

miRNA let-7 家族在胶质瘤发生与发展中作用的进展

艾 威 综述 周 游 审校

【关键词】 胶质瘤;微小核糖核酸;microRNA;miRNA;Let-7 家族
【文章编号】 1009-153X(2021)07-0561-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 739.41

胶质瘤是最常见的颅内原发性肿瘤。WHO 中枢神经系统肿瘤分类将胶质瘤分为 I ~ IV 级,其中 I、II 级为低级别胶质瘤(low grade glioma, LGG), III、IV 级为高级别胶质瘤(high grade glioma, HGG),胶质瘤级别愈高,恶性程度愈高^[1]。目前,胶质瘤的治疗仍以手术为主,并结合放疗和化疗等综合治疗,但胶质瘤治疗效果欠佳。成人 HGG 的 1、5 年生存率分别约为 30%、13%,间变性胶质瘤及胶质母细胞瘤(WHO 分级 IV 级)的中位生存时间分别为 2~3 年和 1 年^[2]。随着分子生物学研究的发展,治疗恶性胶质瘤的靶点已转向人体干细胞内基因及蛋白因子。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类内源性小分子单链非编码小分子 RNA,参与细胞增殖、分化和死亡等过程,与肿瘤的发生、发展密切相关^[3]。研究表明,miRNA 定位在与肿瘤相关的基因组脆性位点上,发挥“癌基因”或“抑癌基因”的功能,参与调节肿瘤的发生与发展^[4]。let-7 家族是目前研究最为广泛的 miRNA,与人类多种肿瘤密切相关^[5]。本文就胶质瘤 let-7 家族的研究进展进行综述。

1 let-7 家族简介

在 2000 年,Reinhart 等^[6]在线虫中发现 let-7,具有时序调控的作用。人 let-7 家族共有 13 位成员,分别为 let-7a-1、let-7a-2、let-7a-3、let-7b、let-7c、let-7d、let-7e、let-7f-1、let-7f-2、let-7g、let-7i、miR-98 和 miR-202。这些成员分别位于 9 个不同的染色体上,主要特点为组织细胞特异性、时序性、保守性^[7]。

2 let-7 家族与肿瘤的关系

研究表明,在肿瘤的形成过程中,绝大部分 let-

7 家族成员呈现低表达水平的变化^[8]。Lin28、Dicer、fas 等能通过影响 let-7 的生成及成熟过程从而影响肿瘤的发生和发展。Viswanathan 等^[9]研究发现 Lin28 主要通过结合 let-7 前体的发夹结构及主体部分,抑制其转录过程。在 lin28 抑制 let-7 的成熟过程中,lin28 同时也是 let-7 的下游靶基因,lin28 与 let-7 之间是一种双向负反馈调节关系,lin28/let-7 在肿瘤形成过程中保持着一种动态的平衡关系^[10]。Dicer 是一个典型的 miRNA 合成过程中的必需酶,let-7 直接靶向作用与 miRNA 加工酶 Dicer 的编码序列,形成另一个自动调控 let-7 负反馈环路^[11]。Geng 等^[12]研究发现 let-7 和 Fas 之间存在双向调控关系,Fas 表达增加明显抑制 let-7 的形成,let-7 同时也负向调控 Fas 表达。

在肿瘤的发生、发展中,Ras、c-myc 等原癌基因被激活或上调其下游信号通路,调控细胞周期、细胞凋亡和细胞间黏附。let-7 抑制肿瘤的发生、发展,可能通过抑制这些原癌基因的信号通路发挥作用。let-7 可与 Ras、c-myc 等原癌基因的 3'-UTR 结合,负调控靶向基因的表达,抑制肿瘤的发生、发展^[13]。Ras 是第一个被发现的人类致癌基因,能够调节细胞增殖、生存、迁移、分化和凋亡。Ras 基因 3'-UTR 有许多 let-7 结合位点,致癌基因 N-ras、H-ras 和 K-ras 的表达均受 let-7 家族成员的负向调控,过表达 let-7 抑制 Ras 蛋白表达,从而影响肿瘤的发生、发展^[14、15]。let-7 家族同样通过负向调控 c-myc 的表达抑制肿瘤发生、发展,且 let-7 与 c-myc 构成双重负反馈环路^[16-18]。

研究发现肿瘤的侵袭、转移与上皮间质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)密切相关^[19]。EMT 是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程。有报道表明 let-7 家族介导的 EMT 过程与高迁移率族蛋白 A(high mobility group A, HMGA)相关^[20]。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.07.023
作者单位: 430064 武汉,武汉科技大学附属天佑医院神经外科(艾威、周 游)

3 let-7 与胶质瘤的关系

3.1 let-7 家族在胶质瘤中的表达 在胶质瘤的形成过程中,绝大多数 let-7 家族呈现低表达状态,与胶质瘤分级明显相关,let-7 表达水平随胶质瘤恶性级别的增高而降低,表明 let-7 很可能是脑胶质瘤发生、发展的重要抑制因素^[21]。马瑞敏等^[22]研究发现,相对于 WHO 分级 II 级胶质瘤组织,III 级胶质瘤组织 let-7a、let-7c 等表达下调,其中 let-7c 表达水平降低最明显。程子昊等^[23]报道 let-7 家族成员 let-7d 在人脑胶质瘤中相对于正常的人脑组织呈明显低表达,let-7d 表达增加抑制胶质瘤细胞的生长和侵袭,促进胶质瘤细胞凋亡。

3.2 let-7 家族参与胶质瘤发生、发展的机制 王希瑞等^[24]研究发现周期素 D2 是 let-7a 的靶基因,let-7a 可通过与周期素 D2 的 3'-UTR 特异性结合,将细胞阻滞在 G1/G0 期,进而抑制胶质瘤细胞的增殖。Li 等^[25]证实 let-7 家族的 let-7a 可能通过靶向 HMGA2 介导 TGF- β /Smad3 信号通路,从而抑制胶质瘤细胞的增殖和侵袭。Wang 等^[26]研究发现 let-7a 可与 Myc 相互作用并调节葡萄糖代谢途径,进而影响肿瘤细胞存活、增殖和迁移。Luan 等^[27]研究发现 let-7a 通过 let-7a/c-myc/hnRPA1/PKM2 信号转导通路,调节 PKM2 表达,从而调节葡萄糖代谢发挥作用。这些发现提示 let-7 家族参与胶质瘤有氧糖酵解的途径,抑制胶质瘤发生、发展。

IKBKE 是 I κ B 激酶家族的新成员,属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。Tian 等^[28]采用荧光素酶检测证实 let-7 家族成员 let-7b 和 let-7i 靶向作用于 IKBKE,并通过直接下调 IKBKE,抑制胶质瘤细胞的侵袭。范阳华等^[29]发现胶质瘤 let-7 家族成员 miR-98 也能调控 IKBKE 表达。此外,let-7b 还能靶向调节 E2F2 基因^[30],let-7c 靶向调节 E2F5 基因^[31],均能影响胶质瘤细胞增殖、转移和侵袭。

Yan 等^[32]研究发现 let-7f 在脑胶质瘤组织和胶质瘤细胞中的表达水平下调,上调 let-7f 的表达可能通过靶向作用于 periostin 致癌活性,抑制胶质瘤细胞增殖、迁移和侵袭。进一步研究发现 let-7f 的过度表达抑制 periostin 的迁移功能,显著降低人血管生成拟态形成,提示 let-7f 可以通过抑制血管拟态形成,抑制神经胶质瘤血管生成^[33]。

蒋栋毅等^[34]研究发现提高胶质瘤干细胞 let-7i 表达水平,胶质瘤干细胞的重要分子标志物 CD133 和 nestin 表达量显著降低,胶质瘤干细胞开始向成

熟分化时细胞表面 GFAP 标志物逐渐增高。这表明胶质瘤干细胞 let-7i 表达水平升高后,胶质瘤干细胞开始成熟分化,其作用机制可能是 let-7i 结合到 LIN28 的 3'-UTR,抑制 LIN28 表达,促使胶质瘤干细胞向成熟方向分化。

综上所述,let-7 家族与肿瘤的密切关系已得到广泛关注,其在肿瘤的基础研究、临床诊断、治疗、预后及药物开发中等都有着巨大潜在价值。let-7 家族作为新的肿瘤抑制因子,靶向作用于多个基因,干扰 let-7 控制网络,可达到治疗肿瘤的目的。目前,let-7 家族在胶质瘤的研究仍处于初步阶段,有关 let-7 与胶质瘤相关性研究尚较少,许多复杂的机制尚未完全清楚,值得进一步研究。随着基因治疗研究的深入,let-7 家族及其表达产物作为新的胶质瘤治疗的基因靶点,具有非常重要的研究价值。

【参考文献】

- [1] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820.
- [2] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南》编写组. 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南(2015)[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(7): 485-509.
- [3] Bartel DP. Micro RNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [4] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, *et al.* Human micro-RNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(9): 2999-3004.
- [5] Boyerinas B, Park SM, Hau A, *et al.* The role of let-7 in cell differentiation and cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(1): F19-F36.
- [6] Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, *et al.* The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*, 2000, 403(6772): 901-906.
- [7] Roush S, Slack FJ. The let-7 family of microRNAs [J]. *Trends Cell Biol*, 2008, 18(10): 505-516.
- [8] Xia Y, Zhu Y, Zhou X, *et al.* Low expression of let-7 predicts poor prognosis in patients with multiple cancers: a meta-analysis [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6): 5143-5148.
- [9] Viswanathan SR, Daley GQ, Gregory RI. Selective blockade of microRNA processing by Lin28 [J]. *Science*, 2008, 320

- (5872): 97-100.
- [10] Yang X, Lin X, Zhong X, *et al.* Double-negative feedback loop between reprogramming factor LIN28 and microRNA let-7 regulates aldehyde dehydrogenase 1-positive cancer stem cells [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(22): 9463-9472.
- [11] Liu B, Liu M, Wang J, *et al.* DICER-dependent biogenesis of let-7 miRNAs affects human cell response to DNA damage via targeting p21/p27 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(3): 1626-1636.
- [12] Geng L, Zhu B, Dai BH, *et al.* A let-7/Fas double-negative feedback loop regulates human colon carcinoma cells sensitivity to Fas-related apoptosis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(3): 494-499.
- [13] Sampson VB, Rong NH, Han J, *et al.* MicroRNA let-7a down-regulates MYC and reverts MYC-induced growth in Burkitt lymphoma cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(20): 9762-9770.
- [14] Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, *et al.* Ras is regulated by the let-7 microRNA family [J]. *Cell*, 2005, 120(5): 635-647.
- [15] Xu C, Sun X, Qin S, *et al.* Let-7a regulates mammosphere formation capacity through Ras/NF- κ B and Ras/MAPK/ERK pathway in breast cancer stem cells [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(11): 1686-1697.
- [16] He XY, Chen JX, Zhang Z, *et al.* The let-7a microRNA protects from growth of lung carcinoma by suppression of k-Ras and c-Myc in nude mice [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(7): 1023-1028.
- [17] Yang X, Cai H, Liang Y, *et al.* Inhibition of c-Myc by let-7b mimic reverses multidrug resistance in gastric cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4): 1723-1730.
- [18] Li Y, Liu H, Lai C, *et al.* The Lin28/let-7a/c-Myc pathway plays a role in non-muscle invasive bladder cancer [J]. *Cell Tissue Res*, 2013, 354(2): 533-541.
- [19] Tan EJ, Thuault S, Caja L, *et al.* Regulation of transcription factor Twist expression by the DNA architectural protein high mobility group A2 during epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(10): 7134-7145.
- [20] Liu Q, Liu T, Zheng S, *et al.* HMGA2 is down-regulated by microRNA let-7 and associated with epithelial-mesenchymal transition in oesophageal squamous cell carcinomas of Kazakhs [J]. *Histopathology*, 2014, 65(3): 408-417.
- [21] Lee ST, Chu K, Oh HJ, *et al.* Let-7 microRNA inhibits the proliferation of human glioblastoma cells [J]. *J Neurooncol*, 2011, 102(1): 19-24.
- [22] 马瑞敏, 康熙雄, 杨春娇, 等. 脑胶质瘤恶性进展关键 miRNA 表达的研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(9): 1184-1189.
- [23] 程子昊, 尤永平, 石磊, 等. 微RNAlet-7d抑制胶质瘤生长和侵袭[J]. *中国神经肿瘤杂志*, 2008, 6(3): 174-178.
- [24] 王希瑞, 王颖毅, 曹垒, 等. Let-7a靶向调节周期素D2抑制胶质瘤细胞增殖[J]. *江苏医药*, 2012, 38: 373-376.
- [25] Li Y, Zhang X, Chen D, *et al.* Let-7a suppresses glioma cell proliferation and invasion through TGF- β /Smad3 signaling pathway by targeting HMGA2 [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(6): 8107-8119.
- [26] Wang G, Wang J, Zhao H, *et al.* The role of Myc and let-7a in glioblastoma, glucose metabolism and response to therapy [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 580: 84-92.
- [27] Luan W, Wang Y, Chen X, *et al.* PKM2 promotes glucose metabolism and cell growth in gliomas through a mechanism involving a let-7a/c-Myc/hnRNPA1 feedback loop [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(15): 13006-13018.
- [28] Tian Y, Hao S, Ye M, *et al.* MicroRNAs let-7b/i suppress human glioma cell invasion and migration by targeting IKBKE directly [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(2): 307-312.
- [29] 范阳华, 祝新根, 吕世刚, 等. 脑胶质瘤中 miR-98 的表达及 miR-98 下调对脑胶质瘤细胞侵袭的促进作用[J]. *肿瘤*, 2016, 36: 1156-1164.
- [30] Song H, Zhang Y, Liu N, *et al.* Let-7b inhibits the malignant behavior of glioma cells and glioma stem-like cells via downregulation of E2F2 [J]. *J Physiol Biochem*, 2016, 72(4): 733-744.
- [31] Huang M, Gong X. Let-7c Inhibits the proliferation, invasion, and migration of glioma cells via targeting E2F5 [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(7): 1103-1111.
- [32] Yan S, Han X, Xue H, *et al.* Let-7f inhibits glioma cell proliferation, migration, and invasion by targeting periostin [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(8): 1680-1692.
- [33] Xue H, Gao X, Xu S, *et al.* MicroRNA-Let-7f reduces the vasculogenic mimicry of human glioma cells by regulating periostin-dependent migration [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3): 1771-1777.
- [34] 蒋栋毅, 石磊, 万意, 等. let-7i 通过调节 LIN28 影响胶质瘤 U251 干细胞成熟分化[J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13(9): 870-875.