

微小RNA与甲状腺乳头状癌的研究进展

白云峰 徐博伟 陈建立

华北理工大学附属医院普通外科

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5455

[摘要] 微小RNA(microRNA,miRNA)是一类存在于真核生物中,在进化上高度保守的内源性单链非编码RNA,属于小RNA。miRNA在许多生物代谢发展过程中充当重要角色。有相关研究表明,miRNA在恶性肿瘤中既可以作为原癌基因,也可以作为抑癌基因,调控着恶性肿瘤细胞增殖、分化、侵袭及凋亡等过程,为临床诊断及治疗恶性肿瘤提供了新方向,但目前对于miRNA的相关研究尚处于初步阶段。甲状腺癌(Thyroid Carcinoma,TC)是内分泌系统中常见的恶性肿瘤,其历年发病率呈上升趋势,目前已成为威胁人类生命健康的恶性疾病之一,其中绝大多数病理类型为甲状腺乳头状癌。本文拟就甲状腺乳头状癌相关miRNA的最新研究进展作一篇综述。

[关键词] 微小RNA; 甲状腺乳头状癌; 研究进展

中图分类号: R753.3+5 **文献标识码:** A

Research Progress of MicroRNA and Papillary Thyroid Carcinoma

Yunfeng Bai Bowei Xu Jianli Chen

General Surgery Department, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology

[Abstract] Micro-RNA(microRNA,miRNA) is a kind of endogenous single-stranded non-coding RNA that exists in eukaryotes and is highly conserved in evolution. MiRNA plays an important role in the development of many biological metabolism. Related studies have shown that miRNA can be used as both proto-oncogene and tumor suppressor gene in malignant tumors, regulating the process of proliferation, differentiation, invasion and apoptosis of malignant tumor cells, which provides a new direction for clinical diagnosis and treatment of malignant tumors, but the related research on miRNA is still in the preliminary stage at present. Thyroid carcinoma (ThyroidCarcinoma,TC) is a common malignant tumor in the endocrine system, and its incidence is increasing over the years. At present, it has become one of the malignant diseases that threaten human life and health. The vast majority of pathological types are papillary thyroid carcinoma. This article is intended to review the latest research progress of miRNA related to thyroid papillary carcinoma.

[Key words] micro-RNA; papillary thyroid carcinoma; research progress

甲状腺癌(TC)大部分起源于滤泡上皮细胞,其近些年来发病率呈现快速上升的趋势。2020年全球癌症统计报告^[1]数据显示:2020年全球甲状腺癌的发病率在所有恶性肿瘤中排名第9位。在我国城镇地区,甲状腺癌的发病率分别占男性恶性肿瘤的第9位和女性恶性肿瘤的第4位,女性发病率高于男性。绝大多数甲状腺癌预后较好,但目前医疗水平来说,尽管我们在其诊断和治疗上取得了一定成果,但对其分子作用机制及相关联系尚不明确,这仍需我们不断地探索。

1 miRNA概述

miRNA是近些年来被钻研较多的非编码内源性RNA,它在真核生物中普遍存在,其长度约20-25nt之间。根据相关研究报导,miRNA目前调控着人类大约35%的基因。miRNA在生成和

表达等方面经历多个过程。miRNA的表达调控机制主要体现在转录水平上,这主要决定于miRNA与mRNA序列之间是否能够完全互补。完全互补的miRNA与mRNA组成双链,双链中的mRNA最终会被miRISC降解;反之,miRNA与mRNA的3'非翻译区(UTR)结合,形成非完全互补的杂交链,然后miRISC结合杂交链,特异性将mRNA翻译抑制^[2-3]。近年来,科学家们通过对miRNA不断深入的研究,特别是在恶性肿瘤方面,使miRNA成为了新的工具和靶点。

miRNA在调控细胞增殖、迁移、凋亡以及代谢等众多细胞生物学行为当中发挥主要作用^[4]。大量研究证实,miRNA不仅可以作为抑癌基因发挥相应作用,还可以作为癌基因影响肿瘤细胞的发生发展过程^[5]。miRNAs的广泛和多样化,表明着miRNAs或许

存在丰富多样的生物学功能。但当下对miRNA的探索尚且处于初步阶段,对于目前研究情况来说,有许多miRNA的功能仍然是个谜。这值得我们去探讨。本文将就甲状腺乳头状癌相关miRNA的研究进展进行综述。

2 miRNA在甲状腺乳头状癌中的作用

2.1 miRNA在甲状腺乳头状癌中异常表达

miRNA在甲状腺癌中异常的表达,调节着细胞增殖、侵袭、凋亡等生物学行为。研究显示,某些miRNA在PTC中的表达上调,如miR-146b已被确定为在PTC中高度上调的miRNA之一。Mancik ova等^[6]收集了127例甲状腺肿瘤和17个正常组织样本进行了有关研究,探究miRNA的表达情况,他们通过miRNA测序研究,得出的结果表明:在这127例PTC组织样本中,78例PTC组织中miR-221和miR-222表达出现了上调,Kondrotienė A等人^[7]则通过相关实验验证了miR-221和miR-222表达水平的上调可能与PTC淋巴结转移相关。综上所述,miRNA在PTC中的异常表达,可以调节细胞的生物学行为,但目前为止,我们对其具体的机制尚不完全清楚,这仍需要更深入的实验去证实。

2.2 miRNA通过调控靶基因调控PTC生物学行为

众多研究表明,miRNA可以调控相关靶基因来调控甲状腺乳头状癌的生物学行为。Wang^[8]等人通过相关研究证实,ZEB1有可能是miR-451a的一个新的靶点基因,并负向调控miR-451a在PTC中的抑制作用。推测miR-451a靶向ZEB1介导PTC细胞的增殖和转移。miRNA除了调控靶基因抑制PTC的生物学行为以外,还作为致癌基因参与PTC的生物学过程。如Shen等人^[9]研究了MIR-221/222与ATG10之间关系,并证实MIR-221/222可以通过抑制ATG10进而促进侵袭性乳头状甲状腺癌的迁移和侵袭。上述实验证实了miRNA在生物中起着调控基因,并进一步调控细胞生物学行为的作用。尽管目前已有许多实验验证了一部分miRNA的功能,但我们对其具体作用机制及相互联系尚不十分明确,这有待于更多相关实验去验证。

2.3 miRNA通过调控信号通路调控PTC生物学行为

有相关研究报导,有许多信号通路广泛存在于甲状腺乳头状癌细胞中,并且参与到甲状腺乳头状癌的各种生物学行为中去,而miRNA在其中则充当着调控信号通路表达的角色。接下来将探讨miRNA与这些相关信号通路之间的关系及作用机制。

2.3.1 PI3K/AKT信号通路与微小RNA

PI3K普遍存在于真核生物细胞质中且具备磷脂激酶和蛋白激酶的两重活性,是细胞中同磷脂酰肌醇相关联的经典通路,在细胞中常常参与各种生物活动。有关研究表明,miRNA可以通过调控同甲状腺乳头状癌相关的PI3K/AKT通路还有它的下游蛋白,调控甲状腺癌细胞的生物学行为。Wu等人^[10]研究了miR-26a在PTC中的表达及机制,结果表明ROCK1的表达水平在PTC中明显提高,而过表达miR-26a的细胞中,PI3K/AKT相关通路蛋白的表达却明显降低,证实mi-26a介导ROCK1以及PI3K/AKT信号通路负向调控PTC的增殖、迁移、侵袭。PI3K/AKT通路在甲状腺癌

中普遍存在,同时调控相关生物学过程,miRNA对信号通路起着调控作用。

2.3.2 MAPK/ERK信号通路与微小RNA

MAPK信号通路也是目前研究较多的信号通路,其在甲状腺癌中调控着细胞众多生物学行为^[11]。微小RNA被证实在甲状腺乳头状癌调控细胞行为中起着重要作用。相关研究表明,miRNA可以通过调控MAPK/ERK相关信号通路调控甲状腺癌的相关生物学行为。Hong等^[12]通过实验证明miR-20b通过靶向SOS1和ERK2,并降低MAPK/ERK信号通路的活性,表明miR20b可能在PTC发生发展过程中其关键作用。目前关于该信号通路的研究仍是研究的热点之一。

2.3.3 Wnt/ β -catenin信号通路与微小RNA

Wnt/ β -catenin信号通路是最近被研究的较多的一类通路。有相关研究表明,miRNA调控Wnt- β -catenin信号通路,调节甲状腺癌细胞的生物学行为等过程。Yu等人^[13]通过相关实验,推测miR-3619-3p可能调节Wnt/ β -catenin途径促进细胞迁移和侵袭,并进行了相关验证,通过加入 β -catenin转录抑制剂ICG001以抑制BCPAP和TPC-1细胞中Wnt/ β -catenin途径的激活,并同时加入miR3619-3p模拟物或NC转染到细胞中。迁移和侵袭实验验证了甲状腺癌中过表达miR-3619-3p可能激活Wnt/ β -catenin通路,加强 β -catenin mRNA的稳定,从而正向调控细胞的迁移和侵袭的。Ren等人^[14]人为敲除miR-200C基因后,Wnt/ β -catenin通路蛋白的表达水平下降,由此推测miR-200C也许是通过介导相应的靶蛋白进而调控细胞增殖,并且影响Wnt/ β -catenin信号通路的。

目前关于miRNA与信号通路之间的研究,绝大多数限于一个或两个信号通路之间的研究,但目前对于多个信号通路的研究,或者信号通路下游相关蛋白的研究或miRNA与多个信号通路之间的关系,仍然有许多尚未被发现和证实,这仍然需要我们不断探索,发掘它们之间更多的作用和联系。

2.4其它分子海绵或竞争内源性RNA作为miRNA的结合位点

长链非编码RNA(lncRNA)是一类长度超过200nt的不具备编码蛋白质的RNA,目前相关研究发现,lncRNA可以竞争内源性结合miRNA,进而影响甲状腺癌细胞的生物学行为。Feng等人^[15]发现,在PTC组织和细胞中,PVT1及IGF1R出现了高表达水平,而miR-30a则呈现低表达水平。通过相关检测技术发现PVT1与miR-30a的竞争性结合强化了IGF1R的表达。相关细胞实验表明,siRNA PVT1组及miR-30a模拟物组的BCPAP和TPC-1细胞表现出抑制增殖、侵袭、迁移、EMT和促进细胞凋亡,此时IGF1R的表达降低。他们通过一系列实验表明长链非编码RNA PVT1通过与miR-30a的竞争性结合增加IGF1R的表达,进而促进PTC细胞的发生发展。Liu等人^[16]研究了lncRNA H19和miR-17-5p在PTC细胞中的相互关系。他们发现,lncRNA H19在PTC组织中的表达程度高于正常甲状腺组织,而且他们利用体内以及体外实验证实lncRNA H19能够调控甲状腺癌细胞的增殖、侵袭。为了证实lncRNA H19和miR-17-5p的相互作用及关系,他们还通过双荧光

素酶报告试验和RNA结合蛋白免疫沉淀试验,表明lncRNAH19是miR-17-5p的靶标。lncRNAH19负向调控miR-17-5p提高靶YES1的作用,抑制miR-17-5p介导的细胞周期。最终结果提示,lncRNAH19通过作为miR-17-5p的接收器而发挥竞争内源RNA(ceRNA)的作用,这揭示了关于lncRNAH19和miR-17-5p潜在的ceRNA的调控网络,在YES1表达的调控中发挥作用。

环状RNA(circRNA)是一类不编码蛋白质的内源性RNA。目前有相关研究证实,circRNA上具有可以与miRNA结合的位点,可以作为分子海绵或竞争内源性RNA来调控miRNA,负性调控miRNA在甲状腺癌中发挥抑癌或致癌的作用。Zheng等人^[17]研究了miR-127和circRNA0103552之间的关系。他们通过免疫组化实验发现circRNA0103552在TC组织和TC细胞系中表达上调,这其中包括TPC-1、SW579和8505C,并通过进一步circRNA0103552基因敲除细胞实验,证实了circRNA0103552可显著降低TC细胞的侵袭和迁移能力。为了证实miR-127和circRNA0103552之间是否有关联,他们采用双荧光素酶活性测定,证实了microRNA127(miR-127)是circRNA0103552的靶向miRNA,通过进一步的研究表明,circRNA0103552通过海绵化miR-127在TC的侵袭和迁移过程中发挥调节作用。

长链非编码RNA以及环状RNA和miRNA这三者皆为非编码RNA,它们在某些生物学行为方面具有相同或相似的功能,lncRNA和circRNA作为miRNA的分子海绵或者竞争内源性RNA,共同调控着肿瘤细胞的生物学过程。目前对于三者在恶性肿瘤中,尤其是在甲状腺癌中独立的研究很多,但对于这三者之间相互作用机制的研究,目前研究报道尚且不足,这需要研究者们大量的实验去证实。

2.5 miRNA作为诊断及评价PTC预后的分子标志物

部分PTC在早期存在肿瘤侵袭、淋巴结转移等影响预后的因素,而目前的科学技术无法准确而有效地筛选和诊断早期PTC。miRNA被称作是甲状腺癌分子标志物中最具潜能的标志物之一,在PTC的诊断及判断预后上起到了关键作用,为临床上准确有效的诊断PTC提供潜在的基因标志物。Zhang^[18]等人利用FFPE法检测了60例PTC肿瘤及癌旁组织miR-451的表达,同时借助实时定量荧光PCR技术检测70例PTC患者和70例正常结节患者血清中miR-451的表达。通过计算和统计,得出miR-451在PTC中呈现低表达水平,推测miR451可以作为PTC患者淋巴结转移及预后的分子标志物。尽管PTC同其他恶性肿瘤相比,预后较好,但是仍然存在预后不佳及复发的病人,因此,我们尽可能应用相关检测技术实现早诊断和治疗,同时对术后复发病人采取进一步治疗方案,减轻患者痛苦,提高患者生存率,降低肿瘤复发几率,这仍需要我们去不断发现。

3 总结和展望

目前对于miRNA和甲状腺癌的相关研究有很多,但关于miRNA、靶基因、信号通路等形成的巨大基因网络来说,我们目前所能接触到的只是冰山一角,miRNA与PTC发生发展的相关机制,仍然有更多的成果需要我们去发现和探寻。目前我们主要

研究的是miRNA在恶性肿瘤中有关基因、信号通路之间的研究,关于miRNA和其他RNA分子之间的相互作用,探讨三者之间的相关联系及三者之间的调控机制的研究,目前仍然处于初步研究阶段,相关报道仍较少,这有可能成为未来研究的方向。甲状腺相关肿瘤的临床诊断目前主要是依靠细针穿刺检查,但即使在操作无误的情况下,仍然有5%左右的病例不能被正确诊断。目前单个标志物诊断甲状腺癌的准确率欠佳,存在局限性,需要联合包括miRNA在内的多个分子标志物进行检测,提高特异性和准确性,这可能成为未来研究的热点。目前为止,对于甲状腺肿瘤术后复发及预后指标的监测,主要是通过血清Tg,但有约1/4的患者由于体内存在Tg抗体而失去意义。联合检测血液中甲状腺相关miRNA及其他标志物能够提高对甲状腺癌诊断的准确率,对患者病情提供准确的病情评估,制定个性化的治疗方案,减少患者术后复发,提高患者预后。最新研究表明,细胞中存在铜死亡^[19]相关基因,这或许是相关研究的新方向。在临床治疗方面,miRNA可以被作为靶向药物,对临床患者带来有效治疗,这需要我们不断去努力,早日实现甲状腺恶性肿瘤的药物治愈。对于miRNA在甲状腺癌中的表达和调控机制等相关研究,现在仍较少,这仍然需要大量有力的实验给予理论支持,而且依靠临床研究来验证。

[基金项目]

华北理工大学附属医院2020年博士科研启动项目(编号:bs2102)。

[参考文献]

- [1]Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J].CA Cancer J Clin, 2021,71(3):209-249.
- [2]Marini F, Luzi E, Brandi ML. MicroRNA Role in Thyroid Cancer Development[J].J Thyroid Res, 2011,2011:407123.
- [3]Stavast CJ, Erkeland SJ. The Non-Canonical Aspects of MicroRNAs:Many Roads to Gene Regulation[J].Cells,2019,8(11):1465.
- [4]Garofalo M, Quintavalle C, Romano G,et al. miR221/222 in cancer: their role in tumor progression and response to therapy[J].Curr Mol Med,2012,12(1):27-33.
- [5]查卫娜,刘阁玲,杨晓琳.MiRNAs在甲状腺癌中的研究进展[J].海南医学,2021,32(02):240-245.
- [6]Mancikova V, Castelblanco E,Pineiro-Yanez E, et al. MicroRNA deep-sequencing reveals master regulators of follicular and papillary thyroid tumors[J].Mod Pathol,2015,28(6):748-57.
- [7]Kondrotienė A, Daukša A, Pamedytė D, et al. Papillary Thyroid Carcinoma Tissue miR-146b,-21,-221,-222,-181b Expression in Relation with Clinicopathological Features[J].Diagnostics(Base),2021,11(3):418.

- [8]Wang Q, Shang J, Zhang Y, et al. MiR-451a restrains the growth and metastatic phenotypes of papillary thyroid carcinoma cells via inhibiting ZEB1[J]. Biomed Pharmacother,2020, 127:109901.
- [9]Shen H, Lin Z, Shi H, et al. MiR-221/222 promote migration and invasion, and inhibit autophagy and apoptosis by modulating ATG10 in aggressive papillary thyroid carcinoma [J]. 3 Biotech,2020,10(8):339.
- [10]Wu YC, Li SY, Jia YF. MicroRNA-26a suppresses the malignant biological behaviors of papillary thyroid carcinoma by targeting ROCK1 and regulating PI3K/AKT signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019 ,23(20):8940-8949.
- [11]Banerjee G, Singh D, Sinha AK. Plant cell cycle regulators: Mitogen-activated protein kinase, a new regulating switch[J]. Plant Sci, 2020,301:110660.
- [12]Hong S, Yu S, Li J, et al. MiR-20b Displays Tumor-Suppressor Functions in Papillary Thyroid Carcinoma by Regulating the MAPK/ERK Signaling Pathway[J]. Thyroid,2016,26(12):1733-1743.
- [13]Yu S, Cao S, Hong S, et al. miR-3619-3p promotes papillary thyroid carcinoma progression via Wnt/ β -catenin pathway. Ann Transl Med[J],2019 7(22):643.
- [14]Ren ZF, Du MF, Fu H, et al. MiR-200c promotes proliferation of papillary thyroid cancer cells via Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(10): 5512-5518.
- [15]Feng K, Liu Y, Xu LJ, et al. Long noncoding RNA PVT1 enhances the viability and invasion of papillary thyroid carcinoma cells by functioning as ceRNA of microRNA-30a through mediating expression of insulin like growth factor 1 receptor[J]. Biomed Pharmacother,2018,104:686-698.
- [16]Liu L, Yang J, Zhu X, et al. Long noncoding RNA H19 competitively binds miR-17-5p to regulate YES1 expression in thyroid cancer[J]. FEBS J,2016,283(12):2326-2339.
- [17]Zheng FB, Chen D, Ding YY, et al. Circular RNA circ_0103552 promotes the invasion and migration of thyroid carcinoma cells by sponging miR-127[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2020,24(5):2572-2578.
- [18]Zhang M, Wu W, Gao M, et al. MicroRNA-451 as a prognostic marker for diagnosis and lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma[J]. Cancer Biomark,2017,19(4):437-445.
- [19]Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. Science, 2022,375(6586):1254-1261.

作者简介:

白云峰(1996--),男,汉族,河北承德人,本科生,研究方向:普通外科学。