

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.06.023

· 综 述 ·

miR-133b 与肿瘤的关系及其作用机制

The relationship between miR-133b and the progression of tumors and its mechanism

姚云峰 综述; 王俊, 王宝成 审阅(中国人民解放军济南军区总医院 肿瘤科, 山东 济南 250031)

[摘要] microRNA(miRNA)是一类长度为20~24个核苷酸的非编码小RNA,它们可在转录后水平调节基因的表达。miRNA是许多细胞功能调控的关键因素,包括细胞的生长、增殖、分化及凋亡等。近来许多研究发现miR-133b与肿瘤的侵袭与转移密切相关,它可以通过抑制*EGFR*、*fas*、*FSCN1*及*c-MET*等多种基因的表达而发挥其抗肿瘤作用。本文主要对miR-133b在不同肿瘤中的异常表达及其可能的作用及其作用机制进行综述。

[关键词] miR-133b; 肿瘤; 侵袭及转移; 凋亡

[中图分类号] R730.2 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2015)06-0811-04

MicroRNA(miRNA)是一类内生的、长度为20~24个核苷酸的小RNA,是由发夹结构的内生单链RNA前体经过核糖核酸Dicer酶加工后生成^[1-2]。miRNA结合位点通常在mRNA的3'端非编码区,这些miRNA的结合调控靶mRNA翻译的抑制和降解等,从而在转录后水平调节基因表达^[3]。miRNA参与人体60%基因的调控^[4-5],是许多细胞功能调控的关键因素,包括细胞的生长、增殖、分化及凋亡等^[6-7]。越来越多的miRNA被发现与肿瘤的演进密切相关且可以成为抗肿瘤治疗的新靶点,根据它们靶点mRNA的不同,有时充当致瘤基因,有时充当抑瘤基因^[8-9]。MiR-133b是miRNA的一种,起初被认为是与骨骼肌的发生发展相关的miRNA^[10-11],现在的研究^[2, 12-16]发现,miR-133b异常表达在多种肿瘤中被检测出,包括结肠直肠癌、肺癌、膀胱癌、胃癌、食管鳞状细胞癌及舌扁平上皮癌。本文就miR-133b与肿瘤进展的关系作一综述。

1 miR-133b 概述

1.1 miR-133b 的基因序列与正常组织表达谱

miR-133属于miRNA家族,包括miR-133a及miR-133b两种。miR-133a是多拷贝基因,分为两个亚种类,分别定位于染色体18和20。miR-133b则定位于6号染色体,在碱基序列上与miR-133a略有差别,其染色体定位为6p12.2,碱基序列为5'-UUUGGUCCCCUUAACCAGCUA-3'^[17]。起初认为,miR-133b单独表达于骨骼肌组织,在以后的研究中发现,其在人多种正常组织中均表达,如脑组织、骨骼肌组织、脂肪组织及T淋巴细胞等,与细胞的增殖、分化、转移等密切相关^[18]。

1.2 miR-133b 在肿瘤中的表达

miR-133b在多种肿瘤中表达下调。在非小细胞肺癌中,Liu等^[19]分析临床27例组织标本与癌旁正常组织发现,在肿瘤组织中miR-133b明显表达下调,且miR-133b表达情况与临床淋巴结转移情况、临床分期情况和淋巴管及血管侵入情况呈负相关。在胃癌患者中,Wen等^[20]发现在临床12例组织标本与癌旁正常组织对照中11例miRNA-133b表达下调,且在多种胃癌细胞系中miRNA-133b表达下调,进一步研究发现过表达miRNA-133b可抑制胃癌细胞株的增殖;Zhao等^[21]采集140例胃癌患者肿瘤组织及癌旁组织标本,通过微阵列及RT-PCR分析,发现在98例患者中miR-133b表达下调,更重要的是miR-133b的表达与淋巴结的转移呈负相关。在前列腺癌患者中,Esra等^[22]采集48例前列腺液,其中包括23例前列腺癌患者及25例良性前列腺增生患者,通过miRNA微阵列及RT-PCR分析,发现miR-133b在前列腺癌患者的分泌物中表达明显下调。在恶性脑胶质瘤中,Wang等^[23]发现在27例肿瘤标本中miR-133b表达明显下调。另外,在结肠癌、骨肉瘤、肾癌中均发现有miR-133b低表达的特征^[24-28]。在进一步的体内与体外研究中证实,miR-133b与多种肿瘤细胞的增殖、凋亡、分化、侵袭及转

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81572875; 81272619)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81572875; 81272619)

[作者简介] 姚云峰(1976-),男,山东省临邑市人,主治医师,主要从事肿瘤的临床治疗研究,E-mail: yaoyunfeng.1976@163.com

[通信作者] 王宝成(Wang Baocheng, corresponding author),E-mail: baochengwang@hotmail.com

移等密切相关,涉及许多复杂的机制。

2 miR-133b 的抑瘤作用及其机制

2.1 miR-133b 抑制肿瘤细胞的增殖和分化

EGFR 属于 ERB 家族,通过与其配体 EGF 结合,调节肿瘤细胞的生长、分化、侵袭及转移等,它与 EGF 结合后主要通过两种主要的下游信号通道转导,一是 MAPK 转导通道,另外一种为 AKT 转导通道。TAO 等^[29]研究发现 EGFR 3' UTR 有两个结合位点,miR-133b 可能通过与这两个位点结合,抑制 EGFR 及其下游信号通道的激活,包括 RAS/MEK/ERK 及 PI3K/Akt 通路,进一步抑制下游信号核糖体 S6 激酶、糖原合酶激酶 3 等活化,从而抑制细胞的发育与增殖、蛋白质的合成等,最终抑制细胞的生长、分化。也有研究^[17]发现,膀胱癌中 miR-133b 也可作用于 EGFR,抑制其下游信号分子 AKT 及 ERK 的磷酸化,从而抑制肿瘤细胞的生长、分化等。

c-MET 是一种由原癌基因编码的蛋白产物,为肝细胞生长因子受体,参与细胞信息转导、细胞骨架重排的调控,是影响细胞增殖、分化和运动的重要因素。Hu 等^[30]在结肠癌细胞实验中发现 miR-133b 可结合 c-MET 的 3' UTR 位点,从而抑制其在肿瘤组织中的过表达,进一步抑制 HGF 活化及下游信号转导,最终抑制肿瘤细胞生长;研究发现 c-MET 在基因水平没有明显改变,但在蛋白水平明显减少,因此认为 miR-133b 对其抑制发生在转录后水平。也有研究^[31-32]证实在肝癌、骨肉瘤细胞中 miR-133b 可通过抑制 *MET* 原癌基因表达而抑制细胞生长。

2.2 miR-133b 促进肿瘤细胞的凋亡

Patron 等^[18]研究发现,miR-133b 可使肿瘤细胞对死亡受体介导的凋亡敏感性提高。TNF- α 介导的凋亡可以被核转录因子 NF- κ B 阻断,而 miR-133b 可使 TNF- α 介导的凋亡不受 NF- κ B 影响,通过增加细胞对 TNF- α 诱发的 Caspase3、8 敏感性而增加细胞凋亡。另外实验还证实,Fas 凋亡抑制分子 FAIM 为 miR-133b 的作用靶点,miR-133b 可与 *FAIM* mRNA 3' UTR 结合区结合,通过对其转录后调控抑制其翻译表达,增加细胞的凋亡敏感性。

BCL-W 是 Bcl2 家族成员之一,具有抗凋亡作用。Chen 等^[33]在膀胱癌细胞系实验发现,miR-133b 可通过下调 BCL-W 的表达从而促进膀胱癌细胞的凋亡。另外在骨肉瘤中也有研究^[34]发现 miR-133b 通过抑制 BCL-W 而诱导细胞凋亡。

2.3 miR-133b 抑制肿瘤细胞的侵袭与转移

肌成束蛋白(fascin-1, FSCN1)是一种细胞骨架

蛋白,可与 F-肌动蛋白交联,调节细胞膜表面丝状伪足、片状伪足和微棘的形成,在肿瘤的浸润、转移中具有重要作用。Kano 等^[15]研究发现,在食管鳞状细胞癌患者中,miR-133b 可直接调节 FSCN1,从而抑制细胞的侵袭与转移。Guo 等^[35]应用 TaqMan 探针的茎环实时 PCR 技术在胃癌组织标本中发现 miR-133b 表达下调,在细胞水平机制研究中发现,miR-133b 通过作用于 FSCN1 的 3' UTR 抑制其表达,进而抑制胃癌细胞的增殖、侵袭与转移。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞来源的恶性肿瘤获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程。p63 属于 p53 肿瘤抑制基因家族新成员,它在 EMT 的过程中起重要作用,其蛋白异形体包括 TAp63 与 Δ Np63 两种。Lin 等^[36]发现 TAp63 通过 miR-133b 介导下调 RhoA 蛋白的表达,通过 RhoA/ROCK 信号通路,上调 E-钙黏素(E-cadherin)及下调波形蛋白(vimentin)的表达,促进 EMT 发生,导致肿瘤转移。另外 Wu 等^[28]发现,在肾细胞癌中 miR-133b 可通过下调基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)表达,抑制肿瘤细胞外基质降解,从而抑制肿瘤侵袭及转移。

2.4 miR-133b 的其他作用

转录因子特异性蛋白-1 转录活性增加在许多恶性肿瘤和神经退行性疾病中被发现,其异常激活与胃癌发生发展关系密切。Qiu 等^[37]在胃癌细胞水平实验中发现,miR-133b 可与 sp1 的 3' UTR 区结合而减少其表达,从而减少其下游分子 MMP-9 及细胞周期蛋白 D1 表达,抑制肿瘤的生长及转移。Li 等^[38]在前列腺癌中发现,miR-133b 可作用于 RB1 诱导卷曲蛋白 1(RB1CC1),使其表达下调,减少肿瘤复发及转移。在结肠癌中,有研究^[39]则发现其通过抑制 CXCR4(CXC 趋化因子生长受体 4)而抑制细胞侵袭及诱导凋亡。

3 展 望

随着医学相关研究的不断发展,关于 miRNA 的研究将会进一步深入。已证实 miR-133b 与多种肿瘤的生长、侵袭及转移等密切相关,对于它的深入研究对临床肿瘤的诊断、治疗及预后判断等具有重要意义。但对于 miR-133b 的研究尚不够全面,以后将在以下几个方面进行更加深入的研究:(1) miR-133b 在肿瘤发生发展过程中所起的作用;(2) miR-133b 具体的作用机制及与肿瘤侵袭性的关系;(3) miR-133b 与肿瘤耐药的关系。因此,未来还需要对 miR-133b 进行更深入的研究分析,为肿瘤侵袭

转移、耐药及诱导其凋亡等基因治疗提供更多的理论基础。

[参考文献]

- [1] Kim VN, Han J, Siomi MC. Biogenesis of small RNAs in animals [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(2): 126-139.
- [2] Akcakaya P, Ekelund S, Kolosenko I, et al. miR-185 and miR-133b deregulation is associated with overall survival and metastasis in colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(2): 311-318.
- [3] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [4] Friedman RC, Farh KK, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. *Genome Res*, 2009, 19(1): 92-105.
- [5] Chan M, Liaw CS, Ji SM, et al. Identification of circulating microRNA signatures for breast cancer detection [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(16): 4477-4487.
- [6] Ambros V. The functions of animal microRNAs [J]. *Nature*, 2004, 431(7006): 350-355.
- [7] O'Donnell, KA, Wentzel EA, Zeller KI, et al. c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression [J]. *Nature*, 2005, 435(7043): 839-843.
- [8] Mott BT, He R, Chen X, et al. Artemisinin-derived dimer phosphate esters as potent anti-cytomegalovirus (anti-CMV) and anti-cancer agents: a structure-activity study [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(13): 3702-3707.
- [9] Chen G, Peng J, Zhu W, et al. Combined downregulation of microRNA-133a and microRNA-133b predicts chemosensitivity of patients with esophageal squamous cell carcinoma undergoing paclitaxel-based chemotherapy [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(11): 263.
- [10] Koutsoulidou A, Mastroiannopoulos NP, Furling D, et al. Expression of miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-206 increases during development of human skeletal muscle [J]. *Bmc Dev Biol*, 2011, 11(1): 1-9.
- [11] Panguluri SK, Bhatnagar S, Kumar A, et al. Genomic profiling of messenger RNAs and microRNAs reveals potential mechanisms of TWEAK-induced skeletal muscle wasting in mice [J]. *PLoS ONE*, 2010, 5(1): e8760.
- [12] Crawford M, Batte K, Yu L, et al. MicroRNA 133B targets pro-survival molecules MCL-1 and BCL2L2 in lung cancer [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2009, 388(3): 483-489.
- [13] Ichimi T, Enokida H, Okuno Y, et al. Identification of novel microRNA targets based on microRNA signatures in bladder cancer [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(2): 345-352.
- [14] Guo J, Miao Y, Xiao B, et al. Differential expression of microRNA species in human gastric cancer versus non-tumorous tissues [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2009, 24(4): 652-657.
- [15] Kano M, Seki N, Kikkawa N, et al. miR-145, miR-133a and miR-133b: tumor-suppressive miRNAs target FSCN1 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2804-2814.
- [16] Wong TS, Ho WK, Chan JYW, et al. Mature miR-184 and squamous cell carcinoma of the tongue [J]. *Scientific World Journal*, 2009, 9: 130-132.
- [17] Zhou Y, Wu D, Tao J, et al. MicroRNA-133 inhibits cell proliferation, migration and invasion by targeting epidermal growth factor receptor and its downstream effector proteins in bladder cancer [J]. *Scand J Urol*, 2013, 47(5): 423-432.
- [18] Patron JP, Fendler A, Bild M, et al. MiR-133b targets antiapoptotic genes and enhances death receptor-induced apoptosis [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(4): e35345.
- [19] Liu L, Shao X, Gao W, et al. MicroRNA-133b inhibits the growth of non-small-cell lung cancer by targeting the epidermal growth factor receptor [J]. *FEBS J*, 2012, 279(20): 3800-3812.
- [20] Wen D, Li S, Ji F, et al. miR-133b acts as a tumor suppressor and negatively regulates FGFR1 in gastric cancer [J]. *Tumor Biol*, 2013, 34(2): 793-803.
- [21] Zhao Y, Huang J, Zhang L, et al. MiR-133b is frequently decreased in gastric cancer and its overexpression reduces the metastatic potential of gastric cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 34.
- [22] Guzel E, Karatas OF, Semercioz A, et al. Identification of microRNAs differentially expressed in prostatic secretions of patients with prostate cancer [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(4): 875-879.
- [23] Wang J, Li Y, and Jiang C. MiR-133b contributes to arsenic-induced apoptosis in U251 glioma cells by targeting the hERG channel [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(4): 985-994.
- [24] Tanoglu A, Balta AZ, Berber U, et al. microRNA expression profile in patients with stage II colorectal cancer: a turkish referral center study [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2015, 16(5): 1851-1855.
- [25] Guo Y, Li X, Lin C, et al. MicroRNA-133b inhibits connective tissue growth factor in colorectal cancer and correlates with the clinical stage of the disease [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2805-2812.
- [26] Xiang KM, and Li XR. MiR-133b acts as a tumor suppressor and negatively regulates TBPL1 in colorectal cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(8): 3767-3772.
- [27] Zhang C, Yao C, Li H, et al. Serum levels of microRNA-133b and microRNA-206 expression predict prognosis in patients with osteosarcoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7): 4194-4203.
- [28] Wu D, Pan H, Zhou Y, et al. microRNA-133b downregulation and inhibition of cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6): 2491-2498.
- [29] Tao J, Wu D, Xu B, et al. microRNA-133 inhibits cell proliferation, migration and invasion in prostate cancer cells by targeting the epidermal growth factor receptor [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 1967-1975.
- [30] Hu G, Chen D, Li X, et al. miR-133b regulates the MET proto-oncogene and inhibits the growth of colorectal cancer cells in vitro and in vivo [J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 10(2): 190-197.
- [31] Kogure T, Kondo Y, Inoue J, et al. miR-133b inhibits hepatocellular carcinoma cell growth through suppression of MET proto-oncogene [J]. *Hepatology*, 2014, 60: 646A.
- [32] Novello C, Pazzaglia L, Cingolani C, et al. miRNA expression

- profile in human osteosarcoma: role of miR-1 and miR-133b in proliferation and cell cycle control [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42 (2): 667-675.
- [33] Chen XN. , Wang KF. , Xu ZQ, et al. MiR-133b regulates bladder cancer cell proliferation and apoptosis by targeting Bcl-w and Akt1 [J]. *Cancer Cell Int*, 2014, 14: 70.
- [34] Zhao H, Li M, Li L, et al. MiR-133b is down-regulated in human osteosarcoma and inhibits osteosarcoma cells proliferation, migration and invasion, and promotes apoptosis [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(12) : e83571.
- [35] Guo L, Bai H, Zou D, et al. The role of microRNA-133b and its target gene FSCN1 in gastric cancer [J]. *J Exp Clin Canc Res*, 2014, 33(1): 1-12.
- [36] Lin CW, Li XR, Zhang Y, et al. TAp63 suppress metastasis via miR-133b in colon cancer cells [J]. *Brit J Cancer*, 2014, 110 (9): 2310-2320.
- [37] Qiu T, Zhou X, Wang J, et al. MiR-145, miR-133a and miR-133b inhibit proliferation, migration, invasion and cell cycle progression via targeting transcription factor Sp1 in gastric cancer [J]. *Febs Lett*, 2014, 588(7): 1168-1177.
- [38] Li X, Wan X, Chen H, et al. Identification of miR-133b and RB1CC1 as independent predictors for biochemical recurrence and potential therapeutic targets for prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(9): 2312-2325.
- [39] Duan FT, Qian F, Fang K, et al. miR-133b, a muscle-specific microRNA, is a novel prognostic marker that participates in the progression of human colorectal cancer via regulation of CXCR4 expression [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12:164.
- [收稿日期] 2015 - 06 - 17 [修回日期] 2015 - 10 - 10
[本文编辑] 党瑞山

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》征稿和征订启事

《中国肿瘤生物治疗杂志》是由中国免疫学会和中国抗癌协会联合主办的高级学术刊物,为中国精品科技期刊、RCCSE 中国权威学术期刊、中国中文核心期刊,中国科学引文数据库核心源期刊、中国科技核心期刊、中国人民解放军优秀医学期刊,为同行专家评审期刊和开放获取(OA)期刊;获 2015 - 2017 年度中国科协精品科技期刊工程项目资助。本刊主要报道肿瘤生物治疗领域基础研究和临床应用的新成果、新理论、新技术和新经验,常设有述评、院士论坛、专家论坛、研究快报、青年学者论坛、基础研究、临床研究、转化医学、技术方法、短篇论著、学术争鸣、文献综述、个案报告等栏目,以从事肿瘤防治的中高级临床和科研工作者、医药院校师生及相关学科科技人员为读者对象。双月刊,每双月底 20 日出版,国内外公开发行。

本刊主编为中国医学科学院院长、中国免疫学会理事长曹雪涛院士,编委会由包括 15 名院士和 9 名外籍专家的众多名家大师组成。本刊已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、荷兰《医学文摘》(EMbase)等 10 个国际著名检索系统收录。本刊在国内肿瘤学领域的学术地位和影响力名列前茅,在国际学术界的显示度日益广泛和增强。

本刊使用网络远程投稿、审稿系统和编校管理系统进行编辑出版工作,工作效率高,编校质量好,论文发表周期短。另设“快速发表通道”,将有较高创新性的论文以 2 ~ 3 个月的速度快速发表。

热忱欢迎广大肿瘤防治工作者通过本刊网站投稿系统、电子信箱踊跃投稿。

《中国肿瘤生物治疗杂志》每册定价 15.00 元,全年定价 90.00 元。邮发代号: 4 - 576,请通过当地邮局订阅。若错过,可从本刊编辑部补订,请将 90.00 元(优惠免邮资)寄编辑部,并注明详细通讯地址及邮政编码,编辑部负责将每期杂志准时寄给您。

联系地址:上海市翔殷路 800 号;第二军医大学免疫楼《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部(邮编 200433)

联系人:韩丹 黄静怡

联系电话: 021 - 55620605 × 22, 021 - 81871002 × 22

传 真: 021 - 81871007

网 址: www.biother.org

电子邮箱: ejob@biother.org