

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.12.012

· 综述 ·

miR-155在口腔鳞状细胞癌发生中作用及机制研究进展

黄丽环, 江颖彤, 欧阳可雄, 吴丽红, 杨雪超

广州医科大学附属口腔医院·广州口腔疾病研究所·口腔医学重点实验室, 广东 广州(510140)

【摘要】 口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC), 是口腔中最常见的癌症。研究表明, miR-155在OSCC中呈现高表达, 而目前miR-155在OSCC发生的作用与机制尚未明确, 本文拟讨论miR-155与肿瘤的关系及其在OSCC发生发展中可能起到的作用。文献复习结果表明miR-155作为致癌性的小RNA可抑制CDC73、BCL6、P27Kip1等具有抑癌作用的靶基因, 促进OSCC细胞的增殖、迁移和侵袭行为, 抑制细胞凋亡; 还可与生物因素(EB病毒、人乳头瘤病毒)共同作用促进OSCC的发生。

【关键词】 口腔鳞状细胞癌; 癌基因; micro RNA; miR-155; EB病毒; 人乳头瘤病毒; 靶基因; 生物标志物

【中图分类号】 R78; R739.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)12-0809-04 开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 黄丽环, 江颖彤, 欧阳可雄, 等. miR-155在口腔鳞状细胞癌发生中作用及机制研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(12): 809-812.

Research progress on the role and mechanism of miR-155 in the development of oral squamous cell carcinoma HUANG Lihuan, JIANG Yingtong, OUYANG Kexiong, WU Lihong, YANG Xuechao. Affiliated Stomatological Hospital of Guangzhou Medical University · Guangzhou Institute of Oral Diseases · Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510140, China

Corresponding author: WU Lihong, Email: wcanhong@163.com, Tel: 86-20-81340093; YANG Xuechao, Email: xyang.gmu@gmail.com, Tel: 86-20-81340093

【Abstract】 Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common oral cancer. Previous studies have found significantly high miR-155 expression in OSCC. However, the mechanism by which miR-155 plays a role in OSCC oncogenesis is not yet clear. This article reviews the function of the relationship between miR-155 and tumors and the potential role of miR-155 in the development of OSCC. A literature review showed that miR-155, as a small carcinogenic RNA, can inhibit CDC73, BCL6, P27Kip1 and other target genes that play a role in cancer inhibition; promote the proliferation, migration and invasion of OSCC cells; and inhibit apoptosis. miR-155 can also be combined with biological factors (Epstein-Barr virus, human papillomavirus) to promote the development of OSCC.

【Key words】 oral squamous cell carcinoma; oncogene; microRNA; miR-155; epstein-barr virus(EBV); human papillomavirus(HPV); target gene; biomarker

J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(12): 809-812.

【收稿日期】 2018-10-25; **【修回日期】** 2019-06-13

【基金项目】 国家自然科学基金青年基金项目(31801152); 广东省科技计划项目(2017A030303088、2017A050501054); 广州医科大学2017年教育科学规划项目——口腔医学创新实验课程与教学研究(2017035); 荔湾区科技计划项目(201704040)

【作者简介】 黄丽环, 本科生在读, Email: 976245309@qq.com; 江颖彤, 硕士研究生在读, Email: applelovetowns@163.com, 共同第一作者

【通信作者】 吴丽红, 助理研究员, 博士, Email: wcanhong@163.com, Tel: 86-20-81340093; 杨雪超, 主任医师, 博士, Email: xyang.gmu@gmail.com, Tel: 86-20-81340093

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell Carcinoma, OSCC),简称口腔鳞癌,是最常见的口腔恶性肿瘤,占口腔恶性肿瘤的90%^[1]。迄今,OSCC病因和发病机制尚未阐述明确,这给OSCC一级病因预防带来极大困难。miRNA是一类非编码小分子RNA,参与机体多种生理和病理过程,它在炎症、肿瘤发生中起重要作用。miRNA作为癌基因功能的发现为肿瘤病因及发病机制研究提供了新思路,也为肿瘤防治和诊断提供了新策略。miR-155被认为是癌性微小RNA,参与多种肿瘤的发生、发展和转移过程,不仅在淋巴瘤、白血病、乳腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、骨髓瘤中高表达^[2-3],在OSCC中也高表达,miR-155与OSCC的发生、发展、转移等密切相关,在OSCC的防治中有重要意义^[4],但miR-155在OSCC发生中的作用及机制尚未阐述明确。现将miR-155在OSCC发生中作用及机制研究进展综述如下。

1 miR-155与肿瘤

miR-155位于人类染色体21q21的非编码转录本BIC(B cell integration cluster)第3个外显子内,由BIC转录而成,其表达水平受BIC的转录水平和miRNA加工等调控。BIC编码非翻译RNA,过表达BIC可促进细胞异常增殖。miR-155被认为是癌性微小RNA,参与多种肿瘤的发生、发展和转移,如miR-155在淋巴瘤、白血病、乳腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、骨髓瘤等中高表达^[5-8]。miR-155高表达在肿瘤中的作用主要是导致基因组不稳定,并促进恶性细胞增殖^[9]。在肺癌中,miR-155表达明显增高,miR-155中的功能性变体rs767649对肺癌具有一定的促进作用,并且肺癌较短的生存期与miR-155高表达相关,癌变肺组织miR-155高表达的患者预后差、生存率低^[10]。在急性骨髓性白血病中miR-155通过作用于SHIP1/PI3K增强致癌相关的Akt信号传导^[11]。miR-155可能作为原癌基因参与结肠癌的发生,也可能参与结肠癌的增殖和转移,如miR-155可通过下调hMLH1、hMLH2、hMLH6蛋白的表达诱发结肠癌,也可通过降低结肠细胞RNA结合蛋白QKI的表达,增强结肠癌细胞侵袭能力^[12]。在乳腺癌中,过表达miR-155可促进乳腺癌细胞的增殖,而靶向抑制miR-155表达则抑制乳腺癌细胞的增殖、血管生成、迁移、侵袭和促进细胞凋亡^[13]。另外,临床研究报道,血清miR-155可作为乳腺癌诊断、预后和治疗的生物标志物^[6]。由

此推断,miR-155可在不同器官肿瘤的发生过程中起到重要的原癌基因作用。

2 miR-155作为致癌性的小RNA参与人OSCC发生

2.1 miR-155在人OSCC组织标本和OSCC细胞株上表达水平升高

miR-155在多种实体肿瘤中充当癌性微小RNA和分子标志的角色,在头颈部鳞状细胞癌中,癌变组织中miR-155表达水平的升高,预示预后较差以及更低的生存率^[14]。研究表明,miR-155可作为口腔肿瘤诊断的分子标志之一,miR-155在恶变的口腔白斑及原发的OSCC癌组织中高表达^[15]。Bersani等^[16]在OSCC癌症及癌旁组织中对候选miRNA的表达进行验证,检测显示miR-155在OSCC癌症组织中表达高于癌旁组织。有学者比较了正常口腔角化细胞系HOK及OSCC细胞系CAL27中miR-155的表达量,发现CAL27中miR-155的表达量是正常口腔角化细胞系HOK的2.17倍,miR-155水平的升高能增强CAL27的增殖、迁移及侵袭能力。口腔分子病理诊断材料可使用涎液,利用涎液作为检测材料有简便、易得和无创等优点。miR-155联合涎液中可检测到的肿瘤标志物,如巨噬细胞-2结合蛋白(mac-2 binding protein, M2BP)、抑制蛋白(profilin)、基质金属蛋白酶1(matrix metalloproteinase 1, MMP1)、补体调节蛋白59(complement regulatory protein 59, CD59)、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素17(interleukin-17, IL-17),在OSCC早期诊断中起分子标志物作用^[17]。

2.2 miR-155参与OSCC发生的分子机制

miR-155可能存在多种靶基因,既可通过在转录后水平抑制具有抗肿瘤活性的靶基因来促进肿瘤的发生发展,又可以激活一些通路促进癌基因的功能。研究发现抑癌基因细胞分裂周期73(cell division cycle 73, CDC73)是miR-155的靶基因之一,在OSCC中,miR-155能下调CDC73的表达,并通过促进细胞增殖、抑制凋亡逆转CDC73的作用^[17]。BCL6同样是miR-155的靶基因,BCL6通过调节细胞周期素D2(Cyclin D2, CCND2)在细胞生长发育中起作用,CCND2在细胞周期G1期到S期中起作用,CCND2过表达将导致细胞过度增殖,并且能增强OSCC细胞的侵袭能力;当miR-155高表达,CCND2水平升高,BCL6受到抑制,能够促进细胞

细胞增殖、迁移和侵袭^[18]。miR-155通过增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力在OSCC的进展中发挥重要作用。细胞生长取决于细胞周期中各种调节因子之间的平衡,包括细胞周期蛋白对细胞生长的正调控和负调控。P27Kip1是细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂家族的相关基因,在有丝分裂、细胞周期和细胞增殖中发挥负调控作用。miR-155可抑制P27Kip1的表达,延长G1期,促进细胞增殖,抑制Caspase-3活性,抑制Tca8113细胞凋亡^[19]。综上所述,miR-155可抑制CDC73、BCL6、P27Kip1等发挥抑癌作用的基因,促进OSCC细胞的增殖、迁移和侵袭行为,抑制细胞凋亡。

目前关于miR-155作为癌基因致肿瘤发生的机制研究主要是围绕癌症发生的经典信号通路进行,在淋巴瘤、鼻咽癌、头颈部肿瘤中miR-155上调与癌症发生的经典信号通路IL-17/NFκB/p53被激活有关。miRNA具有双重功能,当位于胞浆时可抑制基因表达;当位于细胞核内时,可作为增强子调节器,激活基因的转录。miRNA通过结合和激活靶标增强子促进大量基因的转录^[20]。有学者报道在化学诱导的结肠癌中,miR-155能靶向上调NFκB途径的下游分子——基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinases, MMPs)中的MMP3、MMP10和MMP13^[20-21]。MMPs是肿瘤微循环中血管生成拟态形成的IL-17/NFκB/p53的下游分子,在肿瘤侵袭、浸润、转移中起关键作用。MMP13在基质金属蛋白酶家族的各级联反应中处于核心地位和血管生成拟态的形成中起重要调节作用^[22]。

3 miR-155与生物因素的共同作用致OSCC的发生

EB病毒(epstein-barr virus, EBV)是一种致病的DNA病毒,可终身存活于宿主体内,研究表明,EBV每年可诱发癌症20万例^[23]。EBV感染与淋巴瘤、鼻咽癌、OSCC发生发展密切相关。有研究观察到来自8个不同国家的口腔鳞状细胞癌组织样本中55%存在EBV,高于癌旁正常组织^[24]。EBV编码的潜伏膜蛋白1(latent membrane protein 1, LMP1)是重要的病毒致癌蛋白,EBV感染人B细胞会引起miR-155表达上调,将LMP1基因导入EBV阴性的B细胞也会大幅度上调miR-155表达,LMP1通过激活NFκB途径来上调miR-155表达^[25]。EB病毒可能通过对miR-155的调节参与肿瘤的发生^[26]。

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是一种DNA病毒,是宫颈癌的主要致病因子,同时也

与其他肿瘤的形成相关。国际癌症研究机构证实,HPV,尤其是HPV16,在口咽癌的形成中发挥着作用。目前,HPV(+)的OSCC病例数日益上升,其中HPV16是OSCC中患病率最高的亚型。Bano等^[26]发现HPV(+)的OSCC患者IL-10的表达水平较HPV(-)的OSCC患者高,HPV的E6编码蛋白能刺激IL-10升高,使肿瘤细胞的增殖和迁移能力增强,因此HPV(+)的OSCC患者预后较差,复发率较高。然而,Hui等^[27]发现,HPV(+)的头颈鳞状细胞癌病例的预后情况比HPV(-)的头颈鳞状细胞癌病例更佳,且在HPV16感染的头颈鳞状细胞癌细胞系中,miR-155的表达下调。综上所述,HPV同样会参与调节miR-155,并与OSCC的发生发展密切相关,但其分子机制目前仍未明确,发挥的作用也尚有争议。

4 小结

OSCC是最常见的口腔恶性肿瘤,术后复发和转移导致OSCC患者预后较差。虽然外科技术、放疗以及化疗均取得了一定的进展,但是口腔鳞状细胞癌的5年生存率仅维持在50%左右。miRNA在肿瘤细胞中表达的特异性可作为肿瘤诊断、预后标记物及治疗靶点。miR-155在生命活动中有广泛的调节作用,对于细胞生长发育、增殖、分化有重要意义。miR-155预测的靶基因有900多种可能,但是已经证实的靶基因只有少部分。对于miR-155在OSCC的研究,虽然有所突破,但仍然主要处于理论阶段,miR-155在OSCC的作用机制尚未明确。miR-155的表达水平有望可作为OSCC的诊断标准及预后标记,但有待更深入的研究。

参考文献

- [1] Saluja TS, Ali M, Mishra P, et al. Prognostic value of cancer stem cell markers in potentially malignant disorders of oral mucosa: a meta-analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019; 28(1): 144-153.
- [2] Caivano A, La Rocca F, Simeon V, et al. MicroRNA-155 in serum-derived extracellular vesicles as a potential biomarker for hematologic malignancies—a short report[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(1): 97-103.
- [3] Yadav S, Singh N, Shah PP, et al. MIR155 regulation of ubiquitin1 and ubiquitin2: implications in cellular protection and tumorigenesis[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(4): 321-332.
- [4] Troiano G, Mastrangelo F, Caponio V, et al. Predictive prognostic value of tissue-based microRNA expression in oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Dent Res*,

- 2018, 97(7): 759-766.
- [5] Musilova K, Mraz M. MicroRNAs in B-cell lymphomas: how a complex biology gets more complex[J]. *Leukemia*, 2015, 29(5): 1004-1017.
- [6] Bacci M, Giannoni E, Fearn A, et al. miR-155 drives metabolic reprogramming of ER+ breast cancer cells following long-term estrogen deprivation and predicts clinical response to aromatase inhibitors[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1615-1626.
- [7] Chiu CF, Chang YW, Kuo KT, et al. NF- κ B-driven suppression of FOXO3a contributes to EGFR mutation-independent gefitinib resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(18): e2526-e2535.
- [8] Forzati F, De Martino M, Esposito FA, et al. miR-155 is positively regulated by CBX7 in mouse embryonic fibroblasts and colon carcinomas, and targets the KRAS oncogene[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 170.
- [9] Liu Q, Wang D, Yuan M, et al. Capturing intracellular oncogenic microRNAs with self-assembled DNA nanostructures for microRNA-based cancer therapy[J]. *Chem Sci*, 2018, 9(38): 7562-7568.
- [10] Ji JS, Xu M, Tu JF, et al. MiR-155 and its functional variant rs767649 contribute to the susceptibility and survival of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 60303-60309.
- [11] Liu Y, Cheng ZH, Pang YF, et al. Role of microRNAs, circRNAs and long noncoding RNAs in acute myeloid leukemia[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 51.
- [12] Bakirtzi K, Hatzia Apostolou M, Karagiannides I, et al. Neurotensin signaling activates microRNAs-21 and -155 and Akt, promotes tumor growth in mice, and is increased in human colon tumors[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): U311-1749.
- [13] Gao S, Wang YC, Wang M, et al. MicroRNA-155, induced by FOXP3 through transcriptional repression of BRCA1, is associated with tumor initiation in human breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(25): 41451-41464.
- [14] Jamali Z, Aminabadi NA, Attaran RA, et al. MicroRNAs as prognostic molecular signatures in human head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(4): 321-331.
- [15] Chen H, Liu XZ, Jin ZN, et al. A three miRNAs signature for predicting the transformation of oral leukoplakia to oral squamous cell carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(8): 1403-1413.
- [16] Bersani C, Mints M, Tertipis N, et al. MicroRNA-155, -185 and -193b as biomarkers in human papillomavirus positive and negative tonsillar and base of tongue squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2018, 82: 8-16.
- [17] Rather MI, Nagashri MN, Swamy SS, et al. Oncogenic MicroRNA-155 down-regulates tumor suppressor CDC73 and promotes oral squamous cell carcinoma cell proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(1): 608-618.
- [18] Zeng Q, Tao XA, Huang F, et al. Overexpression of miR-155 promotes the proliferation and invasion of oral squamous carcinoma cells by regulating BCL6/cyclin D2[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(5): 1274-1280.
- [19] Fu S, Chen HH, Cheng P, et al. MiR-155 regulates oral squamous cell carcinoma Tca8113 cell proliferation, cycle, and apoptosis via regulating p27Kip1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(5): 937-944.
- [20] Ai FY, Zhang XE, Li XY, et al. Up-regulation of matrix metalloproteinases in a mouse model of chemically induced colitis-associated cancer: the role of microRNAs[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 5412-5425.
- [21] Li Y, Sun B, Zhao X, et al. MMP-2 and MMP-13 affect vasculogenic mimicry formation in large cell lung cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3741-3751.
- [22] Wu X, Liu P, Zhang H, et al. Wogonin as a targeted therapeutic agent for EBV (+) lymphoma cells involved in LMP1/NF- κ B/miR-155/PU.1 pathway[J]. *Bmc Cancer*, 2017, 17(1): 147.
- [23] Guidry JT, Myers JE, Bienkowska-Haba M, et al. Inhibition of Epstein-Barr virus replication in human Papillomavirus-Immortalized keratinocytes[J]. *J Virol*, 2019, 93(2). DOI: 10.1128/JVI.01216-18.
- [24] Shin DY, Kim A, Kang HJ, et al. Histone deacetylase inhibitor romidepsin induces efficient tumor cell lysis via selective down-regulation of LMP1 and c-myc expression in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Cancer Lett*, 2015, 364(2): 89-97.
- [25] Lu D, Nakagawa R, Lazzaro S, et al. The miR-155-PU.1 axis acts on Pax5 to enable efficient terminal B cell differentiation[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(11): 2183-2198.
- [26] Bano N, Yadav M, Das BC. Differential inhibitory effects of curcumin between HPV +ve and HPV -ve oral cancer stem cells[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 412.
- [27] Hui AB, Lin A, Xu W, et al. Potentially prognostic miRNAs in HPV-associated oropharyngeal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8): 2154-2162.

(编辑 罗燕鸿, 曾曙光)



官网



公众号