈癌方面的临床应用提供依据。

1 HMGA2的基因结构与功能

高迁移率族A2 (high mobility group, HMGA2) 是一种细胞周期调控蛋白,属于高迁移率A族蛋白,在胚胎的发展过程中表达,而在成年人正常的组织器官中几乎不存在,在高分化或成熟组织中基本检测不到^[3]。HMGA2位于细胞核内,是一种富含电荷的非组蛋白小分子的染色体结合蛋白,在细胞的一系列生理活动包括增殖、分化、衰老、凋亡、上皮细胞-间充质转化

(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) 及DNA损伤的修复等过程中发挥着重要作用。

HMGA2基因位于12号染色体的q14.3区^[4],其长度约10kb。HMGA2是一种结构转录因子,不具有直接的转录调节活性,但是可诱导基因启动子结构的改变。通过与DNA上的AT富集区结合,调节靶基因的表达。HMGA2还可以促进其他转录因子与其靶基因结合,共同调节基因的表达。HMGA2的基因包括编码序列和3'非翻译区(3'UTR),3'UTR上有7个Let-7miRNA的识别位点,于Let-7 miRNA结合,抑制翻译,促进降解^[5]。

2 HMGA2在肿瘤中的作用

HMGA2作为原癌基因和结构转录因子,在多种肿瘤中高表达,如结肠癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌等,几乎与所有类型的恶性肿瘤的增殖、分化、凋亡、EMT、侵袭转移、血管形成等行为

相关。在一些肿瘤细胞中, HMGA2的染色体发生易位, HMGA2基因中的编码序列和3' UTR分离, 分离后的HMGA2基因中的编码序列与另一基因融合, 不再受Let-7miRNA的控制, 从而过度表达, 如子宫平滑肌瘤^[3]和子宫内膜息肉。此外, HMGA2可以结合及稳定复制叉, 促进细胞增殖。周小平^[6]等人在对视网膜母细胞瘤的研究发现miR-150可以靶向抑制HMGA2的表达, 导致视网膜母细胞瘤细胞增殖能力下降, 凋亡增加。

HMGA2过表达与淋巴结转移及患者的不良预后相关。研究发现, 血管生成素、甲状腺转录因子-1可以通过上调HMGA2的表达促进肺癌细胞的增殖和侵袭。在乳腺癌的研究中, miR-150可以结合HMGA2mRNA, 下调HMGA2的表达水平, 抑制三阴乳腺癌的转移^[7]。这进一步说明了HMGA2的表达与肿瘤的发生发展有着密切的关系。

HMGA2在肿瘤细胞的凋亡中起到重要作用。HMGA2定位于端粒并增强肿瘤细胞中端粒的稳定性。TRF2是端粒DNA损伤信号传导的关键抑制剂, 保护端粒的完整性, 而TRF2耗尽的端粒启动DNA损伤反应, 激活细胞周期检查点并促进端粒端到端融合。Natarajan S^[8]等人研究发现HMGA2可与TRF2相互作用增强肿瘤细胞中端粒的稳定性。另外, 研究发现, HMGA2可以抑制端粒靶向化疗药物在癌细胞中的作用。

3 HMGA2参与宫颈癌发生进展

HMGA2在宫颈癌中高表达, 且与宫颈癌的病变程度呈正相关。研究发现, HMGA2促进宫颈上皮内瘤变向宫颈癌的转化^[9]。高蜀君^[10]等人分析了78例正常宫颈(NCE)组织、宫颈低级别上皮内病变(LSIL)组织、宫颈高级别上皮内病变(HSIL)组织及宫颈癌(CC)组织中HPV的感染情况及HMGA2的表达情况, 研究指出HMGA2的表达与宫颈HPV感染两者没有相关性。这意味着HMGA2可能是引起宫颈发生发展的原因之一。李琪雁^[11]等人的研究表明, 随着宫颈病变的进展, HMGA2的表达量逐渐增加, 在HSIL组和CC组组织中高表达, 而在NCE、LSIL组中的阳性表达率均显著低于HSIL、CC组。HMGA2的表达受LINC00460的调控。LINC00460在宫颈癌中表达上调, 增强宫颈癌细胞增殖能力, 抑制宫颈癌细胞的凋亡。林琳^[12]的研究表明, 宫颈癌细胞中, LINC00460可与miR-503-5p靶向结合, 进而调控其的下游靶基因HMGA2。沉默LINC00460的基因可增强miR-503-5p的表达, 进一步抑制其靶基因在宫颈癌细胞中的表达, 最终引起肿瘤细胞凋亡。

4 HMGA2与宫颈癌预后的关系

HMGA2在宫颈癌的发生发展及转移侵袭中发挥重要作用。龙玲艳^[13]等人的研究表明HMGA2表达与宫颈癌患者肿瘤FIGO分期、浸润深度、淋巴结转移、分化程度有关, 而与年龄无关。HMGA2过表达抑制宫颈癌细胞分化。血管形成。

HMGA2与EMT密切相关。EMT是癌细胞转移的关键, 使上皮细胞获得间充质细胞的特征, EMT是由于肿瘤细胞上皮细胞标志物如E-cadherin、cytokeratins等缺失, 间充质细胞标志物如N-cadherin表达增加, 进而引起细胞外基质降解和上皮细胞黏附性降低, 细胞的运动性及迁移能力增加, 从而使得肿瘤细胞的

转移侵袭能力增加^[14]。通过对HMGA2在细胞转化机制的研究中发现, HMGA2可以促进EMT, 在卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌等的发生发展中起到重要作用。HMGA2可以使癌细胞的E-cadherin表达缺失, 是肿瘤细胞获取EMT特征。抑制HMGA2表达可以抑制增殖(发生G1期停滞)、促进凋亡、肿瘤细胞上皮性转化、E-cadherin表达、细胞间连接恢复等。深入研究其机制认为HMGA2的促EMT作用可能是通过调SNAIL、twist、slug等基因的表达来实现^[10]。

IMP3在肿瘤细胞转移侵袭中起着重要作用。HMGA2在肿瘤的发生发展过程中受IMP3调节, 两者在肿瘤中存在共表达现象。李琪雁^[15]等人的研究表明在IMP3在NCE、LSIL、HSIL中低表达, 而在宫颈癌中高表达, IMP3表达与宫颈癌患者FIGO分期、分化程度、病理类型、浸润深度、淋巴结转移、脉管浸润、神经浸润等不良预后有关。Jonson^[16]等人的研究表明, IMP3与HMGA2之间存在计量依赖, IMP3的核糖体蛋白颗粒中含有HMGA2, IMP3通过拮抗Ago2/let-7与HMGA2 mRNA之间的交点来上调HMGA2的表达。

5 miRNA通过调控HMGA2表达调控肿瘤

微小RNA(miRNA)是一类由20~24个核苷酸组成的内源性非编码RNA, 与肿瘤的发生发展有着密切的联系。若miRNA与mRNA完全互补, 则可以降解mRNA; 如若不完全互补, 则与mRNA的3'UTR结合, 抑制基因表达。miRNA与恶性肿瘤的发生发展密切相关, 在调控肿瘤细胞增殖、凋亡及侵袭和迁移过程中具有重要作用。miRNA在宫颈癌患者体内异常表达。miR-216是miRNA家族中的一员, Zhu^[17]等研究报道, 在宫颈癌组织中miR-216表达降低, 并能与长链非编码RNA SNHG16组成SNHG16/miR-216/ZEB1信号轴, 从而促进宫颈癌细胞迁移。miR-216可能是通过靶向调控HMGA2进而抑制宫颈癌细胞的侵袭和迁移。miR-216与HMGA2的3'UTR存在互补结合位点, 即HMGA2是miR-216的靶基因。

6 HMGA2与性激素

雌激素参与宫颈癌的发生发展过程与HMGA2存在一定的相关性。雌二(E2)通过与雌激素受体(ER)结合来发挥其作用。多项研究表明, 雌激素受体 α -36(ER- α 36)在宫颈癌中高表达, 且其表达量与宫颈癌的发生发展相关, 高表达的ER- α 36介导E2促进宫颈癌的增殖、侵袭及转移。王春燕^[18]等的研究表明ER- α 36与HMGA2存在相关性, 敲出HMGA2, ER- α 36对于宫颈癌的促进作用减弱, ER- α 36通过调控HMGA2进而调控宫颈癌细胞的侵袭能力及对顺铂的耐药性。

7 HMGA2在宫颈癌耐药中的作用

放疗化疗是宫颈癌术后主要的治疗方法, 然而, 化疗药物耐药是宫颈癌预后不佳的主要原因之一。顺铂是宫颈癌化疗的一线用药, 通过多种途径发挥抗癌作用 其中一种途径是干扰肿瘤细胞的DNA复制和修复, 抑制细胞增殖和分裂, 从而达到抗癌作用^[19, 20]。HMGA2磷酸化水平与宫颈癌细胞化疗耐药有关。HMGA2与酪蛋白激酶IIA1(CSNK2A1)具有很高的相互作用潜力。Shi Z等人的研究表明^[21]顺铂可增强HMGA2与CSNK2A1的相互作用, 从

而以时间和剂量依赖性的方式增强HMGA2磷酸化,进而影响bc1-2/bax通路和宫颈癌细胞对顺铂的耐药性。因此HMGA2不能作为一个潜在的靶点用于提高顺铂的敏感性。

8 小结与展望

HMGA2均与宫颈癌的发生、发展密切相关。在宫颈癌的发生发展过程中,随着宫颈病变严重程度逐渐加重, HMGA2阳性表达率逐渐上升,同时HMGA2对LSIL与HSIL的鉴别诊断具有重要意义。HMGA2与宫颈癌的不良预后密切相关。HMGA2过表达促进宫颈癌肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移,抑制肿瘤细胞的凋亡。LINC00460在宫颈癌中表达上调,增强宫颈癌细胞增殖能力,抑制宫颈癌细胞的凋亡。HMGA2可以促进EMT,进而促进肿瘤细胞的侵袭及转移。IMP3与HMGA2共表达,在宫颈癌中高表达,IMP3通过拮抗Ago2/let-7与HMGA2 mRNA之间的交点上调HMGA2的表达。miRNA是一种非编码RNA,与恶性肿瘤的发生发展密切相关,其中,miR-216的表达与宫颈癌细胞的侵袭转移呈负相关,miR-216通过抑制HMGA2的表达抑制宫颈癌的侵袭转移。E2与其受体ER- α 36结合促进HMGA2表达进而增加宫颈癌细胞的增殖、侵袭及转移能力。此外,宫颈癌化疗耐药与HMGA2有一定相关性,ER- α 36通过调控HMGA2增加宫颈癌对顺铂的耐药性,CSNK2A1高表达促进HMGA2磷酸化,进而影响宫颈癌细胞对顺铂的耐药性。总之, HMGA2在宫颈癌的发生发展、侵袭转移及化疗耐药过程中发挥着重要作用,在宫颈癌的诊断、预测预后及减少耐药性中有一定的价值,然而对于HMGA2在肿瘤中的作用机制尚需进一步研究,为HMGA2的靶向治疗提供更多可靠依据。

[参考文献]

- [1]王可可,戴文砚,陈倩倩,等.治疗前预测宫颈癌淋巴结转移的研究进展[J].肿瘤学杂志,2023,29(07):554-563.
- [2]Hashemi M,Rashidi M,Hushmandi K,etal.HMGA2 regulation by miRNAs in cancer: Affecting cancer hallmarks and therapy response[J].Pharmacol Res,2023,190:106732.
- [3]Wei JJ HMGA2:A Biomarker in Gynecologic Neoplasia [J].J Clin Transl Pathol,2022,2(1):3-7.
- [4]Unachukwu U,Chada K,D'Armiento J. High Mobility Group AT-Hook 2 (HMGA2) Oncogenicity in Mesenchymal and Epithelial Neoplasia[J].Int J Mol Sci,2020,21(9).
- [5]Mayr C,Hemann M T, Bartel D P. Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation [J].Science,2007,315(5818):1576-1579.
- [6]周小平,彭正武,陈书扬,等.LncRNA FAM83A-AS1 通过 miR-150/HMGA2轴对视网膜母细胞瘤细胞增殖和凋亡的影响[J].实用医学杂志,2023,39(22):2934-2939.
- [7]罗明华,李剑,邵牧民,等.三阴型乳腺癌中HMGA2高表达及其与乳腺癌转移的相关性[J].临床与实验病理学杂志,2015,31(05):560-564.

[8]Natarajan S, Begum F, Gim J, et al. High Mobility Group A2 protects cancer cells against telomere dysfunction[J]. Oncotarget,2016,7(11):12761-12782.

[9]Wang L, Shen H, Zhu D, et al. Increased high mobility group A 2 expression promotes transition of cervical intraepithelial neoplasm into cervical cancer[J].Oncotarget,2018,9(8):7891-7901.

[10]高蜀君,徐秋岚.高迁移率蛋白A2在不同宫颈病变中的表达及意义[J].中国实用妇科与产科杂志,2010,26(3):216-218.

[11]李琪雁.HMGA2、IMP3在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中的表达和意义[D].河南大学,2021.

[12]林琳.长链非编码RNA LINC00460/miR-503-5p轴影响宫颈癌增殖及凋亡的实验研究[D].中国医科大学,2021.

[13]龙玲艳,王晴,张蓓.MiR-let-7b、IMP3、HMGA2在宫颈鳞癌中的表达及临床意义[J].临床与病理杂志,2022,42(3):539-546.

[14]Li D,Xia L,Huang P,et al. Heterogeneity and plasticity of epithelial-mesenchymal transition(EMT)in cancer metastasis:Focusing on partial EMT and regulatory mechanisms[J].Cell Prolif,2023,56(6):e13423.

[15]李琪雁,马丽雅,张云凤,等.HMGA2、IMP3、p16、Ki67在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中的表达及意义[J].现代妇产科进展,2021,30(07):497-502.

[16]Jonson L,Christiansen J,Hansen T,etal.IMP3 RNP safe houses prevent miRNA-directed HMGA2 mRNA decay in cancer and development[J].Cell Rep,2014,7(2):539-551.

[17]Zhu H,Zeng Y,Zhou C C,etal.SNHG16/miR-216-5p/ZEB1 signal pathway contributes to the tumorigenesis of cervical cancer cells[J].Arch Biochem Biophys,2018,637:1-8.

[18]王春燕.ER- α 36对宫颈癌恶性行为的影响及机制研究[D].山东大学,2022.

[19]Dasari S,Tchounwou P B.Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action[J].Eur J Pharmacol,2014,740:364-378.

[20]Ghosh S.Cisplatin:The first metal based anticancer drug[J].Bioorg Chem,2019,88:102925.

[21]Shi Z,Wu D,Xu H,etal.CSNK2A1-mediated phosphorylation of HMGA2 modulates cisplatin resistance in cervical cancer [J].FEBS Open Bio,2021,11(8):2245-2255.

作者简介:

常译文(1998--),女,汉族,河南省三门峡市人,本科,研究方向:妇产科。

通讯作者:

李欣(1971--),女,汉族,河北省沧州市人,硕士研究生、副主任医师、研究方向:妇科。