

· 综述 ·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2018.08.04

## miR-429 与肿瘤

郭春梅<sup>1)</sup>, 刘淑清<sup>2)</sup>, 孙明忠<sup>1)\*</sup>

(<sup>1)</sup> 大连医科大学生物技术系, 辽宁 大连 116044; (<sup>2)</sup> 大连医科大学生物化学与分子生物学教研室, 辽宁 大连 116044)

**摘要** miR-429 是 miR-200 家族成员之一。研究表明, miR-429 异常表达与肿瘤的发生、发展、转移、凋亡和耐药等密切相关。但 miR-429 在肿瘤中所起的作用一直有争议, 可作为肿瘤抑制剂或促进剂, 具肿瘤细胞/组织特异性。其在骨肉瘤、肾癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胶质瘤、口腔鳞状细胞癌、胃癌、食管癌、胰腺癌中起抑癌作用, 而在肺癌、前列腺癌和子宫内膜癌中起促癌作用, 但在结肠癌、肝癌、膀胱癌中的作用尚不明确。本文综述了近年来 miR-429 在肿瘤发生、发展中的作用及潜在的调控机制, 为其作为肿瘤诊断、治疗及预后的潜在生物标记分子提供新的启示和参考。

**关键词** miR-429; 肿瘤; 靶基因

**中图分类号** R3; R73

## miR-429 and Cancer

GUO Chun-Mei<sup>1)</sup>, LIU Shu-Qing<sup>2)</sup>, SUN Ming-Zhong<sup>1)\*</sup>

(<sup>1)</sup> Department of Biotechnology, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning, China;

<sup>2)</sup> Department of Biochemistry and Molecular Biology, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning, China)

**Abstract** miR-429 is a member of miR-200 family. Accumulated evidence has indicated that miR-429 dysregulation is associated with the development, progression, metastasis, apoptosis and drug resistance of cancers. However, the roles of miR-429 in cancers are still controversial because it might specifically function either as a tumor suppressor or promoter candidate for certain cancers depending on the particular types of tumor cells/tissues. miR-429 appears to have a tumor-suppressive role in osteosarcoma, renal cell carcinoma, ovarian cancer, breast cancer, cervical cancer, glioblastoma, oral squamous cell carcinoma, gastric carcinoma, esophageal cancer and pancreatic cancer. However, miR-429 specifically promotes tumorigenesis of lung cancer, prostate cancer and endometrial cancer. While miR-429 shows paradoxical roles in colorectal cancer, hepatocellular carcinoma and bladder cancer. This article summarizes the potential roles of miR-429 and its mechanisms in tumorigenesis, indicating that miR-429 might be potentially used as a biomarker for the diagnosis, treatment and prognosis of certain cancers in the future.

**Key words** miR-429; cancer; target genes

微 RNA (microRNA, miRNA) 是一类长度为 18~24 个碱基的内源非编码单链小 RNA 分子, 普遍存在于真核生物中。miRNA 经 RNA 聚合酶 II 转录成双链 pri-miRNA 后, 由 Drosha 酶切割成 70 个核苷酸左右的发夹状双链 pre-miRNA, 然后由 Exportin 转运出核, 经 Dicer 加工为成熟的 miRNA<sup>[1]</sup>。miRNA 通过与靶基因 3' 末端非翻译区 (3'-untranslational region, 3'-UTR) 完全或不完全互补配对形成沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC), 导致 mRNA 降解或抑制其翻译, 从而在转录后水平负性调节靶基因的表达<sup>[1]</sup>。miRNAs 调控靶

收稿日期: 2018-01-19; 修回日期: 2018-04-08; 接受日期: 2018-04-22

国家自然科学基金 (No. 81672737) 和辽宁省高等学校基本科研项目 (No. 5061092) 资助

\* 通讯作者 Tel: 0411-86110445; E-mail: smzlsq@163.com

Received: January 19, 2018; Revised: April 8, 2018; Accepted: April 22, 2018

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 81672737) and Provincial Natural Science Foundation of Liaoning (No. 5061092)

\* Corresponding author Tel: 0411-86110445; E-mail: smzlsq@163.com

基因的方式呈多样性和复杂性,与细胞增殖、凋亡、转移、分化、耐药和发育等密切相关<sup>[2]</sup>。miRNAs 异常表达与多种疾病,尤其是癌症发生发展相关,成为肿瘤诊断、治疗及预后的研究热点<sup>[3]</sup>。

miR-429 是 miR-200 家族成员之一。miR-200 家族包括 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141、miR-429 五个成员,根据功能区及种子区序列,分为 2 个亚家族:miR-200a、miR-141 和 miR-200b、miR-200c、miR-429。其中,miR-200a/miR-200b/miR-429 基因簇位于 1 号染色体,miR-200c/miR-141 基因簇位于 12 号染色体<sup>[4]</sup>。miR-200 家族成员在多种肿瘤细胞及组织中差异表达,但在不同肿瘤细胞及组织中的表达并不完全相同,具有一定的细胞/组织特异性。近年研究表明,miR-429 异常表达与肿瘤的发生、发展、转移、凋亡、耐药等密切相关。但 miR-429 在肿瘤中的作用具肿瘤特异性,在不同类型肿瘤中发挥的作用不同,其具体作用机制需深入探索。本文将主要综述 miR-429 与人类恶性肿瘤相关性的研究进展。

## 1 miR-429 的抑癌作用

### 1.1 miR-429 与骨肉瘤

骨肉瘤是一种最常见的骨瘤,常发生在青少年时期,在 60 岁时会有第二次发生高峰,骨肉瘤主要发生在股骨远端、胫骨近端或肱骨近端<sup>[5]</sup>。miR-429 在骨肉瘤组织中的表达水平低于其在癌旁组织中的表达,miR-429 高表达与骨肉瘤患者的高生存期相关<sup>[6,7]</sup>。且与成骨细胞 h-OB 相比,miR-429 在人骨肉瘤细胞株 U2OS、HOS、SAOS、MG63 中表达水平显著降低<sup>[6,7]</sup>,同时 miR-429 可抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移、侵袭并诱导其凋亡。miR-429 可靶向结合于锌指 E 结合蛋白 1(zinc finger ebox binding homeobox 1, ZEB1)-3'-UTR,且 ZEB1 高表达可反转 miR-429 对骨肉瘤细胞生物学行为的抑制作用<sup>[6,7]</sup>,说明 miR-429 靶向抑制 ZEB1 的表达调控骨肉瘤细胞的生物行为。miR-429 可作为骨肉瘤诊断及潜在的治疗靶点。

### 1.2 miR-429 与肾癌

肾癌是泌尿系统常见恶性肿瘤之一,发病率在泌尿系统肿瘤中占第 2 位,仅次于膀胱癌,其病因及机制至今不清<sup>[8]</sup>。miR-429 与肾癌的发生发展有关,miR-429 在肾细胞癌组织中的表达水平低于其在癌旁组织中的表达,且 miR-429 表达与肿瘤等级、肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM)分

期、肿瘤转移、总生存率、不良预后及无病生存期相关<sup>[8]</sup>。与正常肾细胞株 HK-2 相比,miR-429 在肾细胞癌 ACHN、A498 细胞株中的表达水平显著降低,miR-429 抑制肾癌细胞 786-O、ACHN、A498 的增殖、克隆形成、迁移和侵袭能力<sup>[8,9]</sup>。在 786-O、A498 细胞中进行荧光素报告检测发现,miR-429 靶向结合于 Sp1-3'-UTR,且 miR-429 可以下调特异性蛋白质 1(specificity protein 1, SP1)的表达<sup>[9]</sup>。miR-429 还可靶向结合于 B 细胞特异的莫洛尼白血病病毒插入位点 1 基因(B-cell-specific moloney murine leukemia virus insertion site 1, BMI1)-3'-UTR 和 E2F 转录因子 3(E2F transcription factor 3, E2F3)-3'-UTR 调控 EMT 分子 E-钙黏着蛋白(E-cadherin)、N-钙黏着蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(vimentin)、p14、p16 的表达<sup>[8]</sup>,说明 miR-429 通过靶向作用于 BMI1 和 E2F3 影响上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)调控肾细胞癌的恶性行为<sup>[9]</sup>。同时,miR-429 还抑制转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )诱导的 786-O 细胞的迁移能力<sup>[10]</sup>。以上结果表明,miR-429 在肾癌发生发展、转移中发挥非常重要的作用,可通过多条信号通路影响肾癌细胞的恶性行为。

### 1.3 miR-429 与卵巢癌

卵巢癌是所有妇科恶性肿瘤疾病中最致命的癌症,手术及化疗是治疗卵巢癌的重要途径,但对多种药物耐药是致使治疗失败的关键原因之一<sup>[11]</sup>。miR-429 与卵巢癌细胞的侵袭、转移相关,其在高侵袭、转移性的 HEY 卵巢癌细胞中的表达水平低于其在低侵袭、转移性的 OVCAR3 卵巢癌细胞中的表达。miR-429 过表达可诱导 HEY、OCI-984 细胞形态的改变,从细长纺锤状的间质表型转变为原型上皮型。同时,miR-429 过表达降低了间质细胞分子 ZEB1、ZEB2、纤连蛋白 1(fibronectin, FN1)、Twist 相关蛋白 1(Twist-related protein 1, TWIST1)的表达,促进了上皮细胞分子 E-钙黏着蛋白的表达,说明 miR-429 通过诱导间质-上皮转化抑制卵巢癌细胞的迁移、侵袭能力<sup>[12,13]</sup>。miR-429 与卵巢癌发生、发展相关。与癌旁组织相比,miR-429 在卵巢癌组织中的表达显著下调,且 miR-429 低表达与卵巢癌病人的高复发、低生存期及低存活期相关。说明 miR-429 可作为卵巢癌病人重要的预后标记分子<sup>[14,15]</sup>。miR-429 还与卵巢癌耐药性相关。miR-429 过表达增加了卵巢癌细胞 OCI-984、SKOV3、COV644 对顺铂的敏感性,抑制了细胞的增殖,并促进其凋亡。miR-429 可能通过靶向作用于 KIAA0101,调节 Wnt/

$\beta$ -catenin 通路影响卵巢癌细胞的耐药性<sup>[13, 16]</sup>, 说明 miR-429 与顺铂联合作用可作为降低卵巢癌转移及肿瘤复发的有效治疗措施。以上结果表明, miR-429 与卵巢癌细胞的转移、发生发展及耐药性密切相关。

#### 1.4 miR-429 与乳腺癌

乳腺癌是女性常见恶性肿瘤之一, 其发病率仅次于子宫癌, 发病常与遗传有关, 但发病机制目前尚不清楚<sup>[17]</sup>。miR-429 与乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力密切相关。miR-429 过表达抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的体外迁移、侵袭能力, miR-429 靶向抑制 MDA-MB-231 细胞中 ZEB1、v 型 crk 肉瘤病毒 CT10 致癌基因同源性 (禽类) 类似蛋白 (v-crk sarcoma virus CT10 oncogene homologue (avian)-like, CRKL) 的表达<sup>[18, 19]</sup>。miR-429 是否通过靶向 ZEB1、CRKL 调控乳腺癌细胞的迁移、侵袭尚需进一步研究。miR-429 与乳腺癌细胞的凋亡相关。 $\delta$ -三烯生育酚具有抗肿瘤作用,  $\delta$  三烯生育酚作用 MDA-MB-231、MDA-MB-468 细胞后, miR-429 表达水平升高; miR-429 表达下调后可抑制  $\delta$ -三烯生育酚诱导的乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的凋亡, 而且 miR-429 过表达促进 MDA-MB-231 细胞的凋亡, 同时 miR-429 抑制凋亡蛋白抑制剂 X 连锁凋亡抑制蛋白质 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 的表达<sup>[20]</sup>。说明 miR-429 通过抑制 XIAP 的表达促进  $\delta$ -三烯生育酚诱导的乳腺癌细胞凋亡, 通过  $\delta$ -三烯生育酚增强 miR-429 的表达是治疗乳腺癌的一种有效途径。miR-429 与乳腺癌的发生发展及淋巴结转移也有一定的关系, miR-429 在乳腺癌组织中的表达水平低于其癌旁组织中的表达, 且 miR-429 表达水平的降低伴有淋巴结转移升高<sup>[21]</sup>。说明 miR-429 表达水平与乳腺癌细胞侵袭性表型相关。

#### 1.5 miR-429 与宫颈癌

宫颈癌是女性恶性肿瘤中最常见的肿瘤, 在女性生殖器官肿瘤中占第一位, 但其发病率有显著地域差别<sup>[22]</sup>。miR-429 在调节宫颈癌细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭中起着重要的作用。miR-429 过表达抑制宫颈癌细胞 CaSki、SiHa 的体外及体内增殖、迁移、侵袭并促进其凋亡, 且 miR-429 可抑制宫颈癌细胞 CaSki、SiHa 中 ZEB1、CRKL 的表达, miR-429 可作为宫颈癌新型的治疗目标, 通过靶向作用于 ZEB1、CRKL 调控宫颈癌细胞的迁移, 和侵袭<sup>[23, 24]</sup>。miR-429 作为肿瘤抑制剂在宫颈癌的发生、发展中发挥重要作用。与正常组织相比, miR-429 在宫颈癌组织中呈低表达<sup>[24]</sup>。K $\beta$  抑制蛋白激酶 (inhibitor kappa B kinase $\beta$ , IKK $\beta$ ) 是 miR-429 的靶基因, IKK $\beta$

过表达可抑制 miR-429 的生物学效应, 同时 miR-429 抑制 IKK $\beta$  表达后, 核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路被激活<sup>[24]</sup>。说明 miR-429 靶向作用于 IKK $\beta$ , 通过调节 NF- $\kappa$ B 通路抑制宫颈癌细胞增殖、迁移、侵袭促进其凋亡。

#### 1.6 miR-429 与胶质瘤

胶质瘤也是一种常见的恶性肿瘤, 比其他原发性中枢神经系统肿瘤发生普遍。胶质瘤患者存活期一般不到一年<sup>[25]</sup>。miR-429 与胶质瘤的发生发展及患者存活率相关。miR-429 在胶质瘤组织、胶质瘤细胞 U87、U251、SHG44 中的表达显著低于其在癌旁组织、正常组织及人脑正常星形胶质细胞 NHA 中的表达, 且 miR-429 低表达患者的存活率低于 miR-429 高表达患者<sup>[17, 26]</sup>。miR-429 与胶质瘤细胞增殖、凋亡相关。miR-429 与 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、性别决定区 Y 框蛋白 2 (sex determining region Y-box, SOX2) 的表达在组织样本中呈负相关。荧光素报告检测发现, miR-429 靶向于 Bcl-2-3'-UTR、SOX2-3'-UTR, 抑制其表达。功能检测发现, miR-429 过表达抑制胶质瘤 A172 细胞的增殖, 促进替莫唑胺诱导的细胞凋亡。反之, miR-429 低表达促进胶质瘤 A172 细胞的增殖, 抑制替莫唑胺诱导的细胞凋亡<sup>[17]</sup>。说明 miR-429 通过抑制 Bcl-2、SOX2 诱导胶质瘤细胞凋亡, 同时还可以提高胶质瘤化疗的治疗效果。miR-429 与胶质瘤细胞的迁移和侵袭密切相关。miR-429 与大丝裂原活化蛋白激酶 1 (big mitogen-activated protein kinase 1, BMK1) 的表达在组织样本中呈负相关。且 miR-429 可靶向于 BMK1-3'-UTR 抑制其表达。功能检测发现, miR-429 通过调控 BMK1 的表达, 抑制胶质瘤细胞的迁移和侵袭能力<sup>[26]</sup>。以上表明, miR-429 与胶质瘤的发生、发展、转移和凋亡密切相关, 可作为潜在的靶标分子。

#### 1.7 miR-429 与口腔鳞状细胞癌

口腔鳞状细胞癌是全球第 6 大恶性肿瘤, 其发生率逐年增加, 尤其在年轻人群, 虽然这种癌症的发病率只占全球所有癌症的 3%, 但与其他主要癌症相比, 口腔鳞状细胞癌相对存活率较低<sup>[27]</sup>。miR-429 在口腔鳞状细胞癌的发病过程中发挥重要作用, 其在口腔鳞状细胞癌组织中的表达低于其癌旁组织, 而且 miR-429 过表达抑制口腔鳞状细胞癌 SCC-25、CAL27 细胞的增殖。反之, miR-429 低表达促进口腔鳞状细胞癌 SCC-25、CAL27 细胞的增殖。miR-429 与 ZEB1 在口腔鳞状细胞癌组织中的表达呈负相关, 且 miR-429 抑制 CAL27 细胞中 ZEB1 的



表达<sup>[28]</sup>。说明 miR-429 可能通过调控 ZEB1 在口腔鳞状细胞癌中起着抑癌作用,是否作为其潜在的治疗目标尚需深入探讨。

### 1.8 miR-429 与胃癌

胃癌是常见恶性肿瘤之一,是源自胃黏膜上皮的恶性肿瘤,细胞侵袭和早期转移是导致癌症死亡的最主要原因<sup>[29]</sup>。miR-429 与胃癌的发生发展相关,其在胃癌组织中的表达水平显著低于在癌旁组织中的表达,且 miR-429 在晚期胃癌组织中的表达低于其在早期胃癌组织中的表达<sup>[30]</sup>。miR-429 与胃癌淋巴结转移和侵袭相关,其在伴有淋巴结转移胃癌组织中的表达水平低于在无淋巴结转移胃癌组织中的表达,可通过抑制 c-myc 的表达抑制胃癌淋巴结转移<sup>[30]</sup>。同时,miR-429 与 ZEB1、ZEB2 在胃癌样本中的表达呈负相关,可通过调控 ZEB1、ZEB2、SP1 的表达抑制胃癌细胞 SGC-7901、AGS、SUN-16 的侵袭能力<sup>[31]</sup>。除可以调控胃癌细胞的转移和侵袭能力,miR-429 过表达还可以抑制胃癌细胞 SGC-7901、BGC823 的体外及体内增殖,诱导 BGC823 细胞凋亡。反之,miR-429 低表达促进胃癌细胞的增殖抑制其凋亡<sup>[32, 33]</sup>。miR-429 与成束蛋白 1(fascin-1, FSCN1)在胃癌样本中的表达也呈负相关,miR-429 可通过调控 FSCN1 的表达抑制 SGC-7901 细胞的增殖<sup>[32]</sup>。说明 miR-429 与胃癌的发生发展、迁移、侵袭、增殖和凋亡相关,可通过多条不同的信号通路影响胃癌恶性行为,可作为潜在的治疗目标。

### 1.9 miR-429 与食管癌

miR-429 在食管癌中也发挥重要作用。miR-429 在食管癌组织样本中的表达低于其癌旁组织,且 miR-429 的表达与淋巴结转移、分化状态和 TNM 分期相关,但与性别、年龄、肿瘤定位无关。miR-429 过表达抑制食管癌细胞 EC9706、KYSE30 的增殖、迁移、侵袭、并诱导其凋亡。Bcl-2、SP1 与 miR-429 在食管癌组织中的表达呈负相关,miR-429 可通过靶向作用于 Bcl-2、SP1 调控食管癌细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡能力<sup>[34]</sup>。说明 miR-429 与食管癌密切相关。

### 1.10 miR-429 与胰腺癌

miR-429 与胰腺癌的关系研究的相对较少。目前,只发现 miR-429 与胰腺癌细胞的耐药性相关。miR-429 在胰腺癌吉西他滨耐药细胞株 SW1990/GZ 中的表达低于其在原始细胞 SW1990 中的表达,且 miR-429 高表达增加 SW1990/GZ 细胞对吉西他滨的敏感性。同时,在吉西他滨存在的条件下,miR-

429 抑制 SW1990 细胞的体内生长,且显著增加吉西他滨的抑制作用,而 miR-429 可通过调节程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death factor 4, PDCD4)的表达,增加胰腺癌细胞对吉西他滨的敏感性<sup>[35]</sup>。miR-429 可作为胰腺癌细胞化疗耐药性的潜在新型治疗目标,miR-429 在胰腺癌中的具体作用,仍需进一步研究。

## 2 miR-429 的促癌作用

### 2.1 miR-429 与肺癌

由于吸烟率的增加以及环境的污染,在发展中国家肺癌发展成为最常见的恶性肿瘤之一,主要包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small-cell lung carcinoma, NSCLC)两大类型<sup>[36]</sup>。尽管肺癌治疗在手术和化疗干预方面有了很大的提高,但肺癌患者 5 年存活率仍然很低,且复发率很高<sup>[37]</sup>。miR-429 与 NSCLC 的发生发展相关,miR-429 在 NSCLC 组织中的表达水平高于其在肺正常组织中的表达,且在 NSCLC 细胞株 A549、H23、H522、H1299、H2126 中的表达水平高于其在正常肺细胞 MRC-5 中的表达。miR-429 与 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭相关,miR-429 过表达显著促进 A549 的增殖、迁移和侵袭能力,miR-429 低表达抑制了这种效应。同时还发现,在 A549 细胞中,miR-429 结合于人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的蛋白(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)、ras 相关家族成员 8(ras association domain family member 8, RASSF8)、组织金属蛋白酶抑制因子 2(tissue metalloproteinase inhibitor 2, TIMP2)的 3'-UTR 抑制其表达<sup>[38]</sup>。miR-429 还可靶向抑制肝癌缺失基因 1(deleted in liver cancer 1, DLC-1)促进 H1229 细胞的增殖<sup>[39]</sup>。但 miR-429 调控肺癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用机制不明,尚需研究。但 miR-429 在 NSCLC 患者血清中的表达低于正常人血清中的表达,miR-429 在 NSCLC 患者血清中的表达水平与患者的不良生存有关,可作为 NSCLC 患者一个独立的预后指标。但 miR-429 在 NSCLC 患者组织中的表达水平与不良预后无关<sup>[40]</sup>。说明 miR-429 在肺癌患者的不同部位表达不同,但它在肺癌的发生发展中确实起着重要的作用,可作为肺癌潜在治疗目标。

### 2.2 miR-429 与前列腺癌

前列腺癌是男性常见恶性肿瘤之一,位于全球男性患者癌症死亡率第 2 位<sup>[41]</sup>。miR-429 与前列腺癌的发生、发展及增殖相关。miR-429 在前列腺癌

细胞株 IF11、IA8 中的表达水平高于正常前列腺上皮组织,miR-429 上调促进 IF11、IA8 细胞的增殖,miR-429 下调抑制 IF11、IA8 细胞的增殖,并且将细胞阻滞在 G<sub>1</sub> 期。进一步研究发现,miR-429 通过靶向作用于 p27Kip1 调控前列腺癌细胞的增殖<sup>[41]</sup>。

### 2.3 miR-429 与子宫内膜癌

子宫内膜癌是女性生殖道普遍与常见的恶性肿瘤。miR-429 在子宫内膜癌的发生和耐药性中发挥重要作用。miRNA 芯片结果显示,miR-429 在子宫内膜癌组织中的表达高于正常的子宫内膜组织<sup>[42,43]</sup>,且 miR-429 下调后抑制子宫内膜癌细胞 HEC-1A、Ishikawa 的增殖。同时,miR-429 下调增加了 HEC-1A 细胞对顺铂的耐药性<sup>[43]</sup>。miR-429 可作为子宫内膜癌病人潜在的靶标治疗分子。但 miR-429 与子宫内膜癌迁移、侵袭的关系及作用机制无人报道,这一块尚属空白,相信未来会有更多的研究报道。

## 3 miR-429 在部分肿瘤中的双重作用

### 3.1 miR-429 与结肠癌

结肠癌是最常见的癌症之一,尽管手术、化疗、放疗仍是结肠癌最主要的治疗方法,但结肠癌平均存活率依然很低,结肠癌的发生发展通过一系列复杂的级联分子调控,深入探讨结肠癌发生发展的分子机制至关重要<sup>[44]</sup>。miR-429 在结肠癌发生、发展中发挥了关键作用,miR-429 在结肠癌组织中的表达低于其在癌旁正常结肠黏膜中的表达,且 miR-429 低表达与结肠癌患者的不良预后、低生存期及较低分化相关<sup>[45,46]</sup>。同时,miR-429 与结肠癌肝转移相关,与结肠癌原位肿瘤组织相比,miR-429 在肝转移组织中的表达水平显著降低<sup>[47]</sup>。且与正常的结肠上皮细胞 HCEpC 相比,miR-429 在结肠癌细胞 SW620、LOVO 中的表达水平显著降低。miR-429 过表达可抑制结肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力<sup>[45,48]</sup>。P21 活化激酶-6 (p21-activated kinase 6, PAK6) 是 miR-429 的靶基因,两者呈负相关。丝切蛋白 (cofilin, CFL) 也是 miR-429 的下游信号分子,miR-429 通过调控 PAK6/cofilin 信号通路抑制结肠癌细胞的迁移、侵袭<sup>[48]</sup>,同时 miR-429 还可靶向结合于 Onecut2 抑制 EMT,进而影响结肠癌细胞的迁移和侵袭能力<sup>[45]</sup>。但 miR-429 调控结肠癌细胞增殖的作用机制不清。

与上述报道矛盾的是,有研究发现,miR-429 在结直肠癌中表达高于癌旁组织,且 miR-429 高表达与肿瘤大小、淋巴结转移和不良预后相关<sup>[49-52]</sup>。同

时,miR-429 高表达与结肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭与凋亡密切相关<sup>[49,52]</sup>。miR-429 高表达促进 HCT116、LOVO 细胞的增殖、迁移和侵袭,抑制 HT-29 的凋亡。反之,miR-429 低表达抑制 HCT116、LOVO 细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[49,52]</sup>。分子机制研究表明,miR-429 靶向作用于同源盒异型基因 5 (homologous box variant gene 5, HOXA5),调控结肠癌细胞的增殖和转移<sup>[52]</sup>,而 miR-429 通过靶向作用于 SOX2,抑制 HT-29、SW480 和 SW620 细胞的凋亡<sup>[49]</sup>。miR-429 与结肠癌耐药性相关。患者接受 5-氟尿嘧啶治疗后,miR-429 的表达水平显著降低,其表达水平影响患者对 5-氟尿嘧啶的化学敏感性<sup>[49]</sup>。说明 miR-429 作为致癌基因在结肠癌中起作用。miR-429 在结肠癌中的具体作用仍需进一步探讨。

### 3.2 miR-429 与肝癌

肝癌是常见恶性肿瘤之一,高转移是影响肝癌患者预后和生存的主要因素,探讨肝癌细胞转移的分子机制对于肝癌治疗具有重要价值。qRT-PCR 检测 miR-429 在 HBV-肝癌组织和正常肝组织中的表达,发现 miR-429 在 HBV-肝癌组织中的表达水平显著低于其在正常肝组织中的表达,且 miR-429 在肝癌 HepG2. 2. 15 细胞中的表达也低于正常肝细胞 LO2 中的表达。miR-429 过表达抑制 HepG2. 2. 15 细胞的增殖诱导其凋亡,NOTCH1 是 miR-429 的靶基因,其可以抑制 NOTCH1 的表达<sup>[53]</sup>。我们前期研究发现,miR-429 过表达抑制 HepG2 细胞的迁移和侵袭能力。反之,miR-429 低表达促进 HepG2 细胞的迁移与侵袭能力,且 miR-429 可靶向作用于 CRKL 通过抑制 Raf/MEK/ERK 通路以及 EMT,调控 HepG2 细胞的迁移与侵袭能力<sup>[54]</sup>。

与之相反的是,miR-429 在肝癌门静脉癌栓、原发肿瘤中的表达水平高于正常肝组织,且 miR-429 的表达水平与肝癌细胞的转移潜能呈正相关性,miR-429 上调促进肝癌细胞 SMMC-7721、HCCLM3 的迁移和侵袭能力。反之,miR-429 下调抑制肝癌细胞 SMMC-7721、HCCLM3 的迁移和侵袭能力。进一步研究发现,miR-429 靶向作用于 PTEN 通过并调控 PI3K/AKT/ $\beta$ -catenin 通路影响肝癌细胞的恶性行为<sup>[55]</sup>。miR-429 在肝癌中起抑癌还是促癌作用,仍需进一步深入研究。

### 3.3 miR-429 与膀胱癌

膀胱癌属于泌尿系统恶性肿瘤,其发病率占泌尿系统恶性肿瘤的首位,但病发机制不清。miR-429 在低度恶性膀胱癌细胞株 TSGH8301、TSGH9202 中

的表达高于高度恶性膀胱癌细胞株 TSGH2010、T24 中的表达。miR-429 过表达,抑制 T24 的迁移和侵袭能力,且 miR-429 通过抑制 ZEB1、 $\beta$ -联蛋白促进 E-钙黏着蛋白的表达,并抑制基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2) 的活性<sup>[56]</sup>。说明 miR-429 与膀胱癌的发展及转移相关,可作为膀胱癌转移的预后监测分子。

另有研究报道,miR-429 在膀胱癌组织中的表达高于其在正常膀胱上皮组织中的表达,且 miR-429 高表达与膀胱癌临床病理分级、TNM 分期及患者的低生存率呈正相关。进一步研究发现,miR-429 与周期素依赖性激酶抑制因子 2B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2B, CDKN2B) 在膀胱癌组织中的表达呈负相关。同时,miR-429 高表达促进 T24、5637 细胞的体内、体外增殖并抑制其凋亡,且 CDKN2B 高表达反转 miR-429 的生物学效应<sup>[57]</sup>。说明 miR-429 通过抑制 CDKN2B 的表达调控膀胱癌细胞的增殖和凋亡。这些研究说明,miR-429 在组织和细胞水平表达方式可能不同,以及 miR-429 可能在调控迁移、侵袭中起抑癌作用,在调控增殖、凋亡中起促癌作用,但这一假设尚需更多的证据支持。

4 问题与展望

miR-429 与人类恶性肿瘤密切相关,调控肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭、凋亡、耐药性等多种恶性行为,且其异常表达影响肿瘤患者的预后,可作为潜在的肿瘤预防、诊断及预后的理想靶标分子,对肿瘤的早期诊断和治疗及预后判断具有重要的价值。但 miR-429 的表达具肿瘤细胞/组织特异性,在不同类型肿瘤中的表达程度和发挥的作用可能不同,其在骨肉瘤、肾癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胶质瘤、口腔鳞状细胞癌、胃癌、食管癌、胰腺癌中起抑癌作用。而在肺癌、前列腺癌、子宫内膜癌中起促癌作用,但在结肠癌、肝癌、膀胱癌中的作用仍不明确,说明 miR-429 可能在不同类型的肿瘤细胞/组织中,通过结合不同的靶基因调控不同的信号通路起抑癌或促癌作用。miRNA 作为细胞网络表达调控中的关键因子,可影响多条信号转导通路,1 个 miRNA 可影响多个靶基因,而 1 个靶基因又受多个 miRNA 的调控。miR-429 有多个靶基因,可通过靶向作用于 ZEB1、ZEB2、SP1、BMI1、E2F3、KIAA0101、PAK6、Onecut2、SOX2、Bcl-2、BMK1、CRKL、XIAP、c-myc、SP1、PTEN、RASSF8、TIMP2、DLC-1、p27Kip1、NOTCH1 等基因,调节不同的信号通路来调控肿瘤的生物行为。但目前发现的信号通路比较分散,而

这些信号通路之间的潜在联系尚需研究,以便形成一条系统地完整地 miR-429 调控肿瘤的信号通路。对 miR-429 在肿瘤中的研究进展有了全面地与系统地了解之后,能更好的指导我们深入探讨 miR-429 调控肿瘤恶性行为的作用机制。在接下来的工作中,除进一步研究 miR-429 在肿瘤中的具体作用外,还要继续寻找其作为治疗的潜在靶点及具体作用信号通路,为肿瘤靶向治疗、联合治疗和基因治疗提供更多的依据与指导。

参考文献 (References)

[ 1 ] Wu Y, Xiao Y, Ding X, *et al.* miR-200b/200c/429-binding site polymorphism in the 3' untranslated region of the AP-2 alpha gene is associated with cisplatin resistance [ J ]. *PLoS One*, 2011, **6**(12): e29043

[ 2 ] He H, Wang L, Zhou W, *et al.* MicroRNA expression profiling in clear cell renal cell carcinoma: identification and functional validation of key miRNAs [ J ]. *PLoS One*, 2015, **10**(5): e0125672

[ 3 ] Liu X, Zhang J, Xie B, *et al.* MicroRNA-200 family profile: A promising ancillary tool for accurate cancer diagnosis [ J ]. *Am J Ther*, 2016, **23**(2): e388-397

[ 4 ] Feng B, Wang R, Chen LB. Review of miR-200b and cancer chemosensitivity [ J ]. *Biomed Pharmacother*, 2012, **66**(6): 397-402

[ 5 ] Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the surveillance, epidemiology, and end results program [ J ]. *Cancer*, 2009, **115**(7): 1531-1543

[ 6 ] Liu X, Liu Y, Wu S, *et al.* Tumor-suppressing effects of miR-429 on human osteosarcoma [ J ]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, **70**(1): 215-224

[ 7 ] Deng Y, Luan F, Zeng L, *et al.* MIR-429 suppresses the progression and metastasis of osteosarcoma by targeting ZEB1 [ J ]. *EXCLI J*, 2017, **16**: 618-627

[ 8 ] Qiu M, Liang Z, Chen L, *et al.* MicroRNA-429 suppresses cell proliferation, epithelial-mesenchymal transition, and metastasis by direct targeting of BMI1 and E2F3 in renal cell carcinoma [ J ]. *Urol Oncol*, 2015, **33**(7): 332. e9-18

[ 9 ] Wu D, Niu X, Pan H, *et al.* Tumor-suppressing effects of microRNA-429 in human renal cell carcinoma *via* the downregulation of Sp1 [ J ]. *Oncol Lett*, 2016, **12**(4): 2906-2911

[ 10 ] Machackova T, Mlcochova H, Stanik M, *et al.* MiR-429 is linked to metastasis and poor prognosis in renal cell carcinoma by affecting epithelial-mesenchymal transition [ J ]. *Tumour Biol*, 2016, **37**(11): 14653-14658

[ 11 ] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2008 [ J ]. *CA Cancer J Clin*, 2008, **58**(2): 71-96

[ 12 ] Chen J, Wang L, Matyunina LV, *et al.* Overexpression of miR-429 induces mesenchymal-to-epithelial transition (MET) in metastatic ovarian cancer cells [ J ]. *Gynecol Oncol*, 2011, **121**(1): 200-205

[ 13 ] Wang L, Mezencev R, Svajdler M, *et al.* Ectopic over-expression of miR-429 induces mesenchymal-to-epithelial transition (MET) and increased drug sensitivity in metastasizing ovarian cancer cells [ J ]. *Gynecol Oncol*, 2014, **134**(1): 96-103

[ 14 ] Hu X, Macdonald DM, Huettner PC, *et al.* A miR-200 microRNA cluster as prognostic marker in advanced ovarian cancer [ J ]. *Gynecol Oncol*, 2009, **114**(3): 457-464

[ 15 ] Zou J, Liu L, Wang Q, *et al.* Downregulation of miR-429 contributes to the development of drug resistance in epithelial ovarian cancer by targeting ZEB1 [ J ]. *Am J Transl Res*, 2017,



- 9 (3): 1357-1368
- [16] Chen H, Xia B, Liu T, *et al.* KIAA0101, a target gene of miR-429, enhances migration and chemoresistance of epithelial ovarian cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2016, **16**: 74. eCollection 2016
  - [17] Dong H, Hao X, Cui B, *et al.* MIR-429 suppresses glioblastoma multiforme by targeting SOX2 [J]. *Cell Biochem Funct*, 2017, **35** (5): 260-268
  - [18] Ye ZB, Ma G, Zhao YH, *et al.* miR-429 inhibits migration and invasion of breast cancer cells *in vitro* [J]. *Int J Oncol*, 2015, **46**(2): 531-538
  - [19] Li D, Wang H, Song H, *et al.* The microRNAs miR-200b-3p and miR-429-5p target the LIMK1/CFL1 pathway to inhibit growth and motility of breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(49): 85276-85289
  - [20] Wang C, Ju H, Shen C, *et al.* miR-429 mediates delta-tocotrienol-induced apoptosis in triple-negative breast cancer cells by targeting XIAP [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, **8** (9): 15648-15656
  - [21] Xu F, He H, Huang W, *et al.* Decreased expression of MicroRNA-200 family in human breast cancer is associated with lymph node metastasis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, **18**(3): 283-288
  - [22] Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, *et al.* Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer [J]. *N Engl J Med*, 2003, **348**(6): 518-527
  - [23] Wang Y, Dong X, Hu B, *et al.* The effects of Micro-429 on inhibition of cervical cancer cells through targeting ZEB1 and CRKL [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, **80**: 311-321
  - [24] Fan JY, Fan YJ, Wang XL, *et al.* miR-429 is involved in regulation of NF- $\kappa$ B activity by targeting IKK $\beta$  and suppresses oncogenic activity in cervical cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 2017, **591**(1): 118-128
  - [25] Chen J, Huang Q, Wang F. Inhibition of FoxO1 nuclear exclusion prevents metastasis of glioblastoma [J]. *Tumour Biol*, 2014, **35**(7): 7195-7200
  - [26] Chen W, Zhang B, Guo W, *et al.* miR-429 inhibits glioma invasion through BMK1 suppression [J]. *J Neurooncol*, 2015, **125**(1): 43-54
  - [27] Messadi DV, Wilder-Smith P, Wolinsky L. Improving oral cancer survival: the role of dental providers [J]. *J Calif Dent Assoc*, 2009, **37**(11): 789-798
  - [28] Lei W, Liu YE, Zheng Y, *et al.* MiR-429 inhibits oral squamous cell carcinoma growth by targeting ZEB1 [J]. *Med Sci Monit*, 2015, **21**: 383-389
  - [29] Delaunoy T. Latest developments and emerging treatment options in the management of stomach cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2011, **3**: 257-266
  - [30] Sun T, Wang C, Xing J, *et al.* miR-429 modulates the expression of c-myc in human gastric carcinoma cells [J]. *Eur J Cancer*, 2011, **47**(17): 2552-2559
  - [31] Ni J, Yang Y, Liu D, *et al.* MicroRNA-429 inhibits gastric cancer migration and invasion through the downregulation of specificity protein 1 [J]. *Oncol Lett*, 2017, **13**(5): 3845-3849
  - [32] Zhang M, Dong BB, Lu M, *et al.* miR-429 functions as a tumor suppressor by targeting FSCN1 in gastric cancer cells [J]. *Oncotargets Ther*, 2016, **9**: 1123-1133
  - [33] Liu D, Xia P, Diao D, *et al.* MiRNA-429 suppresses the growth of gastric cancer cells *in vitro* [J]. *J Biomed Res*, 2012, **26** (5): 389-393
  - [34] Wang Y, Li M, Zang W, *et al.* MiR-429 up-regulation induces apoptosis and suppresses invasion by targeting Bcl-2 and SP-1 in esophageal carcinoma [J]. *Cell Oncol*, 2013, **36**(5): 385-394
  - [35] Yu G, Jia B, Cheng Y, *et al.* MicroRNA-429 sensitizes pancreatic cancer cells to gemcitabine through regulation of PDCD4 [J]. *Am J Transl Res*, 2017, **9**(11): 5048-5055
  - [36] She J, Yang P, Hong Q, *et al.* Lung cancer in China: challenges and interventions [J]. *Chest*, 2013, **143**(4): 1117-1126
  - [37] Reck M. What future opportunities may immuno-oncology provide for improving the treatment of patients with lung cancer? [J]. *Ann Oncol*, 2012, **23** Suppl 8: viii28-34
  - [38] Lang Y, Xu S, Ma J, *et al.* MicroRNA-429 induces tumorigenesis of human non-small cell lung cancer cells and targets multiple tumor suppressor genes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, **450**(1): 154-159
  - [39] Xiao P, Liu W, Zhou H. miR-429 promotes the proliferation of non-small cell lung cancer cells *via* targeting DLC-1 [J]. *Oncol Lett*, 2016, **12**(3): 2163-2168
  - [40] Zhu W, He J, Chen D, *et al.* Expression of miR-29c, miR-93, and miR-429 as potential biomarkers for detection of early stage non-small lung cancer [J]. *PLoS One*, 2014, **9**(2): e87780
  - [41] Ouyang Y, Gao P, Zhu B, *et al.* Downregulation of microRNA-429 inhibits cell proliferation by targeting p27Kip1 in human prostate cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, **11** (2): 1435-1441
  - [42] Snowdon J, Zhang X, Childs T, *et al.* The microRNA-200 family is upregulated in endometrial carcinoma [J]. *PLoS One*, 2011, **6**(8): e22828
  - [43] Lee JW, Park YA, Choi JJ, *et al.* The expression of the miRNA-200 family in endometrial endometrioid carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, **120**(1): 56-62
  - [44] Khare S, Verma M. Epigenetics of colon cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, **863**: 177-185
  - [45] Sun Y, Shen S, Liu X, *et al.* MiR-429 inhibits cells growth and invasion and regulates EMT-related marker genes by targeting Onecut2 in colorectal carcinoma [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, **390**(1-2): 19-30
  - [46] Sun Y, Shen S, Tang H, *et al.* miR-429 identified by dynamic transcriptome analysis is a new candidate biomarker for colorectal cancer prognosis [J]. *OMICS*, 2014, **18**(1): 54-64
  - [47] Cristobal I, Rincon R, Manso R, *et al.* Deregulation of miR-200b, miR-200c and miR-429 indicates its potential relevant role in patients with colorectal cancer liver metastasis [J]. *J Surg Oncol*, 2014, **110**(4): 484-485
  - [48] Tian X, Wei Z, Wang J, *et al.* MicroRNA-429 inhibits the migration and invasion of colon cancer cells by targeting PAK6/cofilin signaling [J]. *Oncol Rep*, 2015, **34**(2): 707-714
  - [49] Li J, Du L, Yang Y, *et al.* MiR-429 is an independent prognostic factor in colorectal cancer and exerts its anti-apoptotic function by targeting SOX2 [J]. *Cancer Lett*, 2013, **329**(1): 84-90
  - [50] Dong SJ, Cai XJ, Li SJ. The clinical significance of miR-429 as a predictive biomarker in colorectal cancer patients receiving 5-Fluorouracil treatment [J]. *Med Sci Monit*, 2016, **22**: 3352-3361
  - [51] Liu H, Huang C, Wu L, *et al.* Effect of evodiamine and berberine on miR-429 as an oncogene in human colorectal cancer [J]. *Oncotargets Ther*, 2016, **9**: 4121-4127
  - [52] Han Y, Zhao Q, Zhou J, *et al.* miR-429 mediates tumor growth and metastasis in colorectal cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, **7**(2): 218-233
  - [53] Gao H, Liu C. miR-429 represses cell proliferation and induces apoptosis in HBV-related HCC [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, **68**(8): 943-949
  - [54] Guo C, Zhao D, Zhang Q, *et al.* miR-429 suppresses tumor migration and invasion by targeting CRKL in hepatocellular carcinoma *via* inhibiting Raf/MEK/ERK pathway and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 2375
  - [55] Tang J, Li L, Huang W, *et al.* MiR-429 increases the metastatic capability of HCC *via* regulating classic Wnt pathway rather than epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Lett*, 2015, **364** (1): 33-43
  - [56] Wu CL, Ho JY, Chou SC, *et al.* MiR-429 reverses epithelial-mesenchymal transition by restoring E-cadherin expression in bladder cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, **7**(18): 26593-26603
  - [57] Yang J, Liu Y, He A, *et al.* Hsa-miR-429 promotes bladder cancer cell proliferation *via* inhibiting CDKN2B [J]. *Oncotarget*, 2017, **8**(40): 68721-68729