

# MiRNA-1297 与 AEG-1 在肿瘤中的研究进展

陈 栋<sup>1</sup>, 韩佃明<sup>1</sup>, 张 健<sup>2</sup>, 衡雪源<sup>2</sup>

(1. 滨州医学院临床学院, 山东 烟台 264000; 2. 临沂市人民医院, 山东 临沂 276000)

**摘要:** MicroRNA 是一种基因表达的调节剂, 其表达的改变导致癌基因的激活或肿瘤抑制基因的失活。星形细胞上调基因-1 (*AEG-1*) 被认为是一种癌基因, 具有调节各种人类癌症中的细胞增殖、转移、转化、血管生成和放疗抗性等, 已经在乳腺癌、肝癌、前列腺等多种癌细胞中发现过表达, 且与肿瘤进展相关的 PI3K-AKT、NF- $\kappa$ B、MAPK 和 Wnt 多种信号通路中发挥作用。miR-1297 是一种具有肿瘤抑制作用的 microRNA, 其抑制或过表达影响与肿瘤增殖、侵袭有关的 *AEG-1*、*PTEN*、*Meg3* 等基因。

**关键词:** 微小 RNA; miR-1297; 肿瘤; 星形细胞上调基因-1

**中图分类号:** R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)04-0380-04

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B018

## Research Progress of MiRNA-1297 and AEG-1 in Tumors

CHEN Dong<sup>1</sup>, HAN Dian-ming<sup>1</sup>, ZHANG Jian<sup>2</sup>, et al.

(1. Binzhou Medical University, Yantai 264000, China; 2. The People's Hospital of Linyi, Linyi 276000, China)

**Abstract:** MicroRNA is a modulator of gene expression. The changes of its expression may result in activation of oncogenes or inactivation of tumor suppressor genes. AEG-1 is an oncogene that regulates cell proliferation, metastasis, transformation, angiogenesis, and resistance to chemoradiotherapy in a variety of human cancers. The over-expression of AEG-1 has been detected in breast cancer, liver cancer, prostate and other cancer cells, which plays a critical role in tumor-associated signaling pathways, such as PI3K-AKT, NF- $\kappa$ B, MAPK and Wnt. MiR-1297 is thought as a tumor suppressor microRNA, its inhibition or over-expression may affect tumor proliferation and invasion related genes, like AEG-1, PTEN, Meg3 and others.

**Subject words:** MicroRNA; MiR-1297; tumor; AEG-1

肿瘤已成为危害人类生命健康的重要疾病, 其本质上是一种基因病, 因各种环境和遗传导致的致病因素协同或序贯的作用下, 正常基因的改变, 癌基因的激活, 抑癌基因功能的丧失等, 从而导致肿瘤的发生<sup>[1]</sup>。恶性肿瘤因其生长迅速、易转移、易复发、具有浸润性生长等特点, 成为医学难题。

基因治疗是近年的研究热点, 其通过靶向性的针对可能导致肿瘤发现的基因, 对癌基因表达的抑制或抑癌基因功能的上调, 在肿瘤的发生、发展、转移等过程发挥作用<sup>[2]</sup>。目前对于恶性肿瘤的治疗, 通常以手术切除, 辅以术后的放化疗来达到更好的预后。但因恶性肿瘤, 普遍具有对放化疗抗性, 且手术

后残留的瘤细胞易使肿瘤复发, 更需要进一步寻找治疗肿瘤的新方法。

星形细胞上调基因-1 (*AEG-1*) 被认为是一种癌基因, 具有调节各种人类癌症中的细胞增殖、转移、转化、血管生成和放疗抗性等作用<sup>[3]</sup>。*AEG-1* 已经在乳腺癌、肝癌、前列腺等多种癌细胞中发现过表达, 且在肿瘤进展相关的 PI3K-AKT、NF- $\kappa$ B、MAPK 和 Wnt 多种信号通路中发挥作用<sup>[4]</sup>。因在癌症进展中起到关键作用, 针对 *AEG-1* 的靶向治疗可能成为辅助治疗人类胶质瘤的重要治疗方式之一。

MicroRNA 是一种基因表达的调节剂, 参与调节转录后基因的表达水平的非编码小 RNAs。在癌变过程中, microRNA 表达的改变, 导致癌基因的激活或抑癌基因的失活<sup>[5]</sup>。

MiR-1297 是近年来被发现的一种具有肿瘤抑

**通讯作者:** 衡雪源, 院长, 主任医师, 学士; 临沂市人民医院神经外科, 山东省临沂市兰山区解放路东段 27 号 (276000); E-mail: Sdlyhxy369@126.com

**收稿日期:** 2017-01-03; **修回日期:** 2017-06-03

制作用的 mircoRNA,这种 microRNA 的抑制或过表达影响与肿瘤增殖、侵袭有关的 *AEG-1*、*PTEN*、*Meg3* 等基因,可能为肿瘤患者提供一种新的治疗选择<sup>[6]</sup>。

## 1 *AEG-1* 的研究现状

星形细胞上调基因-1(*AEG-1*/*MTDH*/*LYRIC*)最初在人类免疫缺陷病毒-1(*HIV-1*)感染的原代人胎儿星形胶质细胞(*PHFAs*)中发现,又称为异黏蛋白(*Metadherin*,*MTDH*)和 *LYRIC* 基因,是一种被肿瘤坏死因子(*TNF*)诱导的致癌基因<sup>[7]</sup>。该基因的作用在 CNS 系统已被广泛的拓展,目前被认为具有调节神经变性疾病、偏头痛、谷氨酸信号传导和肿瘤发现的作用。*AEG-1* 是一种多效性的蛋白质,可以定位在细胞膜、细胞质、内质网(*ER*)、核和核仁,并参与多种信号通路,如 *PI3K/AKT*、*NF-κB*、*MAPK* 和 *Wnt*,在正常的小鼠模型中,*AEG-1*/*MTDH*/*LYRIC* 的高表达与星形胶质细胞的增殖有密切关系,在肿瘤增殖、转移、转化、血管生成及放疗抵抗中起着调节的作用<sup>[8,9]</sup>。

### 1.1 *AEG-1* 与肿瘤的关系

*AEG-1* 是一种在多种恶性肿瘤(神经母细胞瘤、神经胶质瘤、乳腺癌、肝细胞癌、胃癌、结直肠癌、食管鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、肾癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌和头颈癌等)中表达均显著提高的基因,且其高表达与多种肿瘤的临床特征(包括临床分期、TNM 分级、组织分化程度、*Ki67* 表达)具有显著相关性<sup>[10]</sup>。被认为可能是肿瘤恶性程度的关键调控子,在调控生理、病理过程中发挥着作用<sup>[11]</sup>。

*AEG-1* 在非小细胞肺癌中被认为可能是一种预后预测因子,在 NSCLC 患者中低表达的术后放疗疗效最佳<sup>[12]</sup>。舌癌中 *AEG-1* 的表达与致癌作用被发现与舌鳞状细胞癌密切相关<sup>[13]</sup>。在胃癌中 *AEG-1*、*NF-κB* 高表达,且两者的表达呈正相关性,被认为是可判定胃癌术后生存率的重要指标<sup>[14,15]</sup>。

Guo 等<sup>[16]</sup>发现 *AEG-1* 的表达与 *CD133*、*PPP6c* 的表达呈正相关性,且两者与肿瘤对放疗抗性具有密切相关性。且 *AEG-1* 随着胶质瘤恶性程度的增高表达也逐级增多。有研究发现上调 *AEG-1* 的表达可使 *MMP-9* 增多,而下调其表达通过肺的归巢结构

域而减少肺癌的转移。神经系统细胞的凋亡可以因谷氨酸的毒性水平的累积而引起,谷氨酸通过兴奋氨基酸转运蛋白-2(*EAAT-2*)的表达而介导该毒性作用。而 *AEG-1* 可下调 *EAAT-2* 的启动子,*AEG-1* 的过表达可能使正常机体组织丧失了介导谷氨酸对肿瘤细胞的毒性作用。*AEG-1* 在脑损伤后的细胞质中明显的表达增多,在伤口愈合期间其表达转移至核仁中,被认为可协同胶质细胞的增殖和迁移所必须的靶基因转录的激活,进一步被验证出具有协助肿瘤细胞增殖、进展及迁移的能力。

### 1.2 *AEG-1* 与信号通路的调控作用

*AEG-1* 通过多种致癌信号通路促进肿瘤的生长、迁移、增殖等,与多种蛋白相互作用,促进了肿瘤的进展<sup>[17]</sup>。有文献报道认为其与 *MPP-9* 启动子结合,提高 *MPP-9* 的表达,从而增强人神经胶质瘤的侵袭能力。*RTK/PI3K* 信号通路是细胞增殖、存活、转移和侵袭过程中必不可少的信号通路。*ATK* 为该信号通路扮演着关键角色,可分为三型,其中 *ATK2* 和 *ATK3* 被认为是胶质瘤生长的关键调节子<sup>[18]</sup>,*AEG-1* 通过结合 *ATK* 参与到该通路中来,*ATK-2* 结合 *AEG-1* 沉默子时,可显著的改善接种人胶质瘤的模型小鼠的生存期。且有学者认为 *AEG-1* 可通过 *ATK* 突进从而激活 *NF-κB*,但是通过 *IKK* 的抑制剂 *CAPE* 发现,其对 *AEG-1*-*AKT2* 并没有太大的影响,考虑 *AEG-1* 并不是通过 *ATK* 途径激活 *NF-κB* 通路<sup>[19]</sup>。在 HeLa 细胞中,通过肿瘤坏死因子- $\alpha$  引导后的 *AEG-1* 可促进 *NF-κB* 通路抑制蛋白 *IκB $\alpha$*  降解,使 *P65* 进入细胞核,进一步与 *AEG-1*、*CBP* 形成转录复合体,促进下游基因的表达(引起肿瘤进展的相关分子)。*AEG-1* 氨基酸末端存在的隐蔽的 *NLS*,在被肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导磷酸化后与相关伴侣蛋白相结合,从而促使其核易位和参与 *NF-κB* 的转录调节<sup>[20]</sup>。故 *AEG-1* 的调节机制,仍有待探讨。

## 2 MircoRNA 的研究现状

MircoRNA 是由 20~24 个核苷酸组成的非编码 RNA,广泛存在于脊柱动物之中,而在非脊柱动物中未有发现,其在正常发育、分化、生长控制及人类疾病中都发挥着作用。成熟 miRNA 通过靶向于目标基因的 3'-UTR 端,与之互补配对结合,从而诱导靶基

因相关蛋白的沉默或过表达,发挥其调控作用。

近年来有关 miRNA 的研究重要进展之一就是发现其在癌症发病机制中发挥着重要作用,其中 miRNA 通常作为肿瘤抑制剂发挥着作用并下调癌细胞。miR-26a 在乳腺癌中靶向于 AEG-1 的 3'UTR 而起抑制作用,miR-132 通过调节 MMP16 的表达抑制胶质瘤细胞的生长和迁移,miR-203 和 miR-22 通过负调节 AKT-2 和激活 PTEN 从而抑制 p53 突变型结肠癌细胞,还有 miR-375、miR-176 等 miRNA 也被认为在多种癌细胞中起抑制作用<sup>[21-24]</sup>。这些研究都表明靶向于 AEG-1 的 miRNA 可以作为一种潜在的治疗手段抑制癌细胞的生长。

在中枢神经系统胶质瘤中,发现 miRNA 不仅参与胶质瘤细胞的增殖,还与血管生成、放化疗抗性具有密切的相关性,且有学者分析认为 miRNA 可作为肿瘤诊断及预后独立的相关指标<sup>[25]</sup>。miR-26a 可抑制 PTEN、ATM、PHB 从而促进增殖,促血管生成,增强放疗的敏感性。miR-143 的过表达可抑制 N-RAS 基因的表达,从而抑制胶质瘤细胞的侵袭及迁移,且过表达的 miR-143 可抑制 NF-κB 的入核,从而抑制该信号通路的激活。这些 MicroRNA 的发现为胶质瘤的基因治疗提供了更多的理论基础,如何更好的利用已发现的小 RNA 治疗胶质瘤,成为了基因治疗的难点。

### 3 MiR-1297 的研究现状

MiR-1297 是近年来发现的基于不同的癌症细胞而作为癌基因/抑癌基因的微小 RNA,靶向于 TRIB2、环氧合酶-2 (COX-2)、PTEN、AEG-1 从而影响肿瘤的生长、癌细胞的增殖、凋亡、转移及侵袭。在结直肠癌、肝细胞癌、肺腺癌中发现 miR-1297 是具有抑癌功能的微小 RNA<sup>[25]</sup>。但在睾丸生殖细胞瘤和喉癌中 miR-1297 可抑制 PTEN 的表达,下调 miR-1297 的表达可抑制肿瘤的进展<sup>[26]</sup>。而在 Liang 等<sup>[27]</sup>的报告中发现在前列腺癌中 miR-1297 的调控作用是靶向于 AEG-1 的 3'UTR 从而控制 AEG-1 的表达。MiR-1297 在不同肿瘤间作用的差异,有待进一步的探讨。神经细胞可因谷氨酸兴奋氨基酸转运蛋白-2 (EAAT-2) 的表达而介导该毒性作用而死亡, AEG-1 可下调 EAAT-2 的启动子,PTEN 过表达也可

废除此启动子的沉默子,这 2 种基因蛋白在中枢神经系统中又起着重要的作用,miR-1297 被认为可能靶向于 AEG-1 和 PTEN,此调节机制可能成为治疗胶质瘤的一个潜在靶点。Wang 等<sup>[28]</sup>发现胶质瘤中 miR-1297 的含量低于正常脑组织,且 miR-1297 可能具有调控 HMGA1 的作用,进而抑制肿瘤的生长。

### 4 小结与展望

基因治疗作为近年来肿瘤领域的重要发展方向,目前有关胶质瘤基因治疗仍是处于探索状态;对于与肿瘤进展相关的 PI3K、AKT、NF-κB、MAPK 和 Wnt 等信号通路的认识以及更多的探索,才能为基因治疗应用于临床奠定基础。

目前,针对恶性肿瘤的治疗方式仍然是以手术治疗为首选,术后辅以放化疗,但因其高复发率,以及高等级恶性肿瘤,单纯手术治疗辅以术后的放化疗,仍不能达到理想效果。随着对基因学、免疫学、分子生物学研究的深入,以及基因工程、细胞生物工程技术的发展,可更好特异性的靶向于肿瘤个体患者,对各型表型不同的肿瘤患者进行特异化的 miRNA 治疗,真正达到精准治疗的目的。

### 参考文献:

- [1] Mostofa AG, Punganuru SR, Madala HR, et al. The process and regulatory components of inflammation in brain oncogenesis[J]. *Biomolecules*, 2017, 7(2): pii: E34.
- [2] Gandellini P, Doldi V. MicroRNAs as players and signals in the metastatic cascade: implications for the development of novel anti-metastatic therapies [J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 44: 132-140.
- [3] Shi X, Wang X. The role of MTDH/AEG-1 in the progression of cancer[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 4795-4807.
- [4] Huang Y. Progress of cancer research on astrocyte elevated gene-1/Metadherin (Review)[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(2): 493-501.
- [5] Chen QD, Lin Y. Research progress on microRNAs in glioma[J]. *Laboratory Medicine*, 2016, 31(10): 917-921. [陈秋丹, 林勇. 微小 RNA 在胶质瘤中的作用及机制研究进展[J]. *检验医学*, 2016, 31(10): 917-921.]
- [6] Liu Y, Liang H, Jiang X. miR-1297 promotes apoptosis and inhibits the proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells by targeting HMGA2 [J]. *Int J Mol*

- Med, 2015, 140(3614): 1265–1266.
- [7] Lee SG, Kang DC, DeSalle R, et al. AEG-1/MTDH/LYRIC, the beginning: initial cloning, structure, expression profile, and regulation of expression [J]. *Adv Cancer Res*, 2013, 120: 1–38.
- [8] Vartak-Sharma N, Ghorpade A. Astrocyte elevated gene-1 regulates astrocyte responses to neural injury: implications for reactive astrogliosis and neurodegeneration [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 195.
- [9] Meng X, Thiel KW, Leslie KK. Drug resistance mediated by AEG-1/MTDH/LYRIC [J]. *Adv Cancer Res*, 2013, 120: 135–157.
- [10] Zhu HD, Liao JZ, He XX, et al. The emerging role of astrocyte-elevated gene-1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(2): 539–546.
- [11] Noch EK. The role of AEG-1/MTDH/LYRIC in the pathogenesis of central nervous system disease [J]. *Adv Cancer Res*, 2013, 120: 159–192.
- [12] Zhang H, Ma XH, Yang DS, et al. The expression and clinical significance of astrocyte elevated gene-1 and proliferation cell nuclear antigen in esophageal squamous carcinoma [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2016, 33(8): 1947–1949. [张卉, 马许辉, 杨德生, 等. 星形细胞上调基因-1及细胞核增殖抗原在食管鳞癌组织中的表达及临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(8): 1947–1949.]
- [13] Lu S, Xu J, Xu X, et al. The expression of astrocyte elevated gene-1 in human non-small-cell lung cancer and its relationship with postoperative chemotherapy and radiotherapy [J]. *Histopathology*, 2015, 67(6): 817–826.
- [14] Ke ZF, He S, Li S, et al. Expression characteristics of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) in tongue carcinoma and its correlation with poor prognosis [J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(2): 179–185.
- [15] Huang Y, Lun ZJ, Bao GJ, et al. Expression of AEG-1 and NF- $\kappa$ B in gastric carcinoma [J]. 2016, (1): 33–36. [黄勇, 伦增军, 鲍广建, 等. AEG-1、NF- $\kappa$ B 在胃癌组织中的表达及临床意义 [J]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2016, (1): 33–36.]
- [16] Guo J, Chen X, Xi R, et al. AEG-1 expression correlates with CD133 and PPP6c levels in human glioma tissues [J]. *J Biomed Res*, 2014, 28(5): 388–395.
- [17] Yoo B K, Emdad L, Lee S G, et al. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1): A multifunctional regulator of normal and abnormal physiology [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(1): 1–8.
- [18] Mrugala MM. Advances and challenges in the treatment of glioblastoma: a clinician's perspective [J]. *Discov Med*, 2013, 15(83): 221–230.
- [19] Emdad L, Hu B, Das SK, et al. AEG-1-AKT2: A novel complex controlling the aggressiveness of glioblastoma [J]. *Mol Cell Oncol*, 2015, 2(3): e995008.
- [20] Hu B, Emdad L, Bacolod MD, et al. Astrocyte elevated gene-1 interacts with Akt isoform 2 to control glioma growth, survival, and pathogenesis [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(24): 7321–7332.
- [21] Zou M, Duan Y, Wang P, et al. DYT-40, a novel synthetic 2-styryl-5-nitroimidazole derivative, blocks malignant glioblastoma growth and invasion by inhibiting AEG-1 and NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27331.
- [22] Fu SW, Yue SY. Research progress of micro-RNA in glioma [J]. *Journal of International Neurology and Neurosurgery*, 2012, 39(4): 373–376. [付胜伟, 岳树源. 微小分子 RNA 在胶质瘤中的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(4): 373–376.]
- [23] Yang NQ, Luo XJ, Zhang J, et al. Crosstalk between Meg3 and miR-1297 regulates growth of testicular germ cell tumor through PTEN/PI3K/AKT pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 1091–1099.
- [24] Li X, Wang HL, Peng X, et al. miR-1297 mediates PTEN expression and contributes to cell progression in LSCC [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(2): 254–260.
- [25] Liu C, Wang C, Wang J, et al. miR-1297 promotes cell proliferation by inhibiting RB1 in liver cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 5177.
- [26] Qiu F, Fei JP, Lu Y, et al. Effects and preliminary mechanism of miR-26a on cell invasion and migration in the hepatocellular carcinoma cell line HepG2 [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2016, 24(6): 878–881. [邱峰, 费建平, 陆艺, 等. miR-26a 对肝癌细胞侵袭迁移能力的影响及初步机制的研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(6): 878–881.]
- [27] Liang X, Li H, Fu D, et al. MicroRNA-1297 inhibits prostate cancer cell proliferation and invasion by targeting the AEG-1/Wnt signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(2): 208–214.
- [28] Wang J, Xu X, Mo S, et al. Involvement of microRNA-1297, a new regulator of HMGA1, in the regulation of glioma cell growth in vivo and in vitro [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(5): 2149–2158.