

微小RNA-103a在恶性肿瘤中的调控作用研究进展

黄小松, 白洁, 黄怡倩

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.05.037

【中图分类号】 R73 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)05-0686-04

微小RNA(microRNAs, miRNA)是一种参与基因转录后调控的小分子非编码RNA,其在肿瘤中表达模式、在肿瘤发生和发展中的调控作用,以及在肿瘤各个阶段检测、治疗、预后等方面的探索一直是研究的热点。微小RNA-103a(miR-103a)的异常表达与多种恶性肿瘤形成和进展密切相关,在肿瘤细胞增殖、迁移和凋亡等生物学过程中起到了关键调节作用,可作为疾病诊断和预后新的生物标志物。本文就miR-103a在恶性肿瘤中的调控作用进行综述。

1 miRNA与肿瘤

miRNA具有多种类和复杂的功能,可通过多种信号路径参与肿瘤细胞生长、附着、侵入、转移和凋亡过程,且与化疗、放疗和靶向治疗等多种抗肿瘤治疗方法的效果有着紧密联系。miRNA在癌症诊断和治疗中的作用可能具有双面性,在不同类型肿瘤中可分别作为肿瘤抑制因子或致癌基因发挥作用。迄今为止,超过130种不同miRNA通过交互组合控制生物网络^[1]。大家熟知的miR-200家族,可致钙黏蛋白E(E-cadherin)表达水平上升、上皮表型维持和上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)抑制^[2]。

众所周知,miRNA有助于增强患者对治疗的敏感性。miR-621相对较高表达与乳腺癌患者使用紫杉醇加卡铂进行治疗时产生更好疗效相关,并可能成为未来乳腺癌治疗潜在治疗靶点^[3]。在前列腺癌

转移模型中,基于尿液中外泌体miR-21、miR-451和miR-636的风险评分明显优于基于术前前列腺特异性抗原的风险评分^[4],表明外泌体miRNA表达在肿瘤诊断中具有重要指示价值。由于miRNA在肿瘤中异常表达,检测肿瘤患者血浆中miRNA相对表达可预测癌症预后,有报道发现miR-17、miR-34a、miR-155和miR-373在乳腺癌患者中血清浓度失调,更有利于癌症进展和转移扩散^[5]。另有研究发现,miRNA表达谱成功地对低分化肿瘤进行分类,而信使RNA谱在处理相同样本时非准确性低^[6],强调miRNA表达谱可能成为癌症诊断的生物标志物,且有潜力成为癌症预防和治疗的有力工具。同时,Janvanmardi等^[7]提出了miRNA可对肿瘤放疗和化疗耐药性方面起指示作用。

2 miR-103a在恶性肿瘤中作抑癌基因角色

2.1 miR-103a与弥漫性恶性胸膜间皮瘤 弥漫性恶性胸膜间皮瘤是一种罕见肿瘤,临床表现具有高度侵袭性和不良预后^[8]。Weber等^[9]研究指出,miR-103a可作为弥漫性恶性胸膜间皮瘤早期诊断相关的生物标志物,灵敏度高(89%)和特异性低(63%),当联合间皮素使用时可识别新发弥漫性恶性胸膜间皮瘤病例,报告敏感性提高为95%,特异性为81%;还发现以miR-103a或miR-30e过表达为特征的弥漫性恶性胸膜间皮瘤患者生存率更高,组合检测可提高诊断准确性。提示miR-103a可增强在弥漫性恶性胸膜间皮瘤中的检测能力和指示作用。

2.2 miR-103a与肺癌 肺癌发病率较高且患者5年生存率极低,早期诊断、药物治疗等均是提高肺癌患者生存期的重要手段^[10]。研究表明,miR-103a在肺癌组织中低表达,靶向HMGB1抑制肺癌细胞增殖^[11]。另外,Canatan等^[12]根据遗传异质性病例组成

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY123);浙江省教育厅一般科研项目(Y202249904);金华市公益性技术应用研究项目(2022-4-314);金华市科技局项目(2021-4-178);义乌市科研计划项目(21-3-14)

作者单位: 310053 杭州,浙江中医药大学(黄小松);浙江省医学科技教育发展中心(白洁);浙江大学医学院附属第四医院(黄小松、黄怡倩)

通信作者: 黄怡倩, Email: huangyiqian@zju.edu.cn

的假设,对肺腺癌组中独特表达模式进行深入分析,发现间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)组 miR-103a 表达水平降低,这为克服 ALK 抑制剂耐药性和预防 EMT 介导转移进程提供治疗策略,miR-103a 在肺癌中起到了关键的调控作用。

2.3 miR-103a 与胶质瘤 恶性神经胶质瘤被认为是最常见颅内原发性癌症,其发病率和死亡率一直居高不下^[13]。研究表明,P53 依赖细胞凋亡调节蛋白抗体(TP73-AS1)通过与 TP73-AS1/miR-103a/GALNT7 环中的内源性 RNA 进行竞争,促进神经胶质瘤进展^[14]。有研究发现,miR-103a 在调节胶质瘤暴露内皮细胞中低表达并发挥抑制作用,MOV10/circ-DICER1/miR-103a/ZIC4 通路在调节胶质瘤血管生成中起了至关重要的角色^[15]。沉默 FGD5-AS1 调节 miR-103a/TPD52 轴抑制胶质瘤细胞的活力、迁移和侵袭,提示 FGD5-AS1/miR-103a/TPD52 轴是胶质瘤的潜在治疗靶点^[16]。miR-103a 在胶质瘤的信号轴重起到了关键的介质作用,破坏相关通路和针对相关靶点展开治疗可能是治疗胶质瘤的方法。

2.4 miR-103a 与膀胱癌 膀胱癌是第九大最常见的恶性肿瘤^[17],目前膀胱癌患者缺乏理想治疗方法^[18]。研究表明,上调 miR-103a 表达进而抑制膀胱癌细胞增殖及促进其凋亡,并增强细胞放射敏感性^[19],可为膀胱癌诊断及治疗提供新证据。提示 miR-103a 有潜力成为膀胱癌预测和预后的新型无创生物标志物。

2.5 miR-103a 与其他癌 miR-103a 靶向 TPD52 抑制细胞增殖和侵袭,为前列腺癌诊治提供一个新靶点^[20]。在 miR-103a 过表达和干扰 TRIM66 后,多西他赛耐药细胞葡萄糖消耗和乳酸产生显著减少,减缓癌细胞生长并抑制肿瘤^[21],可能为前列腺癌耐药相关的分子治疗提供潜在应用价值。miR-103a 在前列腺癌、肾细胞癌及胆囊癌中通过调控下游基因都发挥了抑癌基因作用。

3 miR-103a 在恶性肿瘤中作致癌基因角色

3.1 miR-103a 与肝癌 Ma 等^[22]提出 FOXA2 抑制 miR-103a 转录诱导 GREM2 上调,增加 LATS2 活性和 YAP 磷酸化,抑制肝癌细胞迁移和侵袭。Xu 等^[23]发现 miR-103a 高表达与患者预后不良有关,下调 TP53 以 EVA1A 依赖性方式上调 JAK2/STAT3 通路,

抑制肝细胞癌细胞凋亡,增强增殖和转移,阻断 miR-103a/EVA1A/TP53 轴为肝细胞癌治疗提供新思路。有研究发现,miR-103a 调控 RNF125 抑制 SRSF1/ERK 通路来抑制肝细胞癌进展^[24]。这些研究表明,miR-103a 可能成为肝细胞癌进展的关键介质,为肝癌诊断及治疗新靶点的选择提供更多的理论支持。

3.2 miR-103a 与胰腺癌 胰腺癌在进展到晚期之前通常很少出现明显症状,使得早期诊断变得困难。miR-103a 在侵袭能力较强的胰腺癌细胞株中表达增高,参与促进胰腺癌的进展并作为胰腺癌治疗靶位^[25]。

3.3 miR-103a 与结直肠癌 Zhang 等^[26]发现 miR-103a 通过 TGF- β 通路靶向 GREM2 加速细胞凋亡,这与之前提到的肝癌研究中 miR-103a 靶点相一致。miR-103a 调节结直肠癌 Wnt 信号通路靶向 APC 和 APC2 转录本发挥作用,上调 PDHB 抑制细胞增殖和侵袭,靶向 Hippo/YAP1 通路的核心分子 LATS2 和 SAV1 促进 HIF1A 表达,增强结直肠癌的增殖、侵袭、迁移、糖酵解和血管生成,提示可作结肠癌的潜在生物标志物^[27]。另外, Li 等^[28]研究发现,miR-103a 靶向 SLC2A3 抑制人结肠癌细胞增殖,提高对化疗药物敏感性,降低临床化疗药物用量与化疗相关不良反应。miR103a 与 NKILA 物理相互作用并降低 NKILA 在癌组织中表达水平,且由于其丰度和稳定性,在癌症患者中具有诊断价值,破坏 NKILA-miR103a-miR107 炎症轴的策略可能会阻止结直肠癌进展^[29]。通过上述研究,发现结直肠癌和肝癌中 miR-103a 都参与 Hippo 信号通路靶向 LATS2 等基因的证据。

3.4 miR-103a 与各类鳞状细胞癌 miR-103a 充当关键介质靶向 RCAN1 和 PTEN 表达,抑制 PIEZO1 表达,作为口腔鳞状细胞癌的新型诊断标志物及治疗和预后靶点^[30]。还有研究表明 miR-103a 上调 SMYD3/TWIST1 信号通路以促进舌鳞状细胞癌迁移^[31]。miR-103a 高表达患者生存时间显著缩短,miR-103a 靶向 RASSF8 促进食管鳞状细胞癌细胞对奥沙利铂耐药^[32]。外泌体中 miR-103a 靶向 CDH11 和 NR3C1 促进食管鳞状细胞癌细胞增殖和迁移^[33]。食管鳞状细胞癌中 TOB1-AS1 下调导致 ATF3 表达降低,miR-103a 在其中起了重要作用^[34]。来自癌症相关成纤维细胞的外泌体 miR-103a 靶向 WEE1 减轻了外阴鳞状细胞癌细胞对顺铂的抗药性^[35]。

miR-103a 促进各类鳞状细胞癌的转移及抗药性,因此,针对相应靶点治疗提高患者预后。

3.5 miR-103a 与子宫内膜癌 miRNA-103a 增加 ASIC1, 靶向 C-erbB-2、ANXA7 增强其侵袭和转移能力促进子宫内膜癌发展^[36]。

3.6 miR-103a 与乳腺癌 研究表明,miR-103a 高表达与乳腺癌患者存活率呈负相关^[37]。研究者认为,破坏 HCG18/miR-103a/UBE2O/mTORC1-HIF-1 α 轴是有前途的治疗方法,而且 miR-103a 通过调节 MDR1 影响阿霉素耐药^[38]。研究表明,miR-103a 作用于抑癌基因 RGS2 启动子,并伴有淋巴结转移以及 HER2+乳腺癌组织中高表达,上调肿瘤转移相关的基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)、血管内皮生长因子 (VEGF)、Snail、波形蛋白 (Vimentin) 表达,下调了 E-cadherin 表达,影响乳腺癌转移进展^[39]。游离循环 miRNA 谱已被公认为乳腺癌诊断和预后中有前途的生物标志物,特别是 miR-103a 表达对乳腺癌和转移患者与无转移患者显示出很高的鉴别能力。另外,研究者还发现,预测模型可将三阴性乳腺癌患者高危类别识别,分不同预后亚组以进行潜在个体化治疗^[40]。miR-103a 靶向并抑制转录激活因子 7(ATF7) 表达,激活 miR-103a/ATF7 信号通路对三阴性乳腺癌细胞迁移产生负面影响^[41]。当 miR-103a 涉及到乳腺癌转移相关环节,高表达患者可能需要更为主动干预、积极治疗,加强对生物标志物的探索与挖掘缩短乳腺癌筛查的经济成本和时间成本具有重要意义。

4 miR-103a 在肿瘤中参与信号通路及作用靶点的调控研究

miR-103a 异常表达与多条信号通路激活和失活相关,通过 EMT、Hippo、JAK2/STAT3、SRSF1/ERK、Wnt、EMT、JNK/STAT 和 mTOR 等多条通路调控肿瘤细胞生物学功能,提示与肿瘤的发生发展、临床治疗和患者预后密切相关,并在肿瘤诊断、预后、治疗及耐药等方面具有广阔的临床研究前景。

5 小结与展望

综上所述,miR-103a 在癌症中显示出双刃剑的特性,miR-103a 在结直肠癌、胃癌、乳腺癌多种类型

的癌症中上调,起致癌基因作用;而在非小细胞肺癌、胶质瘤、膀胱癌、前列腺癌等肿瘤中下调,起抑癌基因作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] ZARAVINOS A. The regulatory role of microRNAs in EMT and cancer[J]. J Oncol, 2015, 2015: 865816.
- [2] BURK U, SCHUBERT J, WELLNER U, et al. A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells[J]. EMBO Rep, 2008, 9(6): 582-589.
- [3] XUE J, CHI Y, CHEN Y, et al. MiRNA-621 sensitizes breast cancer to chemotherapy by suppressing FBXO11 and enhancing p53 activity[J]. Oncogene, 2016, 35(4): 448-458.
- [4] SHIN S, PARK Y H, JUNG S H, et al. Urinary exosome micro RNA signatures as a noninvasive prognostic biomarker for prostate cancer[J]. NPJ Genom Med, 2021, 6(1): 45.
- [5] EICHELSEER C, FLESCHE-JANYS D, CHANG-CLAUDE J, et al. Deregulated serum concentrations of circulating cell-free microRNAs miR-17, miR-34a, miR-155, and miR-373 in human breast cancer development and progression[J]. Clin Chem, 2013, 59(10): 1489-1496.
- [6] LU J, GETZ G, MISKA E A, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. Nature, 2005, 435: 834-838.
- [7] JAVANMARDI S, AGHAMAAALI M R, ABOLMAALI S S, et al. MiR-21, an oncogenic target miRNA for cancer therapy: Molecular mechanisms and recent advancements in chemo and radio-resistance[J]. Curr Gene Ther, 2017, 16(6): 375-389.
- [8] PASS H I. Biomarkers and prognostic factors for mesothelioma[J]. Ann Cardiothorac Surg, 2012, 1(4): 449-456.
- [9] WEBER D G, CASJENS S, JOHNNEN G, et al. Combination of miR-103a-3p and mesothelin improves the biomarker performance of malignant mesothelioma diagnosis[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114483.
- [10] SUN D S, LI X, MA M Q, et al. The predictive value and potential mechanisms of miRNA-328 and miRNA-378 for brain metastases in operable and advanced non-small-cell lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2015, 45(5): 464-473.
- [11] XU X X, CHEN Y, ZHANG Y, et al. CYTOR promotes proliferation of lung cancer cell by targeting miR-103a-3p to upregulate HMGB1[J]. Mol Biotechnol, 2023, 65(9): 1528-1538.
- [12] CANATAN D, SONMEZ Y, Y? LMAZ O, et al. The importance microRNAs as a biomarker in lung cancer[J]. Acta Biomed, 2023, 94(1): e2023045.
- [13] OMURO A, DEANGELIS L M. Glioblastoma and other malignant gliomas: A clinical review[J]. JAMA, 2013, 310(17): 1842-1850.
- [14] WANG J B, CHEN X L, HAN Z B, et al. Long non-coding RNA TP73-AS1 contributes to glioma tumorigenesis by sponging the miR-103a/GALNT7 pathway[J]. Brain Res, 2020, 1741: 146886.
- [15] HE Q R, ZHAO L N, LIU X B, et al. MOV10 binding circ-DICER1 regulates the angiogenesis of glioma via miR-103a-3p/miR-382-5p mediated ZIC4 expression change[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019,

- 38(1): 9.
- [16] SU D Q, JI Z G, XUE P F, et al. Long-noncoding RNA FGD5-AS1 enhances the viability, migration, and invasion of glioblastoma cells by regulating the miR-103a-3p/TPD52 axis[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 6317-6329.
- [17] ANTONI S, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Bladder cancer incidence and mortality: A global overview and recent trends[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(1): 96-108.
- [18] LENIS A T, LEC P M, CHAMIE K, et al. Bladder cancer: A review[J]. *JAMA*, 2020, 324(19): 1980-1991.
- [19] 李建伟,田文静,刘民.Linc00152 靶向 miR-103a-3p 对膀胱癌细胞放射敏感性和增殖、凋亡的影响[J].*中国老年学杂志*,2021,41(13): 2822-2827.
- [20] GE J, MAO L, XU W, et al. MiR-103a-3p suppresses cell proliferation and invasion by targeting tumor protein D52 in prostate cancer[J]. *J Invest Surg*, 2021, 34(9): 984-992.
- [21] YI Q, WEI J, LI Y. Effects of miR-103a-3p targeted regulation of TRIM66 axis on docetaxel resistance and glycolysis in prostate cancer cells[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 813793.
- [22] MA G Z, CHEN J R, WEI T T, et al. Inhibiting roles of FOXA2 in liver cancer cell migration and invasion by transcriptionally suppressing microRNA-103a-3p and activating the GREM2/LATS2/YAP axis[J]. *Cytotechnology*, 2021, 73(4): 523-537.
- [23] XU Q, LIAO Z Z, GONG Z S, et al. Down-regulation of EVA1A by miR-103a-3p promotes hepatocellular carcinoma cells proliferation and migration[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 93.
- [24] FENG Z G, KE S J, WANG C Q, et al. RNF125 attenuates hepatocellular carcinoma progression by downregulating SRSF1-ERK pathway[J]. *Oncogene*, 2023, 42(24): 2017-2030.
- [25] CHEN Y, WANG J L, GUO Q Y, et al. Identification of MYEOV-associated gene network as a potential therapeutic target in pancreatic cancer[J]. *Cancers*, 2022, 14(21): 5439.
- [26] ZHANG Z, ZHU X. MiR-103a-3p contributes to the progression of colorectal cancer by regulating GREM2 expression[J]. *Yonsei Med J*, 2022, 63(6): 520-529.
- [27] FASIHI A, M SOLTANI B, ATASHI A, et al. Introduction of hsa-miR-103a and hsa-miR-1827 and hsa-miR-137 as new regulators of Wnt signaling pathway and their relation to colorectal carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5104-5117.
- [28] LI Y, LEI H L, ZHANG M, et al. The effect of SLC2A3 expression on cisplatin resistance of colorectal cancer cells[J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(12): 2576-2583.
- [29] JAFARI D, NOORBAKHSH F, DELAVARI A, et al. Expression level of long noncoding RNA NKILA-miR103-miR107 inflammatory axis and its clinical significance as potential biomarker in patients with colorectal cancer[J]. *J Res Med Sci*, 2020, 25: 41.
- [30] 李鹏.恩替诺特通过调控 miR-103a-3p/PIEZO1 通路抑制口腔鳞状细胞癌细胞增殖迁移侵袭的机制研究[J].*河北医学*,2022,28(8): 1240-1246.
- [31] LIU M, LIU Q W, FAN S, et al. LncRNA LTSCAT promotes tongue squamous cell carcinoma metastasis via targeting the miR-103a-2-5p/SMYD3/TWIST1 axis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 144.
- [32] 王芳,宋彬,肖帅帅,等.hsa-miR-103a-3p 影响食管鳞状细胞癌细胞化疗耐药性的机制研究[J].*中国病理生理杂志*,2022,38(8): 1390-1398.
- [33] GAO D C, HOU B, ZHOU D, et al. Tumor-derived exosomal miR-103a-2-5p facilitates esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation and migration[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(11): 6097-6110.
- [34] DONG Z M, ZHANG G Q, LU J T, et al. Methylation mediated downregulation of TOB1-AS1 and TOB1 correlates with malignant progression and poor prognosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2023, 68(4): 1316-1331.
- [35] GAO Q Q, FANG X H, CHEN Y F, et al. Exosomal lncRNA UCA1 from cancer-associated fibroblasts enhances chemoresistance in vulvar squamous cell carcinoma cells[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(1): 73-87.
- [36] CHEN X Y, LIU M. CircATRNL1 increases acid-sensing ion channel 1 to advance epithelial-mesenchymal transition in endometriosis by binding to microRNA-103a-3p[J]. *Reprod Biol*, 2022, 22(2): 100643.
- [37] CHANG J T, WANG F, CHAPIN W, et al. Identification of microRNAs as breast cancer prognosis markers through the cancer genome atlas[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168284.
- [38] ZHOU Z Y, CAO Y K, YANG Y, et al. METTL3-mediated m6A modification of lnc KCNQ1OT1 promotes doxorubicin resistance in breast cancer by regulating miR-103a-3p/MDR1 axis[J]. *Epigenetics*, 2023, 18(1): 2217033.
- [39] 陈欣欣,章乐虹.内源性 miR103A 通过抑制 RGS2 的表达从而影响乳腺癌的转移[J].*岭南现代临床外科*,2021,21(5):541-546.
- [40] SHEN S J, SUN Q, LIANG Z Y, et al. A prognostic model of triple-negative breast cancer based on miR-27b-3p and node status[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100664.
- [41] ZHANG J F, LIU D H, DENG G M, et al. lncRNA prostate cancer-associated transcript 18 upregulates activating transcription factor 7 to prevent metastasis of triple-negative breast cancer via sponging miR-103a-3p[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12070-12086.

收稿日期:2023-12-16

(本文编辑:钟美春)